



Devenir à long terme des patients traités pour un lymphome de Hodgkin stades I et II sous-diaphragmatiques, entre 1985 et 1995 à Nancy

Marie-Virginie Moreau

► To cite this version:

Marie-Virginie Moreau. Devenir à long terme des patients traités pour un lymphome de Hodgkin stades I et II sous-diaphragmatiques, entre 1985 et 1995 à Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2008. hal-01734046

HAL Id: hal-01734046

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734046>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Marie-Virginie MOREAU

Le 30 Mai 2008

DEVENIR A LONG TERME DES PATIENTS TRAITES POUR UN LYMPHOME DE HODGKIN STADES I ET II SUS-DIAPHRAGMATIQUES ENTRE 1985 ET 1995 A NANCY

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur D. Peiffert	Président
Monsieur le Professeur P. Lederlin	Juge
Monsieur le Professeur P. Feugier	Juge
Madame le Docteur C. Charra-Brunaud	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRNOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL

Raoul SENAULT - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN

Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH –

Michel PIERSON

Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel

LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard

VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE –

Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire

LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU -

Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-

Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre

DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETAYE épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,**

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

5^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur D. PEIFFERT

Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous avons bénéficié au cours de notre internat de votre expérience et de votre enseignement clair et précis.

Nous apprécions grandement l'étendue de votre savoir, votre jugement critique et vos capacités d'adaptation en toute circonstance.

Nous vous remercions de votre disponibilité, de vos conseils avisés et de vos réponses claires à chacune de nos questions au cours de notre internat.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la gratitude et de l'admiration que nous vous portons.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur P. LEDERLIN

Professeur de Médecine Interne

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger cette thèse.

Nous avons eu la chance au cours de notre internat de bénéficier de l'étendue de vos connaissances.

Nous vous sommes particulièrement reconnaissants pour votre enseignement de l'hématologie et vos multiples anecdotes quotidiennes.

Nous vous témoignons une grande admiration pour votre sens clinique.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur P. FEUGIER

Professeur d'Hématologie; Transfusion: option hématologique (type mixte : clinique)

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons grandement apprécié de travailler à vos côtés pendant notre internat.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences professionnelles, vos qualités humaines mais aussi votre sens de l'humour et votre « piquant » au quotidien.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge,

Madame le Docteur C. CHARRA-BRUNAUD

Docteur en Cancérologie-Radiothérapie

Nous vous remercions très vivement de nous avoir encadrés et d'accepter de juger ce travail.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences professionnelles et vos qualités humaines.

Nous vous remercions plus particulièrement pour votre enseignement de la gynécologie et de l'hématologie.

Nous admirons votre rigueur et votre travail au quotidien, mais aussi votre disponibilité et votre sens de l'humour.

Nous sommes heureux de pouvoir continuer à travailler à vos côtés.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance qu'il nous permet de vous témoigner.

A tous ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat.

A monsieur le Docteur S. Bologna,

Je te remercie pour toute l'aide que tu m'as donnée dans ce travail. Ta double étiquette de cancérologue et hématologue, ainsi que tes traits de caractère « à l'italienne », m'ont apporté beaucoup au cours de mon internat. J'ai grandement apprécié de travailler à tes côtés et espère que cela perdura.

A monsieur le docteur C. Marchal,

Je vous remercie pour l'ensemble de vos connaissances, votre confiance, et votre grande disponibilité lors de mon internat insulaire. Votre perpétuel optimisme et votre bonne humeur font chaud au cœur.

A mesdames les docteurs A. Mege, V. Beckendorf, V. Bernier, S. Hoffstetter,

A messieurs les docteurs P. Graff, M. Levitchi,

Je vous remercie pour votre enseignement de la radiothérapie à tour de rôle, chacun dans sa partie avec ses multiples connaissances, et chacun à sa manière.

A madame le docteur Laetitia et monsieur le docteur Cédrik,

Je vous remercie tous les deux pour votre aide à la gestion « des choses que je ne sais pas gérer »! J'ai apprécié de travailler avec vous ! Plus que des « chefs », vous êtes maintenant des amis! Mais pour autant, je ne reprendrai pas votre consultation du vendredi après-midi !

A madame le docteur A. Dietemann,

A messieurs les docteurs S. Ruck et R. Diab,

Nous vous remercions d'avoir désacralisé l'oncologie médicale en 6 mois.

A mesdames les physiciennes I. Bucheit, C. Metayer, S. Huger, S. Warren,

A messieurs les physiciens Y. Metayer, V. Marchesi, A. Noel, P. Aletti,

Je vous remercie pour votre bonne humeur générale, pour vos cours de physique autour d'un plateau repas et pour votre compréhension devant nos incompréhensions !

A l'ensemble des manipulateurs du service de radiothérapie pour leur bonne humeur, leurs coups de colère et leurs gâteaux d' « événements » !

A tous mes co-internes, en particulier mon « poney » Guillaume V., mon « boulet N° 1 » Hélène T., mon « inter-CHU préférée » Laurie M., mon « petit » Ronan T., « Gigi » B., ma « voisine toujours de bonne humeur » Anne-Sophie D., ma « collègue de thèse » Ouarda K. et tous les autres qui doivent ou ont du supporter mes blagues douteuses au café du matin : Céline G., Fabien B., Nicolas B., Sophie R., Nawal B., Mohamed Y., Axelle B., Paul S., Axel L. et les autres,

Pour tous les bons moments passés ensemble sur les bancs de l'école de la radiothérapie !

A mesdames les docteurs C. Lorinet, MP. Filipetto, N. Saïdi,

A messieurs les docteurs P. Escarmant, B. Valenza,

Pour m'avoir fait confiance dans votre chaleureux service antillais; j'y serais bien restée encore quelques mois !

A toute l'équipe infirmière et aide-soignante des services du 1^{er} droit et de curiethérapie, qui doivent supporter les changements d'internes et nos incapacités de débutants !

A l'équipe dynamique et « ragoteuse » des secrétaires de radiothérapie, merci pour tous ces petits services rendus qui nous facilitent la vie au quotidien !

Aux médecins du service d'endocrinologie (CHU) et de médecine interne A (CH Epinal) pour avoir assisté mes débuts, et pour votre enseignement.

A messieurs et mesdames les docteurs du Centre Alexis Vautrin des services de chirurgie, d'oncologie médicale et de soins palliatifs pour leur collaboration quotidienne.

A messieurs les épidémiologistes E. Desandes et C. Baumann pour l'apport de leur expertise statistique dans ce travail.

A Antoine, mon petit cœur, mon « deux neurones qui s'entrechoquent », pour ton soutien, pour ta patience face à mon mauvais caractère, pour notre complicité et pour cette facilité que tu as de vivre la vie si tranquillement !

Qui aurait cru que quelqu'un parviendrait à retenir la grenobloise en Lorraine ? Pas moi. C'est chose faite, par un ch'ti « flamand » de surcroît !

Merci d'être toi. A nos projets très proches et futurs...

A mes parents, d'abord pour vous prouver que je ne prenais pas forcément la mauvaise voie en faisant médecine (clin d'oeil!); puis pour vous remercier d'être toujours là l'un comme l'autre, ensemble, dans les moments de joie, comme de tristesse. C'est grâce à vous deux et à votre esprit de famille si j'en suis là.

A Maman, à notre complicité et nos relations étroites, à tes conseils permanents, à ton coup de pinceau salvateur et à toutes tes idées originales, à ton mauvais caractère dont j'ai hérité, entrecoupé de ton humour « clownesque », merci d'être toujours là.

A Papa, à ta quiétude, à tes conseils avisés, à ta patience, à ton aide pour tout ce que je n'ai jamais su gérer, aux surnoms de « grandes sauterelles ou grenouilles », merci d'être toujours là.

A Maloune, je suis fière que tu puisses assister aujourd'hui à ce travail; pour tous ces moments passés à mes cotés pendant mon enfance puis mon adolescence; pour tous ces bons soins (« un steack bi-hebdomadaire, hâché chez le boucher, et un jus d'orange frais pressé! ») que tu n'hésitais pas à me donner pour soulager au mieux mes premières années de médecine; pour toutes les chandelles allumées chaque veille d'examens; si je suis arrivée au bout de ce parcours, c'est aussi grâce à toi.

A papi Quinet, une grosse pensée pour toi, je sais que tu aurais aimé être là pour ma thèse et que tu aurais été fier.

A mon frère Pierre, deux ans d'écart mais des caractères trop différents ont fait que les années ont été longues avant de se comprendre ! Ton caractère impulsif et hyperactif ne gêne en rien ta générosité ! Je suis heureuse que tu aies pu venir aujourd'hui (même sans ta voiture !), avec Claire que j'apprécie beaucoup. Je te souhaite plein de bonheur, en particulier avec le premier « mini moi »...

A ma sœur Justine, pour ce que tu es: une originale, révoltée, poussant des coups de colère mémorables, mais en fait si serviable, généreuse et rigolote. Je te souhaite de réussir ton concours, mais surtout de pouvoir travailler avec les enfants comme tu l'as toujours voulu. Tu mérites d'être heureuse. Et merci d'être montée !

A mon frère Alexis, qui restera mon « bébé », même à contre cœur, avec des baskets tendance, un portable et deux têtes de plus que moi ! Merci pour ton aide dans notre maison, même en bougonnant...

A Evelyne et Papi Claude, la bonne humeur de chacun me manque...

A Chantal et Rémi Claeys, à Hélène et Thomas, pour m'avoir acceptée en tant que « pièce rapportée » dans votre famille du Nord !

A ma crapulette, m'empêchant de rédiger cette thèse en s'étendant de tout son long sur le clavier...a ses ronronnements rassurants !

A Steph pour notre amitié qui traverse les années, les kilomètres et les crises. Merci pour tous nos rires et nos larmes, pour tes pieds, pour mes biscuits salés ! Pour le collège et les camps scouts, pour Varcès et Claix, pour Noirmoutiers et St Tropez ! Pour nos 30 ans ! Pour tous ces points communs (pas forcément les meilleurs) ! Merci de ta présence aux moments importants de ma vie.

A Rens (et tous nos points communs !), Vincent, Delph, Céline et Flav pour être là depuis tant d'années à supporter mes humeurs,

A Pierre, Seb et Nath, Julien et Marie, pour votre amitié tout aussi ancienne. Encore félicitations pour les deux beaux bébés qui viennent agrandir notre groupe du « collège Pompidou ».

A Céline G., Britt, Yoy et Angélique, Yoyo, Antoine et Maité, Géraldine, Thomas C.,
Pour tous ces bons moments sur les bancs du lycée et de la fac grenobloise, malgré l'éloignement.

A la dream-team de Thionville : à « tête de citron » Guillaume, à Clarinette «ma survoltée préférée», « au tube » Cyrilou, à mon « DJ Chico favori », à « la coquine » Elise, aux MHM et leur petite puce, à la famille « Perette' touch », à Stef « l'hyperactive zen », à Olivier et Cécile,

A tous ces souvenirs et soirées pittoresques thionvillois, aux boissons verdâtres que nous avons partagées! A tous ces grands moments que nous passons chaque fois ensemble depuis!

A Virginie et Math, Peggy et Hugues, Béren et Edouard, Dorothée, Sophie, Pierre-Alexandre et Quiterie, Remy T., Julien et Fanny, Thierry H., pour m'avoir acceptée en tant que pièce rapportée.

A Alex (en souvenir de notre désarroi spinalien) et Anne-Sophie, à Thomas B. (pour la pension de Crapule !).

Un spécial clin d'œil à Béren et Peggy, qui nous ont lâchement abandonnés en Lorraine pour rejoindre leur moitié !

A Rémi C., Abdellah, Adel et Anthony pour m'avoir accompagnée jusqu'en ces contrées lorraines, où nous sommes venus à reculons sous les grêlons !

A Mimi, Céline L., Benoit C., Oliv R., Marie et Olivier F. pour ces 6 mois passés au chaud en votre bonne compagnie, sur ou sous les eaux turquoises!

A Romain et Agathe, Seb, Alex et Chloé, Charles et Isabelle, François et Laurence, Ben et Stephanie pour m'avoir adoptée dans votre groupe de carnavaliers dunkerquois...bienvenue chez les « ch'tis » !

A toute ma famille,

A tous mes amis,

Je dédis cette thèse.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver et de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons, et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

LISTE DES ABBREVIATIONS

ABVD : adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine
AVC : accident vasculaire cérébral
BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone
CAV : Centre Alexis Vautrin
CCI : carcinome canalaire infiltrant
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CLI : carcinome lobulaire infiltrant
CPT : capacité pulmonaire totale
CT : chimiothérapie
CTV : clinical target volume: volume-cible anatomoclinique
CV : capacité vitale
Dexa-BEAM : dexaméthasone, carmustine, melphalan, étoposide, cytarabine
DHAP : dexaméthasone, cytarabine, cisplatine
DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone
EBVP : épirubicine, bléomycine, vinblastine, prednisone
EFR: explorations fonctionnelles respiratoires
EFRT: extended-field radiotherapy: irradiation lymphoïde sub-totale
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancers
FEVG: fraction d'éjection ventriculaire gauche
GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
GHSG: German Hodgkin Study Group
GTV: gross target volume: volume tumoral macroscopique
Gy: gray
HDV: histogramme dose-volume
ICRU: international commission on radiation unit
IFRT: involved-field radiotherapy: radiothérapie des territoires initialement envahis
IL : interleukine
IRM : imagerie par résonance magnétique
LH : lymphome de Hodgkin
MINE : mesna, ifosfamide, mitoxantrone, étoposide
MOPP: methylchloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone

MOPP/ABV: chlorméthine, vincristine, procarbazine, prednisone, adramycine, bléomycine, vinblastine

OAR : organe à risque

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PET-TDM ou Morpho-TEP: tomодensitométrie par émission de positons

PTI : purpura thrombopénique idiopathique

PTV : planning target volume: volume-cible prévisionnel

RR : risque relatif

RA : excès de nombre de cancers observés par an pour 10000 patients

RT-CT : radio-chimiothérapie

RT: radiothérapie externe

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

TDM: tomодensitométrie: scanner

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone: protiréline

TSH: Thyroid Stimulating Hormone: thyroestimuline

T4l : hormone thyroïdienne T4 libre

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION	26
II- GENERALITES	28
2-1 Epidémiologie	28
2-1-1 Incidence et mortalité.....	28
2-1-2 Facteurs de risque	28
2-2 Diagnostic.....	29
2-2-1 Clinique.....	29
2-2-2 Examens complémentaires.....	29
2-2-2-1 Bilan d'extension	30
2-2-2-2 Bilan pré-thérapeutique	31
2-2-2-3 Morpho-TEP.....	31
2-3 Stade et type de la maladie	32
2-3-1 Histologie	32
2-3-2 Classification modifiée de Cotswolds.....	33
2-4 Principes et indications thérapeutiques selon le stade.....	35
2-4-1 Groupes pronostiques.....	35
2-4-2 Facteurs pronostiques.....	38
2-5 Traitement en pratique	38
2-5-1 Chimiothérapie.....	39
2-5-1 -1 Présentation des protocoles de chimiothérapie.....	39
2-5-1 -2 Toxicité des protocoles de chimiothérapie	41
2-5-2 Radiothérapie	44
2-5-2-1 Radiosensibilité	44
2-5-2-2 Qu'est ce qu'une irradiation en mantelet ?.....	44
2-5-2-3 Modalités actuelles d'une irradiation en mantelet	46
2-5-3 Greffes de moelle	47
2-6 Evaluation de la réponse	47
2-7 Surveillance après traitement	48
2-8 Traitement des rechutes.....	48

III- MATERIELS ET METHODES	50
3-1 Patients	50
3-1-1 Critères d'inclusion	50
3-1-2 Sexe	50
3-1-3 Age	51
3-1-4 Antécédents	51
3-1-5 Essais thérapeutiques	52
3-2 Type de lymphome de Hodgkin	52
3-2-1 Histologie	52
3-2-2 Stade initial	53
3-2-3 Localisation initiale	53
3-3 Traitement	54
3-3-1 Modalités du traitement reçu	54
3-3-2 Radiothérapie	55
3-3-3 Chimiothérapie	58
IV- ANALYSE STATISTIQUE DE LA SURVIE	60
4-1 Résultats	61
4-1-1 Mortalité	61
4-1-2 Survies	62
4-1-2-1 Survie globale	62
4-1-2-2 Survie spécifique	63
4-1-2-3 Survie sans récidence	64
4-2 Discussion	64
4-2-1 Mortalité	64
4-2-2 Survies	66
V- ANALYSE STATISTIQUE DES TOXICITES	69
5-1 Toxicité hématologique	70
5-1-1 Descriptif des évènements hématologiques	70
5-1-2 Résultats	70
5-1-3 Facteurs de risque dans la population générale	72
5-1-4 Toxicité hématologique tardive et radiothérapie	73
5-1-5 Toxicité hématologique tardive et chimiothérapie	73

5-1-6 Discussion	74
5-2 Tumeurs solides secondaires	75
5-2-1 Descriptif des tumeurs solides secondaires.....	75
5-2-2 Résultats	75
5-2-3 Facteurs de risque dans la population générale.....	78
5-2-4 Tumeurs solides secondaires et radiothérapie.....	78
5-2-4-1 Cancer mammaire secondaire.....	82
5-2-4-2 Cancer broncho-pulmonaire secondaire	84
5-2-4-3 Sarcome radio-induit	85
5-2-4-4 Tumeur thyroïdienne radio-induite.....	86
5-2-5 Tumeurs solides secondaires et chimiothérapie.....	87
5-2-6 Discussion	87
5-3 Toxicité cardiovasculaire	88
5-3-1 Descriptif des événements cardiovasculaires.....	88
5-3-2 Résultats	89
5-3-3 Facteurs de risque cardiovasculaire	91
5-3-4 Toxicité cardiovasculaire et radiothérapie médiastinale.....	92
5-3-5 Toxicité cardiovasculaire et chimiothérapie	95
5-3-6 Discussion	97
5-4 Dysthyroïdies	99
5-4-1 Descriptif des anomalies thyroïdiennes	99
5-4-2 Résultats	99
5-4-3 Facteurs de risque dans la population générale.....	100
5-4-4 Dysthyroïdie et radiothérapie.....	100
5-4-5 Dysthyroïdie et chimiothérapie.....	101
5-4-6 Discussion	102
5-5 Toxicité broncho-pulmonaire	105
5-5-1 Descriptif des événements broncho-pulmonaires	105
5-5-2 Résultats	105
5-5-3 Facteurs de risque dans la population générale.....	106
5-5-4 Toxicité broncho-pulmonaire tardive et radiothérapie	107
5-5-4-1 Pneumothorax	108
5-5-4-2 Pneumopathie radique	108
5-5-5 Toxicité broncho-pulmonaire tardive et chimiothérapie.....	109

5-5-6 Discussion	111
5-6 Toxicité cutanéomuqueuse.....	112
5-6-1 Descriptif des évènements cutanéomuqueux.....	112
5-6-2 Résultats	113
5-6-3 Facteurs de risque dans la population générale.....	114
5-6-4 Toxicité cutanéomuqueuse et radiothérapie	114
5-6-5 Toxicité cutanéomuqueuse et chimiothérapie	117
5-6-6 Discussion	118
5-7 Autres toxicités.....	118
5-7-1 Zona	119
5-7-2 Syndrome de Lhermitte.....	119
5-7-3 Neurotoxicité.....	120
5-7-4 Autres complications moins fréquentes	121
 VI- CONCLUSION	 126
 VII- BIBLIOGRAPHIE.....	 127
 VIII- ANNEXES	 135

I- INTRODUCTION

Le lymphome de Hodgkin est un des cancers les plus curables nécessitant une adaptation du traitement aux facteurs pronostiques pour guérir le plus grand nombre de patients possible, tout en évitant les complications à long terme engendrées par ces traitements.

Nous avons souhaité évaluer nos pratiques à Nancy en hématologie et oncologie radiothérapique en ce qui concerne les lymphomes de Hodgkin stades I et II sus-diaphragmatiques, traités entre 1985 et 1995.

Nous avons pour cela relevé dans une étude prospective l'ensemble des événements observés au cours du suivi de 200 patients sur 10 ans après leur traitement.

Nous avons rapporté les événements néoplasiques, qu'il s'agisse de tumeurs solides (en particulier du sein, du poumon ou de sarcomes), ou d'hémopathies malignes (en particulier de leucémies), ainsi que les événements cardio-vasculaires. Les événements thyroïdiens, broncho-pulmonaires, cutanéomuqueux et enfin les autres pathologies pouvant éventuellement être rapportées au traitement reçu pour le lymphome de Hodgkin ont également été observés.

Nous avons étudié l'influence du traitement reçu (radiothérapie seule, ou radiothérapie associée à chimiothérapie) sur l'apparition d'un événement, pour essayer d'identifier les événements relatifs à une toxicité vraie du traitement.

Nous avons comparé nos résultats en termes d'efficacité ou de morbidité avec ceux publiés par les autres équipes.

Les objectifs de la thèse étaient donc :

-Objectif principal :

Evaluer à long terme chez les survivants (10 ans de recul) les complications de l'association radiothérapie (RT) et chimiothérapie (CT) ou de la radiothérapie seule des patients traités à Nancy (Centre Hospitalo-Universitaire et Centre Alexis Vautrin) de 1985 à 1995 pour un lymphome de Hodgkin de stade I ou II sus-diaphragmatique.

-Objectifs secondaires :

-Vérifier que nos résultats corroboraient ceux de la littérature en termes de survie globale, survie sans récurrence, survie spécifique, morbidité cardiovasculaire, cancers secondaires,

toxicité broncho-pulmonaire, toxicité thyroïdienne, toxicité cutanéomuqueuse et autres complications.

- Individualiser les complications en fonction du traitement proposé.

- Objectiver une dose seuil de radiothérapie au-delà de laquelle nous observons des événements, pour chaque champ d'irradiation.

- Rechercher des modifications de la fréquence ou du type de complications en fonction des protocoles de chimiothérapie utilisés.

Une étude similaire a été conduite dans les services d'hématologie de Nancy et de Strasbourg entre 1976 et 1990, mais elle ne comprenait que 55 patients [28].

Notre étude est donc la première à relever sur Nancy l'ensemble des événements tardifs sur la période de 1985 à 1995, avec un recul d'au moins 10 ans.

II- GENERALITES

La « maladie de Hodgkin », appelée « lymphome de Hodgkin » (LH) depuis 2001 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a été décrite pour la 1^{ère} fois en 1832. Les aspects des cellules de Reed-Sternberg ont été décrits dans les années 2000. La radiothérapie a été utilisée dès les années 1940 et les associations de chimiothérapie dans les maladies de Hodgkin avancées ont débuté dans les années 1960.

Avec une amélioration continue de la survie, et des suivis prolongés, nous avons pu observer la toxicité des traitements, et en particulier de la radiothérapie, qu'il faut donc prendre en considération dans le choix des thérapeutiques, ceci d'autant que les patients sont souvent jeunes lors du diagnostic initial.

2-1 Epidémiologie

2-1-1 Incidence et mortalité

L'incidence du LH est dans l'union européenne de 2.2 nouveaux cas/ 100000 habitants/ an, soit 2, 4 chez l'homme et 1.7 chez la femme. Il existe un pic de prévalence lors de la 3^{ème} décennie chez la femme alors que la prévalence chez l'homme reste constante.

La répartition entre les sexes varie donc selon l'âge :

-< 20 ans et > 40 ans, le rapport Homme / Femme est de 2/1.

-de 20 à 40 ans : le sex ratio est de 1.

Cette maladie représente 0.24% de la mortalité par cancer en France; la mortalité est 0.7/ 100000/ an en Union Européenne.

Le LH est un des cancers ayant le meilleur pronostic. La survie globale à 5 ans tous stades confondus augmente : 69.9% en 1975, 77.4% en 1985, 80% en 2000.

La probabilité de survie sans rechute est de 80% à 10 ans.

La survie spécifique à 5 ans est 85% entre 1989 et 1991, 79% entre 1992 et 1994, et 80% entre 1995 et 1997.

2-1-2 Facteurs de risque

La cause du LH reste inconnue. Nous notons quelques cas familiaux évoquant l'existence d'un facteur génétique favorisant le LH. Il existerait une liaison avec certains groupes HLA. Nous relevons aussi le statut socio-économique (même classe sociale, même risque d'exposition virale) et l'infection virale à Epstein Barr Virus (EBV) comme facteurs de risque environnementaux de l'apparition d'un LH chez le sujet jeune [14]. Cette infection à

EBV constituerait une étape de la transformation maligne : dans 20 à 50% des cas, on retrouve l'intégration du génome de l'EBV dans la cellule de Reed-Sternberg, qui est un événement précoce de l'oncogenèse. Le taux de détection de l'EBV est différent selon le type histologique (présent dans 50 à 75% des types « cellulaires mixtes »; absent des formes « à prédominance lymphocytaire »). Mais le mécanisme d'action du virus EBV n'est encore pas clairement élucidé.

Par ailleurs, le jeune âge des patients et la présence d'une pathologie immuno-déficiente (ex: Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)) semblent être des facteurs de risque de survenue de cette hémopathie.

2-2 Diagnostic

2-2-1 Clinique

Le LH se révèle :

- par une adénopathie périphérique indolore dans 80% des cas
- par des adénopathies médiastinales dans 10% des cas, soit asymptomatiques avec découverte fortuite lors d'une radiographie thoracique standard, soit symptomatiques avec des signes de compression médiastinale (douleur, dyspnée, toux, syndrome cave).
- par des signes généraux (10% des cas) : amaigrissement, sueurs nocturnes, fièvre, douleur à l'ingestion d'alcool ou encore prurit.

Après interrogatoire et examen clinique complets, le diagnostic ne peut être certain qu'avec l'analyse histologique, le plus souvent par biopsie d'un ganglion. Un prélèvement chirurgical de bonne qualité, habituellement la biopsie exérèse d'une adénopathie, est nécessaire pour permettre un diagnostic optimal. Le diagnostic repose sur les données histopathologiques (avec étude immuno-histo-chimique) à partir de tissus fixés et inclus en paraffine.

2-2-2 Examens complémentaires

Il est nécessaire d'effectuer des investigations paracliniques pour, d'une part, attribuer un stade à la maladie et ainsi décider de la conduite à tenir qui varie en fonction de celui-ci, et d'autre part rechercher des anomalies cliniques et infra-cliniques qui pourraient contre-indiquer la réalisation de l'un des traitements proposés.

Des bilans d'extension et pré-thérapeutiques sont nécessaires.

2-2-2-1 Bilan d'extension

Il comprend :

-un bilan **biologique**:

*vitesse de sédimentation (VS) : facteur pronostique pour les formes localisées sus-diaphragmatiques

*protéine C réactive (CRP), taux sérique de lactates déshydrogénases (LDH), albuminémie : facteurs pronostiques des formes disséminées

* β 2-microglobuline

-un bilan **d'imagerie** :

*scanner (TDM) cervico-thoraco-abdomino-pelvien, si possible avec injection de produit de contraste iodé.

*radiographie thoracique (mesure du rapport médiastino-thoracique) (*figure 1*) .

*échographie et imagerie par résonance magnétique (IRM), cette dernière en particulier lors d'atteinte osseuse.

*tomographie par émission de positons au 18-fluoro-déoxy-glucose (morpho-TEP). La pratique de cet examen n'existait absolument pas lors des diagnostics de LH entre 1985 et 1995, mais prend actuellement une place considérable dans le bilan d'extension du LH.

-une **biopsie ostéo-médullaire** avec myélogramme (recherche d'un envahissement lymphomateux): dans les formes localisées sus-diaphragmatiques sans signes généraux, la biopsie médullaire n'est envahie que de façon exceptionnelle et sa réalisation n'est alors pas obligatoire.

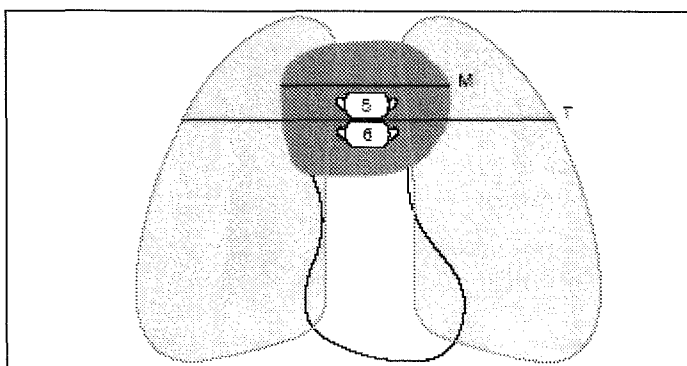


Figure 1: Définition du rapport M/T. Thorax face debout [39].

2-2-2-2 Bilan pré-thérapeutique

Il comprend :

- la mise en place d'un site implantable pour faciliter la diffusion intraveineuse de la chimiothérapie
- un bilan biologique avec hémogramme, crase, fonction rénale et fonction hépatique, sérologies VIH, hépatites B et C, et dosage hormonal de T4l et de TSH
- une consultation cardiologique avec ECG et mesure de la fonction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par méthode isotopique ou échographie cardiaque
- des explorations fonctionnelles respiratoires avec mesure de la VEMS, VEMS/CV, CPT et DLCO
- une consultation dentaire avec remise en état bucco-dentaire et si besoin confection de gouttières fluorées
- une cryoconservation de sperme précédée d'un spermogramme chez l'homme
- l'instauration d'une contraception permanente le long du traitement chez la femme
- le Morpho-TEP n'est pas réalisé de façon systématique dans le bilan pré-thérapeutique.

2-2-2-3 Morpho-TEP

Cet examen est utilisé d'une part dans le bilan initial d'**extension** comme vu ci-dessus, d'autre part pour l'évaluation de la **réponse** en fin de traitement, et enfin pour le diagnostic précoce des **rechutes**. Il permet en outre la délimitation des zones métaboliques pour les centrages de radiothérapie.

Son utilisation est encore en cours d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques prospectifs (exemple : EORTC H10) [59], mais sa réalisation est doré et déjà incontournable.

Guay *et al.* concluaient que le morpho-TEP [43]:

- intervenait dans la **thérapeutique** : il oriente les indications de radiothérapie après chimiothérapie, en précisant la signification des masses résiduelles, en particulier dans les formes initiales disséminées. Afin de détecter une éventuelle maladie résiduelle, le morpho-TEP est meilleur que le scanner seul.
- renseignait sur le **pronostic**, en étant un très bon marqueur prédictif : en effet, sa positivité après chimiothérapie est fortement prédictive d'une rechute, alors que sa négativité semble en faveur d'un bon pronostic.

2-3 Stade et type de la maladie

2-3-1 Histologie

On distinguait 4 sous-types histologiques dès 1966 (classification de Lukes-Rye) [39] :

-type **I** (5%): forme à **prédominance lymphocytaire**. Il existait dans la classification de Lukes-Rye un distinguo entre la forme nodulaire (ou paragranulome nodulaire de Poppema) qui se rapprochait du lymphome B de bas grade, et la forme diffuse. Ce type I touche préférentiellement les hommes (70%) et l'infection par EBV n'y est pas retrouvée.

-type **II** (70%): forme classique **scléro-nodulaire**. C'est la forme la plus fréquente dans les pays industrialisés, que l'on rapporte le plus souvent chez l'adolescent ou le jeune adulte, et la femme. Ce type II se retrouve préférentiellement au niveau des ganglions médiastinaux et cervicaux et l'infection par EBV y est moins fréquente que dans les autres types (10 à 40%).

-type **III** (20 à 25%): forme classique à **cellularité mixte**. C'est la forme retrouvée le plus souvent chez le sujet âgé, en rapport avec des maladies plus graves (disséminées, avec signes généraux). L'infection par EBV y est la plus fréquente (60%).

-type **IV** (rare, < 5%): forme classique avec **déplétion lymphocytaire**. C'est une forme qui atteint préférentiellement le sujet âgé, en rapport avec un pronostic défavorable et l'infection par EBV n'y est pas retrouvée.

Cette classification de Lukes-Rye a été utilisée dans notre recueil.

La classification de l'OMS, que l'on utilise actuellement, a revu cette classification de 1966 et distingue :

-d'une part le LH **classique** subdivisé en quatre sous-types histologiques scléro-nodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire.

-d'autre part le LH à **prédominance lymphocytaire** nodulaire ou paragranulome nodulaire, qui s'apparente à un lymphome malin non hodgkinien B.

La présence de cellules de Reed-Sternberg est caractéristique. C'est une cellule maligne spécifique de la maladie de Hodgkin et son origine est lymphoïde (grande cellule, provenant du centre germinatif). Appelée « de Hodgkin » quand elle est à noyau unique non segmenté ou « de Reed-Sternberg » quand elle est multi-nucléée, elle se développerait aux dépens d'une cellule lymphoïde de la lignée B, et produirait des cytokines mises en relation avec l'infiltrat inflammatoire qui entoure les cellules malignes. On ne décèle habituellement

pas de réarrangement des gènes des immunoglobulines, ni du récepteur du lymphocyte T. Sa forme « lacunaire » est typique de la forme scléro-nodulaire.

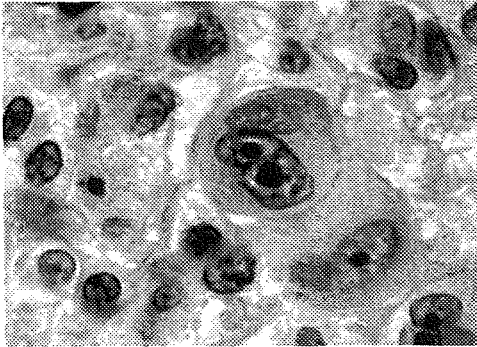


Figure 2: Cellule de Reed-Sternberg.

Au sein d'un ganglion, nous ne retrouvons que très peu de cellules malignes (0.1 à 10%, sachant que dans les formes à déplétion lymphocytaire et certaines formes scléro-nodulaires, il y a plus de cellules tumorales), et surtout des cellules réactionnelles (polynucléaires neutrophiles (PNN) et éosinophiles (PNE), plasmocytes, lymphocytes, histiocytes ou fibroblastes) qui sont intimement liées aux cellules malignes.

Par ailleurs, l'étude immuno-histo-chimique avec utilisation de l'immuno-marquage est nécessaire pour les diagnostics différentiels, en particulier celui de lymphome anaplasique à grandes cellules ou de paragranulome nodulaire. Elle doit comporter la recherche des anticorps pan-B, pan-T, EMA, CD15, CD30, CD45, CD20.

2-3-2 Classification modifiée de Cotswolds

La classification en stades du LH repose sur les modifications de la classification de 1970 d'Ann Arbor en 1989, dites de « Cotswolds ». Elle tient compte des signes généraux et du volume tumoral nécessaires pour déterminer les sous-groupes thérapeutiques.

Les signes généraux sont représentés par :

- A** : absence de signe général
- B** : présence de signes généraux : fièvre $>38^{\circ}$ pendant au moins 7 jours, non infectieuse ; sueurs nocturnes réveillant le patient ; amaigrissement $\geq 10\%$ en 6 mois.

Les signes généraux sont liés à la production systémique anormale de diverses cytokines telles que l'IL6, l'interféron-gamma, l'IL 1 et le facteur nécrosant des tumeurs (TNF- α).

Les signes biologiques sont représentés par :

-a : absence de signe biologique

-b : présence de signes biologiques d'évolutivité: augmentation de la VS, augmentation de la fibrinémie, hypoalbuminémie, hyposidérémie, hyperleucocytose, augmentation des LDH, augmentation de la β 2-microglobuline, augmentation de l' α 2-globuline, augmentation des γ -globulines.

Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire
Stade II	Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les ganglions hilaires sont comptés des 2 côtés).
Stade III	Atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme
• III 1	avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, coeliaque ou portal
• III 2	avec atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères, distincte d'une localisation viscérale contiguë
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs ou amaigrissement
X	Tumeur volumineuse - élargissement médiastinal supérieur à un tiers du diamètre thoracique (niveau disque intervertébral D5-D6) - masse ganglionnaire supérieure à 10 cm
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint
SC	Stade clinique
SP	Stade pathologique après laparotomie exploratrice

Figure 3: Classification de Cotswolds [71].

Par ailleurs, l'éosinophilie et la thrombocytose sanguine semblent liées à d'autres cytokines (IL-3, IL-5, IL-6 et IL-11). Il existe une dépression de l'immunité cellulaire T liée à l'expression de cytokines inhibitrices telle l'IL-10.

L'analyse d'une base de données internationale a montré la répartition suivante selon le stade clinique: stade I : 21 %; stade II: 43 %; stade III: 23 %; stade IV: 13 %.

Les formes localisées sus-diaphragmatiques représentent environ deux tiers des patients.

Les formes localisées sous-diaphragmatiques sont peu fréquentes (moins de 5 %).

Les stades disséminés représentent environ un tiers des patients.

2-4 Principes et indications thérapeutiques selon le stade

Il s'agit d'un des cancers les plus curables nécessitant une adaptation du traitement aux facteurs pronostiques pour guérir le plus grand nombre de patients, tout en limitant la toxicité des traitements. De ce fait, les praticiens tendent à faire une désescalade des traitements, et en particulier de la radiothérapie, tant au niveau des champs que de la dose, ceci pour diminuer les complications à long terme chez les survivants. C'est l'objectif de nombreux essais cliniques concernant la maladie de Hodgkin. Bonadonna *et al.* ont montré à partir d'une étude prospective de 1990 que 4 cycles d'ABVD suivis d'une irradiation IFRT plutôt qu'une irradiation subtotale seule, était une alternative thérapeutique pour limiter la toxicité avec une efficacité similaire pour les formes de bon pronostic stades I et II [10] .

2-4-1 Groupes pronostiques

La définition des critères pronostiques diffère selon les équipes EORTC/GELA, GHSG ou Canada trial group/ECOG.

Les stades localisés représentent une population hétérogène nécessitant leur individualisation en 2 groupes, l'un favorable, l'autre défavorable.

Nous notons 3 classifications pronostiques avec une conduite à tenir thérapeutique qui en découle.

***Facteurs pronostiques défavorables de l'EORTC pour les stades I-II sus-diaphragmatiques** [33, 88] (*tableau 1*)

Pour les stades cliniques I et II, les facteurs défavorables en termes de survie globale et de survie sans rechute sont bien établis en Europe :

- Age > 50 ans
- Sexe masculin
- Aires ganglionnaires envahies > 3
- Symptômes B et VS > 30 mm à la 1ère heure,
ou absence de symptômes et VS > 50 mm
- Masse ganglionnaire volumineuse (> 10 cm ou rapport MT > 0.35).

Il suffit de la présence d'un seul de ces facteurs pour que le patient soit classé en groupe défavorable.

Soit :

Groupe Favorable (60 %)	ABVD x 3 + RTE 30 Gy des territoires ganglionnaires envahis
Groupe Défavorable (40%)	ABVD x 4 + RTE 30 Gy des territoires ganglionnaires envahis

Tableau 1: Conduite thérapeutique en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC.

Dans les stades cliniques I-II, les facteurs défavorables sur la survie sans rechute et la survie globale ont été identifiés à partir des études menées en Europe et au Canada, comparant irradiation exclusive et association chimiothérapie-radiothérapie, et en Amérique du Sud, comparant chimiothérapie et association chimiothérapie-radiothérapie.

***Score Pronostique International pour les lymphomes hodgkiniens de stades III – IV** [33] (*tableau 2*).

Pour les stades avancés, l'Index de Pronostic International (IPI) d'Hasenclever [48] est utilisé, lequel définit 7 facteurs indépendants de mauvais pronostic pour les LH, stades III ou IV:

- Age > 45 ans
- Sexe masculin
- Stade IV
- Albuminémie < 4 g/dl

- Hémoglobine < 10,5 g/dl
- Leucocytose > $15 \times 10^9/l$
- Lymphopénie < $0.6 \times 10^9/l$ ou/et < 8% des leucocytes totaux.

Soit :

0 – 2 facteurs	Risque standard : ABVD x 6 à 8
> 3 facteurs	Haut risque : ABVD x 8

Tableau 2: Conduite thérapeutique en fonction de l'IPI.

Le traitement standard international est la chimiothérapie exclusive comportant 8 cycles d'ABVD.

***Critères du GHSG (German Hodgkin Lymphoma Study Group)** [34, 80] (tableau 3), quel que soit le stade :

- Masse médiastinale volumineuse
- Atteinte splénique massive
- Atteinte extra-ganglionnaire
- Symptômes B et VS > 30 mm à la 1ère heure ou absence de symptômes et VS > 50
- Aires ganglionnaires envahies > 3.

Soit :

Stades localisés I-II sans facteur défavorable	ABVD x 2 + 30 Gy sur les territoires ganglionnaires atteints
Stades intermédiaires : -stades I-II avec facteurs défavorables -stades IIIA	ABVD x 4 + 30 Gy sur les territoires ganglionnaires atteints
Stades IIIB – IV	ABVD x 8

Tableau 3: Conduite thérapeutique en fonction des facteurs pronostiques du GHSG.

2-4-2 Facteurs pronostiques

En somme, nous retenons pour facteurs de mauvais pronostic:

- l'âge > 40 ans
- le sexe masculin
- la présence de signes cliniques et/ou biologiques d'activité évolutive (B+ et/ou b+)
- le stade clinique étendu (nombre de sites ganglionnaires envahis > 2)
- les types histologiques cellularité mixte ou déplétion lymphocytaire
- un index médiastino-thoracique élevé (IMT > 0,30)
- un taux de LDH élevé
- une VS élevée
- une lymphopénie
- une anémie
- une mauvaise réponse ou une courte réponse au traitement de première intention.

2-5 Traitement en pratique

Pour les stades localisés **sus-diaphragmatiques favorables**, le traitement a évolué au cours des années : l'irradiation étendue longtemps considérée comme le traitement de référence a laissé place il y a plusieurs années à l'association chimio-radiothérapie. La chimiothérapie initiale comporte 3 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints (IFRT) à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète, et 36 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité. Ceci constitue le traitement standard en dehors des essais thérapeutiques.

Initialement, le GHSG avait montré avec son essai prospectif HD7 groupe favorable la supériorité de l'association CT (2 ABVD) à une RT étendue, par rapport à une RT seule [34]; puis l'essai EORTC H8 groupe favorable a permis de démontrer la supériorité du schéma associant une chimiothérapie (3 MOPP/ABV) à une RT localisée de 36 Gy, par rapport à une RT seule de toutes les aires ganglionnaires, en terme de survie globale (99% versus 95% à 4 ans, $p < 0.0186$) comme en terme de survie sans récurrence (99% versus 80%, $p < 0.001$) [11, 38].

Pour les stades localisés **sus-diaphragmatiques défavorables**, la chimiothérapie initiale comporte 4 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète, et 36 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité. Ceci constitue le traitement standard en dehors des essais thérapeutiques.

2-5-1 Chimiothérapie

2-5-1 -1 Présentation des protocoles de chimiothérapie

Les différents protocoles utilisés dans notre recueil avec leurs principales toxicités connues sont décrits ci-dessous (*tableaux 4, 5, 6, 7 et 8*).

Les molécules de chimiothérapie utilisées sont :

- des anthracyclines: adriamycine (DOXORUBICINE®), épirubicine (FARMORUBICINE®)
- des agents alkylants: chlorméthine (CARYOLYSINE®), cyclophosphamide (ENDOXAN®), procarbazine (NATULAN®), dacarbazine (DETICENE®)
- des poisons du fuseau : vincristine (ONCOVIN®), vinblastine (VELBE®)
- des antibiotiques antitumoraux : bléomycine (BLEOMYCINE®)
- des corticoïdes : prednisone (CORTANCYL®).

Molécule	Posologie	Schéma d'injection
CHLORMETHINE	6 mg/ m ²	J1 et J8
VINCRISTINE	1.4 mg/ m ²	J1 et J8
PROCARBAZINE	100 mg/ m ²	J1 à J14
PREDNISONE	40 mg/ m ²	J1 à J14
Prochain cycle à J 28		

Tableau 4: Protocole de chimiothérapie MOPP.

Molécule	Posologie	Schéma d'injection
ADRIAMYCINE	25 mg/ m ²	J 1 et J 15
BLEOMYCINE	10 U/ m ²	J 1 et J 15
VINBLASTINE	6 mg/ m ²	J 1 et J 15
DACARBAZINE	375 mg/ m ²	J 1 et J 15
Prochain cycle à J 28		

Tableau 5: Protocole de chimiothérapie ABVD.

Molécule	Posologie	Schéma d'injection
CHLORMETHINE	6 mg/ m ²	J1
VINCRISTINE	1.4 mg/ m ²	J1
PROCARBAZINE	100 mg/ m ²	J1 à J7
PREDNISONE	40 mg/ m ²	J1 à J14
ADRIAMYCINE	35 mg/ m ²	J8
BLEOMYCINE	10 U/ m ²	J8
VINBLASTINE	6 mg/ m ²	J8
Prochain cycle à J 28		

Tableau 6: Protocole de chimiothérapie MOPP/ABV hybride.

Molécule	Posologie	Schéma d'injection
EPIRUBICINE	70 mg/ m ²	J1
BLEOMYCINE	10 U/ m ²	J1
VINBLASTINE	6 mg/ m ²	J1
PREDNISONE	40 mg/ m ²	J1 à J5
Prochain cycle à J 21		

Tableau 7: Protocole de chimiothérapie EBVP.

Molécule	Posologie	Schéma d'injection
CYCLOPHOSPHAMIDE	1250 mg/ m ²	J 1
DOXORUBICINE	35 mg/ m ²	J 1
VINCRISTINE	1.4 mg/ m ²	J 8 (maximum 2 mg)
BLEOMYCINE	10 U/ m ²	J 8
ETOPOSIDE	200 mg/ m ²	J1 à J 3
PROCABARZINE	100 mg/ m ²	J 1 à J 7
PREDNISONE	40 mg/ m ²	J 1 à J 14
Prochain cycle à J 21		

Tableau 8: Protocole de chimiothérapie BEACOPP.

2-5-1 -2 Toxicité des protocoles de chimiothérapie

La chimiothérapie dans le LH est une association de plusieurs molécules telles que décrites précédemment, présentant une toxicité générale mais aussi des effets secondaires propres à chacune des molécules.

Les principaux risques des protocoles employés sont liés à la bléomycine, aux anthracyclines, aux agents alkylants ou aux poisons du fuseau.

Il existe donc des **effets généraux** tels que :

- des troubles digestifs : anorexie; nausées; vomissements, parfois sévères; diarrhées; iléus paralytique.
- des trouble hématologiques : anémie; leucopénie, favorisée par une radiothérapie antérieure datant de moins de 2 mois; thrombopénie; aplasie médullaire, favorisée par les traitements antérieurs de radio- et chimiothérapies, et pouvant être retardée.
- des troubles neurologiques : multinévrite (recherche du signe de la pince pour l'atteinte motrice); somnolence; vertiges; acouphènes; surdité, en particulier pour des localisations initiales de la tête et du cou; réactions d'hypersensibilité, parfois sévères avec coma et convulsions.
- un choc anaphylactique, qui survient dans l'heure qui suit l'injection, associé à des frissons, des nausées et des vomissements.
- des troubles immunitaires : diminution de la résistance aux infections, et par conséquent augmentation du risque des infections bactériennes, virales et mycosiques, d'autant plus qu'une corticothérapie est toujours associée.
- des troubles dermatologiques : alopécie; mucite; thrombophlébite locale; nécrose cutanée si extravasation; éruption cutanée de type maculo-papuleux ; urticaire; érythème polymorphe; dermatite de contact; coloration de la peau; cette toxicité est en général réversible après arrêt de la chimiothérapie.
- des troubles gonadiques : aménorrhée [17, 79]; oligospermie; azoospermie; hypofertilité ou stérilité masculine (trouble des dosages hormonaux).

Par ailleurs, chaque protocole a une **toxicité propre** :

-pour le protocole MOPP (tableau 4) : nous retenons essentiellement son risque leucémogène et son risque de stérilité du fait de l'agent alkylant, la **chlorméthine**.

En effet, le MOPP entraîne une stérilité quasi constante chez l'homme, souvent définitive. Par ailleurs, le risque de leucémies aiguës secondaires (essentiellement myéloïdes) est d'autant plus important que le nombre de cycles de MOPP est grand. Enfin, lorsque les doses de chlorméthine sont $> 400 \mu\text{g} / \text{kg}$, la leucopénie est quasi constante (car dose dépendante) et l'aplasie médullaire peut être fatale.

A noter la possibilité de multinévrite, en rapport avec la vincristine du protocole MOPP.

-pour le protocole ABVD (tableau 5) : nous retenons essentiellement le risque de fibrose pulmonaire du fait de la **bléomycine** si la dose totale reçue est $> 300 \text{ mg}$, et le risque de toxicité cardiaque du fait de l'**adriamycine** si la dose totale reçue est $> 550 \text{ mg} / \text{m}^2$.

En effet, la fibrose pulmonaire est une toxicité chronique, cumulative, survenant après une dose totale de bléomycine administrée $> 300 \text{ mg}$. Certains sujets sont plus à risque : âge > 70 ans, RT pulmonaire associée ou antérieure, fonction rénale altérée, pathologie pulmonaire préexistante, anesthésie générale avec concentration en oxygène élevée. Cette fibrose est symptomatique dans 10% des cas ; elle est mortelle dans 1% des cas.

Des formes exceptionnelles de fibrose pulmonaire aiguë dès le début du traitement par bléomycine s'observent et nécessitent l'arrêt immédiat du traitement, associé à une réanimation avec utilisation d'une corticothérapie à fortes doses. Elles peuvent être fatales [56]. A noter avec la bléomycine, outre la fibrose pulmonaire, la possibilité de réactions hyperthermiques que l'on prévient par l'administration d'antihistaminiques, ainsi que la possibilité d'une toxicité artérielle rare, de type syndrome de Raynaud.

Par ailleurs, les multinévrites sont tout à fait exceptionnelles avec la vinblastine de 3 cycles d'ABVD.

Enfin, en ce qui concerne les troubles gonadiques chez l'homme, 3 cycles d'ABVD préservent le plus souvent la spermatogenèse, contrairement au MOPP. Cependant, la congélation de sperme avant traitement reste souhaitable lorsque des chimiothérapies très intenses sont prévues. Et chez la femme (en particulier si elle a moins de 30 ans), après 3 cycles d'ABVD, la date de la ménopause est probablement avancée, mais la stérilité reste

exceptionnelle. La grossesse est possible dès la fin du traitement, et l'enfant naît et demeure normal.

-pour le protocole MOPP/ABV Hybride (tableau 6): les complications restent celles des protocoles MOPP et ABVD décrits ci-dessus.

Cependant, avec l'utilisation du protocole MOPP seul, le risque de leucémie secondaire est de 8% à 10 ans alors qu'il n'est que de 3% à 10 ans avec le protocole MOPP/ABV hybride.

-pour le protocole EBVP (tableau 7): nous retenons des effets secondaires essentiellement liés à la **bléomycine** et à l'**anthracycline** comme citées ci-dessus.

Ce protocole est une variante du protocole ABVD, administré toutes les 3 semaines pour tenter de réduire la toxicité dans les stades sus-diaphragmatiques, associé à une irradiation. C'est dans l'essai H7 de l'EORTC groupe favorable, que le protocole EBVP a été administré avec suppression de la dacarbazine et réduction de la dose totale d'anthracycline (modification de la molécule d'anthracycline).

Le groupe EORTC a testé 2 associations de chimiothérapie : MOPP/ABV hybride dans l'essai H8 groupe favorable et EBVP dans les essais H7 et H9 groupe favorable. L'EBVP s'avère moins efficace en terme de survie sans rechute à 5 ans (90% versus 99% pour MOPP/ABV, $p < 0.001$) [11].

-pour le protocole BEACOPP (tableau 8) : nous retenons une toxicité cardiaque pour des doses d'anthracyclines $> 550 \text{ mg/ m}^2$ et une toxicité pulmonaire de la **bléomycine**, qui est moindre par rapport au protocole ABVD, du fait d'une seule injection par cycle de BEACOPP.

2-5-2 Radiothérapie

2-5-2-1 Radiosensibilité

Les facteurs de radiosensibilité sont de deux types :

-ceux liés au **traitement** : dose totale, volume irradié, fractionnement, étalement et technique d'irradiation.

-ceux liés au **patient** : prédispositions génétiques, âge avancé, hormono- ou chimiothérapies concomitantes, tabagisme, sclérodermie, affections micro-vasculaires comme hypertension artérielle ou diabète.

Elle dépend pour chaque tissu de son temps de renouvellement rapide (tube digestif, peau,...), ou lent (muscle, tissus graisseux, tissus sous-cutanés...).

2-5-2-2 Qu'est ce qu'une irradiation en mantelet ?

C'est une irradiation concernant l'ensemble des aires ganglionnaires sus-diaphragmatiques susceptibles d'être envahies par la pathologie lymphomateuse. Elle comprend les aires cervicales jugulo-carotidiennes et spinales bilatérales, les aires axillaires bilatérales, les aires sus-claviculaires bilatérales et enfin le médiastin et les hiles pulmonaires bilatéraux. Le médiastin inclut les groupes ganglionnaires prévasculaires, aorto-pulmonaires, pré- et paratrachéaux, souscarénaux et médiastinaux postérieurs [65].

Le mantelet constitue un seul champ dont :

-la limite supérieure remonte au conduit auditif externe, passant par la pointe des mastoïdes ; cette limite peut être abaissée en C1-C2 ou C2-C3, en cas d'atteinte cervicale basse pour épargner les glandes salivaires.

-la limite inférieure descend en regard du disque intervertébral D12-L1.

-les limites latérales sont placées verticalement au niveau des tiers externes des têtes humérales de telle sorte que les aires axillaires soient bien couvertes.

Différents caches individuels sont nécessaires pour prévenir certaines complications, en particulier caches des champs pulmonaires, caches huméraux, cache buccal (maxillaire inférieur) et cache laryngé pour le faisceau antérieur, cache de la fosse cérébrale postérieure pour le faisceau postérieur, brique de recoupe médullaire (*figure 5*).

Si une irradiation sous-diaphragmatique doit être réalisée par la suite, un calcul de jonction est impératif pour éviter tout surdosage au niveau de la moelle épinière.

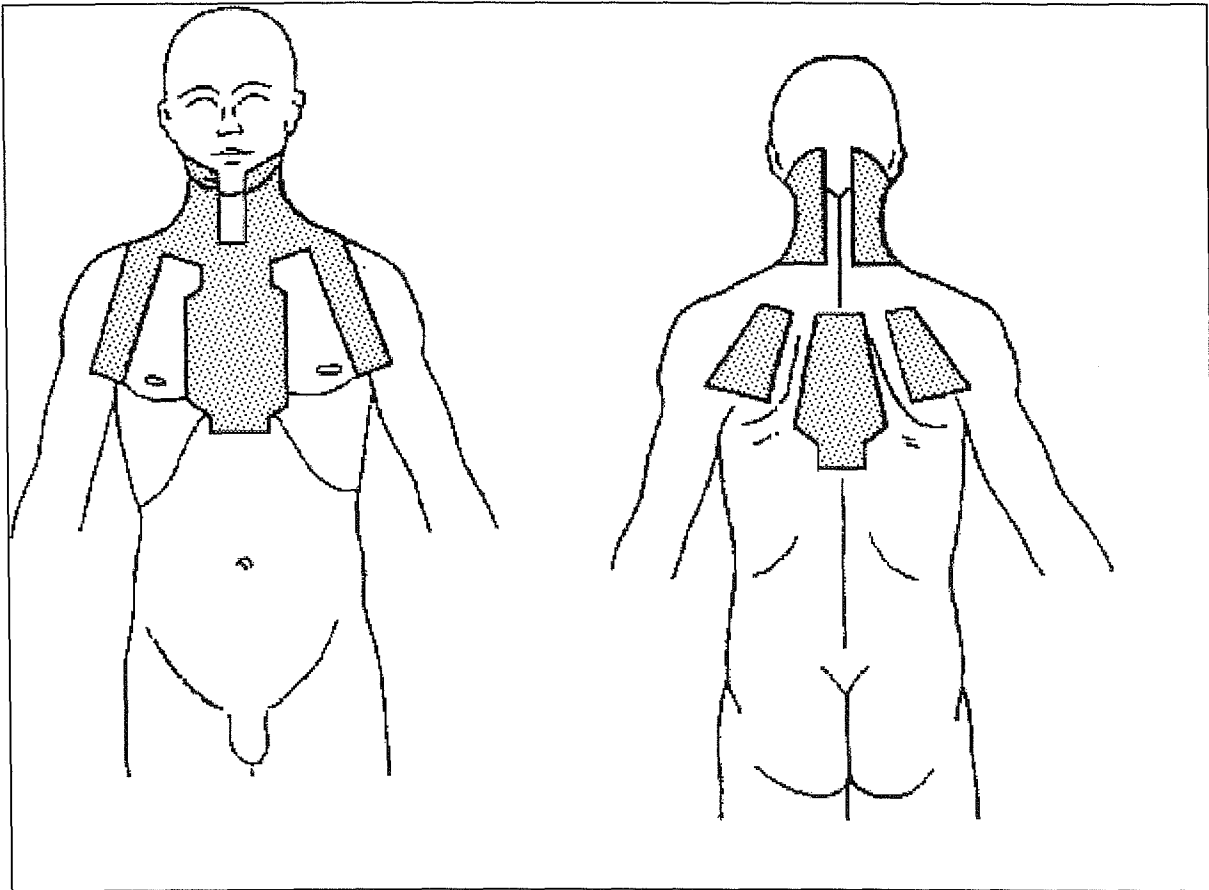


Figure 4: Schéma d'une irradiation en mantelet.

La technique utilisée entre 1985 et 1995 était une technique classique bidimensionnelle, avec centrage au simulateur. Le patient était placé en décubitus dorsal, la tête en hyper-extension et les pouces au niveau de la ceinture. Il s'agissait d'une irradiation par deux faisceaux antérieur et postérieur, le plus souvent par un rayonnement X, de 10 à 25 MV. Cette énergie pouvait différer en fonction du champ antérieur ou postérieur (ex : 10 MV par le faisceau antérieur, et 25 MV par le faisceau postérieur). La dose prescrite dans notre étude variait de 36 à 40 Gy; elle était calculée à mi-épaisseur. Certains patients bénéficiaient, outre l'irradiation en mantelet, d'un complément d'irradiation locale sur les aires initialement atteintes. D'autres ont pu bénéficier de mantelets incomplets pour épargner certaines aires ganglionnaires, en fonction de l'atteinte lymphomateuse initiale, et dans l'optique de diminuer la toxicité à long terme.

Cette technique, associée à une irradiation sous-diaphragmatique lombo-aortique et splénique ou « en Y inversé » a été abandonnée vers la fin des années 1990 pour la plupart des équipes au profit d'irradiations plus localisées [39].

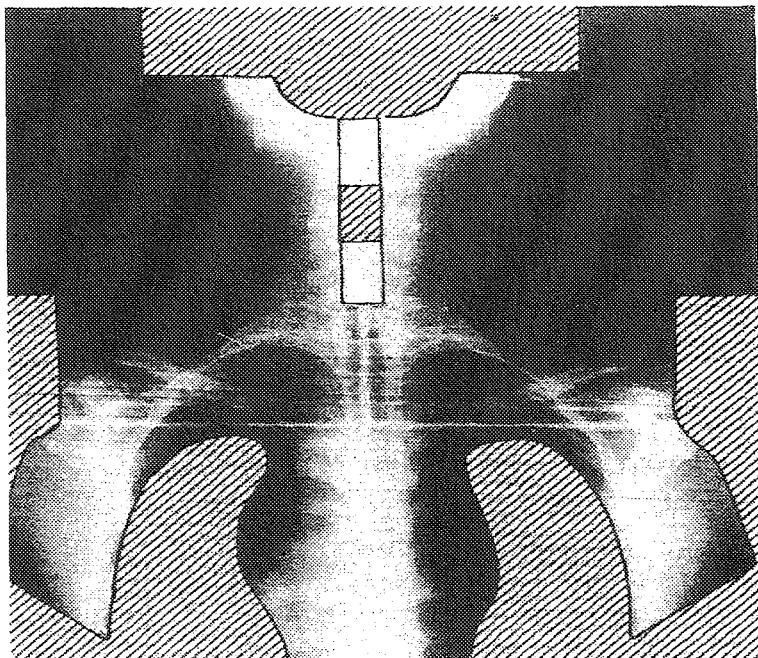


Figure 5: Champ antérieur d'irradiation en mantelet avec caches [76].

2-5-2-3 Modalités actuelles d'une irradiation en mantelet

D'un point de vue **technique**, l'irradiation actuelle sus-diaphragmatique est obtenue grâce à une simulation scanner pour le contournage des volumes cibles et des organes à risque, à l'aide si possible d'une contention, permettant une irradiation conformationnelle avec dosimétrie en trois dimensions. La position de traitement reste le décubitus dorsal, mais avec une position de la tête plutôt neutre (angle de Reid compris entre 30 et 35°), afin de prévenir une irradiation trop importante du cervelet et de la cavité buccale [65].

D'un point de vue **de l'indication médicale**, des modifications ont aussi été apportées :

-par rapport aux *volumes* irradiés : plutôt qu'une irradiation étendue ou Extended-Field RT (EFRT) en mantelet, associée éventuellement à une irradiation sous-diaphragmatique comme on le faisait auparavant, on s'est attaché à montrer qu'une irradiation plus localisée, en fonction de l'atteinte initiale, ou Involved-Field RT (IFRT), faisait aussi bien en terme de survie sans maladie à 5 ans. Ceci est illustré dans l'étude conduite sur des stades IA et IIA entre 1988 et 2000 par Backstrand *et al.* qui, retrouvaient une survie sans récurrence de 86% et une survie globale de 100% avec une irradiation sus-diaphragmatique localisée, taux comparables à ceux obtenus avec une irradiation étendue [2, 35].

L'IFRT est toujours indiquée dans le cadre d'une association de chimiothérapie et de radiothérapie. Cependant, la définition de l'IFRT diffère selon les équipes avec, pour la plupart, l'irradiation des sites initialement envahis, mais pour d'autres l'irradiation des masses initiales > 5 cm, voire 7.5 cm de grand axe, et/ou des masses résiduelles après chimiothérapie [65].

-par rapport à la *dose prescrite* : dans l'optique de limiter au maximum les effets tardifs liés à l'irradiation, nous assistons depuis plusieurs années à une désescalade des doses [22, 25].

2-5-3 Greffes de moelle

C'est de l'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) dont il s'agit pour les formes de LH en rechute, ou réfractaires. C'est pour permettre des traitements très intensifs, en limitant leur toxicité, qu'ont été mises au point les intensifications thérapeutiques avec autogreffe de CSP. Un conditionnement par chimiothérapie lourde type BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine, melphalan), administrée 1 semaine avant l'autogreffe, est nécessaire. Un à 3 jours après la fin de l'intensification thérapeutique, les CSP, prélevées au préalable chez le patient, sont décongelées, puis réinjectées au même patient. Ces cellules vont alors se loger dans la moelle osseuse et produire au terme de 10 à 20 jours les cellules du sang.

2-6 Evaluation de la réponse

La réponse à la chimiothérapie est évaluée dans les formes localisées après 3 à 4 cycles, avant la radiothérapie, par l'examen clinique, les examens biologiques et l'imagerie initialement anormaux.

Nous appelons **rémission complète** la disparition complète des signes cliniques, radiologiques (scannographiques) et biologiques de la maladie. La rémission complète est incertaine lorsque l'on a obtenu une rémission clinique avec réduction de 75% de la taille des lésions, mais qu'il persiste des images radiologiques.

La **rémission partielle** est définie par une réduction de plus de 50% de la masse avec disparition des signes cliniques d'évolutivité.

La **progression tumorale** correspond à une augmentation de la masse tumorale d'au moins 25%, ou l'apparition de nouvelles lésions.

Les patients en réponse partielle sur l'imagerie peuvent faire l'objet d'une biopsie pour documenter une atteinte évolutive. Actuellement, le Morpho-TEP aide à évaluer la

signification des masses résiduelles au scanner, qui sont fréquemment localisées dans le médiastin.

2-7 Surveillance après traitement

Après obtention d'une rémission complète, la surveillance recommandée est une consultation tous les 3 ou 4 mois pendant les deux premières années, tous les 4 mois pendant la troisième année, tous les 6 mois jusqu'à cinq ans, puis une fois par an.

La surveillance comporte un examen clinique, un bilan biologique (hémogramme, VS) et en cas d'atteinte médiastinale initiale une radiographie thoracique. Le scanner cervico- thoraco-abdomino-pelvien est réalisé par beaucoup d'équipes une fois par an les 3 premières années. Le scanner thoracique peut être plus fréquent pour la surveillance d'une masse médiastinale résiduelle.

Après 5 ans, la surveillance est orientée vers la recherche d'une toxicité cardiaque (échocardiographie avec mesure de la FEVG), d'une toxicité thyroïdienne (T4l, TSH), d'une toxicité pulmonaire (EFR) ou d'une toxicité gonadique (dosages hormonaux).

Un dépistage du cancer du sein par mammographie est recommandé chez la femme après irradiation médiastinale ou axillaire.

2-8 Traitement des rechutes

Les facteurs pronostiques défavorables, évalués lors de la progression pour définir la stratégie thérapeutique, sont :

- délai < 12 mois entre la fin du traitement et la progression
- stade III ou IV lors de la progression
- présence de symptômes B
- masse tumorale importante
- > 2 lignes de chimiothérapie
- rechute en territoire irradié.

Actuellement, l'**autogreffe** est le traitement de rattrapage. Il comporte une chimiothérapie de réduction tumorale à doses renforcées (DHAP, MINE, DEXA-BEAM), suivie en cas de maladie chimio-sensible par un conditionnement de type BEAM, puis une autogreffe de CSP. Elle s'adresse aux patients les plus graves: patients non mis en rémission

complète après la première ligne de traitement, patients en rechute précoce < 1 an, patients en rechute tardive mais disséminée et/ou avec signes généraux, patients en deuxième rechute.

Le traitement des rechutes tardives au-delà de 5 ans doit être discuté au cas par cas en fonction des caractéristiques de la progression et des possibles effets toxiques à long terme.

Le traitement des formes chimio-résistantes ou réfractaires primaires n'est pas défini. La radiothérapie en cas d'atteinte localisée, la chimiothérapie à doses conventionnelles, l'autogreffe de moelle, peuvent permettre un contrôle de la maladie. L'allogreffe reste instaurée dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

III- MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur l'ensemble des patients âgés de 15 ans ou plus, traités pour un LH de stade I ou II sus-diaphragmatique, entre 1985 et 1995, à Nancy au Centre Alexis Vautrin (CAV) pour leur radiothérapie et aux centres hospitaliers de la région (CAV et CHU Brabois à Nancy, CHR à Metz et Thionville, au Luxembourg, à Epinal) pour une partie de la prise en charge (diagnostique ou thérapeutique: chirurgie ou chimiothérapie). Nous avons pour cela étudié l'ensemble des 228 dossiers, sélectionnés au préalable sur un fichier informatique du CAV, correspondant au LH, stade I ou stade II sus-diaphragmatique, depuis le 01/01/1985 jusqu'au 31/12/1995. Nous avons ensuite rempli pour chaque dossier une feuille de recueil de données, que nous avons établie au début de l'étude (*annexe 7*). Nous avons pu par la suite effectuer une analyse descriptive de ces données, et une analyse comparative pour certaines en utilisant le test statistique de Log-Rank.

3-1 Patients

3-1-1 Critères d'inclusion

Nous avons pris en considération tous les patients âgés d'au moins 15 ans qui ont été traités pour un LH stade I ou stade II sus-diaphragmatique; de ce fait, 28 patients sur les 228 initiaux ont du être exclus de notre recueil de données du fait de leur âge < 15 ans, du fait de leur stade erroné > II ou du fait d'un manque de données trop important.

Nous n'avons tenu compte que des stades I et II sus-diaphragmatiques, quels que soient les signes généraux cliniques ou biologiques, à savoir :

- stade I** correspondant à l'atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus-diaphragmatique (I), ou d'une seule localisation ou territoire extra-ganglionnaire sus-diaphragmatique (IE)
- stade II** correspondant à l'atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus toutes au-dessus du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire (IIE).

3-1-2 Sexe

Deux cents patients ont été inclus dans notre étude avec une prédominance masculine et un sex ratio H/F de 1.2 (*figure 6*), inférieur au sex ratio retrouvé dans la littérature compris entre 1.5 et 2 [14].

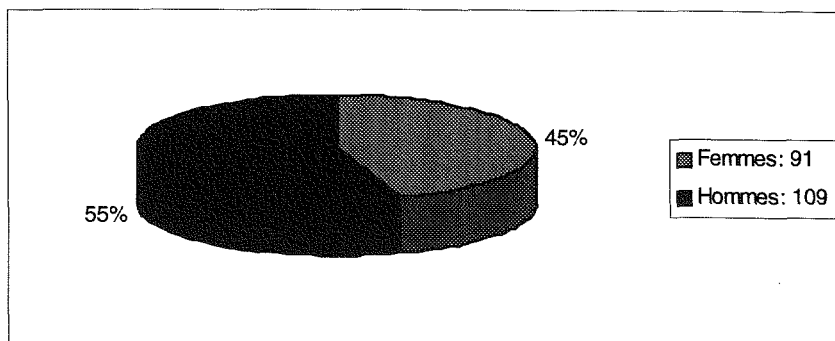


Figure 6: Répartition de la population observée en fonction du sexe.

3-1-3 Age

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 33 ans avec des extrêmes allant de 15 à 82 ans (tableau 9). Le groupe le plus touché concernait les jeunes adultes (20-30 ans).

AGE	Nombre de patients	%
[15-20 ans [	31	15.5
[20-30 ans [	74	37
[30-40 ans [	52	26
[40-50 ans [	13	6.5
[50-60 ans [	13	6.5
≥60 ans	17	8.5

Tableau 9: Répartition de la population observée en fonction de l'âge.

3-1-4 Antécédents

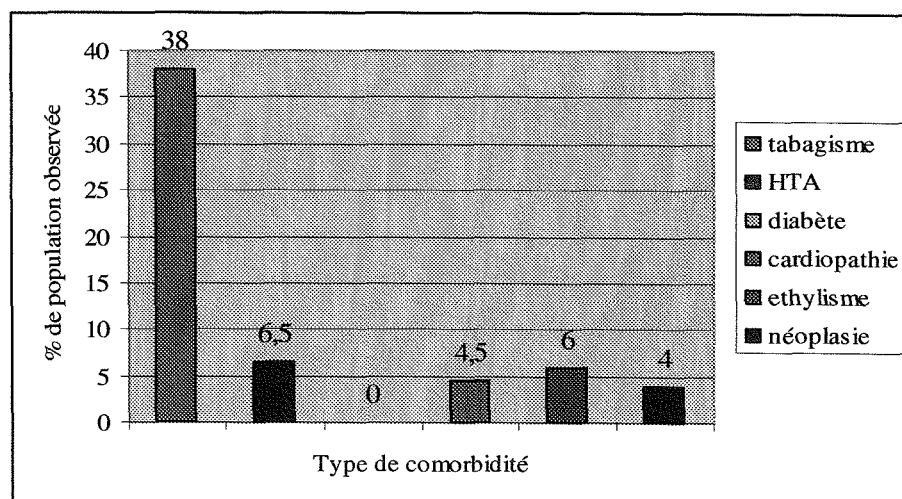


Figure 7: Co-morbidités de la population observée.

Nous relevions un tabagisme conséquent dans l'étude (76 patients), soit 38% (figure 7).

3-1-5 Essais thérapeutiques

Une partie des patients (24%) était incluse dans des essais thérapeutiques européens, et plus particulièrement les protocoles de recherche de l'EORTC-GELA H86, H7, H8 (figure 8). Leur inclusion facilitait le recueil de données, par obligation d'un suivi rapproché et la réalisation d'examens complémentaires dans l'optique de détecter d'éventuelles complications à distance du traitement.

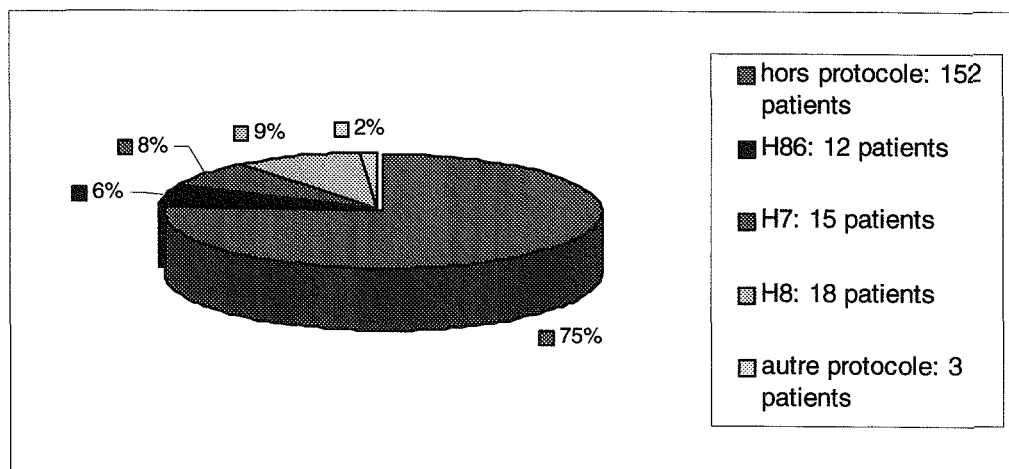


Figure 8: Intégration des patients dans des protocoles de recherche clinique.

3-2 Type de lymphome de Hodgkin

3-2-1 Histologie

TYPE HISTOLOGIQUE	NOMBRE	%
Scléro-nodulaire	134	67
Cellularité mixte	37	18.5
Déplétion lymphocytaire	3	1.5
Prédominance lymphocytaire	22	11
Inclassable	4	2
TOTAL	200	100

Tableau 10: Répartition des patients en fonction de l'histologie du lymphome de Hodgkin.

En majorité, il s'agissait de formes classiques, de type scléro-nodulaire (67%); d'autres formes cependant étaient rapportées: 18.5% à cellularité mixte, 1.5% à déplétion

lymphocytaire, et enfin 11% à prédominance lymphocytaire (*tableau 10*), ce qui correspond aux données de la littérature.

Ces dernières formes à prédominance lymphocytaire sont le sujet de plusieurs travaux récents de la littérature, appuyant sur leur meilleur pronostic [19, 40, 70]. Ces formes représentaient dans notre étude 25% des stades I et seulement 7.9% des stades I et II confondus, ces résultats allant dans le sens d'une maladie plus limitée lorsque l'histologie est « à prédominance lymphocytaire ».

3-2-2 Stade initial

Nous rapportons dans cette étude une majorité de stades II (82% des patients).

VOLUME	STADE	Stade	Stade	TOTAL
MEDIASTINAL		I	II	
Médiastin Normal		35	129	164 (82%)
Gros Médiastin		1	35	36 (18%)
TOTAL		36 (18%)	164 (82%)	200 (100%)

Tableau 11: Stade et volume médiastinal au diagnostic.

Nous avons par ailleurs souhaité prendre en compte les formes initiales avec gros médiastin (élargissement médiastinal supérieur à un tiers du diamètre thoracique en regard du disque intervertébral T5-T6 sur un cliché thoracique de face [$M/T > 1/3$] ou masse ganglionnaire supérieure ou égale à 10 cm de grand axe), reflétant un sous groupe de masse tumorale volumineuse, afin d'observer la corrélation avec la survie globale et la toxicité de ces formes initialement de moins bon pronostic.

Les formes à gros médiastin étaient plus rares (18% des patients), et le plus souvent associées aux stades II (*tableau 11*).

3-2-3 Localisation initiale

Nous avons observé la répartition de la population étudiée pour chaque localisation (*figure 9*). L'atteinte la plus fréquente (35%) était l'atteinte médiastinale (133 patients). Chaque patient pouvait avoir une atteinte initiale multiple.

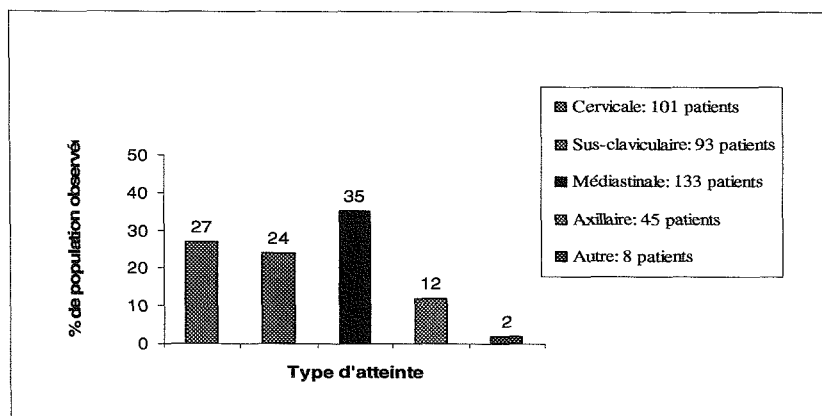


Figure 9: Répartition des patients en fonction de l'atteinte lymphomateuse initiale.

Concernant la présence ou non de signes biologiques ou généraux, nous retrouvions 52.5% de formes Aa, 9.5% de formes Ab, 8% de formes Ba et enfin 30% de formes Bb.

3-3 Traitement

3-3-1 Modalités du traitement reçu

Les traitements différaient en fonction du protocole dans lequel le patient était inclus et de la date du diagnostic (entre 1985 et 1995). Les traitements initiaux reçus, avant toute rechute, étaient malgré tout assez homogènes. En effet, tous ont reçu au minimum de la radiothérapie, éventuellement précédée, ou suivie pour certains protocoles « sandwichs », de chimiothérapie.

Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement était de 31 jours.

Le délai moyen entre la chimiothérapie et la radiothérapie était de 47 jours.

L'étalement moyen de la chimiothérapie était de 92 jours.

L'étalement moyen de la radiothérapie était de 31 jours. Cet étalement ne tenait pas compte des quelques protocoles « sandwichs », qui alternaient chimiothérapie type CEMM et radiothérapie en trois séries, allongeant fortement l'étalement de cette dernière.

TRAITEMENT INITIAL	Nombre de patients	%
RT seule	28	14
CT seule	0	0
RT + CT	172	86
TOTAL	200	100

Tableau 12: Répartition des patients en fonction du traitement initial reçu.

Cent cinquante-huit patients ont été mis d'emblée en rémission complète et n'ont pas présenté de rechute jusqu'à la date des dernières nouvelles, donc n'ont pas nécessité de traitement de rattrapage (*tableau 12*). Par contre, 44 patients (22%) ont nécessité un traitement de rattrapage pour récurrence (37 patients) ou pour poursuite évolutive (7 patients), le plus souvent par chimiothérapie, avec ou sans autogreffe de cellules souches, ou par radiothérapie, ou les deux en fonction des sites déjà irradiés initialement (*tableau 13*).

TRAITEMENT DE RATRAPAGE	Nombre de patients	%
RT + CT de rattrapage	5	11.4
RT + CT adjuvante + CT de rattrapage	33	75
RT de rattrapage sus- ou sous- diaphragmatique	6	13.6
TOTAL	44	100

Tableau 13: Répartition des patients en fonction du traitement de rattrapage reçu.

3-3-2 Radiothérapie

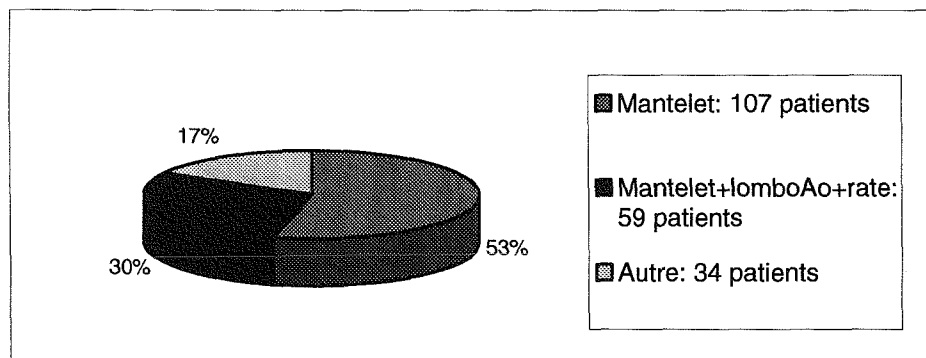


Figure 10: Volumes d'irradiation sus-diaphragmatiques des 200 patients de l'étude.

La majorité des patients ont été irradiés selon une irradiation standard en mantelet, plus ou moins complétée par une irradiation sous-diaphragmatique en fonction des facteurs pronostiques initiaux (*figure 10*).

La **dose totale** moyenne reçue était de 35.9 Gy (avec des valeurs extrêmes de 15 Gy à 42 Gy) et la dose médiane de 36 Gy. Le fractionnement était pour 199 sur les 200 patients irradiés un fractionnement classique, c'est à dire de 1.8 ou 2 Gy par séance.

Nous avons rapporté dans le *tableau 14* le nombre de patients irradiés en fonction du site d'irradiation. Dans le groupe « autre », nous retrouvons des irradiations assimilées à un mantelet, où ont été épargnées par exemple les aires axillaires ou l'aire médiastinale, ou encore des irradiations cervicales seules. En termes de toxicités cardiovasculaire et pulmonaire, la dose reçue par le médiastin est importante à prendre en considération. Ce recueil paraît donc intéressant pour étudier cette toxicité dans le sens où 88% des patients ont reçu une irradiation au moins sur le médiastin.

Type de Radiothérapie	NOMBRE de patients	%
Mantelet	107	53.5
Mantelet + Rate	59	29.5
Barre lombo-aortique		
Médiastin (autre que mantelet)	10	5
TOTAL MEDIASTIN	176	88
Cervical (autre que mantelet)	26	13
TOTAL CERVICAL	192	96
Sus-claviculaire (autre que mantelet)	30	15
TOTAL SUS-CLAV.	196	98
Axillaire (autre que mantelet)	21	10.5
TOTAL AXILLAIRE	187	93.5

Tableau 14: Répartition des patients en fonction des aires médiastinale, cervicale, sus-claviculaire et/ou axillaire irradiées.

Dans les *tableaux 15, 16 et 17 et 18*, nous pouvons observer, pour l'ensemble des patients irradiés, la dose totale reçue par chaque site: médiastinal, cervical, sus-claviculaire ou axillaire. Ce descriptif nous a aidé dans l'analyse statistique pour rechercher une augmentation de l'incidence de certains événements tardifs en fonction de la dose reçue (exemples : toxicité cardiovasculaire et dose médiastinale; hyposialie et dose cervicale; hypothyroïdie et dose cervicale ou dose sus-claviculaire).

RT MEDIASTIN	0 Gy*	< 35 Gy	≥ 35 - < 40 Gy	≥ 40 Gy	TOTAL
Nombre de patients	24	9	117	50	200

*0 Gy correspond à l'ensemble des patients non irradiés au niveau du médiastin

Tableau 15: Répartition des patients en fonction de la dose initiale reçue lors de l'irradiation médiastinale.

Cent soixante-seize des 200 patients qui ont reçu de la radiothérapie pour le LH, ont été irradiés sur le médiastin (88%). Vingt quatre patients étaient indemnes de toute irradiation médiastinale. Les doses reçues correspondaient en majorité à la dose standard des protocoles, comprise entre 35 et 40 Gy.

La dose **médiastinale** médiane était de 36 Gy et la moyenne de 36.7 Gy (avec des extrêmes de 16 à 42.9 Gy) (*tableau 15*).

RT CERVICALE	0 Gy*	< 35 Gy	≥ 35 - < 40 Gy	≥ 40 Gy	TOTAL
Nombre de patients	8	7	142	43	200

*0 Gy correspond à l'ensemble des patients non irradiés au niveau cervical

Tableau 16: Répartition des patients en fonction de la dose reçue lors de l'irradiation cervicale.

Cent quatre-vingt douze patients des 200 patients qui ont reçu de la radiothérapie pour le LH, ont été irradiés au niveau cervical (96%). Huit patients étaient indemnes de toute irradiation cervicale. Les doses reçues correspondaient en majorité à la dose standard des protocoles comprise entre 35 et 40 Gy.

La dose **cervicale** médiane était de 36 Gy et la moyenne de 36.6 Gy (avec des extrêmes de 16 à 42 Gy) (*tableau 16*).

RT SUS-CLAVICULAIRE	0 Gy*	< 35 Gy	≥ 35 - < 40 Gy	≥ 40 Gy	TOTAL
Nombre de patients	4	11	148	37	200

*0 Gy correspond à l'ensemble des patients non irradiés au niveau sus-claviculaire

Tableau 17: Répartition des patients en fonction de la dose reçue lors de l'irradiation sus-claviculaire.

Cent quatre-vingt seize patients des 200 patients qui ont reçu de la radiothérapie pour le LH, ont été irradiés au niveau sus-claviculaire (98%). Quatre patients étaient indemnes de toute irradiation sus-claviculaire. Les doses reçues correspondaient en majorité à la dose standard des protocoles comprise entre 35 et 40 Gy.

La dose **sus-claviculaire** médiane était de 36 Gy et la moyenne de 36.2 Gy (avec des extrêmes de 15 à 45 Gy) (*tableau 17*).

RT AXILLAIRE	0 Gy*	< 35 Gy	≥ 35 - < 40 Gy	≥ 40 Gy	TOTAL
Nombre de patients	13	10	142	35	200

*0 Gy correspond à l'ensemble des patients non irradiés au niveau axillaire

Tableau 18: Répartition des patients en fonction de la dose reçue lors de l'irradiation axillaire.

Cent quatre-vingt-sept patients des 200 patients qui ont reçu de la radiothérapie pour le LH, ont donc été irradiés en axillaire (93.5%). Treize patients étaient indemnes de toute irradiation axillaire. Les doses reçues correspondaient en majorité à la dose standard des protocoles comprise entre 35 et 40 Gy.

La dose **axillaire** médiane était de 36 Gy et la moyenne de 36.3 Gy (avec des extrêmes de 15 à 45 Gy) (*tableau 18*).

3-3-3 Chimiothérapie

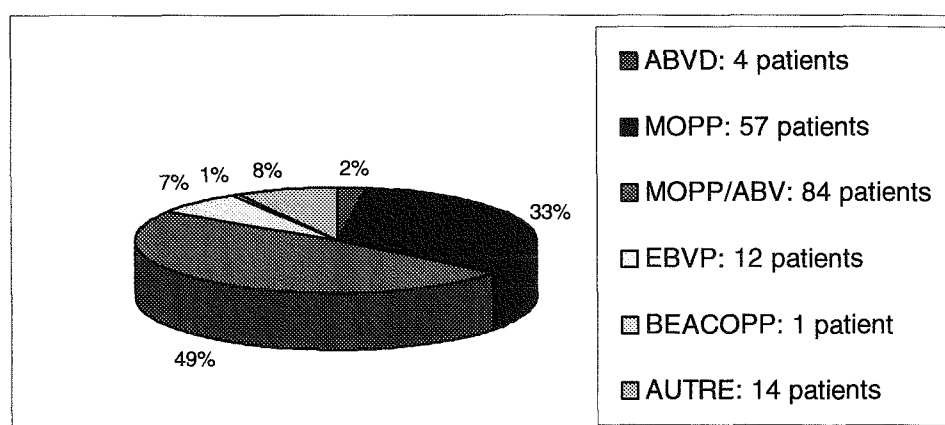


Figure 11: Protocoles de chimiothérapie pour les 172 patients de l'étude.

Cent soixante-douze patients ont reçu de la chimiothérapie dans le traitement initial de leur lymphome, soit 86%.

Il est important de savoir comment étaient répartis les patients en fonction du protocole de chimiothérapie reçu initialement ou en rechute, afin de savoir si l'on peut corréler tels que décrits dans la littérature, une toxicité cardiovasculaire en rapport avec les anthracyclines (en différenciant selon que les patients ont reçu de l'épirubicine ou de la doxorubicine), une toxicité pulmonaire en rapport avec la bléomycine, des hémopathies malignes en rapport avec les agents alkylants (cyclophosphamide ou caryolysine), ou encore une neurotoxicité en rapport avec les poisons du fuseau (en différenciant selon que les patients ont reçu de la vincristine ou de la vinblastine).

Le protocole de chimiothérapie le plus fréquemment utilisé était le MOPP/ABV hybride, ce qui correspond aux données de notre observation : 49% ont reçu le protocole

MOPP/ABV et 33% ont reçu le protocole MOPP. Les patients ayant reçu le protocole EBVP étaient inclus pour beaucoup dans l'essai H7. Le protocole BEACOPP n'était pas utilisé en pratique courante entre 1985 et 1995, mais son efficacité a été démontrée par la suite avec les résultats de l'essai H9 (*figure 11*).

IV- ANALYSE STATISTIQUE DE LA SURVIE

Le réseau FRANCIM regroupe l'ensemble des registres français des cancers ; il a mis en œuvre un observatoire dont la finalité est de fournir à la communauté les indicateurs épidémiologiques utiles à la connaissance et à la prise en charge de chaque cancer en France.

L'étude des registres de ce réseau FRANCIM nous permet de retrouver en France des survies globale et relative en 2000 respectivement de 92% et 95% à 1 an, 84% et 90% à 3 ans et 80% et 88% à 5 ans pour le LH, tous stades confondus. La survie relative à 5 ans est meilleure chez la femme (92%) que chez l'homme (85%). Cette survie relative diminue avec l'âge : 94% pour les patients âgés de 15 à 44 ans, 25% pour ceux âgés de ≥ 75 ans. Il n'est pas retrouvé d'amélioration de la survie relative à 5 ans sur la période étudiée de 1989 à 1997 : ceci peut s'expliquer par le fait que le LH a été la première hémopathie maligne historiquement « guérie », d'où une absence d'amélioration au cours de cette période étudiée [13, 66]. Par contre une amélioration de la mortalité dans les années précédentes pouvait être constatée: Hancock et Hoppe ont établi une courbe de probabilité de décès (toutes causes hors LH) pour les patients traités entre 1962 et 1980 et ceux traités entre 1980 et 1995 [45], (figure12).

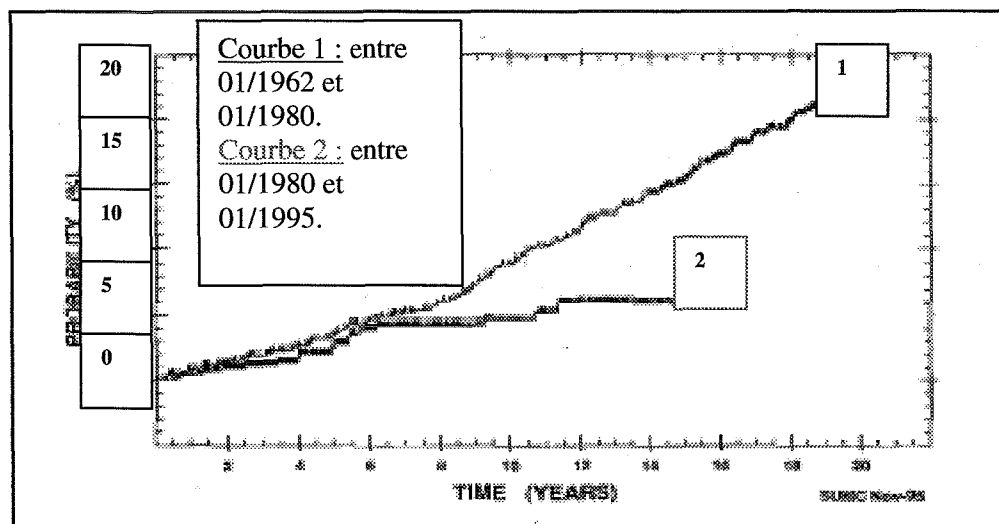


Figure 12: Taux actuariels de mortalité par décès autres que le LH après traitement des stades I et II [45].

Ces chiffres de survie élevés sont le reflet de changements dans nos pratiques entre ces deux périodes, tels que en radiothérapie les caches sélectifs, la diminution de la dose totale ou la restriction des volumes, et en chimiothérapie l'abandon des agents alkylants. Ces changements ont été mis en œuvre dans le but d'augmenter l'efficacité thérapeutique par des

taux de survie élevés, tout en diminuant les complications tardives et en améliorant la qualité de vie des patients [37].

En 2000, la mortalité retenue est de 0,7 pour 100 000 par an [33].

4-1 Résultats

4-1-1 Mortalité

Le suivi moyen de l'étude était de 11 ans (avec des valeurs extrêmes de 1.5 à 20 ans). Nous constatons 37 rechutes (18.5%) après rémission complète (à distinguer de la progression tumorale d'emblée), dont le délai moyen d'apparition était de 3 ans (avec des valeurs extrêmes de 5 mois à 9 ans). Dix-sept patients (46%) ont à nouveau été mis en rémission complète par une chimiothérapie de rattrapage.

Nous relevons au total 32 décès sur les 200 patients traités (16%), dont les causes sont répertoriées dans le *tableau 19*. Cent soixante-huit patients (84%) étaient vivants.

CAUSES DECES	NOMBRE de patients*	%
Hodgkin évolutif	17	53.1
dont infections / sepsis	4	
Complications du traitement aigu	1	3.1
Complications du traitement tardif	1	3.1
Autres cancers	6	18.8
Autres maladies	5	15.6
dont AVC	4	
Accidents / suicides	0	0
Inconnues	2	6.2
TOTAL	32	100

* maximum suivi sur 20 ans

Tableau 19: Répartition des décès selon leur cause.

La majorité des décès, soit 17 décès (53.1%), était due au LH lui-même, par évolution tumorale d'emblée ou après rechute. Parmi ces décès par LH évolutif, nous retrouvons 3 cas d'association à des infections graves (une de cause inconnue, une à CMV, une à VIH).

Nous notions par ailleurs 15 décès, en dehors de ceux par évolution tumorale du LH, lesquels faisaient suite principalement à des cancers (40%) ou à des pathologies cardiovasculaires (33.3%).

Les décès par autres cancers représentaient 18.8% de l'ensemble des décès, soit 8 cancers chez 6 patients. Nous observions parmi eux un carcinome épidermoïde pulmonaire métastatique, un carcinome non à petites cellules pulmonaire ajouté à un carcinome épidermoïde de la sphère ORL, un carcinome épidermoïde de la sphère ORL, un adénocarcinome de la vésicule biliaire ajouté à un adénocarcinome prostatique, et deux LAM.

Parmi les décès liés au traitement (3.1% aigus + 3.1% tardifs = 6.2%), nous rapportons une pneumopathie fulminante en cours d'autogreffe de moelle sur récurrence de la maladie pour la toxicité aiguë, et un rejet de greffe cardiaque pour la toxicité tardive. Ce dernier était le seul décès vraiment imputable à une complication tardive du traitement, la greffe cardiaque ayant été proposée dans les suites d'une cardiomyopathie obstructive grave, apparue 8 ans après le traitement, chez un patient sans antécédent cardiologique.

Les décès par autres maladies étaient essentiellement dus à des AVC et à une cirrhose.

4-1-2 Survies

Le *tableau 20* rapporte l'ensemble des résultats obtenus de notre étude pour les survies.

SURVIE	à 1 an	à 3 ans	à 5 ans	à 10 ans
globale	99%	94.5%	91%	86%
spécifique	99.5%	95.5%	93%	90%
sans récurrence	95%	87%	84.5%	81%

Tableau 20: Survies globale, spécifique et sans récurrence des LH.

4-1-2-1 Survie globale

Dans notre étude, nous retrouvions une survie globale (toutes causes de décès) à 1 an de 99%, à 3 ans de 94.5% et à 5 ans de 91%. Du fait du recul important par rapport à la période étudiée, nous avons pu calculer des survies globales à 10 ans de 86% et à 18 ans de 73.5%. Cette survie diminuait avec le recul par rapport à la fin du traitement, du fait de l'incidence des autres maladies conduisant au décès car toutes les causes de décès sont comptabilisées dans une survie globale (*figure 13* et *tableau 20*).

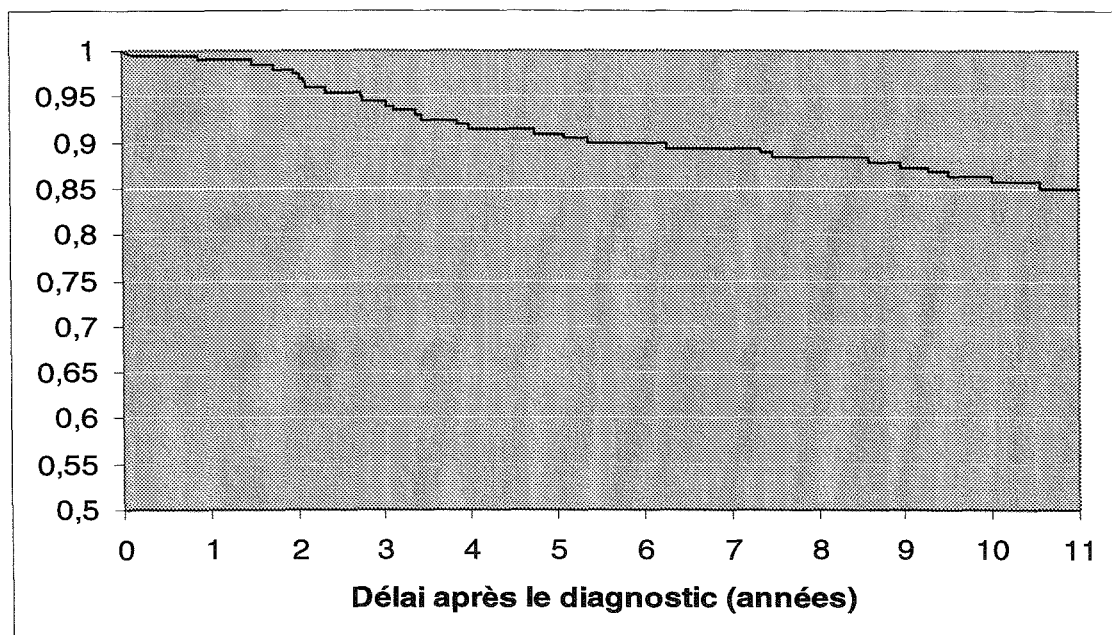


Figure 13: Courbe de survie globale de notre étude.

4-1-2-2 Survie spécifique

La survie spécifique concerne l'ensemble des décès dus au LH ou à son traitement. Elle était très élevée dans notre étude : 99.5% à 1 an, 95.5% à 3 ans, 93% à 5 ans et 90% à 10 ans (figure 14 et tableau 20).

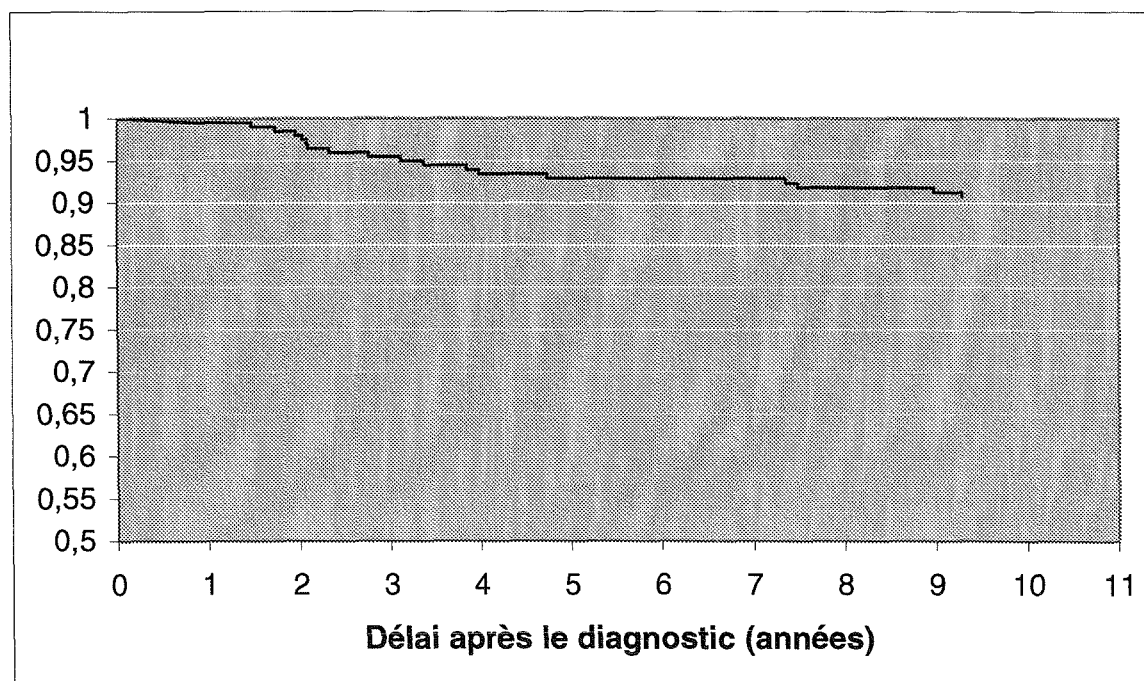
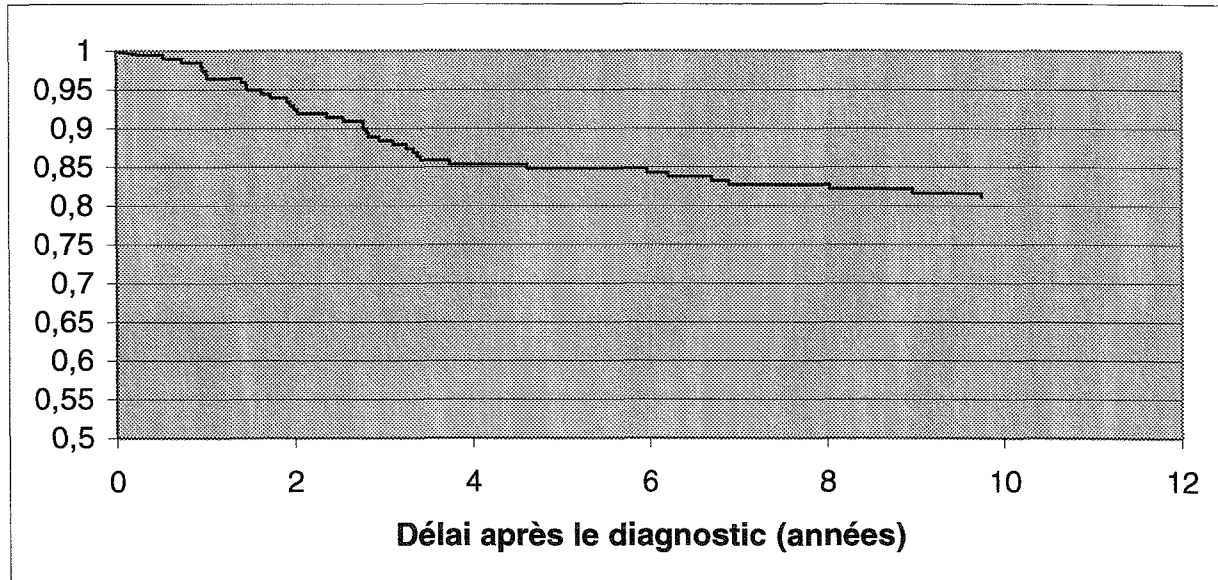


Figure 14: Courbe de survie spécifique de notre étude.

4-1-2-3 Survie sans récurrence

La survie sans récurrence concerne la survie jusqu'à l'apparition d'une récurrence loco-régionale ou à distance après avoir obtenu une réponse complète au traitement. Elle était de 95% à 1 an, 87% à 3 ans, 84.5% à 5 ans et 81% à 10 ans dans notre étude (figure 15 et tableau 20).

Figure 15: Courbe de survie sans récurrence de notre étude.



L'atteinte initiale « bulky disease », c'est-à-dire volumineux médiastin, était le seul facteur associé à une diminution de la survie sans récurrence dans l'étude de 1988 de Mauch *et al.* ($p < 0.001$) [67].

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre l'atteinte médiastinale initiale volumineuse et l'altération de la courbe de survie sans récurrence. En effet, nous constatons sur 164 patients avec un médiastin normal 26 décès à 10 ans, et seulement 1 décès à 10 ans dans le sous-groupe des 36 patients présentant une grosse atteinte médiastinale. Du fait du faible nombre d'évènements à 10 ans dans le sous-groupe « gros médiastin », l'analyse de survie n'a pas pu être conduite.

4-2 Discussion

4-2-1 Mortalité

Dans *Seminars in Radiation Oncology* en 1996, Hancock et Hoppe avaient observé le nombre de décès en fonction de chaque cause [45]. La première cohorte comprenait 812

patients traités entre 1962 et 1980, et la seconde 628 patients traités plus tard entre 1980 et 1995. Nous pouvions constater, comme rapportée dans la *figure 16*, une nette diminution du nombre de décès entre les deux périodes, en particulier pour les causes cardiovasculaires et néoplasiques secondaires, reflétant l'impact des modifications thérapeutiques.

<i>Cause</i>	<i>No. of Patients From 1962 to 1980 (n = 812)*</i>	<i>No. of Patients From 1980 to Present (n = 628)**</i>
Cardiovascular	44 (5.4%)	5 (0.8%)
Secondary cancer	42 (5.2%)	5 (0.8%)
Infection/sepsis	10 (1.2%)	5 (0.8%)
Pulmonary	6 (0.7%)	4 (0.6%)
Gastrointestinal	4 (0.5%)	0
Accident/suicide	3 (0.4%)	2 (0.3%)
AIDS	0	1 (0.2%)
Other	1 (0.1%)	1 (0.2%)
Unknown	4 (0.5%)	1 (0.2%)

NOTE. Cause of death excluding Hodgkin's disease.
 *Includes only deaths during first 15.7 years of follow-up.
 **Maximum follow-up 15.7 years.

Figure 16 : Causes des décès pour des LH stades I et II traités à Stanford [45].

Dans notre étude, le nombre de décès par cancer (toutes localisations et histologies confondues), ou par pathologie cardiovasculaire, était probablement le reflet des décès de la population générale, en l'absence de relation significative avec le traitement.

Par ailleurs, nous ne relevons aucun décès par accident ou suicide, comme on pouvait le voir dans la revue de la littérature de Hoppe *et al* [58].

Enfin, le nombre conséquent d'AVC faisant suite au traitement peut s'expliquer d'une part bien sûr par la fréquence habituelle dans la population générale, d'autre part par le tabagisme associé, et enfin par la possibilité d'une atteinte des artères carotidiennes cervicales lors des irradiations en mantelet. Cette dernière s'explique par un épaississement pariétal artériel (intima et media), causé par l'irradiation et dans certains cas, on pourrait discuter de l'indication d'antiagrégants plaquettaires ou d'antioxydants [5, 41].

Les AVC dans la population générale touchent 2 à 5% de la population âgée de > 60 ans (environ 100000 sujets en France par an), et leur facteur de risque principal est l'âge. La majorité d'entre eux (80%) sont d'origine ischémique.

La mortalité liée aux AVC est importante: 20 % à 1 mois, 25 à 40 % à 1 an et 60 % à 3 ans.

C'est la troisième cause de mortalité en France, après les cancers et les cardiopathies. Dans la moitié des cas, le décès est une conséquence directe de l'atteinte cérébrale, mais dans 35 % des cas, il peut être imputé à des complications de décubitus.

Nous avons souhaité regarder si ces AVC survenaient chez des personnes âgées ou fumeuses. Dans notre étude, nous retenions 5 AVC, dont 4 patients décédés. Le dernier patient qui n'était pas décédé était une femme, traitée à 57 ans pour un LH, et qui a présenté à 73 ans un AVC; elle n'avait aucune co-morbidité par ailleurs (*tableau 21*).

Il semblerait donc que l'âge avancé dans ce cas précis, tout comme dans la population générale, soit un facteur favorisant. Mais aucune conclusion ne peut être faite dans cette étude sur le tabagisme ou sur l'âge, du fait du trop faible nombre de patients.

AVC	TABAC	SEXE	AGE AU DIAGNOSTIC DU LH	AGE DU DECES
N°1	non	femme	82 ans	82 ans
N°2	oui	homme	61 ans	70 ans
N°3	non	femme	65 ans	71 ans
N°4	oui	homme	44 ans	47 ans

Tableau 21: Caractéristiques des patients décédés d'AVC.

4-2-2 Survie

Une série intéressante de Ng *et al.* (1080 patients ≤ 50 ans, suivis sur 38 ans), conduite à Boston, retrouvait une survie globale estimée selon la projection de Kaplan-Meier à 15 ans et 20 ans respectivement de 84% et 78%. Cette étude permettait de relever des facteurs prédictifs de mortalité indépendants des autres causes, tels que le nombre de sites initiaux envahis ($p= 0.006$), l'histologie ($p= 0.02$) et le médiastin volumineux ($p= 0.02$). Enfin, la mortalité en dehors de la cause tumorale évolutive restait significativement plus élevée que dans la population générale (tumeurs secondaires et pathologies cardiaques), même après un intervalle libre de 20 ans [69].

Des variations de la survie étaient mises en évidence en fonction de l'âge et du sexe (*figure 17*); en effet, la survie relative à 5 ans était meilleure chez la femme (92% versus 85% chez l'homme), et chez le jeune. Le réseau FRANCIM ne constatait par contre pas de variation significative selon le département étudié.

Figure 1 : survie relative selon le sexe

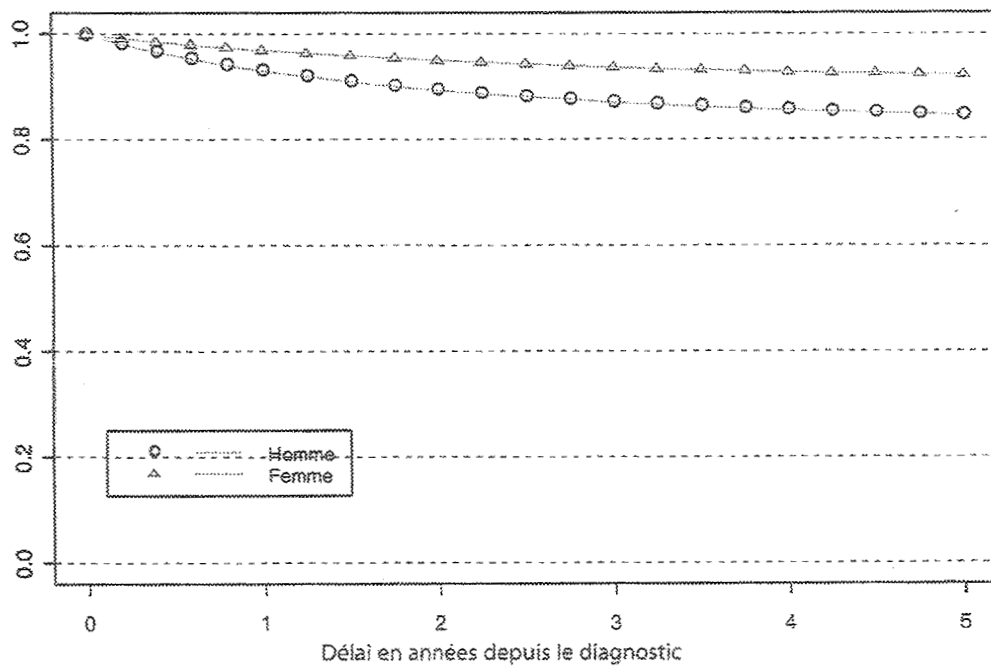


Figure 2 : survie relative selon l'âge

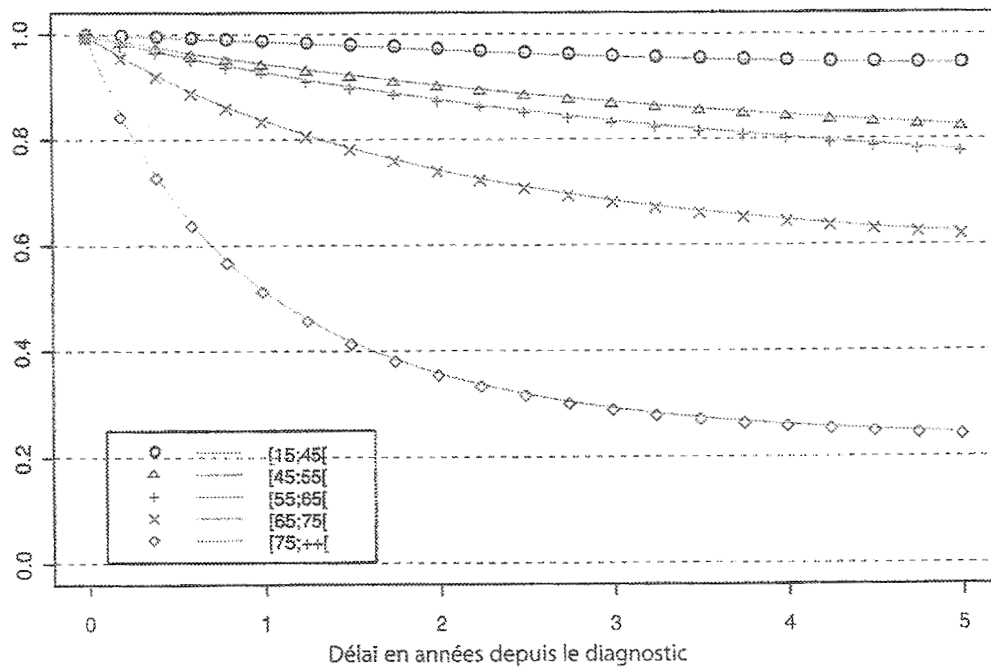


Figure 17: Courbes de survie selon l'âge et le sexe du LH, réseau FRANCIM [13].

D'autre part, l'histologie semble être un facteur de survie discuté, en particulier la forme à prédominance lymphocytaire. Elle est reconnue pour être associée à une présentation clinique de la maladie de meilleur pronostic. En 2004, Feugier *et al.* retrouvaient des caractéristiques similaires en terme de présentation clinique, de mortalité à 15 ans et de survie globale entre cette forme et la forme scléro-nodulaire dépourvue d'atteinte médiastinale initiale [40]. Ces patients ont été traités par chimiothérapie à base d'anthracyclines (1 à 3 cycles), et radiothérapie étendue. Puis en 2007, toujours à propos de ces formes lymphocytaires, Chera *et al.* retenaient pour standard la radiothérapie seule [19].

Dans notre étude nous avons donc recherché s'il y avait une influence de l'histologie sur la survie globale :

- en comparant les histologies « scléronodulaire » et « cellularité mixte » : nous constatons une altération significative de la survie globale lorsqu'il s'agissait de LH de type « cellularité mixte » (Log-Rank, $p=0.01$) (figure 18).

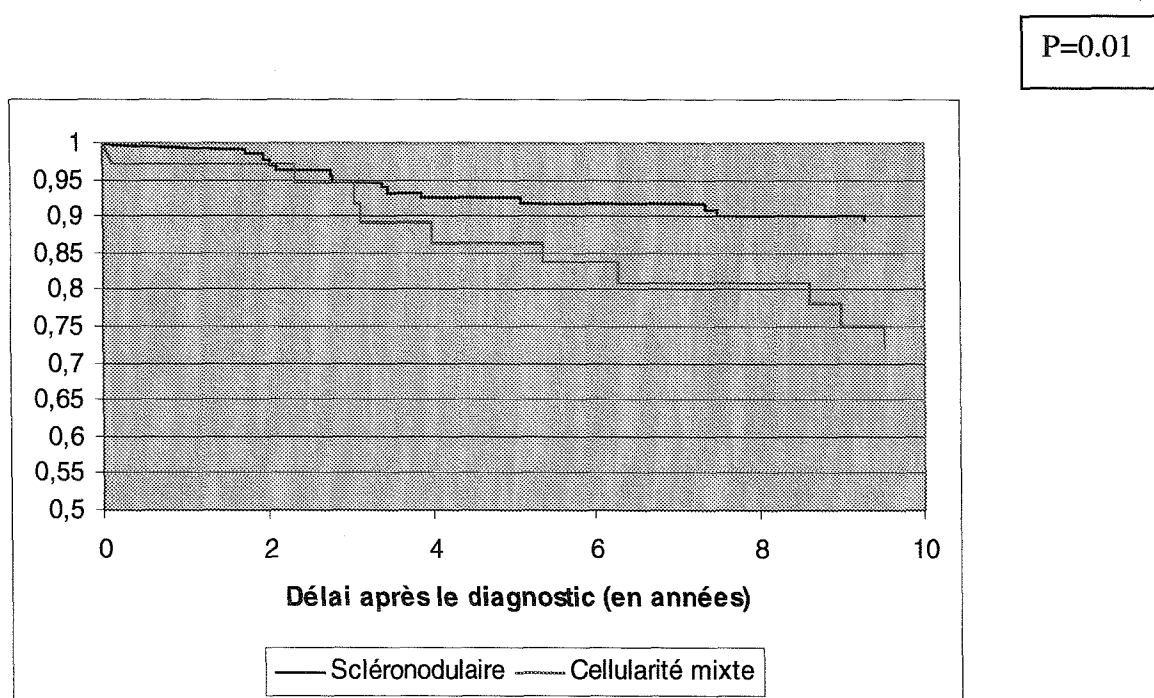


Figure 18: Courbes de survie globale de l'étude en fonction de l'histologie.

- en comparant les histologies « scléronodulaire » et « prédominance lymphocytaire » : nous n'avons par contre pas relevé de différence significative. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il n'y avait qu'un seul évènement dans le sous-groupe « prédominance lymphocytaire », d'où une analyse statistique impossible.

V- ANALYSE STATISTIQUE DES TOXICITES

Du fait d'une survie longue après traitement curatif d'un LH, sont fréquemment constatées des complications tardives.

Les complications tardives **post-radiques** résultent de multiples lésions occasionnées au niveau histologique: fibrose, nécrose, altération vasculaire, atrophie. Elles sont le plus souvent la conséquence des tissus sains irradiés.

Notre étude était homogène quant au fractionnement, qui était classique. Nous ne pouvons donc pas imputer aux événements tardifs retrouvés dans cette étude le fait d'un hypofractionnement. Cependant, nous rappelons que Cosset *et al.* avaient montré en 1988 un effet péjoratif de l'hypofractionnement dans le LH en sous-diaphragmatique sur les complications digestives tardives ($p < 0.01$) [23], mais aussi en sus-diaphragmatique avec une augmentation des péricardites et des médiastinites tardives [24].

Par ailleurs, des complications tardives **post-chimiothérapie** existent et résultent d'anomalies intracellulaires, elles mêmes engendrées par une classe médicamenteuse et son tropisme en particulier.

De 1979 à 2002, différentes classifications ont existé, permettant de grader les toxicités aiguës ou tardives attribuables à la chimiothérapie seule (OMS, CTC), à la radiothérapie seule (RTOG/EORTC aiguë ou tardive, LENT), ou aux deux traitements (CTC version 2.0 aiguë puis CTC version 3.0 aiguë et tardive).

Dans notre étude rétrospective, il s'agissait d'une part de vérifier la présence ou non de tumeurs secondaires hématologiques ou solides et leur délai d'apparition par rapport à la fin du traitement, et d'autre part de grader les autres toxicités tardives de 0 à 4 selon la classification de morbidité tardive du RTOG/EORTC. Nous avons donc rapporté l'ensemble des événements dont le délai d'apparition était au-delà de 30 jours par rapport à la fin du traitement radiothérapique (*figure 19*). Nous avons pris en compte dans un premier temps les cancers secondaires (hématologiques ou solides), puis les anomalies cardiovasculaires, puis broncho-pulmonaires, puis thyroïdiennes, puis cutanéomuqueuses, et enfin les autres événements faisant suite au traitement des stades I et II sus-diaphragmatiques [45, 94].

Le suivi médian des patients était de 11.7 ans (avec des extrêmes de 1.5 à 20.7 ans). Nous avons retrouvé 280 événements secondaires de tous types chez 147 patients.

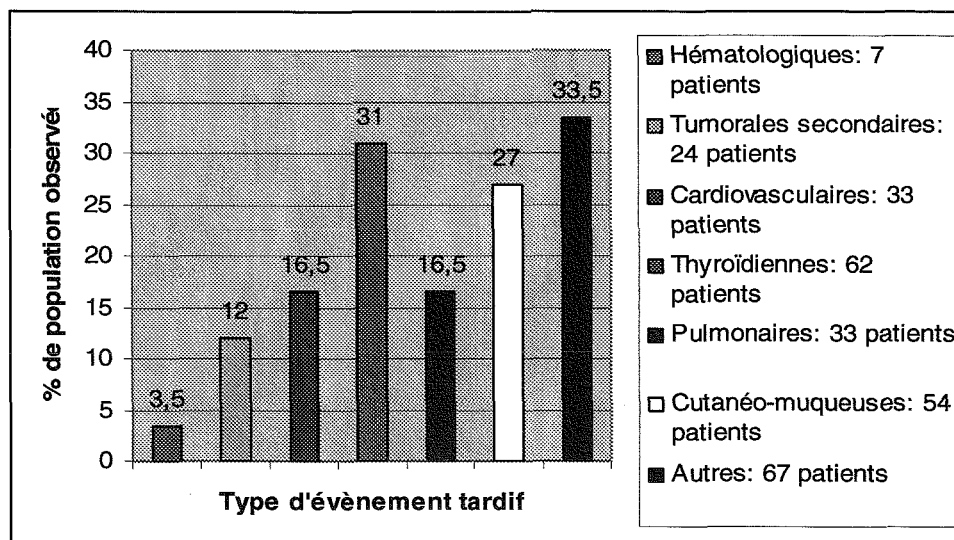


Figure 19: Observation des événements après traitement d'un LH sus-diaphragmatique chez 200 patients.

5-1 Toxicité hématologique

5-1-1 Descriptif des événements hématologiques

C'est un groupe d'événements réunissant les hémopathies malignes : leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ou lymphoïdes (LAL), leucémies chroniques myéloïdes (LMC) ou lymphoïdes (LLC), myélodysplasies, lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) mais aussi les hémopathies chroniques bénignes.

5-1-2 Résultats

HEMOPATHIES	NOMBRE
LAM	2
LAL	0
LMC	0
LLC	0
Myélodysplasies	1
Bénignes	4
TOTAL	7

Au total, nous avons rapporté 7 événements hématologiques tardifs chez 7 patients, dont 3 hémopathies malignes (*tableau 22*).

Ces 3 hémopathies malignes sont 2 LAM et 1 myélodysplasie, dont les délais d'apparition sont respectivement de 5 ans, 9 ans et 2.5 ans.

Tableau 22: Rapport des hémopathies observées.

Les 2 patients atteints de leucémies aiguës en sont décédés. Le 3^{ème} qui présentait une myélodysplasie était vivant à la date des dernières nouvelles (recul court de 2.5 ans), mais

présentait une rechute de son LH. Nous n'avions aucun renseignement dans les dossiers sur leur caryotype.

SITE TUMORAL	TRAITEMENT REÇU	NOMBRE DE PATIENTS
Tous	RT seule	7
	CT seule	0
	RT + CT initiales	19
	RT + CT de rattrapage	1
	RT + CT initiales + CT de rattrapage	2
Tumeurs solides	RT seule	8
	CT seule	0
	RT + CT initiales	17
	RT + CT de rattrapage	1
	RT + CT initiales + CT de rattrapage	1
Leucémies	RT seule	0
	CT seule	0
	RT + CT initiales	2
	RT + CT de rattrapage	0
	RT + CT initiales + CT de rattrapage	0
LMNH	RT seule	0
	CT seule	0
	RT + CT initiales	0
	RT + CT de rattrapage	0
	RT + CT initiales + CT de rattrapage	0
Myélodysplasies	RT seule	0
	CT seule	0
	RT + CT initiales	0
	RT + CT de rattrapage	0
	RT + CT initiales + CT de rattrapage	1

Tableau 23: Hémopathies et tumeurs solides secondaires en fonction du traitement reçu pour le LH initialement ou après récurrence.

Les hémopathies malignes concernaient 1.5% de la population totale de l'étude, ce qui est davantage que le taux attendu de la population générale, mais ce qui reste inférieur au taux attendu après utilisation de chimiothérapie type MOPP (2 à 5%). Nous n'avons constaté aucune leucémie chronique, LAL ou LMNH.

Le délai moyen d'apparition dans notre étude des hémopathies toutes confondues était de 5.3 ans (avec des valeurs extrêmes de 1 à 9 ans).

Le *tableau 23* observe les anomalies tumorales, et en particulier hématologiques, rapportées en fonction du traitement reçu au total, c'est-à-dire initialement et en rattrapage lors des rechutes. Mais du fait du faible nombre d'événements, nous n'avons pu faire qu'une interprétation descriptive de ces hémopathies.

5-1-3 Facteurs de risque dans la population générale

L'incidence des **LAM** chez l'adulte est de 5 à 8 / 100.000 personnes par an en Europe et augmente avec l'âge, surtout après 50 ans. Le taux de mortalité est de 4 à 6 / 100.000 par an. L'âge médian lors du diagnostic d'une LAM est de 65 ans [13].

L'interrogatoire doit rechercher le caractère secondaire de l'hémopathie (exposition toxique, radio- ou chimiothérapie antérieure pour néoplasie, syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique).

Le caractère secondaire d'une LAM est un facteur de mauvais pronostic reconnu.

Les syndromes **myélodysplasiques** sont des affections clonales de cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche. Ils évoluent fréquemment en LAM. Ils prédominent chez les sujets âgés (âge médian de 70 ans). Leur incidence est de 4 à 5 / 100.000 personnes par an en Europe [13].

Les **LMNH** sont des proliférations malignes du tissu lymphoïde, plus fréquentes chez l'homme (taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 13.3 versus 7.8 chez la femme). Ce sont les hémopathies malignes les plus fréquentes avec une incidence de 15 / 100000 habitants / an. Cette incidence a doublé dans les 20 dernières années et en fait la néoplasie qui a le plus augmenté en incidence après le mélanome malin [13]. Le diagnostic différentiel avec le LH est permis grâce aux résultats histologiques.

5-1-4 Toxicité hématologique tardive et radiothérapie

Parmi les 3 hémopathies relevées, nous n'avons pas pu conclure à une influence de l'irradiation sur leur survenue, du fait surtout d'un manque d'effectif.

A priori, dans de nombreuses publications de la littérature, il ne semble pas y avoir de corrélation entre une irradiation quelle qu'elle soit et l'apparition d'une hémopathie maligne à distance. Cependant, l'augmentation du risque leucémogène par l'irradiation lorsqu'elle est étendue reste controversée [39].

5-1-5 Toxicité hématologique tardive et chimiothérapie

Certaines molécules comme la procarbazine (NATULAN®), la chlorméthine (CARYOLYSINE®) ou encore le cyclophosphamide (ENDOXAN®), en association avec d'autres chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie, sont déjà décrites de nombreuses fois dans la littérature pour être à l'origine d'hémopathies malignes, telles les myélodysplasies et leucémies non lymphoïdes. Le taux d'incidence cumulé de ces dernières à 15 ans est de 1.4 à 4.1% [39].

Le risque de leucémie secondaire est maximal 4 à 8 ans après la fin du traitement avec une incidence allant de 1.5 à 10%. Elle peut être précédée d'une phase de myélodysplasie. La leucémie aiguë est plus fréquente chez les patients ayant reçu de la chimiothérapie seule ou en association avec la radiothérapie ($p < 0.01$) [6, 15]. L'augmentation du risque leucémogène de la chimiothérapie est dose-dépendante (donc dépendant du nombre de cycles de chimiothérapie) [6], et augmente plus précisément avec la dose de chlorméthine, donc essentiellement avec le protocole MOPP (augmentation significative du risque pour une dose équivalente à 3 cycles de MOPP) [39]. L'étude de Boivin *et al.* de 1995 relevait une augmentation du risque de leucémies, plus particulièrement après chimiothérapie de type chlorambucil, procarbazine et vinblastine.

Par ailleurs, il existe un risque de LMNH, dont la survenue est plus tardive que les leucémies aiguës (1.8% à 15 ans). Le taux cumulé d'incidence à 15 ans est compris entre 1.2 et 2.1%. Nous relevons des facteurs de risque reconnus tels que le sexe masculin et l'âge avancé, les anomalies immunitaires induites par les traitements ou par le LH, sans que l'on puisse les rattacher à la chimiothérapie ou à la radiothérapie [39, 53, 54].

Nous avons donc classé les complications hématologiques malignes tardives en fonction du protocole de chimiothérapie reçu dans notre étude (*tableau 24*).

Nous savons que 150 des 200 patients de notre étude (76.1%) avaient reçu des agents alkylants par les protocoles MOPP, MOPP/ABV ou autres protocoles (COPP, MOVP,...), lesquels sont pourvoyeurs en particulier de leucémies secondaires. Nous retrouvions effectivement la présence des 3 hémopathies malignes chez des patients traités par un agent alkylant, mais le nombre trop faible d'événements ne nous permettait pas d'affirmer ce lien statistique (puissance statistique trop faible).

Nous notons que paradoxalement l'un des 7 patients présentait une hémopathie de type leucopénie chronique à myélogramme normal alors qu'il n'avait pas reçu de chimiothérapie.

NOMBRE / PROTOCOLE	LEUCEMIES	MYELOYDYSPLASIES	AUTRES HEMOPATHIES
ABVD : 4	0	0	0
MOPP : 7	0	0	1 anémie chronique
MOPP/ABV : 84	2 LAM	1	1 hypo- γ globulinémie 1 PTI sévère
EBVP : 12	0	0	0
BEACOPP : 1	0	0	0
AUTRE : 15	0	0	0
TOTAL : 172	2	1	3

Tableau 24: Rôle de la chimiothérapie dans l'incidence des hémopathies.

5-1-6 Discussion

Au total dans notre série, nous avons cherché s'il existait une augmentation significative du nombre d'hémopathies :

- quand les patients avaient reçu un traitement par chimiothérapie (sans spécifier la molécule): 4.2% si absence de chimiothérapie versus 3.9% si présence de chimiothérapie, non significatif ($p=0.92$, test de Log-Rank).
- quand les patients avaient reçu un traitement par alkylant : 2.5% si absence d'alkylant dans le traitement versus 4.4% si présence d'alkylant, tendance sans significativité ($p=0.58$, test de Log-Rank).
- avec la dose totale de radiothérapie : 3.25% si $D < 40$ Gy versus 7.84% si $D \geq 40$ Gy, tendance sans significativité ($p=0.22$, test de Log-Rank).

Dans la littérature, la relation entre incidence des leucémies secondaires et chimiothérapie semble plus clairement définie qu'avec la radiothérapie (significatif que ce soit avec chimiothérapie seule ou chimiothérapie associée à la radiothérapie) [15].

Le lymphome non hodgkinien semble lui aussi augmenter de manière significative après traitement pour LH, quel que soit le traitement reçu [15].

5-2 Tumeurs solides secondaires

5-2-1 Descriptif des tumeurs solides secondaires

C'est le groupe réunissant l'ensemble des tumeurs solides quelles que soient leur localisation et leur histologie, apparues après traitement pour le LH, mais sans que l'on puisse forcément les rattacher au traitement reçu.

5-2-2 Résultats

Au total, étaient rapportées 27 tumeurs solides bénignes ou malignes chez 24 patients pour 200 patients irradiés, dont 16 étaient des cancers infiltrants ou lésions in-situ (*tableau 26*). Parmi ces tumeurs malignes, 8 se situaient en territoire irradié, soit 4% de la population totale irradiée.

Nous notons que 3 patients présentaient 2 tumeurs chacun :

- l'un a présenté un adénocarcinome prostatique et un adénocarcinome de la vésicule biliaire, en territoires non irradiés, qui ne paraissaient être aucunement en rapport avec le traitement du LH.
- l'autre a présenté un carcinome épidermoïde du plancher buccal antérieur puis un carcinome épidermoïde du lobe supérieur droit pulmonaire.
- le dernier a présenté des fibro-adénomes mammaires bénins, et une lésion in situ du col, ce qui est assez fréquent dans la population générale.

Par ailleurs, nous relevons d'autres lésions gynécologiques, en territoire non irradié, à savoir : 2 dysplasies, 1 carcinome in situ et 1 carcinome épidermoïde du col utérin, 1 dysplasie de vulve, 2 adénocarcinomes de l'endomètre, 1 léiomyome de l'endomètre, lesquels pouvaient difficilement être imputables au traitement, mais plutôt en rapport avec les facteurs de risque de la population générale (*tableau 26*).

Le délai moyen d'apparition des tumeurs dans notre étude était de 9 ans, que ce soit en territoire irradié, ou tous sites confondus (avec des valeurs extrêmes de 7 mois à 19 ans).

Nous rappelons que le cancer du col est une pathologie fréquente dans la population générale, 3^{ème} cancer gynécologique en France ; il dépend de l'âge jeune au premier rapport sexuel, de la multiplicité des partenaires et des accouchements par voie basse, du tabagisme, d'un déficit immunitaire tel que le VIH associé et du niveau socio-économique bas. Son taux d'incidence standardisée est 8/ 100000. Dans 80% des cancers cervicaux in situ de haut grade ou infiltrants, nous pouvons mettre en évidence le papillomavirus HPV16 ou HPV18. La dysplasie du col utérin existe chez 1 à 5% des femmes de la population générale. Une dysplasie de haut grade correspond à une lésion précancéreuse.

De même que pour la toxicité cardiovasculaire, nous avons souhaité observer la relation entre tabagisme, irradiation médiastinale et apparition de cancers broncho-pulmonaires (*tableau 25*). Trois des 4 patients concernés étaient jeunes lors de l'irradiation (< 40 ans), et 3 des 4 patients présentaient dans leurs antécédents un tabagisme.

Une des données manquantes de cette étude était de savoir si le tabagisme a été poursuivi après la radiothérapie, car c'est un facteur de risque connu de cancer pulmonaire lorsque ce tabagisme est associé à l'irradiation thoracique.

Le cas N° 4 semblait être à part du fait de son histologie, car il ne représentait pas un cas de cancer pulmonaire, bien que localisé au niveau du lobe pulmonaire inférieur droit, mais une atteinte des tissus mous. Ses caractéristiques étaient d'ailleurs différentes des 3 autres cas : absence de tabagisme, sexe féminin et précocité d'apparition de la tumeur secondaire.

Trois des 4 patients étaient décédés à la date des dernières nouvelles :

- le N°1 était décédé d'un AVC et non de son cancer pulmonaire
- le N°2 était décédé de son cancer pulmonaire métastatique
- le N°3 était décédé de son cancer pulmonaire
- le N°4 était vivant.

CANCER BRONCHO-PULMONAIRE	SEXE	AGE RTE	AGE CANCER	LOCALISATION RT	CHIMIOT	DOSE RT	TABAC
N°1 : histologie inconnue	H	61 ans	69 ans	médiastin	non	36 Gy	oui
N°2 : épidermoïde	H	39 ans	56 ans	médiastin	MOPP/ABV	37.8 Gy	oui
N°3 : épidermoïde	H	32 ans	47 ans	médiastin	MOPP/ABV	36 Gy	oui
N°4 : léiomyosarcome	F	32 ans	35 ans	médiastin	MOPP/ABV	40 Gy	non

Tableau 25: Cancers pulmonaires, RT et tabagisme.

LOCALISATION	TYPE HISTOLOGIQUE	Territoire IRRADIE	Territoire NON IRRADIE
Poumon	épidermoïde	2	0
	adénocarcinome	0	0
	petites cellules	0	0
	malin autre ou inconnu	1	0
	bénin	0	0
Sein	carcinome in situ	1	0
	carcinome canalaire infiltrant	0	0
	carcinome lobulaire infiltrant	0	0
	malin autre ou inconnu	0	0
	bénin	2	0
Peau	basocellulaire	1	0
	spinocellulaire	1	1
	mélanome	0	0
	malin autre ou inconnu	0	0
	bénin	1	0
Cavité buccale/ ORL	épidermoïde	1	0
	malin autre ou inconnu	0	0
	bénin	0	0
Thyroïde	folliculaire	0	0
	vésiculaire	0	0
	médullaire	0	0
	anaplasique	0	0
	malin autre ou inconnu	0	0
	bénin	0	0
Urogénital	adénocarcinome	0	3 (1 prostate+2endometres)
	in situ	0	1
	épidermoïde	0	1
	malin autre ou inconnu	0	0
	bénin	0	6 (2CIN+1VIN+2ovaires+1uterus)
Sarcome	léiomyosarcome	1	0
Digestif	adénocarcinome	0	2 (1VB +1 colon)
	malin autre ou inconnu	0	0
	bénin	0	1
Autre	malin	0	0
	bénin	0	1 (1méningiome)
TOTAL = 27		11	16

Tableau 26: Localisations tumorales recensées selon leur histologie et en fonction de leur localisation en territoire irradié.

5-2-3 Facteurs de risque dans la population générale

Le réseau FRANCIM a mis en œuvre un projet d'observatoire des principales pathologies cancéreuses en France ; il fournit les données d'incidence du cancer en France, grâce à l'activité d'enregistrement de plus de vingt registres départementaux. Une étude de survie portant sur les patients inclus entre 1989 et 1997 a été publiée dans un livre « Survie des patients atteints de cancer en France » [13]. Elle nous permet de retrouver en 2000 les incidences des cancers principaux, à savoir :

-cancers tête et cou (toutes localisations confondues) : le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 32.2 chez les hommes et 4.7 chez les femmes.

-cancers broncho-pulmonaires (hors mésothéliome) : le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 52.2 chez les hommes et 8.6 chez les femmes, avec une incidence qui a doublé entre 1980 et 2000 chez les femmes ; c'est la première cause de mortalité en France en 2000.

-cancers du col utérin : le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 8 (ne concerne que les formes infiltrantes et micro-infiltrantes, donc pas les néoplasies intraépithéliales (CIN) ou in situ); ils représentent 2.9% de la pathologie cancéreuse chez la femme.

-cancers thyroïdiens : l'incidence en France est de 0.1 à 3.7 / 100000 pour l'homme et 0.4 à 9.6 / 100000 pour la femme ; le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 2.2 chez l'homme et 7.5 chez la femme ; 78% de ces cancers sont retrouvés chez la femme. Le cancer thyroïdien secondaire est par contre plus fréquent chez l'homme et le sujet âgé, et présente une histologie et un pronostic plus péjoratifs [77].

-cancers mammaires: le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 88.9.

-tumeurs des tissus mous : ce sont les tumeurs malignes du tissu conjonctif, en particulier les sarcomes ; le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 2.3 mais peu de données sont disponibles sur la fréquence de ces cancers.

5-2-4 Tumeurs solides secondaires et radiothérapie

Les tumeurs secondaires radio-induites ont été décrites pour la première fois en 1902, et Chauveinc *et al.* dans *Cancer Radiothérapie* en 1996, parlaient même d'elles comme la première cause de décès après dix ans pour le LH [18].

Nous retenons comme facteurs de risque de la population traitée le jeune âge lors de l'irradiation, les prédispositions génétiques (ex : syndrome de Li-Fraumeni, rétinoblastome),

et les traitements associés (chimiothérapie ?). Il est difficile d'attribuer la causalité d'une tumeur solide à la radiothérapie lorsqu'elle ne siège pas en territoire irradié.

Nous rappelons les critères de Cahan de 1948 qui permettaient de poser le diagnostic de tumeur secondaire radio-induite si :

- la tumeur se trouvait dans le champ d'irradiation,
- l'histologie était différente de l'histologie initiale,
- le délai d'apparition dépassait les 5 ans.

Ces critères sont maintenant considérés comme trop limitatifs car :

- il est nécessaire de considérer la dose reçue par l'organe qu'il soit ou non dans le champ d'irradiation (faibles doses).
- l'histologie différente en fait n'a pas de sens; il faudrait préférentiellement une analyse génétique des tumeurs.

Le délai d'apparition de > 5 ans est arbitraire car ce délai va dépendre de la dose reçue, de l'organe atteint, du type histologique et de l'âge lors de l'irradiation.

Nous avons souhaité relever l'ensemble des tumeurs, quel que soit le territoire irradié, bénignes ou malignes, et avons essayé dans ce travail de voir si elles pouvaient être imputables à la radiothérapie seule et/ou à l'association d'une chimiothérapie à une radiothérapie [45].

Nous retrouvons 11 tumeurs secondaires en territoire irradié (*tableau 27*), qui étaient les tumeurs solides nous intéressant plus particulièrement dans ce chapitre, par rapport à la dose et aux champs d'irradiation. Certaines sont bien décrites dans la littérature, tels que les cancers mammaires ou broncho-pulmonaires [78, 90, 91].

TUMEURS	Territoire IRRADIE	Territoire NON IRRADIE	TOTAL
T bénigne	3	8	11
T maligne	8	8	16
TOTAL	11	16	27

Tableau 27: Répartition des tumeurs en fonction de l'irradiation.

Nous rapportons 1 seul cancer du sein, avec une histologie de carcinome intra-canaulaire étendu, et notions 2 diagnostics bénins de fibroadénomes. Aucun carcinome infiltrant n'était observé.

Nous relevions aussi 3 carcinomes broncho-pulmonaires. Les 3 patients ayant présenté un cancer broncho-pulmonaire avaient fumé.

Un seul sarcome, avec une histologie et une localisation atypiques, était décrit : il s'agissait d'un léiomyosarcome de grade II à cellules fusiformes retrouvé en 1997 en territoire pulmonaire au niveau du lobe supérieur droit, chez un patient irradié en 1993 par un mantelet en rayonnement X de 10 MV, à 36 Gy avec complément sur le médiastin à 40 Gy, et présence de caches pulmonaires bilatéraux tels que visibles sur la photo ci-dessous (*figure 20*). Il s'agit très probablement d'un sarcome radio-induit.

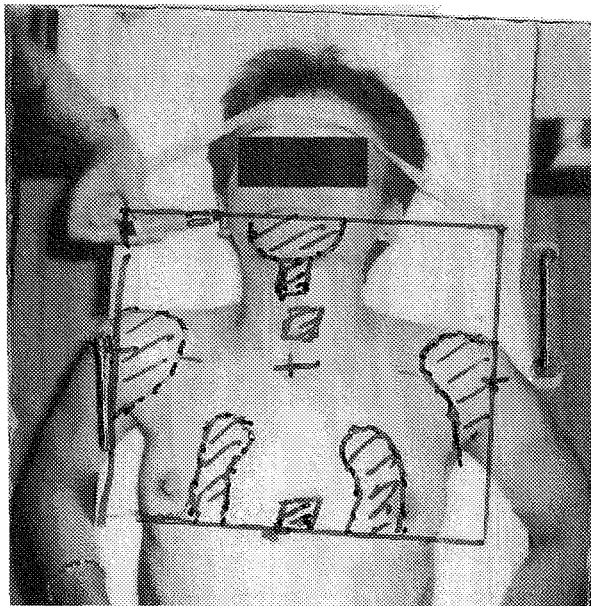


Figure 20: Irradiation en mantelet de la patiente ayant présenté un probable sarcome radio-induit.

Nous remarquons 2 tumeurs cutanées malignes en territoire irradié, l'une de type basocellulaire et l'autre de type spinocellulaire, que nous avons considéré comme radio-induites; cependant, nous ne connaissons pas les facteurs de risque de tumeurs cutanées chez ces deux patients.

Enfin nous relevions 1 carcinome épidermoïde du plancher buccal antérieur en 2001 chez un patient irradié en cervical et sus-claviculaire en 1985, mais qui présentait par ailleurs dans ses antécédents une intoxication ethylo-tabagique chronique comme facteur de risque de carcinome épidermoïde.

Contrairement à la littérature, nous n'avons observé aucun cas de cancer thyroïdien mais certains articles vont jusqu'à 40 ans de suivi après traitement [4, 18, 77].

Dans le *tableau 23*, nous ne retrouvons pas de corrélation évidente entre les récives qui ont nécessité un traitement de rattrapage par chimiothérapie et l'apparition de cancers

secondaires hématologiques ou solides. Cependant, nous avons noté 1 patiente traitée initialement par chimiothérapie (6 cycles de MOPP/ABV) puis radiothérapie (mantelet, 40 Gy), qui a présenté une récurrence traitée par chimiothérapie (protocole non connu), et chez qui nous avons observé une double complication de myélodysplasie et de cancer intracanalair du sein droit. Il s'agissait d'un cas sporadique sur lequel nous ne pouvons fonder de conclusions, mais qui laisse supposer le rôle cumulatif des doses de chimiothérapie quand les patients sont à nouveau traités pour une récurrence.

Années	SNC [33]	Thyroïde [32]	Poumon [23]	Sein [4]	Digestif [23]	Pelvis [11]	Tissus mous [42]
0		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
0 à 5		1,00	1,22	4 950,00*	1,12	0,28	0,40
5 à 10		2,30	2,34	231,80	2,29	1,62	3,90
10 à 15		2,00	4,03	76,20	2,73		1,05
15 à 20	3,9	3,20	2,38	7,50		1,36	2,00
20 à 25	18,4	2,50		141,50			3,85
25 à 30	8,1	3,10				1,27	
30 à 35	12,6	1,70				1,78	
35 à 40	3,2	1,30					
> 40		2,00					

*Deux cas observés contre 0,0004 attendus. Ce chiffre s'explique donc par le faible nombre de cas attendus dans cette catégorie d'âge.

Figure 21: Evolution du risque relatif en fonction du temps pour chaque localisation après irradiation d'après Chauveinc *et al.*, 1998 [18].

L'évolution des risques relatifs ou risques observés/attendus (O/E : observed/expected), en fonction du délai entre le traitement et la mise en évidence d'une tumeur secondaire est résumée dans la *figure 21*.

Le risque relatif augmente jusqu'à 20 ans de suivi, puis semble diminuer mais cette dernière réflexion reste controversée dans les différents articles car le plus souvent :

- le suivi des études ne dépasse pas 20 ans.
- les intervalles de confiance sont larges.
- le nombre de cancers dans la population générale augmente avec l'âge, ce qui expliquerait cette diminution du risque relatif [18].

La revue de la littérature de Hancock et Hoppe de 1996 était intéressante car elle nous permettait de résumer les risques relatifs sur l'importante cohorte de Stanford pour chaque type de néoplasie secondaire. Les risques relatifs les plus grands (> 10) se retrouvaient pour les glandes salivaires, les sarcomes des tissus mous ou osseux, le mélanome, le poumon et la thyroïde (*figure 22*).

<i>Tumor Site</i>	<i>Observed/ Expected</i>	<i>Relative Risk</i>	<i>95% Confidence Intervals</i>	<i>Absolute Risk*</i>
Lung/pleura	36/3.5	10.3	7.0-13.7	16.2
Breast	25/6.1	4.1	2.4-5.7	21.5
Melanoma	9/0.8	11.6	5.7-21.3	4.1
Soft tissue (sarcoma)	8/0.3	24.3	11.3-48.3	3.8
Bone (osteosarcoma)	2/0.2	12.3	2.1-41.6	0.9
Stomach	8/1.6	4.9	2.3-9.4	3.2
Salivary gland	5/0.1	37.9	13.8-84.2	2.4
Thyroid	5/0.5	10.6	3.9-23.6	2.3
Urogenital sites**	15/6.8	2.2	1.3-2.9	4.1
Pancreas	3/0.8	3.9	1.0-10.5	---
Colon or rectum	6/4.7	1.3	0.5-2.7	---
Unknown primary	3/0.9	3.4	0.8-9.2	---
Oral cavity	1/1.5	0.7	0.0-3.3	---

*Absolute risk is the excess number of observed cancer per 10,000 patients per year according to the following formula: Absolute risk = [(observed - expected)/person-years] × 10,000. Absolute risks are not specified when 95% confidence intervals for relative risk include 1.0.

**Urogenital tumors included cancers of the endometrium (3), cervix (2), ovary (2), vulva (1), prostate (3), testis (1), kidney (2), and bladder (1). Relative risks were not significantly elevated for any specific urogenital tumor site.

Figure 22 : Risques relatifs de cancers secondaires après traitement de LH selon Hancock et Hoppe [45].

Par ailleurs, dans une étude publiée dans le *JCO* en 2006, les événements rapportés à long terme (15 ans de recul) après traitement de 120 patients par 4 cycles d'ABVD et radiothérapie limitée, étaient pour la plupart liés à la radiothérapie. Ils n'ont constaté aucune hémopathie secondaire alors que la mortalité (hors progression tumorale et autres pathologies) était plutôt liée au nombre de cancers secondaires et aux cardiopathies. Le risque de cancer secondaire à 5 ans et 12 ans était respectivement de 4% et 8%. Cependant l'ABVD comprend de l'adriamycine qui, même utilisée à une dose totale inférieure à la dose seuil cardiotoxique sus-citée, reste cardiotoxique à minima et radio-sensibilisante. Ils concluaient dans cette même étude que la diminution de dose de 40-44 Gy à 30-36 Gy ne permettait pas de diminuer le risque de complications tardives liées à la radiothérapie [12].

5-2-4-1 Cancer mammaire secondaire

Après traitement du LH, le cancer mammaire secondaire est décrit de multiples fois dans la littérature [15, 26, 27, 87, 90]. Par contre l'estimation de son incidence cumulée est assez diverse en fonction des séries avec des taux s'étalant de 4.2 à 34% [86].

A Florence en Italie, une série de 1524 patientes a permis de montrer un excès de risque de cancer mammaire de 2.9 si irradiation pour LH il y a eu [15]. De même sur une série de Van Leeuwen *et al.*, nous retrouvons un risque de cancer du sein augmenté de manière significative en fonction de la dose d'irradiation ($p < 0.01$) lorsque la patiente avait reçu une radiothérapie seule: le risque relatif des patients ayant reçu plus de 38.5 Gy (plus grand quartile) était 4.5 fois supérieur à ceux qui avait reçu moins de 4 Gy (plus petit

quartile) ; ceci n'était pas vérifié pour le groupe associant radiothérapie et chimiothérapie [90].

Une autre série de Travis *et al.* [86] portant sur 3817 patientes âgées de moins de 30 ans au moment du traitement du LH retrouvait des taux conséquents de cancers du sein (105/3817) dont 39% 20 ans après le traitement, et 13% 25 ans après le traitement. Leur risque relatif d'avoir un cancer mammaire secondaire était recherché en fonction de la présence ou non d'agents alkylants, et de la dose de radiothérapie médiastinale reçue. Le risque absolu de cancer mammaire augmentait avec l'âge à la fin de l'étude, la dose médiastinale reçue et l'intervalle libre depuis la fin du traitement pour le LH. Par contre, paradoxalement aux autres données de la littérature, ce risque n'était pas augmenté avec la présence de l'agent alkylant dans cette étude (figure 23).

Category number <i>i</i>	HL treatment†		No. of case patients for r'_{1i} (n = 105)	No. of control subjects for r'_{1i} (n = 265)	Internal RR(r'_{1i})‡ (95% CI)	No. of case patients for $\bar{r}$ (n = 92)§	External RR($\bar{r}$) (95% CI)
	Mediastinal radiotherapy, Gy	Alkylating agents					
1	None	Yes	1	12	0.97 (0.02 to 0.36)	1	0.8 (0.3 to 2.6)
2	20-40	Yes	23	73	0.38 (0.19 to 0.77)	21	4.0 (2.5 to 5.9)
3	≥40	Yes	13	48	0.47 (0.27 to 0.79)	13	4.9 (2.9 to 7.5)
4	None	No	1	11	0.16 (0.04 to 0.72)	1	1.7 (0.6 to 5.2)
5	20-40	No	29	57	0.82 (0.47 to 1.43)	23	8.5 (5.4 to 13.2)
6¶	≥40	No	38	64	1.00 (reference)	33	10.5 (6.8 to 16.0)

Figure 23: Risques relatifs interne et externe du cancer mammaire secondaire en fonction du traitement reçu pour le LH pour les femmes ≥ 30 ans [86].

Cutuli *et al.* retrouvaient 76 cancers du sein chez 63 femmes, traitées pour LH entre 1941 et 1988, dont 39% avaient reçu une association radio-chimiothérapie et les autres une radiothérapie seule. Parmi elles, 35% avaient moins de 20 ans au diagnostic, et le délai moyen d'apparition était de 16 ans.

Les facteurs retenus comme favorisant le développement d'un cancer mammaire secondaire sont: le jeune âge [47], l'irradiation sus-diaphragmatique, probablement des facteurs génétiques et enfin les agents alkylants de la chimiothérapie [26, 47]. A noter que ces patientes présentaient deux groupes de cancers mammaires: un groupe de cancers agressifs avec facteurs de mauvais pronostic, et un groupe de cancers in-situ ou micro-infiltrants, ce dernier groupe étant plus fréquent après radiothérapie seule [27]. Peut-on faire un lien direct entre l'agressivité de la tumeur secondaire et la chimiothérapie utilisée? Ceci ne repose sur aucun support statistique.

A l'inverse, nous notions même dans la série sus-citée de Van Leeuwen *et al.* un effet bénéfique de la chimiothérapie [90]:

- engendrant une ménopause précoce avant l'âge de 36 ans, la chimiothérapie permettrait une diminution significative du risque relatif de cancer du sein secondaire (RR=0.06 dans le sous-groupe RT-CT avec ménopause précoce)
- les patients recevant à la fois une radiothérapie et une chimiothérapie avaient une diminution significative du risque de cancer du sein par rapport à ceux traités par radiothérapie seule (RR=0.45).
- dans le groupe radiothérapie seule, pour des doses reçues > 38.5 Gy, ils relevaient une augmentation significative du risque de carcinome mammaire (RR=12.7).

Bien que ne présentant pas tous des résultats identiques, les conclusions de l'ensemble de ces articles confirment la nécessité d'une surveillance clinique et mammographique (et échographique si besoin) à distance du diagnostic, encore plus importante si la patiente a été traitée jeune car d'autant plus susceptible à développer un cancer mammaire [27]. En terme de communication, Bloom *et al.* ont présenté une étude récente à Stanford, publiée en 2006, à partir de 261 femmes traitées avant 35 ans pour un LH; ils ont conclu que pour ces patientes, il existait un bénéfice à leur téléphoner, à distance du traitement initial, pour leur rappeler les risques mammaires et leur conseiller de réaliser une mammographie de contrôle [7].

Au total, dans notre étude, nous ne relevions pas de cancer mammaire infiltrant.

5-2-4-2 Cancer broncho-pulmonaire secondaire

Une étude ancienne de Salloum *et al.*, publiée en 1996 (patients traités avant 1986), permettant un recul de 10 ans, montrait une augmentation significative du nombre de cancers solides secondaires, et en particulier du poumon, après radiothérapie. Dans le groupe chimiothérapie seule, aucun cas de cancer broncho-pulmonaire n'était relevé alors que dans le groupe radiothérapie seule ils retrouvaient 7 cas de cancer broncho-pulmonaire, soit un risque relatif augmenté de 1.5 à 3.3 [78]. Avec un suivi d'au moins 10 ans après la radiothérapie, Boivin *et al.* montraient une augmentation du risque de tumeurs secondaires au niveau du système respiratoire et des organes intrathoraciques (RR=2.7) [9]. Puis Swerdlow *et al.* retrouvaient des risques relatifs importants de tumeurs malignes pulmonaires, quel que soit le traitement reçu : nous notons RR=3.3 après CT, RR= 2.9 après RT, RR=4.3 après RT-CT [82].

Par ailleurs la série italienne de Cellai *et al.* mettait en évidence un excès de risque des tumeurs malignes secondaires (poumon, sein et LMNH) sans pouvoir individualiser le

traitement en cause de la radiothérapie ou chimiothérapie seules ou des deux associées [15]. A noter dans la revue de la littérature de Falchero *et al.* des cas cliniques sporadiques de mésothéliomes qui, d'après les critères de Cahan, étaient secondaires à une irradiation [36].

Dans la littérature, il existe clairement une relation entre le tabagisme et l'apparition après irradiation médiastinale d'un cancer pulmonaire [8] (*figure 24*).

RR for lung cancer	Cigarettes per day	A-bomb dose (Sv)
1.0	0	0
4.6	1 - 9	3.4
7.5	10 - 19	6.1
13.1	20 - 39	(11.4)
16.6	40+	(14.1)

Figure 24: Risque relatif du cancer pulmonaire après irradiation si tabagisme associé [8].

Dans notre étude, nous avons observé la relation entre le nombre de tumeurs secondaires au cours du temps sur 10 ans et la dose totale de radiothérapie délivrée : nous retrouvons 3.2% de tumeurs solides pour des doses < 40 Gy, et aucune pour des doses ≥ 40 Gy. Il n'y avait pas de relation significative ($p=0.70$, test de Log-Rank).

Par ailleurs, 3 des 4 patients ayant présenté un cancer broncho-pulmonaire avaient un antécédent de tabagisme (*tableau 27*). Cependant, nous n'avons pas rapporté quantitativement le tabagisme, tel que cela avait été fait dans l'étude de Boice *et al.* [8].

Aucune étude statistique ne peut être conduite du fait du peu de cas.

Au total, dans notre étude, nous ne pouvons dire que les 3 carcinomes bronchiques sont radio-induits.

5-2-4-3 Sarcome radio-induit

Le premier cas rapporté dans la littérature est un ostéosarcome pariétal consécutif à une radiothérapie mammaire, décrit par Beck en 1922. Depuis les critères de Cahan décrits en 1948, on retrouve des publications rapportant des sarcomes après traitement de cancers mammaires, gynécologiques, LH et autres types de cancer [61-63].

Les sarcomes sont des tumeurs cancéreuses qui se développent à partir des cellules conjonctives. Les tissus conjonctifs regroupent les tissus mous et les tissus osseux. Les tissus mous relient, soutiennent et entourent les organes du corps humain. Ils se trouvent entre la

peau et les organes internes. Ils comprennent différents tissus tels que les muscles, les tendons, les tissus adipeux et fibreux ainsi que les structures articulaires ou le tissu nerveux. Les parties molles représentent plus de la moitié du poids du corps. Les tissus osseux ne font pas partie des tissus mous. Le nom de la tumeur porte le nom du tissu conjonctif. Les sarcomes des tissus mous sont très rares. Ils représentent environ 0,5 à 1% de tous les cancers diagnostiqués. En France, il y a environ 1000 nouveaux cas par an. Leur caractère radio-induit leur confère un mauvais pronostic.

Kirova *et al.* ont rapporté l'expérience de l'Institut Curie sur 16705 patientes traitées entre 1981 et 1997 pour cancer mammaire (dont 13472 ayant reçu une radiothérapie). A partir de cette cohorte, ils ont publié plusieurs articles, insistant en particulier sur les sarcomes radio-induits [61-63]. Leur délai d'apparition variait de 5 à 18 ans, avec un suivi médian de 9.3 ans (1 à 22.4 ans). Ils retrouvaient 35 sarcomes (dont 27 répondant aux critères de Cahan). Ils concluaient à des taux d'incidence standardisés du sarcome radio-induit de 10.2 dans le groupe irradié, versus 1.3 dans le groupe non irradié, et des incidences cumulées de 0.07% à 5 ans, 0.27% à 10 ans et 0.48% à 15 ans. Leur pronostic était sombre avec une survie à 5 ans de 36% [63].

Au total, dans notre étude, le cas de sarcome que nous avons retrouvé dans notre étude est un léiomyosarcome, soit un sarcome du muscle lisse, que nous considérons comme radio-induit.

5-2-4-4 Tumeur thyroïdienne radio-induite

Les tumeurs radio-induites de la thyroïde sont, dans deux tiers des cas, bénignes ; elles peuvent apparaître pour des doses très faibles (0.1 Gy) et leur risque augmente avec la dose jusqu'à 15 Gy, puis diminue. Il existe une forte susceptibilité du sexe féminin et des enfants, sans retentissement clinique (cancer indolent), nécessitant un dépistage à long terme après irradiation (délai d'apparition long : 5 à 10 ans environ) [77]. En ce qui concerne les tumeurs malignes, ce sont surtout des lésions bien différenciées de type papillaire ou folliculaire [46]. Les cancers thyroïdiens bien différenciés radio-induits semblent présenter le même profil que les cancers spontanés thyroïdiens. Les facteurs de risque de récurrence du cancer thyroïdien sont la taille tumorale, le jeune âge au diagnostic, le nombre de lobes envahis, l'atteinte ganglionnaire, l'invasion vasculaire et enfin un intervalle court entre irradiation et cancer [46].

Au total, dans notre étude, aucun cas de tumeur thyroïdienne n'était rapporté.

5-2-5 Tumeurs solides secondaires et chimiothérapie

Une radiothérapie totale ou subtotale associée à une chimiothérapie augmente de manière significative le risque de tumeurs secondaires (toutes localisations confondues), par rapport aux patients traités par radiothérapie seule (risque relatif oscillant de 3.1 à 4.1, avec une significativité respective de $p < 0.03$ pour RT-CT et $p < 0.05$ pour RT seule) [6].

Pour Salloum *et al.*, le risque relatif de développer un cancer secondaire (toutes localisations confondues) était de 1.5 dans le groupe chimiothérapie seule (116 patients) versus 3.3 dans le groupe radiothérapie seule (197 patients); ils retrouvaient essentiellement des cancers broncho-pulmonaires (RR= 10.8) et des cancers du sein (RR= 2).

Ces différentes données leur ont permis de conclure à :

- une association significative entre radiothérapie et tumeurs secondaires ($p < 0.001$)
- l'absence d'association entre chimiothérapie et tumeurs secondaires (tendance à la significativité $p = 0.122$) [78].

A l'inverse, l'étude de Boivin *et al.* déjà citée précédemment retrouvait un risque relatif de tumeurs solides après chimiothérapie non négligeable de 1.4, et une augmentation de ce risque à 3.1 dans le sous-groupe comportant les molécules de chimiothérapie telles que le méthotrexate, la vindésine ou l'étoposide. Ce risque prédominait pour des tumeurs osseuses, cartilagineuses et des tissus mous, ainsi que pour les cancers génitaux chez la femme (RR=6) [9].

5-2-6 Discussion

Les tumeurs malignes secondaires représentent dans la littérature un événement tardif important chez les survivants de LH [64]. La fréquence des tumeurs malignes secondaires (solides et hémopathies) sur une étude du Royal Marsden Hospital était de 6.3% pour les patients traités entre 1963 et 1978, et 4.8% concernant les cancers solides seuls [21]. Le taux cumulé d'incidence des tumeurs solides secondaires est compris entre 7.5 et 13% à 15 ans, entre 8 et 13.6% à 20 ans et atteint 27% à 30 ans pour des patients traités pendant l'enfance [39]. Cependant de nombreuses études ont un suivi trop court (10 ans au maximum) pour pouvoir observer de tels taux d'incidence.

Leur relation avec le traitement reçu est moins claire que celle existant entre leucémies secondaires et chimiothérapie mais elle est, dans la plupart des séries, significative quand même [15] .

Le facteur âge au moment du traitement est important à prendre en compte, tel que l'avait montré Swerdlow *et al.* en 2000 dans sa grosse série de 5519 patients, avec une

augmentation significative du risque relatif de tumeurs malignes secondaires dans le groupe âgé de moins de 25 ans. Par exemple, concernant le sein, ils notaient un risque relatif de cancers mammaires de 2.5 après RT seule, qui augmentait à 14.4 pour le groupe de patientes de moins de 25 ans [82].

La désescalade de dose est régulièrement abordée, par exemple auparavant dans la revue de Chauveinc *et al.* en 1998 [18], ou actuellement dans les essais thérapeutiques et en particulier dans le récent essai H10 de l'EORTC où est prescrite une dose de 30 Gy sur les aires initialement envahies, en l'absence de résidu après chimiothérapie [18]. En effet, ce protocole en cours permet une désescalade thérapeutique pour les stades I et II, basée sur les résultats d'un morpho-TEP intermédiaire avec le remplacement de la RT par une CT complémentaire dans le bras expérimental. Il permet de plus une désescalade dans le bras de référence avec une modification des modalités de la radiothérapie (« involved-nodes » au lieu de « involved-fields »).

Les suivis des différentes études de la littérature sont plus longs que la médiane de suivi de notre étude qui était de 11 ans, ce qui pourrait expliquer l'incidence faible des événements décrits par rapport aux taux décrits dans la littérature.

5-3 Toxicité cardiovasculaire

5-3-1 Descriptif des événements cardiovasculaires

Nous avons distingué ces événements cardiovasculaires selon 4 sous-groupes :

- les valvulopathies
- les insuffisances cardiaques dont le diagnostic est le plus souvent affirmé par la réalisation d'une échographie cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
- les coronaropathies comprenant les infarctus du myocarde (IDM) et poses de stent
- les autres : les péricardites, les troubles du rythme, les précordialgies non étiquetées, les troubles vasculaires comme l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou les pontages des membres inférieurs.

Grade	0	1	2	3	4
Coeur “Late RT Morbidity Scoring”	Pas de modification	Asymptomatique ou symptômes légers; inversion de l’onde T ou changement du segment ST transitoires; tachycardie > 110 (au repos)	Angor modéré à l’effort; péricardite légère; taille du cœur normale; persistance des changements de l’onde T et du segment ST; petits QRS	Angor sévère; effusion péricardique; péricardite constrictive; insuffisance cardiaque modérée; gros cœur; anomalies ECG	Tamponnade/ insuffisance cardiaque sévère/péricardite constrictive sévère

Tableau 28: Echelle de toxicité cardiaque RTOG/EORTC.

Les complications cardiovasculaires pouvaient être classées selon le score de morbidité tardive du RTOG/EORTC (*tableau 28*), ce qui n’a pas été le cas dans cette étude. Nous avons préféré les classer selon le type d’événement rapporté.

5-3-2 Résultats

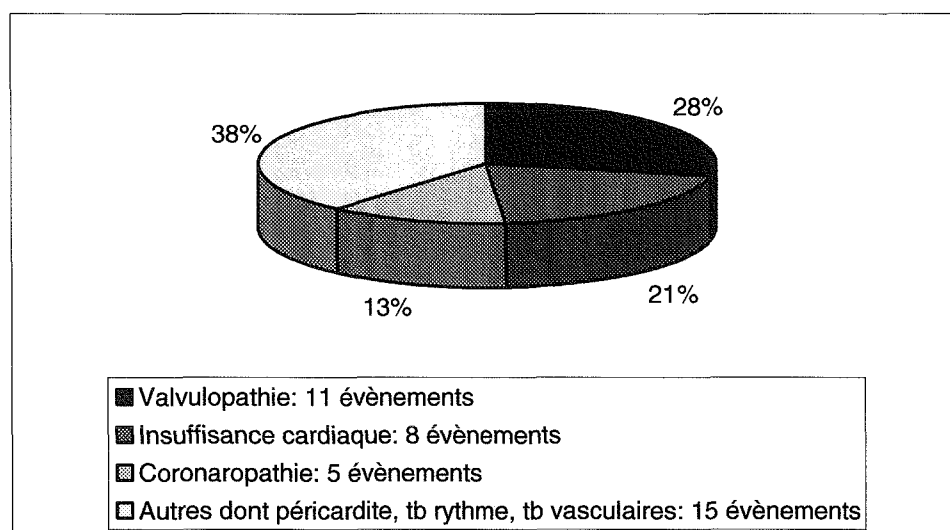


Figure 25: Événements cardiovasculaires observés dans l'étude.

Au total, nous rapportons 39 événements cardiovasculaires chez 33 patients, soit 16.5% de l’ensemble de la population traitée (*figure 25*), chaque patient pouvant présenter plusieurs événements cardiovasculaires.

Les cardiopathies les plus représentées étaient les valvulopathies, correspondant à 28% des événements. Cependant, nous relevions quand même respectivement 21% et 13% d’insuffisance cardiaques et de coronaropathies tous stades confondus sur l’ensemble de la série.

Le délai moyen dans notre étude d'apparition du premier événement cardiovasculaire était de 4.8 ans (avec des valeurs extrêmes de 2 mois à 17 ans).

Nous retrouvions chez ces 33 patients 5 décès pouvant être en rapport avec une toxicité cardiovasculaire des traitements, le premier étant décédé dans les suites d'une greffe cardiaque pour cardiomyopathie non obstructive post-thérapeutique et les 4 autres d'un AVC.

Nous avons relevé dans les *tableaux 29 et 30* les antécédents médicaux cardiovasculaires, le tabagisme et la prise d'anthracyclines pour chaque type d'événement cardiovasculaire.

Parmi les patients ayant présenté un événement cardiovasculaire dans les suites du traitement :

- 24.2% avaient fumé,
- 18% avaient déjà des antécédents médicaux cardiovasculaires,

ces deux facteurs pouvant favoriser la toxicité cardiaque.

Le tabagisme était retrouvé comme présent dans 41% des événements cardiovasculaires, et les co-morbidités cardiovasculaires dans 17.9%.

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	NOMBRE	ATCD* CARDIO VASCULAIRES	TABAGISME
Valvulopathies	11 (28%)	1	1
Insuffisances cardiaques	8 (20%)	1	3
Coronaropathies	5 (13%)	3	4
IDM	4	3	4
Autres	15 (38%)	2	8
péricardites	4	0	2
troubles du rythme	6	1	4
précordialgies	2	1	1
troubles vasculaires	3	0	1
TOTAL	39	7 (17.9%)	16 (41%)

**incluent ATCD cardiologiques, mais aussi HTA et athéromatose.*

Tableau 29: Répartition des complications cardiovasculaires en fonction des antécédents cardiovasculaires et du tabagisme.

Nous retenons du *tableau 30* :

- le nombre élevé d'événements cardiovasculaires spontanés (38.5%) en l'absence d'anthracycline
- 4 péricardites retrouvées dans le groupe « doxorubicine ».

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	NOMBRE	DOXORUBICINE ABVD MOPP/ABV BEACOPP autres	EPIRUBICINE EBVP	PAS D'ANTHRACYCLINE MOPP
Valvulopathies	11 (28%)	7	1	3
Insuffisances cardiaques	8 (20%)	3	2	3
Coronaropathies	5 (13%)	1	1	3
IDM	4	1	0	3
Autres	15 (38%)	9	0	6
péricardites	4	4	0	0
troubles du rythme	6	4	0	2
précordialgies	2	0	0	2
troubles vasculaires	3	1	0	2
TOTAL	39	20 (51.3 %)	4 (10.2 %)	15 (38.5 %)

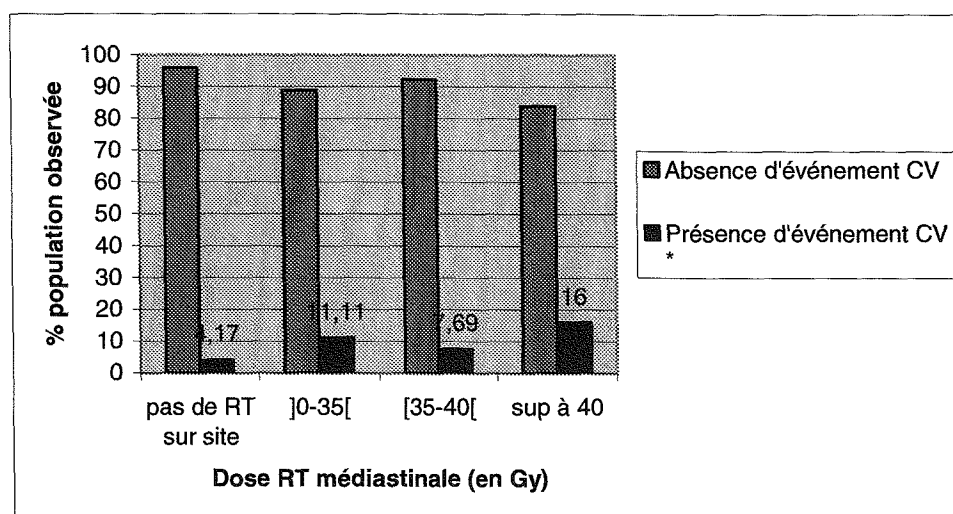
Tableau 30: Répartition des complications cardiovasculaires en fonction de l'administration d'anthracyclines.

5-3-3 Facteurs de risque cardiovasculaire

Il faut tenir compte que certains des patients avaient, outre leur irradiation ou leur chimiothérapie, d'autres facteurs de risque cardiovasculaire possibles tels que le tabagisme, la dyslipidémie, l'obésité, l'HTA, les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux cardiovasculaires. Nous n'avons pu prendre en compte dans cette étude que leurs antécédents médicaux ainsi que leur tabagisme. C'est donc là un biais de cette étude du fait des autres facteurs pouvant entrer en jeu.

Nous pouvons dire que ces événements cardiovasculaires étaient en partie liés au tabagisme (présent dans 41% des cas) ou aux antécédents cardiovasculaires préexistants (présents dans 17.9% des cas), avec en particulier l'HTA qui, mal équilibrée, peut être responsable à elle seule d'insuffisance cardiaque ou d'athérosclérose artérielle. Nous retrouvons la présence d'un tabagisme dans 100% des cas d'IDM (*tableau 29*).

5-3-4 Toxicité cardiovasculaire et radiothérapie médiastinale



*prise en compte des coronaropathies et insuffisances cardiaques seulement.

Figure 26: Dose médiastinale et événements cardiovasculaires.

Nous notons sur l'ensemble de notre suivi que 13 des 200 patients (6.5%) avaient présenté un événement cardiovasculaire, de type coronaropathie ou insuffisance cardiaque. Plus la dose totale délivrée au médiastin était grande et s'approchait de 40 Gy, plus la toxicité était importante. Du fait du manque d'effectifs et d'événements, le test statistique n'était pas significatif, mais tendait à l'être pour la toxicité cardiovasculaire, pour des doses ≥ 40 Gy ($p=0.07$, test de Log-Rank). Nous n'avons pas pu individualiser de dose seuil dans notre étude (figure 26).

Cependant, nous avons souhaité observer le taux d'apparition d'événements cardiovasculaires à 10 ans, au cours du temps : nous retrouvons 11.4% d'événements cardiovasculaires si la dose médiastinale reçue était < 40 Gy, et 22.7% si la dose était ≥ 40 Gy, soit une augmentation significative de la toxicité cardiovasculaire si la dose reçue était ≥ 40 Gy ($p=0.05$, test de Log-Rank). Du fait de la significativité de ce test, nous avons pu établir une courbe de survie correspondant à l'apparition d'événements cardiovasculaires au cours du temps sur 10 ans (figure 27).

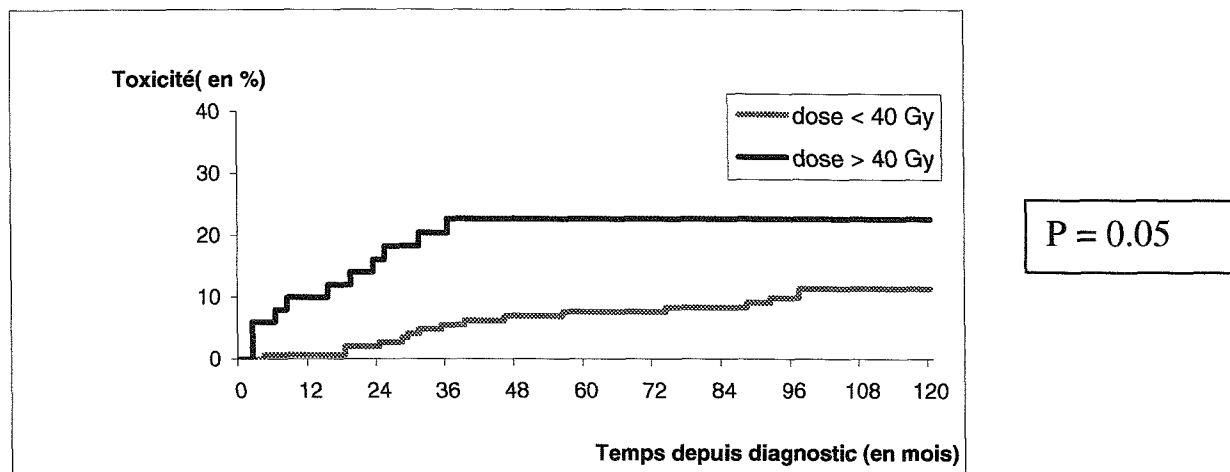


Figure 27: Nombre d'événements cardiovasculaires à 10 ans en fonction du temps.

Dans la littérature, l'augmentation du risque d'IDM est liée à l'irradiation, et dépend de l'importance du volume irradié. Un effet dose a également été mis en évidence: le risque est augmenté d'un facteur 3.5 quand le médiastin reçoit 30 Gy [1, 60]. En revanche, on ne notait pas d'augmentation significative du risque de décès si la dose médiastinale était < 30 Gy [51].

Nous retrouvons par exemple dans la série de Pierga *et al.* en 1993 des anomalies de la scintigraphie myocardique au thallium réalisée de manière systématique chez 32 patients qui n'avaient aucun antécédent cardiovasculaire, mais qui avaient reçu une irradiation en mantelet. Bien que la série soit particulièrement petite, nous notons un taux très élevé (85%) d'anomalies. Pour des raisons éthiques dans cette étude, les coronarographies n'ont pas été pratiquées à titre systématique [68, 76]. Les résultats sont similaires dans l'étude de Heidenreich *et al.* où ont par contre été effectuées des coronarographies en fonction de chaque médecin prescripteur : 55% des patients avaient des sténoses d'au moins 50%; 21.4% des patients avaient des anomalies du ventricule gauche au repos et 14% lors de l'imagerie d'effort; 23 sur 294 patients (7.8%) ont présenté au cours des 6.5 ans de suivi de cette étude un événement coronarien (dont 10 IDM) [52]. Sur la même série de Stanford, Heidenreich *et al.* retrouvaient, sur 294 patients ayant reçu au moins 35 Gy sur le médiastin, une anomalie de la FEVG en diastole, avec augmentation des ischémies lors des épreuves d'effort (23% versus 11% dans le groupe témoin, $p = 0.008$), ainsi qu'une augmentation significative des valvulopathies aortiques (insuffisance [$p < 0.00001$] + sténose [$p = 0.0008$]) [50, 51].

C'est par les petits vaisseaux coronariens (agression des cellules endothéliales des capillaires du myocarde [50]), plus ou moins associé à une atteinte fibrosique du myocarde, que s'installe la maladie coronarienne post-radique (conclusion tirée des résultats obtenus de

la fixation à la scintigraphie thallium-201, au repos et 4 heures après un effort) [68]. Cette même scintigraphie reste controversée du fait de sa faible valeur prédictive positive des complications tardives (mais une forte valeur prédictive négative) [42].

Patient Group	No. at Risk	Observed/Expected Events	Relative Risk	95% CI	Absolute Risk*
All patients†	972	33 of 439	7.5	5.0 to 10.1	22.9
Males	531	28 of 343	8.2	5.1 to 11.2	38.4
Females	441	5 of 96	5.2	1.7 to 12.1	7.1
Within 10 years of irradiation	972	14 of 121	7.3	4.0 to 10.5	15.6
10 through 19 years after irradiation	565	13 of 161	8.1	4.3 to 12.4	30.3
> 20 years after irradiation	213	6 of 0.87	6.9	2.5 to 15.1	53.0

*Excess deaths per 10,000 person-years of observation.
†Patients treated at Stanford University Medical Center with ≥ 35 Gy to the mediastinum who resided in Northern California.

Figure 28: Mortalité par IDM parmi 972 patients traités pour un LH [52].

Cette *figure 28* résume le risque de décès liés à l'IDM chez les 972 patients de la cohorte de Stanford, plus important pour le sexe masculin. 27% sont relevés avant l'âge de 40 ans. Ce risque persiste quel que soit l'intervalle par rapport à l'irradiation [52].

Il est donc important de faire suivre à distance ces patients irradiés en sus-diaphragmatique par un cardiologue, avec échographie cardiaque ou scintigraphie myocardique, afin de détecter des anomalies infra-cliniques et de les traiter. Le rôle de la coronarographie en routine reste discuté.

Nous parlons de toxicité cardiaque, mais sont aussi classées dans ce groupe d'événements les **anomalies vasculaires**. Elles peuvent s'expliquer par une augmentation du risque d'athérosclérose (épaississement de l'intima et de la média par irradiation sur les artères), plus fréquemment chez les hommes, et en particulier au niveau des artères carotidiennes par les irradiations cervicales [5]. Une étude originale récente effectuée en chirurgie cardiovasculaire sur 230 patients par Chang *et al.*, montrait que la morbi-mortalité après chirurgie cardiaque était plus importante si les patients présentaient dans leurs antécédents une irradiation médiastinale. La population irradiée était divisée en trois sous-groupes en fonction de l'extension de la radiothérapie (1: en mantelet pour LH, pour thymome ou pour cancer de testicule ; 2: variable pour cancer pulmonaire ou LMNH ; 3: tangentielle pour carcinome mammaire). Cela leur permettait de conclure que la morbidité péri-opératoire était plus importante en cas d'irradiation étendue (plus de troubles de la fonction diastolique, plus d'insuffisances aortiques, plus de sténoses coronariennes principales gauches, plus de troubles de la CPT) [16, 41].

5-3-5 Toxicité cardiovasculaire et chimiothérapie

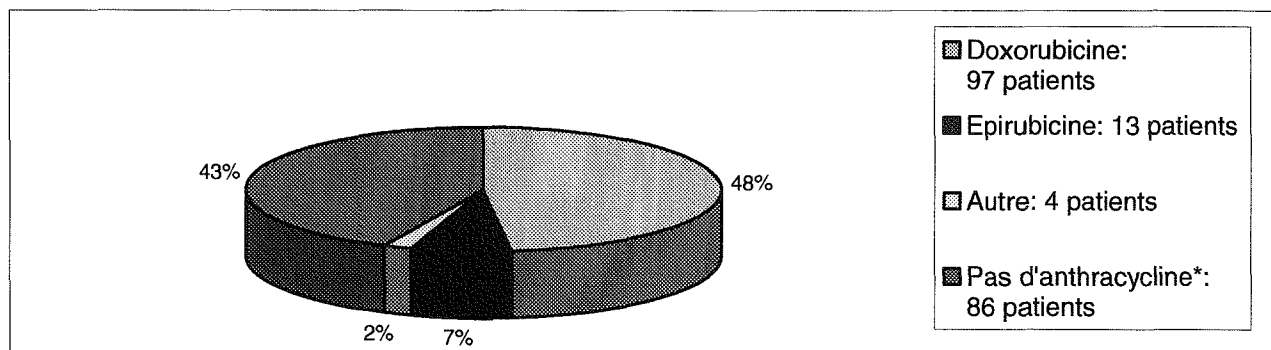
Cette toxicité est majorée dans le LH par l'utilisation des anthracyclines, qui ont une action directe cardio-toxique, et sont, de plus, des molécules radio-sensibilisantes.

En effet, les protocoles de chimiothérapie du LH comprenaient toutes une anthracycline que ce soit de la doxorubicine (ADRIAMYCINE®) dans les protocoles ABVD, MOPP/ABV et BEACOPP ou de l'épirubicine (FARMORUBICINE®) dans les protocoles EBVP. Ces molécules sont des agents intercalants au niveau de l'ADN, et peuvent entraîner une toxicité cardiaque.

Cette toxicité ne s'observe pas chez les sujets ayant reçu une dose totale $< 550 \text{ mg / m}^2$. Elle toucherait 25% des patients ayant reçu au moins cette dose seuil. La toxicité est moindre avec la doxorubicine qu'avec l'épirubicine, mais elle existe également lorsque les doses utilisées de doxorubicine sont plus importantes. La symptomatologie est la même pour les deux drogues, à savoir des anomalies aiguës telles que des modifications de l'ECG avec troubles du rythme, un allongement du QT, des troubles du rythme après injection, mais aussi des anomalies tardives pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque sévère, réfractaire aux traitements médicaux habituels.

Il est donc nécessaire avant la première injection de l'une de ces anthracyclines de réaliser une FEVG échographique ou isotopique, afin de détecter les insuffisances cardiaques mineures asymptomatiques.

Dans notre étude, des anthracyclines ont été délivrées chez 110 patients parmi les 172 ayant reçu de la chimiothérapie pour le traitement du LH (*figure 26*). Nous n'avons par contre pas pu rapporter les doses de chimiothérapie reçues.



*comprend les patients n'ayant eu aucune chimiothérapie et ceux ayant reçu une chimiothérapie sans anthracycline (ex : MOPP)

Figure 29: Observation de la prise d'anthracyclines dans l'étude.

TYPE DE CHIMIOThERAPIE	INSUFFISANCE CARDIAQUE	CORONAROPATHIE	AUTRE
Pas de chimiothérapie : 9 événements / 28 patients (32%)	1	2	6
MOPP : 6 événements / 57 patients (10.5%)	2	1	3
ABVD: 1 événement / 4 patients (25%)	0	0	1
MOPP/ABV: 17 événements / 84 patients (20.2%)	2	1	14
EBVP : 3 événements / 12 patients (25%)	2	0	1
BEACOPP : 0 événement / 1 patient (0%)	0	0	0
Autres : 1 événement / 15 patients (6.6%)	0	0	1

Tableau 31: Répartition du nombre d'insuffisances cardiaques et autres complications cardiovasculaires en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé.

Anthracyclines	Taux d'événements à 10 ans
Non	8.8%
Oui	19.3%

Tableau 32: Prise d'anthracyclines et toxicité cardiovasculaire à 10 ans.

Nous souhaitons mettre en évidence une relation entre la prise d'anthracyclines et la toxicité cardiovasculaire, toutes pathologies confondues.

Nous avons relevé plus d'événements cardiovasculaires lorsque les patients recevaient une chimiothérapie par anthracycline (19.3% versus 8.8%), mais nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation significative ($p=0.20$, test de Log-Rank) (*tableau 31*).

C'était effectivement dans les protocoles avec anthracyclines (ABVD, MOPP/ABV, EBVP, BEACOPP), en particulier par rapport aux protocoles sans anthracyclines (MOPP), que nous retrouvons le plus d'événements cardiovasculaires.

Nous notons la présence paradoxale d'un nombre important d'événements cardiovasculaires dans le groupe sans chimiothérapie (*tableau 32*).

Nous avons repris dans le *tableau 33* l'ensemble des études citées dans ce travail afin de les comparer avec les résultats de notre étude concernant la toxicité cardiovasculaire tardive.

5-3-6 Discussion

Les complications cardiaques sont devenues les complications non malignes les plus importantes avec un risque d'IDM augmenté d'un facteur 3 à 10 par rapport à la population générale dans la littérature, pour les patients traités avant 1990 [39, 45, 55].

Elles sont connues pour être liées d'une part à la toxicité directe des champs d'irradiation sur le cœur et les gros vaisseaux, et d'autre part à la toxicité de la chimiothérapie, avec en particulier les anthracyclines. Le risque d'IDM est lié plutôt à l'irradiation médiastinale qu'à l'utilisation d'anthracyclines [39].

Nous notons dans une série publiée par Aleman *et al.* de 1474 patients traités pour LH, dont l'âge au diagnostic était de < 41 ans, une augmentation de risque de maladie cardiovasculaire de 3 à 5 fois celui de la population générale, avec en particulier des insuffisances cardiaques congestives et des valvulopathies par anthracyclines [1].

Cela nous laisse supposer le manque de patients dans notre étude pour obtenir des résultats similaires significatifs.

Nous remarquons par ailleurs que certains auteurs insistent sur le risque augmenté d'athérome, en particulier au niveau des artères carotidiennes par l'irradiation cervicale ou sus-claviculaire [5], ainsi que des anomalies latentes valvulaires détectées par échographie cardiaque, dont l'incidence augmenterait après 10 ans de suivi [39].

ETUDES	Inclusion Type de l'étude	Nombre patients	Dose médiastinale moyenne	Age moyen Suivi moyen	Délais moyen d'apparition ou jusqu'à étude	Résultats	Conclusions
Etude N°1 Aleman 2007 <i>Blood</i> Amsterdam	1965-1995	1474	-	< 41 ans 18.7 ans	-	-	-RTE médiastinale ↑ risque IDM, ICC, angor, valvulopathies -anthracyclines ↑ risque ICC, valvulopathies
Etude N°2 Heidenreich 2007, <i>JCO</i> ; Heidenreich 2005, <i>AHJ</i> Stanford	1994-1998 pas ATCD coronarien	294	35 Gy	âge étude : 42 ans 6.5 ans	15 ans	-au repos : 63 anomalies (21.4%) -au stress : 42 anomalies (14%) -coronaro. : 31 sténoses (77.5%)	-↑ prévalence dysfonction diastolique, liée à ↑ ischémie stress
Etude N°3 Pierga 1993 <i>IJROBP</i> ; Maunoury 1992 <i>EJNM</i> Paris	1978-1988 prospectif	32	-	âge étude : 35 ans 7 ans	-	22 anomalies scinti (85%)	-
Etude N°4 Hancock 1993 <i>JCO</i>	1961-1991 rétrospectif	635	42 à 45 Gy	15.4 ans 10.3 ans	-	106 anomalies cardiaq. sans décès 12 décès cardiaq. : 7 IDM, 3 valvulopathies, 2 péricardites	Décès cardiaq : RR= 3.1, si D > 30 Gy IDM : RR ↑ si âge au tt < 20 ans
Etude N°5 Brusamolino CCR Pavia, Italy	1990-2003	120	D med: 41 Gy + 4 ABVD	Age méd : 31 mois 120 mois	67 mois	5 IDM, 2 ICC, 1 valvulopathie, 1 péricardite, 1 cardiomyopathie	Risque CV à 5 ans = 5.5% à 12 ans= 14%
Notre étude	1985-1995 rétrospectif	200	36.7 Gy 176 patients	33 ans	11.7 ans 4.8 ans	1 décès cardiaq. après greffe cardiaq ; autres : 4 IDM, 11 valvulopathies, 8 IC, 4 péricardites	RR ↑ si D ≥ 40 Gy; 11.4% évènement. CV pr D < 40 Gy vs 22.7% pr D ≥ 40 Gy

Tableau 33: Récapitulatif des études concernant la toxicité cardiovasculaire tardive.

5-4 Dysthyroïdies

5-4-1 Descriptif des anomalies thyroïdiennes

L'hypothyroïdie peut être d'origine périphérique par défaut de fonctionnement de la glande thyroïde elle-même comme rapportée dans ce travail, mais aussi d'origine centrale par dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire.

L'hypothyroïdie infra-clinique est définie par un dosage élevé de TSH ou une TSH basale normale, avec un test de provocation au TRH positif, sans signe clinique.

L'hypothyroïdie clinique est définie par l'association de signes cliniques d'hypothyroïdie, un dosage de TSH élevé, un test de provocation au TRH positif et des valeurs de T4 et T3l diminuées.

L'hyperthyroïdie ou thyrotoxicose est définie par un dosage de TSH bas, une valeur de T4l et/ou T3l hautes, une scintigraphie thyroïdienne fixant le radio-isotope et est très souvent accompagnée d'un goitre diffus. Certains peuvent développer une maladie de Basedow et présenter une ophtalmopathie infiltrative.

Nous n'avons pas fait de sous-groupe différentiel entre les dysthyroïdies infra-cliniques et cliniques, mais avons préféré distinguer les hypothyroïdies des hyperthyroïdies.

Dans la littérature, il est possible de constater aussi l'apparition de nodules bénins ou malins thyroïdiens. Cela n'a pas été le cas de notre étude (voir « *tumeurs solides* »).

5-4-2 Résultats

Au total, sont rapportés 62 patients (31%) présentant des troubles thyroïdiens biologiques ou cliniques ayant nécessité l'instauration d'un traitement, dont :

- 52 hypothyroïdies (83.9%), substituées par L-thyroxine (LEVOTHYROX®, EUTHYRAL®)
- 10 hyperthyroïdies (16.1%), traitées par carbimazole (NEOMERCAZOLE®) ou iodo-thérapie.

Nous n'avons pas pris en compte dans ce dénombrement les anomalies thyroïdiennes préexistantes au traitement du LH.

Le délai moyen d'apparition d'une dysthyroïdie dans notre étude était de 5 ans (avec des extrêmes de 5 mois à 12 ans).

5-4-3 Facteurs de risque dans la population générale

L'hypothyroïdie est très fréquente surtout chez la femme dans la population générale; les dysfonctionnements thyroïdiens touchent 2 à 5% de l'ensemble des femmes, et préférentiellement les femmes enceintes. On compte en France dans la population générale adulte 0.2 à 1% d'hyperthyroïdies (sex ratio 1H/8F) et 0.4 à 2% d'hypothyroïdies (sex ratio 1H/8F).

L'hypothyroïdie est le plus souvent liée à une affection thyroïdienne auto-immune. Elle est fréquemment secondaire (iodo-induite), en particulier médicamenteuse (médicaments contenant de l'iode) ou après des examens d'imagerie (avec injection iodée). C'est effectivement le cas des patients traités pour LH, qui bénéficiaient auparavant, en sus des scanners de surveillance réguliers et de l'irradiation, d'une lymphographie préthérapeutique.

5-4-4 Dysthyroïdie et radiothérapie

Le premier cas d'hypothyroïdie après irradiation externe pour cancer a été rapporté en 1961 et survenait 6 ans après l'irradiation d'un carcinome laryngé [29]. Une hypothyroïdie compensée (élévation isolée de la TSH avec T3 et T4 normales) s'observe dans 20 à 50% des cas après irradiation en mantelet.

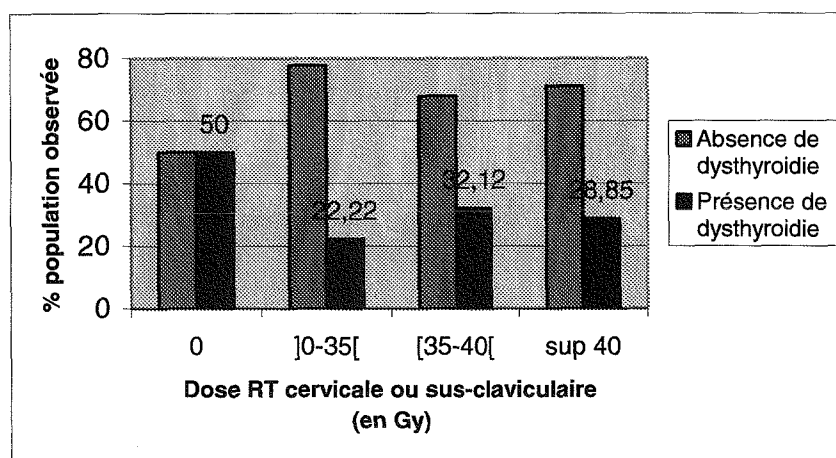


Figure 30: Nombre d'événements thyroïdiens à 10 ans en fonction de la dose cervicale ou sus-claviculaire reçue.

Parmi les 196 patients irradiés en cervical et ou en sus-claviculaire, nous retrouvons une dysthyroïdie chez 59 d'entre eux (49 hypothyroïdies, 10 hyperthyroïdies), soit 30.1%.

Dans la littérature, le risque d'anomalies thyroïdiennes par exemple dans la série des 315 patients de Mauch *et al.* était de 37% à 16 ans [67], ce qui est un résultat s'approchant du notre. Et sur la grande série de 1677 patients de Hancock *et al.*, avec un suivi encore plus

long, on relevait un risque d'hypothyroïdie biologique, ou clinique, de 47% à 26 ans, avec un pic d'incidence dans les 3 ans qui suivaient l'irradiation et un risque diminué de moitié après 5 ans [44].

Le nombre d'hypothyroïdies de notre étude était conséquent, ce qui est paradoxal car on place toujours un cache laryngé, qui a pour but de protéger la glande thyroïde dans le même temps. Cependant, le cache laryngé, étant de petit volume, ne cachait probablement que partiellement cette glande thyroïde.

Nous n'avons pas évalué le volume thyroïdien irradié dans cette étude, ce qui aurait pu être intéressant dans ce cas.

Tell *et al.* avaient montré une augmentation de la fréquence de l'hypothyroïdie biologique lorsque la totalité de la thyroïde était incluse dans le volume irradié par rapport à une irradiation partielle ($p = 0,04$). Il n'y avait en revanche pas de différence significative de la fréquence de l'hypothyroïdie clinique ($p = 0,06$) [85].

Dans notre étude, nous pensions pouvoir montrer une relation significative entre la dose cervicale ou la dose sus-claviculaire reçue, et l'apparition de dysthyroïdies (*figure 30*). Nous constatons à 10 ans 29% de dysthyroïdies pour une dose < 40 Gy, et 31% pour une dose ≥ 40 Gy ($p = 0,97$, test de Log-Rank). Cette absence de différence significative pouvait s'expliquer par le fait que la thyroïde est un organe très radio-sensible, dont le fonctionnement peut être altéré, quelle que soit la dose délivrée, même avec une faible dose.

Dans l'étude de Bhatia *et al.*, qui portait sur des enfants et adolescents, ce dysfonctionnement thyroïdien augmentait avec la dose reçue, soit un risque relatif d'hypothyroïdie qui augmentait de 1.02 par Gy ($p < 0.001$) [4].

5-4-5 Dysthyroïdie et chimiothérapie

Nous ne connaissons pas de relation entre les molécules de chimiothérapie utilisées pour le traitement du LH et la dysthyroïdie. Peu de travaux ont étudié l'effet de la chimiothérapie sur la glande thyroïde.

Dans une étude de Daoud *et al.* en Tunisie portant sur 84 patients ayant reçu une irradiation cervicale (37 cancers mammaires et 47 cancers du cavum), la délivrance d'une chimiothérapie ne montrait aucun impact sur l'incidence de l'hypothyroïdie post-radique [29]. En fait, aucune différence significative n'a été trouvée entre les patients traités par irradiation exclusive et ceux traités par l'association de radiothérapie et de chimiothérapie ($p = 0,96$).

Dans la même étude sus-citée de Bhatia *et al.*, la chimiothérapie, l'âge, et le sexe ne ressortaient pas comme des facteurs significatifs de l'hypothyroïdie secondaire [4]. En ce qui concerne l'âge, cette conclusion n'était pas celle retrouvée habituellement dans la littérature, ce qui pourrait s'expliquer par un écart-type des âges assez faible dans cette étude, ne concernant que les enfants et adolescents mais aucun adulte au delà de 20 ans.

Le 5-fluoro-uracile, l'asparaginase ou les immunothérapies telles que l'interféron peuvent modifier la concentration des hormones thyroïdiennes mais ne font pas partie des molécules utilisées dans les protocoles de chimiothérapie rapportés de notre étude.

5-4-6 Discussion

Le taux d'incidence cumulé à 20 ans d'un dysfonctionnement thyroïdien peut atteindre 50% [39]. Nous retrouvons essentiellement des hypothyroïdies dans la littérature comme dans notre étude, qui dépendent de la dose d'irradiation, de l'âge au moment de l'irradiation et enfin de la surcharge en iode liée aux examens d'imagerie avec produit de contraste. Les hyperthyroïdies, thyroïdites auto-immunes ou nodules thyroïdiens sont plus rares mais justifient également d'une surveillance longue.

Dans la littérature, une étude de Ding *et al.* sur l'incidence des anomalies thyroïdiennes (par échographie thyroïdienne et dosage de la TSH) a été effectuée chez des patients traités pour lymphome par irradiation cervicale, en comparaison à deux groupes témoins (le premier groupe témoin ayant reçu de la chimiothérapie ou une irradiation autre que cervicale pour le lymphome, le deuxième constitué de volontaires sains) [31]. Les chiffres étaient parlants (*tableau 34*): 77% des patients présentaient des anomalies échographiques (versus respectivement 42% et 24% pour les groupes témoins), et 50% des patients présentaient des anomalies biologiques (versus respectivement 9% et 5% pour les groupes témoins).

Ces dysfonctionnements thyroïdiens interviendraient après 26 Gy selon Hancock *et al.* [46].

Le délai moyen de survenue d'une hypothyroïdie post-radique était estimé par la majorité des auteurs entre 16 et 22 mois, ce qui était moindre par rapport à notre délai moyen observé de 60 mois. Pour Hancock *et al.* en particulier, la majorité des hypothyroïdies étaient identifiées durant la deuxième et la troisième année après l'irradiation, puis l'incidence décroît [44]. Au contraire, dans la série de Tell *et al.* portant sur 308 cancers de la tête et du cou

irradiés, l'incidence des hypothyroïdies continuait d'augmenter avec le temps (risques relatifs à 5 ans et 10 ans de 20% et 27% respectivement), mais l'étude n'a pas été poursuivie au-delà de 10 ans ne permettant pas de constater une éventuelle décroissance, d'où la nécessité de toutes façons d'un suivi à très long terme par un bilan biologique de contrôle (*tableau 35*) [84].

GROUPES	Anomalies thyroïdiennes ECHOGRAPHIQUES	Anomalies thyroïdiennes BIOLOGIQUES
Groupe irradié COU	77%	50%
Groupe TEMOIN n°1	42%	9%
Groupe TEMOIN n°2	24%	5%

Tableau 34: Anomalies thyroïdiennes dans l'étude de Ding *et al* [31].

Suivi minimum (mois)	Hypothyroïdie CLINIQUE (%)	Hypothyroïdie BIOLOGIQUE (%)
12 (n=181)	9.4 (n=17)	29.8 (n=54)
24 (n=86)	15.1 (n=13)	33.7 (n=29)
36 (n=33)	18.2 (n=6)	36.4 (n=12)

Tableau 35: Incidence de l'hypothyroïdie en fonction du suivi dans l'étude de Tell *et al*. [85].

La fréquence dans notre étude était de 31%, mais a peut être été sous-évaluée par le fait que l'hypothyroïdie pouvait être prise en charge par le médecin généraliste, sans en informer dès le début le cancérologue. De la même façon, il est possible que nous n'ayons pas pu noter la date diagnostique initiale de la dysthyroïdie du fait de la prise en charge générale par le médecin traitant, d'où un « délai moyen entre la fin du traitement et l'apparition de l'événement » (= 5 ans) un peu plus long que dans la littérature.

Au total, il est capital de surveiller à distance ces patients irradiés par au moins un dosage de la TSH régulier [45, 73].

Etudes	Inclusion	Age au traitement	Nombre patients	Suivi moyen	Délai moyen apparition	Pathologies thyroïdiennes	Risque actuariel	Conclusion
Etude 1 : Bhatia 1996 Minesotta	1971-1986 loc : LH	< 21 ans age médian : 14 ans	89	11 ans	6 ans	hypothyroïdies : 51 hyperthyroïdies : 2 nodules : 3 cancer : 1	60% à 11 ans	HypoT si RT (RR:=9.9)
Etude 2 : Hancock 1991 Stanford	1691-1989 loc : LH	-	1787	9.9 ans	50% < 5 ans	hypothyroïdies : 513 hyperthyroïdies : 34 nodules : 38 cancers : 6	52% à 20 ans 67% à 26 ans	Cancer si RT (RR= 15.6)
Etude 3 : Daoud 2005 Tunisie	1996-2001 loc : cavum et sein	14-77 ans	84	2 ans	21 mois	hypothyroïdies : 24 (28%)	51% à 3 ans	HypoT ↑ chez <30 ans
Etude 4 : Peerboom 1992 Amsterdam	- loc: LH	-	81	-	-	hypothyroïdies : 47 (55%)	-	-
Etude 5 : Ding 2002 UK	1966-1988 loc : LH et LMNH	-	298	-	-	anomalies : 229 (77%)	-	-
Etude 6: Tell 1997 Stockholm	1990-1996 loc : ORL		264	19 mois	15 mois	hypothyroïdies : 74 (28%)	15% à 3 ans pr ano. cliniq 40% à 3 ans pr ano. biologiq	↑ incidence hypoT si tout le vol thyroïdien dans champ
Notre étude	1985-1995 loc : LH	>15 ans	200	11.7 ans	5 ans	hypothyroïdies : 52 (26%) hyperthyroïdies : 10 (5%)	-	Tendance à ↑ des dysthyroïdies si RT cervicale ou sus-claviculaire

Tableau 36: Récapitulatif des études citées portant sur la toxicité thyroïdienne dans la littérature en comparaison à la notre.

Compte tenu du nombre important de publications concernant les effets néfastes de l'irradiation cervicale pour la thyroïde, nous avons souhaité faire un récapitulatif dans le *tableau 36* des séries auxquelles nous nous sommes intéressées.

Les résultats des différentes séries peuvent différer du fait que la dysthyroïdie considérée n'était pas toujours la même entre une dysthyroïdie biologique ou une dysthyroïdie clinique. Notre série n'a pas différencié les troubles thyroïdiens biologiques des anomalies cliniques.

Beaucoup d'autres études ont été rapportées dans la littérature, mais portant essentiellement sur des irradiations cervicales d'enfants, prouvant l'influence du jeune âge sur l'augmentation des hypothyroïdies post-radiques. Nous ne les avons pas relevées en détails car ces séries ne correspondent pas à la population étudiée de notre étude.

5-5 Toxicité broncho-pulmonaire

5-5-1 Descriptif des événements broncho-pulmonaires

Ce groupe renferme l'ensemble des événements tardifs observés au niveau broncho-pulmonaire à partir des constatations cliniques, ou paracliniques: radiographie thoracique ou scanner, gaz du sang, EFR. Il regroupe en particulier le pneumothorax et surtout la pneumopathie radique, laquelle résulte au niveau histologique d'une fibrose interstitielle, d'une disparition des alvéoles et/ou d'une atteinte vasculaire.

La cotation des effets secondaires pulmonaires tardifs était notée de 0 à 4 selon le score de morbidité tardive du RTOG/EORTC (*tableau 37*).

Grade	0	1	2	3	4
Poumon « Late RT Morbidity Scoring”	Pas de changement	Asymptomatique ou symptômes légers (toux sèche); signes radiographiques légers	Fibrose symptomatique ou pneumopathie modérées (toux sévère); fièvre; signes radiogra- -phiques épars; O2 discontinu	Fibrose symptomatique ou pneumopathie sévères; opacités radiologiques diffuses	Insuffisance respiratoire sévère; O ₂ continu ; ventilation assistée; corticoïdes continus

Tableau 37: Echelle de toxicité tardive pulmonaire du RTOG/EORTC.

5-5-2 Résultats

Au total, sont rapportés 33 événements pulmonaires chez 33 patients (*figure 28*). Cette toxicité est dans 64% des cas modérée, classée en grade 1. Il n'y a aucun cas rapporté de grade 4. Cent soixante-sept patients n'ont présenté aucun événement broncho-pulmonaire (83.5%).

Le délai moyen d'apparition dans notre étude d'un événement broncho-pulmonaire était de 2 ans et demi (avec des valeurs extrêmes de moins d'1 mois à 13 ans).

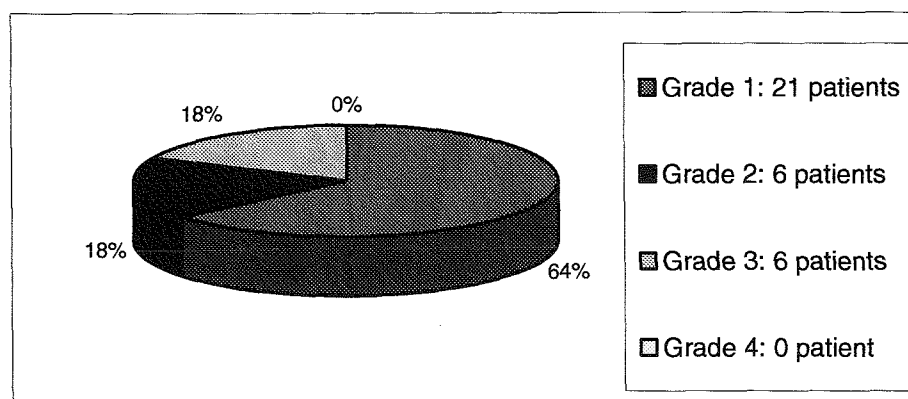


Figure 31: Grades de l'EORTC/RTOG des événements broncho-pulmonaires observés dans l'étude (tableau 37).

Nous relevions 2 cas de pneumothorax :

- l'un non comptabilisé dans les complications tardives car étant apparu au cours du traitement et concomitant à une infection pulmonaire grave dont est décédé le patient.
- l'autre avec un intervalle par rapport à la fin de traitement de 2 ans.

5-5-3 Facteurs de risque dans la population générale

Les **pneumopathies** sont des affections plutôt rares par rapport aux bronchites aiguës et aux surinfections des broncho-pneumopathies obstructives. En effet, 5 à 12 individus pour 10 000 sont concernés par cette affection au cours d'une année. Les pneumopathies peuvent apparaître chez n'importe quelle personne sur un poumon déjà malade ou sur un poumon indemne. Les fragilités pulmonaires facilitant la survenue d'une pneumopathie sont l'asthme, l'emphysème, la bronchite chronique et le tabagisme. La pneumopathie survient plus fréquemment chez l'homme que chez la femme et se rencontre essentiellement chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

Le **pneumothorax** spontané se constitue sans cause évidente : il est dit idiopathique. Il se voit en général chez le sujet jeune, grand, longiligne, et survient parfois après un effort, ou chez le nouveau-né. Le pneumothorax peut aussi être secondaire, post-traumatique ou sur affections pulmonaires sous-jacentes (emphysème, infection, kyste). Il est favorisé par l'hyperpression (inspiration forcée, asthme, ventilation artificielle).

5-5-4 Toxicité broncho-pulmonaire tardive et radiothérapie

Parmi les 176 patients irradiés au moins en médiastinal, 17% ont présenté un événement broncho-pulmonaire après le traitement (*figures 32*).

Parmi les 24 patients non irradiés ou irradiés en dehors du médiastin, 3 ont présenté un événement broncho-pulmonaire :

- 2 d'entre eux présentaient une toxicité de grades 1 et 2 sur des EFR de contrôle avec des délais d'apparition de 2 mois et 9 ans : nous retrouvons la prise de bléomycine chez les deux, et un tabagisme pour l'un.
- 1 présentait un grade 3 avec hypoxie et insuffisance respiratoire sévère 6 ans après le traitement, mais associé à un terrain pulmonaire sous-jacent de BPCO et de pneumonectomie gauche pour un antécédent de cancer pulmonaire 4 ans avant son LH. Il n'y avait pas de bléomycine associée.

Au vu de ces résultats, il semblait y avoir tout de même une relation entre l'irradiation médiastinale et les anomalies pulmonaires décrites secondairement.

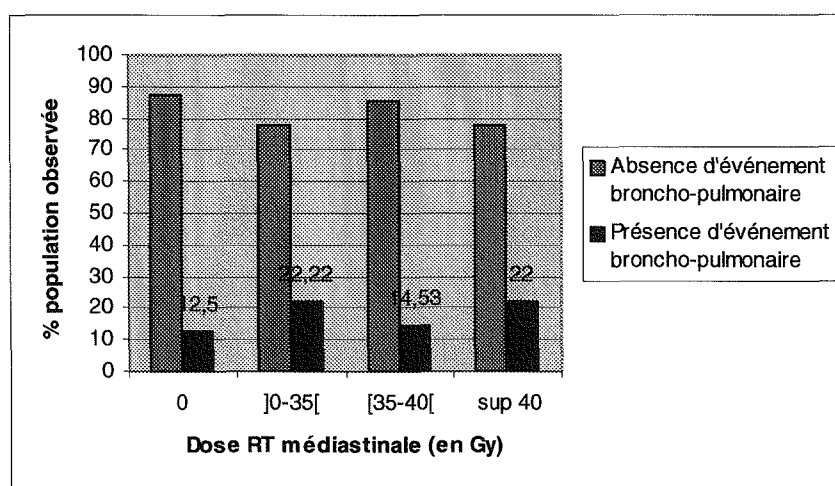


Figure 32: Dose médiastinale reçue et toxicité broncho-pulmonaire.

Nous avons donc regardé s'il y avait une relation significative entre la dose médiastinale reçue en irradiation et le nombre d'événements broncho-pulmonaires à 10 ans: nous retenons 14.6% pour une dose reçue < 40 Gy et 23.4% pour une dose $\geq$ 40 Gy ($p= 0.15$, test de Log-Rank). Ces pourcentages sont les chiffres obtenus pour le nombre d'événements à 10 ans permettant le calcul statistique, ce qui explique qu'ils soient un peu différents de ceux retrouvés dans la *figure 32*.

Nous ne pouvons pas conclure à une influence de la RT médiastinale sur la survenue d'une toxicité pulmonaire, ni identifier de dose seuil.

5-5-4-1 Pneumothorax

Nous retrouvons dans la littérature un article sur les pneumothorax spontanés chez des patients irradiés pour LH ou LMNH. Dix cas sont rapportés entre 1953 et 1988 (dont 9 avant l'âge de 30 ans) par Pezner *et al.*, tous observés chez des patients ayant reçu une irradiation en mantelet ou mini-mantelet. Dans 50% des cas, le pneumothorax intervenait sur des pathologies aiguës graves du parenchyme pulmonaire, telles que des pneumopathies sévères ou une fibrose interstitielle. Ils ne trouvaient que 2.2% de pneumothorax spontanés chez les patients traités pour LH en l'absence de pathologie pulmonaire concomitante. Il n'a donc pas été possible d'établir de lien de causalité significatif entre le traitement pour le LH et le pneumothorax [75]. Les autres publications sont essentiellement des cas cliniques sporadiques rapportés de pneumothorax [74].

5-5-4-2 Pneumopathie radique

Il faut différencier la pneumopathie radique aiguë survenant moins d'1 an après l'irradiation de la fibrose pulmonaire tardive.

Le délai moyen retrouvé dans la littérature était de 2 à 3 mois après la fin de la radiothérapie. Les lésions mises en évidence sont des condensations du parenchyme pulmonaire, avec un aspect typique en verre dépoli (nécessité d'un scanner en plus de la radiographie thoracique au moindre doute), qui se répartissent selon le volume irradié, et non pas en fonction des limites anatomiques. Il ne faut pas la confondre avec la BOOP (bronchitis obliterans with organizing pneumonia) qui peut se déclarer dans l'année suivant l'irradiation et qui présente des lésions interstitielles en dehors des champs d'irradiation (*figure 33*).

Les facteurs de risque de pneumopathie radique possibles sont :

- la dose totale si elle est > 20 Gy pour un poumon.
- la dose par fraction si on augmente le fractionnement au-delà de 2.5 Gy.
- l'association à certaines chimiothérapies concomitantes avec le VP16 et les taxanes, ou de manière séquentielle avec la bléomycine, l'adriamycine ou la mitomycine C [72].

Dubray *et al.* trouvaient lors d'une analyse multivariée sur 1048 patients étudiés entre 1964 et 1981 (patients des protocoles EORTC H1, H2 et H5) une augmentation des anomalies pulmonaires avec la dose [32]:

- par fraction : augmentation de la probabilité d'anomalies radiographiques: 19% à 3 ans, avec un risque relatif de 2.22 par Gy [1.75-2.82].
- totale : augmentation des dommages pulmonaires avec la dose médiastinale totale reçue (RR: 1.06, [1.01-1.12]).

Cet article illustre l'effet de l'hypofractionnement sur les complications tardives [23, 24, 45].

Les irradiations actuelles, utilisant les capacités du scanner et du contourage pour faire de la radiothérapie conformationnelle, permettent de prédire le risque pulmonaire en fonction de la V20 (c'est-à-dire le volume pulmonaire recevant une dose > 20 Gy) : risque de pneumopathie sévère si $V20 \geq 32\%$ et risque de pneumopathie fatale si $V20 > 35\%$. Ceci n'était pas possible avec la radiothérapie bidimensionnelle. Cependant, ces recommandations sont celles utilisées dans les cas particuliers d'irradiations pulmonaires ou médiastinales d'une tumeur solide, avec des doses totales prescrites plus importantes que dans le LH.

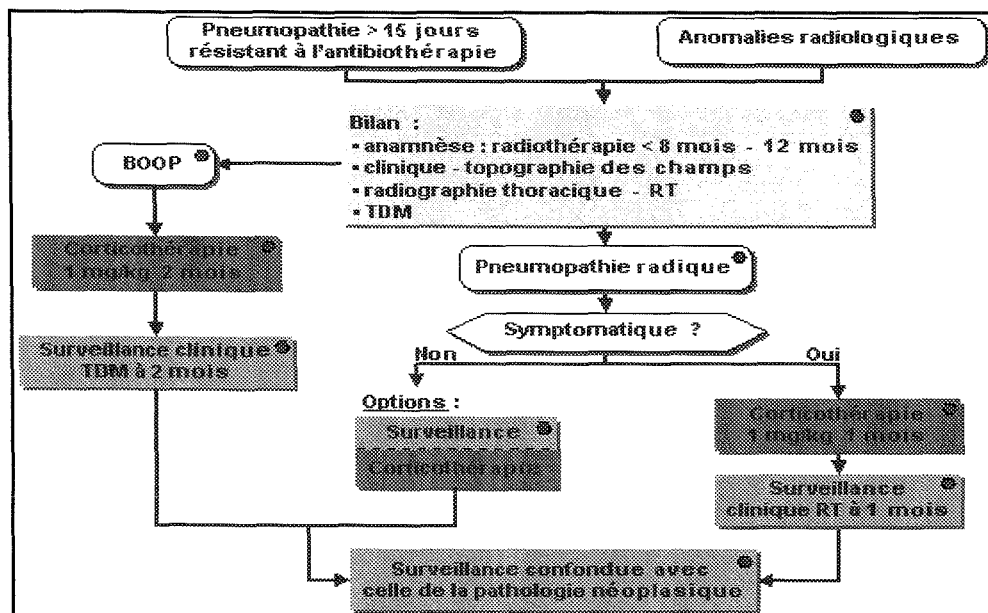


Figure 33: Stratégie générale face à une pneumopathie radique, Référentiel Oncolor, 04/2006 [72].

5-5-5 Toxicité broncho-pulmonaire tardive et chimiothérapie

Parmi les 109 patients ayant reçu de la bléomycine connue pour sa toxicité pulmonaire, 16 (14.7%) ont présenté un événement pulmonaire (figure 34).

Parmi les 91 patients n'ayant pas reçu de la bléomycine (pas de chimiothérapie ou protocole sans bléomycine), 1 seul a présenté une toxicité pulmonaire, qui est le même patient décrit précédemment aux antécédents de BPCO et de pneumonectomie gauche pour cancer ancien.

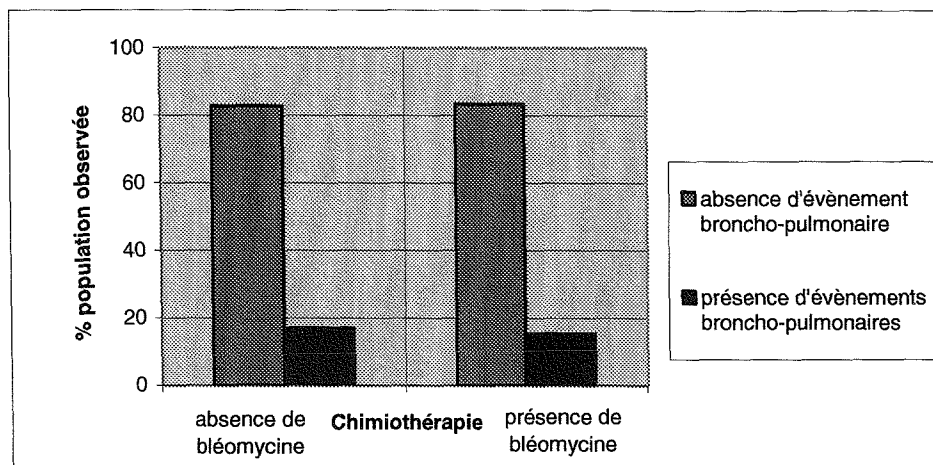


Figure 34: Chimiothérapie par bléomycine et toxicité broncho-pulmonaire.

Il existe un biais dans le recueil de ces données car nous n'avons pas pu recueillir les doses utilisées pour la bléomycine, mais seulement le protocole utilisé et le nombre de cures. Or nous savons que pour la bléomycine la notion de dose seuil est prouvée avec le risque de fibrose pulmonaire au-delà de 300 mg.

Les molécules de chimiothérapie mises en cause sont la bléomycine à elle seule, mais aussi l'association radio-chimiothérapie sus-diaphragmatique [45, 49, 56, 66, 75, 91].

La bléomycine ainsi que la doxorubicine de la séquence ABVD sont associées avec une augmentation des pneumopathies interstitielles aiguës mais aussi avec la fibrose pulmonaire chronique. Elles seraient d'autant plus délétères qu'elles sont délivrées en plus d'une irradiation en mantelet, augmentant ainsi les complications à court terme et long terme.

La procarbazine de la séquence MOPP est rapportée pour causer parfois des pneumopathies sévères [45].

Nous retrouvons ainsi 15% d'événements broncho-pulmonaires, toutes chimiothérapies confondues. L'analyse par sous-groupes de grade de toxicité n'a pas d'intérêt du fait de l'absence de significativité de cette précédente étude et du fait du trop faible nombre de patients pour chaque sous-groupe. Bien que cette étude manque d'effectifs, la toxicité relative la plus importante semble liée à l'utilisation du protocole ABVD (*tableau 38*).

Chimiothérapie	BLEOMYCINE				PAS DE BLEOMYCINE	Total	%
Protocoles	ABVD	MOPP/ABV	EBVP	BEACOPP	Autre	Toutes	
Patients traités	4	90	12	1	66	173	100
Toxicité pulmonaire Grade 1	1	10	2	0	3	16	9.2
Grade 2	0	2	0	0	2	4	2.3
Grade 3	0	3	0	0	3	6	3.4
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
Pas de toxicité	3	75	10	1	58	147	84.9
% toxicité fonction chimiothérapie	25%	16.7%	16.7%	0%	12.1%		

Tableau 38: Répartition de la toxicité pulmonaire en fonction de la chimiothérapie utilisée initialement ou en rattrapage.

5-5-6 Discussion

Les complications pulmonaires ont vu leur incidence et leur gravité régresser du fait d'une amélioration des techniques d'irradiation, et d'une meilleure connaissance des molécules de chimiothérapie toxiques pour le poumon. Après irradiation médiastinale, nous observons habituellement de façon transitoire une fibrose médiastinale et pulmonaire, habituellement asymptomatique, responsable d'une traduction radiologique chez environ 20% des patients [39].

Dans la littérature, Hirsch *et al.*, sur une petite étude prospective de 60 patients de 1988 à 1993, retrouvaient la nécessité de diminuer les doses ou d'arrêter la bléomycine dans 23% des cas du fait d'une toxicité pulmonaire aiguë (dyspnée, toux); cette toxicité aiguë serait augmentée par la radiothérapie. Trente sept % des patients présentaient une diminution de CPT au cours du traitement. Après 30 mois de suivi médian, ils rapportaient une toxicité tardive à raison d'une diminution de la capacité vitale et de la capacité de diffusion du CO (DLCO) après chimiothérapie, et encore plus après radiothérapie médiastinale, mais sans répercussion sur la qualité de vie [56]. Aux Pays-Bas, Hassink *et al.*, sur une petite étude de 78 patients mais un suivi plus long (jusque 18 ans), parvenaient à individualiser trois facteurs

indépendants péjoratifs sur la fonction pulmonaire (avec analyse des CPT, CV, DLCO, VEMS) : la dose totale, le champ d'irradiation, et l'intervalle après irradiation [49].

5-6 Toxicité cutané-muqueuse

5-6-1 Descriptif des événements cutané-muqueux

Ce groupe d'événements cutané-muqueux comprend des complications diverses, à savoir :

- la toxicité cutanée gradée de 0 à 4 : alopecie, modifications cutanées, desquamation, éruption non allergique
- la toxicité des muqueuses
- la toxicité des glandes salivaires gradée de 0 à 4: xérostomie et conséquences dentaires
- la toxicité lymphatique avec en particulier le lymphœdème.

GRADE	0	1	2	3	4
Muqueuses « Late RT Morbidity Scoring »	Pas de modification	Atrophie et sécheresse légères	Atrophie et télangiectasies modérées; peu de mucus	Atrophie marquée avec sécheresse complète; télangiectasies sévères	Ulcération
Peau « Late RT Morbidity Scoring »	Pas de modification	Atrophie légère; changement de pigmentation; quelques pertes de poils ou cheveux	Atrophie disparate; télangiectasies modérées; perte totale des poils ou cheveux	Atrophie marquée et télangiectasies sévères	Ulcération
Glandes salivaires « Late RT Morbidity Scoring »	Pas de modification	Sécheresse buccale; bonne réponse au traitement stimulateur	Sécheresse buccale modérée; réponse pauvre au traitement stimulateur	Sécheresse buccale complète; pas de réponse au traitement stimulateur	Fibrose
Lymphatiques	Pas de modification	Lymphœdème léger	Lymphœdème modéré nécessitant compression; lymphocèle	Lymphœdème sévère limitant la fonction; lymphocèle nécessitant chirurgie	Lymphœdème sévère limitant la fonction avec ulcération

Tableau 39: Echelle de toxicité tardive cutané-muqueuse du RTOG/EORTC.

La cotation des effets secondaires est notée de 0 à 4 selon le score de morbidité tardive du RTOG/EORTC pour les toxicités cutanées, muqueuses et des glandes salivaires et de 0 à 4 selon la classification NCI CTC version 2.0 pour la toxicité lymphatique (*tableau 39*).

Nous rappelons à ce niveau que la xérostomie est une sécheresse excessive de la bouche due à une fabrication insuffisante de salive (hyposialie), parfois même à une absence de salive (asialie).

5-6-2 Résultats

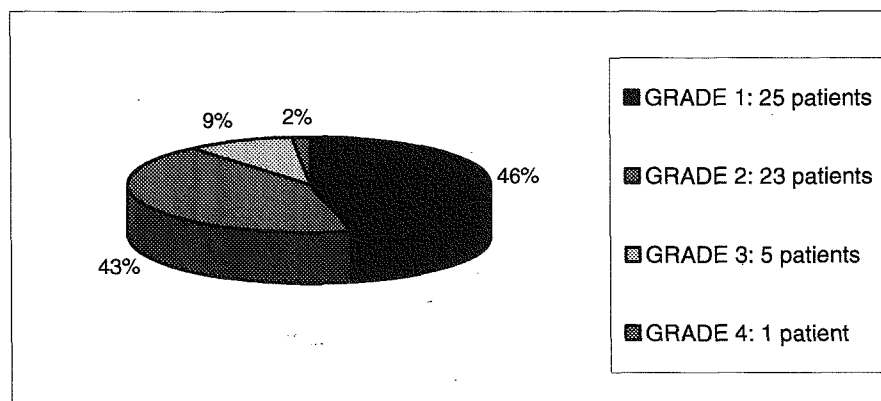


Figure 35: Complications cutanéomuqueuses observées dans l'étude selon le grade EORTC/RTOG (*tableau 39*).

Au total, sont rapportés 54 événements cutanéomuqueux chez 54 patients, dont 68% d'hyposialie de grades 1 et 2 (en dehors des hyposialies en cours de traitement). Ces anomalies observées se répartissaient comme défini dans la *figure 32*, et 89% des patients présentaient une toxicité $\leq$ grade 2. Nous rapportons toutes les complications cutanées ou muqueuses apparaissant après le traitement du LH, mais certaines étaient en fait considérées comme des complications précoces, car apparaissant avant le délai de 30 jours. Nous ne retenons donc au final que 50 complications tardives vraies, dont le délai moyen d'apparition était de 2.9 ans.

L'hyposialie, voire l'asialie, à elle seule, était l'effet secondaire tardif le plus gênant de ce groupe, et représentait 64% (32 patients) de la toxicité cutanéomuqueuse, et 11.4% de l'ensemble des effets secondaires tardifs après irradiation dans cette étude (*tableau 40*).

A noter 3 cas de troubles dentaires avec caries, que l'on a assimilés à une conséquence directe de la xérostomie. Ces troubles dentaires sont bien sûr favorisés lorsque la prophylaxie fluorée par gouttières n'est pas suivie de manière quotidienne et à vie.

Le délai moyen d'apparition d'hyposialie était de 2.3 ans.

Toxicité Cutané-Muqueuse	Nombre de patients = Nombre d'événements
Hyposialie	32
Mucite/peau/lymphatique	18
Total	50

Tableau 40: Toxicité cutané-muqueuse observée.

Dix-huit patients ont donc présenté une toxicité cutané-muqueuse autre, ou en plus d'une atteinte des glandes salivaires, étant de grade 1 chez 8 patients, de grade 2 chez 6 patients, de grade 3 chez 3 patients, et enfin de grade 4 chez 1 patient. Le grade 4 correspondait à un seul patient qui présentait des ulcérations buccales en plus de l'hyposialie, lesquelles ont persisté jusqu'à 4 mois après la fin du traitement.

5-6-3 Facteurs de risque dans la population générale

Certaines pathologies génétiques (ex: xeroderma pigmentosum, ataxie-télangiectasie, syndrome de Li-Fraumeni, rétinoblastome bilatéral, syndrome de Bloom, anémie de Fanconi, sclérodermie) prédisposent les patients à une radiosensibilité plus importante, lesquels sont donc susceptibles de faire des complications cutanées exagérées. Mais en dehors de ces génopathies exceptionnelles, il existe dans la population générale une variabilité interindividuelle, engendrant des effets secondaires plus ou moins importants pour une même dose reçue.

Des facteurs physiques interviennent aussi, tels que les régions anatomiques irradiées (ex: creux axillaire), l'âge du malade, le diabète, le tabagisme, le statut nutritionnel, la séropositivité VIH, l'intégrité initiale du revêtement cutané [20].

5-6-4 Toxicité cutané-muqueuse et radiothérapie

Il convient de différencier les phénomènes précoces survenant avant 6 mois des phénomènes tardifs survenant au-delà.

Les phénomènes précoces, d'autant plus sévères que le nombre de cellules détruites au niveau de la peau est grand, dépendent essentiellement de la survie et de l'intégrité de l'activité proliférative de la couche basale de l'épiderme.

Les troubles cutanés à distance sont caractérisés par un extrême polymorphisme clinique et font suite ou non à la présence d'une toxicité aiguë cutanée. On peut constater principalement des télangiectasies, une peau fine et atrophique, des troubles de la pigmentation, et plus rarement des érosions ou ulcérations avec difficultés de cicatrisation des

plaies en territoire irradié, des infections telles l'érysipèle et enfin une prédisposition aux cancers cutanés. Ces réactions cutanées tardives ne sont pas figées dans le temps et témoignent de l'atteinte des cellules fonctionnelles du derme et des tissus sous-cutanés (tissus conjonctif, vasculaire et parenchymateux).

Ces effets secondaires dépendent principalement de l'irradiation et augmentent plus particulièrement avec la dose reçue à la peau, avec l'utilisation d'électrons plutôt que le cobalt ou les photons, avec l'utilisation de bolus et avec l'hypofractionnement (dose > 2 Gy). En effet la dose par fraction influence davantage les effets tardifs ($\alpha / \beta = 3$).

L'alopécie est constante en regard des champs d'irradiation lorsque la dose reçue est > 35 Gy; elle correspond à une dépilation du corps, du visage ou du cuir chevelu ; elle commence à disparaître trois mois après la fin du traitement, mais il peut perdurer par contre une sécheresse des glandes sudoripares au-delà des trois mois.

L'irradiation des glandes salivaires principales (parotides, sous maxillaires et sublinguales) entraîne des signes tels que la sécheresse buccale avec épaissement des sécrétions salivaires, une altération du goût et l'apparition à distance de caries. Il est donc capital qu'une remise en état bucco-dentaire par un spécialiste soit effectuée avec confection de gouttières fluorées en prévention des caries (dont le port doit être quotidien), avant de débiter le traitement. La xérostomie peut être définitive si l'ensemble des glandes salivaires est irradié. De ce fait, si nécessaire, peut être débuté un traitement médical pour tenter de diminuer la gêne fonctionnelle (sialagogues médicamenteux [pilocarpine, anétholtrithione, éserine], sialagogues alimentaires [bonbons acidulés sans sucre, citron], substituts salivaires). La chimiothérapie (anthracyclines par exemple) peut exacerber ces manifestations.

Dans notre étude, l'hyposialie pouvait être directement liée à l'irradiation cervicale ou sus-claviculaire par irradiation des glandes sécrétoires principales, et en particulier des parotides. Elle dépendait des champs d'irradiation (la limite supérieure d'un mantelet remontant au-dessus des parotides), mais aussi de la dose d'irradiation.

Huit patients (4% de la population observée) n'ont pas reçu d'irradiation cervicale ; parmi eux, seuls 2 patients n'ont pas reçu d'irradiation sus-claviculaire, soit une population irradiée en cervical ou sus-claviculaire de 198 patients.

Au total, parmi les 50 événements cutané-muqueux retenus, nous notons 48 patients irradiés au niveau cervical ou sus-claviculaire, dont 32 présentaient plus particulièrement une hyposialie, soit 64%. Seuls 2 patients présentant une toxicité cutané-muqueuse (1 hyposialie + 1 autre complication cutané-muqueuse) n'ont pas été irradiés au niveau cervical ou sus-

claviculaire, d'où la probable participation de la chimiothérapie dans cette toxicité (l'un a reçu 6 cycles du protocole MOPP/ABV et l'autre 4 cycles du même protocole).

Nous notons 35 hyposialies après RT cervicale et / ou sus-claviculaire sur les 37 hyposialies retrouvées au total (*figures 36 et 37*).

D'une part, nous avons cherché si en augmentant la dose totale cervicale reçue, nous augmentons la toxicité salivaire (*figure 36*). Nous retrouvons 18% d'hyposialie lorsque la dose cervicale reçue était < 40 Gy et 23% lorsqu'elle était ≥ 40 Gy. Il n'y a donc pas de relation significative entre le nombre d'hyposialies au cours du temps sur 10 ans de suivi, et la dose de radiothérapie cervicale ou sus-claviculaire ($p = 0.60$, test de Log-Rank).

Les résultats sont pour le moins surprenants avec un taux d'hyposialie de 41% en site irradié, mais pour des doses cervicales ≥ 35 Gy. Il n'y avait aucun cas d'hyposialie dans le groupe irradié < 35 Gy, ce qui laisserait supposer un effet de la dose sur l'apparition de l'hyposialie, or ceci n'était pas le cas en analyse statistique. Ces résultats pouvaient peut-être s'expliquer par le fait qu'il n'y a que très peu de patients ($= 7$) qui aient reçu une dose cervicale < 35 Gy, d'où un manque de puissance statistique.

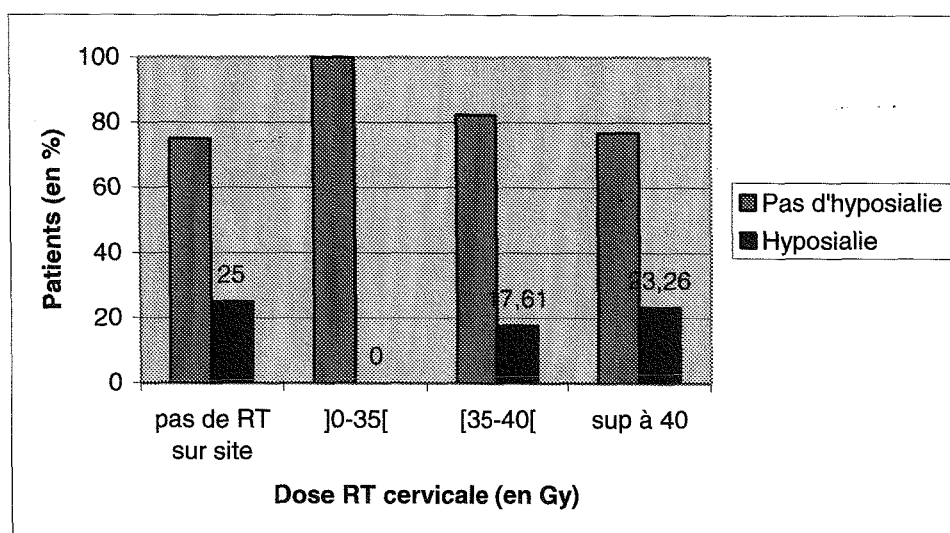


Figure 36: Dose d'irradiation cervicale et hyposialie.

D'autre part, nous constatons un taux d'hyposialie paradoxalement important de 25% en site non irradié, ce qui laisserait supposer d'une part le rôle possible de la chimiothérapie, mais surtout d'autre part le fait que l'irradiation sus-claviculaire n'était pas prise en compte dans ce diagramme, pouvant en fait être responsable des hyposialies dans cette colonne « site non irradié » (*figures 36 et 37*). Cette colonne signifie « site non irradié par le champ cervical » mais n'exclut pas le champ sus-claviculaire.

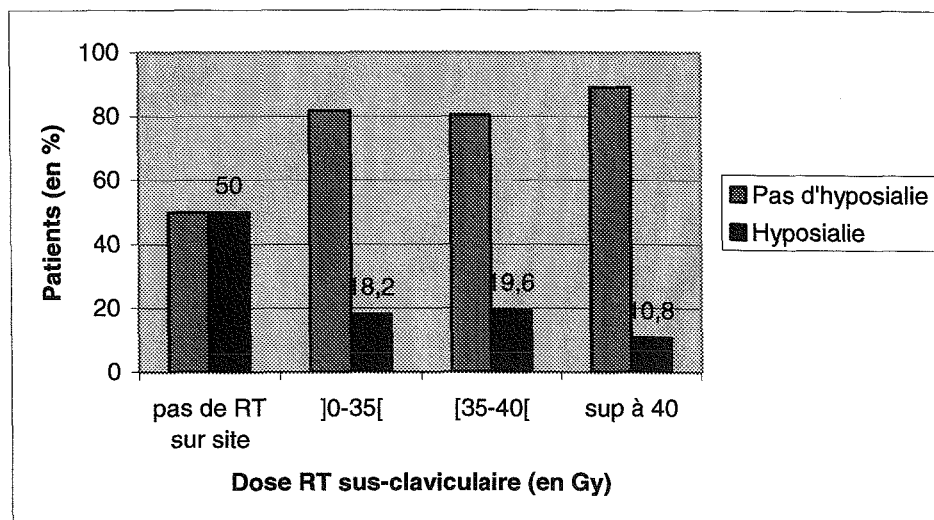


Figure 37: Dose d'irradiation sus-claviculaire et hyposialie.

D'autre part, nous avons cherché si en augmentant la dose sus-claviculaire reçue, nous augmentions la toxicité salivaire (*figure 37*).

Les résultats sont aussi surprenants :

- 50% d'hyposialies en territoire non irradié étaient retrouvées : ceci laissait supposer le rôle soit de la chimiothérapie associée, soit de la dose reçue à l'inverse par le champ cervical.
- nous ne relevions pas d'effet de la dose sur l'hyposialie : 19% d'hyposialie dans le groupe 0 à 35 Gy, 20% dans le groupe 35 à 40 Gy et 11% dans le groupe recevant les plus fortes doses.

5-6-5 Toxicité cutanéomuqueuse et chimiothérapie

La toxicité cutanée ou muqueuse est moindre avec la chimiothérapie mais existe. Nous pouvons par exemple constater localement une nécrose cutanée lors d'une extravasation du produit, ou des signes plus généraux tels qu'une éruption cutanée de type maculo-papuleux, une urticaire ou autre lésion dermatologique allergique (ex: dermatite de contact), un érythème polymorphe ou encore une coloration de la peau de manière diffuse.

La chimiothérapie, telle que la bléomycine ou la doxorubicine, majorerait la radiosensibilité de la peau et la chimiothérapie, telle que la dacarbazine ou la vinblastine, majorerait la photosensibilité [58].

En somme, le protocole ABVD serait responsable des difficultés de repousse des cheveux et des poils à distance, ainsi que des difficultés à récupérer la fonction des glandes sudoripares. La bléomycine serait responsable d'une hyperpigmentation séquellaire, en particulier au niveau de zones traumatiques (ex : excoriations associées au prurit) et la

doxorubicine au niveau de la face, des faces plantaire et palmaire des extrémités, des muqueuses et de la langue. Ces deux molécules seraient aussi en cause dans les modifications unguéales en particulier au niveau du lit de l'ongle qui peut être plus sombre, ainsi que dans des troubles trophiques [57].

5-6-6 Discussion

Dans la littérature, la toxicité cutanéomuqueuse est rapportée assez fréquemment parmi les complications tardives. Cette toxicité, outre son caractère fonctionnel, a des conséquences esthétiques pouvant engendrer une diminution de la qualité de vie du patient. Elle est essentiellement liée à la radiothérapie. Elle peut faire suite à la toxicité aiguë de la radiothérapie, mais peut tout autant apparaître après plusieurs mois ou années sans signe clinique précurseur [20, 57]. Nous ne retrouvons généralement pas de toxicité cutanée tardive due à la chimiothérapie, en dehors d'une sécheresse de la peau liée à l'altération des glandes sudoripares (tout en sachant que cette sécheresse est intimement liée aussi à l'irradiation), et de troubles des phanères (les cheveux repoussent après 3 mois) [57].

Au vu de nos résultats, notre étude ne nous permet pas de conclure à une augmentation de l'hyposialie avec les traitements reçus, radiothérapie seule comme en association, ni de prouver la relation de l'hyposialie avec une dose seuil d'irradiation reçue.

5-7 Autres toxicités

Les autres toxicités concernent plus particulièrement:

- les tissus mous et les muscles
- le système immunitaire
- le système nerveux périphérique ou central
- la fonction gonadique.

Nous retrouvons 64 événements dans le groupe « autres ». C'est en procédant au recueil de données que nous avons constaté un nombre conséquent de zones métamériques, de syndromes de Lhermitte, de troubles gonadiques, et enfin de neuropathie des extrémités après chimiothérapie, que nous n'avions pas décidé initialement de prendre en compte dans notre recueil. Devant le nombre de cas plus important que ce que l'on attendait, nous avons tenu à rapporter ces événements de manière plus précise.

5-7-1 Zona

Les infections à virus herpès sont favorisées par l'impact des traitements sur les fonctions immunitaires des patients et sont fréquentes dans les 2 à 3 ans qui suivent le traitement [39]. Le zona entre dans le cadre des infections virales tardives et ne laisse actuellement que peu de séquelles algiques du fait du traitement antiviral par aciclovir.

Au total, sont rapportés 19 zonas, toutes localisations confondues, chez les 200 patients (*tableau 41*).

Le délai moyen d'apparition du zona dans notre étude était de 9 mois (avec des extrêmes de 0 à 2 ans).

La plupart des épisodes survenait dans les 3 mois suivants le traitement (17 zonas avant le délai des 3 mois, et seulement 1 après); ils prédominaient au niveau dorsal (territoire métamérique).

ZONA	en cours de traitement	< 3 mois de fin de traitement	≥ 3 mois de fin de traitement	TOTAL
Cervico-facial	1	2	0	3
Thoracique	1	8	1	10
Membre inférieur	0	3	0	3
Membre supérieur	0	1		1
Non déterminé	0	2		2
TOTAL	2	16	1	19

Tableau 41: Répartition des zonas en fonction de leur localisation et du délai d'apparition par rapport au traitement.

Ces zonas sont des anomalies imputables aux traitements imposés, observés tant après une RT seule qu'une RT associée à une chimiothérapie, mais restent aussi influencés par la maladie hématologique elle-même, et la dysimmunité longue qu'elle engendre.

5-7-2 Syndrome de Lhermitte

C'est une entité clinique, décrite pour la première fois en 1917 par Pierre Marie et Chatelin puis publiée en 1920 par Lhermitte, qui correspond à un syndrome cordonal postérieur. Il s'agit de douleurs à type de décharges électriques, fulgurantes, térébrantes, de direction cranio-caudale, irradiant dans le rachis et le membre supérieur et apparaissant lors

de la flexion de la tête. Cette entité trouve sa place au sein du score de morbidité tardive du RTOG/EORTC (*tableau 42*).

GRADE	0	1	2	3	4
Cordon médullaire “Late RT Morbidity Scoring”	Pas de modification	Syndrome de Lhermitte léger	Syndrome de Lhermitte sévère	Données neurologiques objectives au niveau ou au-dessous du niveau de traitement du cordon médullaire	Mono-, para-, quadriplégie

Tableau 42 : Echelle de toxicité cordonale médullaire du RTOG/EORTC.

Au total, sont rapportés dans notre étude 7 syndromes de Lhermitte chez les 200 patients; 6 sur 7 étaient de grade 1, et un seul patient a présenté des paresthésies persistantes ayant conduit à le classer en grade 2. Aucun grade 3 ou 4 n’était retrouvé. Ils ont tous été transitoires.

Le délai moyen d’apparition du syndrome de Lhermitte dans notre étude était de 5 mois (avec des valeurs extrêmes de 2 mois à 10 mois).

Ce signe de Lhermitte est directement lié à la l’irradiation cervicale, en particulier au niveau de la moelle. Il ne semble pas être en rapport avec la chimiothérapie, seuls quelques cas cliniques isolés ayant été rapportés dans la littérature avec l’utilisation d’oxaliplatine dans le cancer colo-rectal, qui n’est pas une des molécules de chimiothérapie utilisées ici [83].

5-7-3 Neurotoxicité

Nous avons relevé dans notre questionnaire les paresthésies/ dysesthésies, ou anomalies de l’électromyogramme.

Au total, sont rapportés 12 cas chez les 172 patients qui ont bénéficié d’une chimiothérapie, soit 6.9%.

Le délai d’apparition moyen de cette neurotoxicité dans notre étude était de 2 mois (avec des valeurs extrêmes de 0 à 6 mois). Cette neurotoxicité n’était donc pas le reflet des complications tardives car apparaissaient le plus souvent précocement, en cours de traitement, mais persistaient à distance.

Elle est liée à la chimiothérapie, en particulier aux poisons du fuseau (vincristine, vinblastine). 142 patients ont reçu de la vincristine via les protocoles MOPP, MOPP/ABV ou

BEACOPP, dont 9 présentaient des signes neurologiques périphériques, soit 6.3% (*tableau 43*). La vincristine (ONCOVIN®) est très pourvoyeuse de signes neurologiques périphériques à type de dysesthésies / paresthésies, en particulier des extrémités, et pouvant persister et invalider les gestes de la vie quotidienne.

CHIMIOThERAPIE	VINCRISTINE			PAS DE VINCRISTINE			TOTAL
Protocoles	MOPP	MOPP/ABV	BEACOPP	ABVD	EBVP	Autre	Tous
Patients traités	57	84	1	4	12	14	172
Neurotoxicité	6	3*	0	0	1	2	12
Pas de neurotoxicité	51	81	1	4	11	12	160

**à noter que pour un des cas les paresthésies ne sont pas au niveau des extrémités comme habituellement mais au niveau du champ d'irradiation.*

Tableau 43: Répartition de la toxicité neurologique en fonction des protocoles de chimiothérapie initiale.

Parmi les 13 patients présentant des signes de neurotoxicité, 10 (77%) étaient à attribuer probablement à la vincristine, et 3 (23%) à la prise d'une autre chimiothérapie ne comprenant pas de vincristine. Les molécules de ces autres chimiothérapies étaient très certainement aussi en cause, avec en particulier la vinblastine (VELBE®) que l'on retrouve dans les protocoles ABVD et EBVP. La vinblastine est aussi un poison du fuseau et peut entraîner avec une fréquence moindre une neurotoxicité périphérique. Mais paradoxalement, nous ne notons aucune toxicité chez les 4 patients ayant reçu le protocole ABVD.

Nos résultats étaient discordants de ce qui est connu pour ces poisons du fuseau, mais le nombre de patients était trop faible pour qu'ils soient significatifs. Cette plus grande fréquence de neurotoxicité dans le groupe « autre chimiothérapie » pourrait s'expliquer par le fait que les patients avaient peut-être reçu une chimiothérapie de rattrapage, pouvant contenir elle-aussi de la vincristine, ce que nous n'avons pas pris en compte dans le *tableau 43* [92, 93].

5-7-4 Autres complications moins fréquentes

-troubles des fonctions gonadiques [3, 17, 30, 45, 79, 81, 89] de type aménorrhée / spanioménorrhée, infertilité / hypofertilité, impuissance, trouble de la libido : 19 cas.

Dans notre étude, nous rapportons 9.5% de dysfonctionnements gonadiques dans la population étudiée. Nous relevions chez les hommes 6 cas de dysfonction gonadique soit 5.5% de la population masculine observée, et 3% de la population totale observée. Nous relevions chez les femmes 13 cas de dysfonction gonadique soit 9.5% de la population féminine et 6.5% de la population totale observée. Ces troubles atteignaient préférentiellement les femmes dans la littérature comme dans notre étude. Les troubles observés dans cette étude sont reportés dans le *tableau 44*. A noter de surcroît 2 cas d'anomalies biologiques des hormones sexuelles dosées de principe dans la recherche des complications tardives, sans retentissement clinique.

TRAITEMENT REÇU	HOMME	FEMME	TOTAL
	109	91	200
RT sous-diaphragmatique	4	6	10
CT + RT sous-diaphragmatique	28	21	49
CT + RT sus-diaphragmatique	65	58	123
Pas de CT + Pas de RT sous-diaphragmatique	12	6	18
Trouble des fonctions GONADIQUES	6 (5.5 % des H)	13 (14.2% des F)	19 (9.5% de la population totale)



Infertilité	3
Impuissance/trouble de l'érection	3



Aménorrhée transitoire	3
Aménorrhée définitive	6
Spanioménorrhée	3
Hypofertilité	1

Tableau 44: Répartition des troubles de la fonction gonadique observés en fonction du sexe et du traitement reçu.

En théorie, les ovaires ne sont pas compris dans les champs d'irradiation lorsque l'on effectue une radiothérapie en barre lombo-aortique; par ailleurs, dans ce regroupement de stades I et II sus-diaphragmatiques, aucune irradiation pelvienne n'a été effectuée, donc aucun dommage ovarien direct lié à la radiothérapie ne pouvait expliquer les cas de dysfonctionnement gonadique observés. En dehors de toute irradiation pelvienne dans cette

étude, les troubles rapportés étaient donc probablement dus à la chimiothérapie, et/ou peut être à la maladie elle-même ou à son retentissement psychologique.

Nous retrouvons 11% de patients ayant reçu une chimiothérapie et présentant un trouble gonadique, dont 68.5% étaient des femmes, et dont 84.2% avaient reçu pour chimiothérapie un agent alkylant (dans le protocole MOPP ou MOPP/ABV) (*tableau 45*).

TRAITEMENT REÇU	Troubles gonadiques de la FEMME	Troubles gonadiques de l'HOMME	TOTAL H + F
Pas de chimiothérapie par MOPP : 31 patients	1	2	3
Chimiothérapie par MOPP : 141 patients	10	6	16
Alkylant : 150 patients	10	6	16
Total : 172 patients	13	6	19

Tableau 45: Répartition des troubles gonadiques observés en fonction du type de chimiothérapie reçu.

En général, la radiothérapie et la chimiothérapie sont pourvoyeuses d'anomalies transitoires ou permanentes des fonctions sexuelles, de l'intégrité des fonctions endocrines et enfin de la fertilité, et ceci plus fréquemment chez les femmes. Ces anomalies dépendent de l'âge au traitement, du type de chimiothérapie, et en particulier les agents alkylants [30] (mechlorethamine ou CARYOLYSINE®, procarbazine ou NATULAN® (HR : 8.1), cyclophosphamide ou ENDOXAN® (HR : 3.5) qui sont des moutardes azotées), de la dose de la chimiothérapie, de la prise tout au long du traitement d'une contraception orale pour les femmes [3], et enfin de l'association à une irradiation sous-diaphragmatique.

Les agents alkylants font régulièrement l'objet d'articles dans la littérature pour leur responsabilité dans les dysfonctions gonadiques :

-chez les hommes : par exemple, dans le JCO en 2007, Van Der Kaaij *et al.* notaient sur une population masculine de 355 patients des essais H6, H7, H8 et H9 de l'EORTC des anomalies hormonales (élévation de la FSH) variant en fonction de la prise ou non d'alkylants. En effet, les patients traités uniquement par radiothérapie ou ceux ayant reçu une chimiothérapie sans alkylant (protocoles ABVD, EBVP) présentaient une élévation de la FSH respectivement de

3% et 8%, alors que pour ceux ayant reçu un agent alkylant (protocoles MOPP, MOPP/ABV ou BEACOPP), cette élévation était retrouvée à 60% ($p < 0.001$) [89].

L'azoospermie est quasi constante et le plus souvent définitive après agents alkylants [39].

-chez les femmes : l'aménorrhée chez les femmes de moins de 26 ans après MOPP est le plus souvent réversible; une ménopause précoce reste cependant fréquente [60]; chez la femme de 26 ans et plus, le MOPP entraîne une aménorrhée dans 80% des cas et un taux élevé de ménopause précoce [39]. Des études plus anciennes telles que celle de Schilsky *et al.* en 1981 pointaient déjà les dommages ovariens après protocole MOPP, insistant sur le plus grand nombre d'aménorrhées chez les patientes âgées de plus de 25 ans [79]. En 2008, De Bruin *et al.* publiaient dans *Blood* des taux significatifs de risque de ménopause précoce après MOPP/ABV (HR : 2.9), et encore plus après MOPP (HR : 5.7) [30]. Ce risque était moindre après ABVD [39]. Avec l'abandon du protocole MOPP, la stérilité définitive est devenue une complication rare.

C'est dans l'optique de cette éventuelle stérilité qu'est proposée chez l'homme une cryoconservation de sperme avant début du traitement et chez la femme lorsqu'une atteinte sous-diaphragmatique existe (ce qui n'est pas le cas de la population étudiée), une transposition ovarienne avant irradiation iliaque ou inguinale.

Les conséquences de la radiothérapie sur la fertilité sont désormais limitées par la réduction des indications de l'irradiation sous-diaphragmatique.

-troubles psychologiques [45] de type anxio-dépressif et ne précédant pas le début du traitement : 3 cas.

-vascularites et maladies auto-immunes : histiocytose X : 1 cas; sarcoïdose : 1 cas; polyarthrite rhumatoïde : 1 cas. La question se pose sur l'imputabilité des traitements dans ces cas, peut être par processus de dysimmunité créée par la maladie et/ou la chimiothérapie [45].

-cas isolés : infection sévère à cryptococcose récidivante, grossesse extra-utérine, hépatite B, hypersensibilité cutanée solaire avec ulcérations, cholestase hépatique biologique isolée non expliquée, syndrome du canal carpien droit, paralysie récurrentielle post-chirurgicale avec dysphonie séquellaire, ostéonécrose aseptique des deux têtes fémorales.

Les complications infectieuses les plus fréquemment rapportées sont les pneumonies, les méningites, les bactériémies ou encore les infections cutanées, avec des germes récurrents (*streptocoque pneumoniae*, *staphylocoque aureus*, *staphylocoque epidermidis*, ou plus

rarement bacilles gram négatif). Le risque d'infection à pneumocoque peut être prévenu par un vaccin anti-pneumococcique, mais était d'avantage nécessaire auparavant, quand les patients bénéficiaient d'une splénectomie [39].

VI- CONCLUSION

Nous retenons de l'expérience de Nancy sur le traitement du lymphome de Hodgkin stades I et II sus-diaphragmatiques entre 1985 et 1995, que les résultats en termes de survies globale, spécifique et sans récurrence sont bons et correspondent à ceux publiés dans la littérature.

Concernant le devenir des patients en terme de toxicité, nous retenons une augmentation significative du taux d'événements cardiovasculaires sur dix ans avec la dose d'irradiation médiastinale reçue. Nous constatons une précocité d'apparition de ces événements avant dix ans. Le reste de nos résultats concernant les autres toxicités (tumeurs secondaires solides ou hématologiques, toxicité pulmonaire, toxicité thyroïdienne, effets secondaires cutanéomuqueux) ne nous permet pas d'attribuer les différents événements observés au traitement. Notre étude manque certainement de puissance statistique et nécessiterait de majorer le nombre de patients, ainsi que la durée du suivi des patients après traitement. En effet, les délais d'apparition des complications tardives dans la littérature dépassent souvent dix ans, en particulier pour les tumeurs solides secondaires.

Ces données observées sont le reflet des conduites thérapeutiques antérieures; la laparotomie est désormais complètement abandonnée; les chimiothérapies de type MOPP sont laissées au profit d'autres chimiothérapies permettant une diminution des doses d'alkylants; la radiothérapie seule étendue est abandonnée au profit d'une radiothérapie de plus en plus localisée, et en association à la chimiothérapie.

Les événements multiples observés dans notre série doivent nous rappeler cependant la potentielle iatrogénicité des traitements, radiothérapie seule, ou radiothérapie associée à la chimiothérapie, même en l'absence de lien de causalité significatif.

Un suivi clinique et paraclinique général doit de ce fait être entrepris à long terme pour chaque patient traité pour un lymphome de Hodgkin, en particulier sus-diaphragmatique, pour la surveillance. Cette surveillance nous permettra de déceler une éventuelle toxicité tardive, en particulier mammaire et cardiaque, mais aussi une rechute, à distance de la fin du traitement. Ce suivi très long est donc capital.

Cette observation rétrospective, tout comme les publications nombreuses de la littérature, témoignent de la nécessité d'évaluer nos pratiques quotidiennes, dans l'optique perpétuelle d'une meilleure prise en charge pour le patient.

VII- BIBLIOGRAPHIE

- 1 Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokman WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2007; 109 (5): 1878-86
- 2 Backstrand KH, Ng AK, Takvorian RW, Jones EL, Fisher DC, Molnar-Griffin BJ, Silver B, Tarbell NJ, Mauch PM. Results of a prospective trial of mantle irradiation alone for selected patients with early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 2001; 19 (3): 736-41
- 3 Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (30): 7555-64
- 4 Bhatia S, Ramsay NK, Bantle JP, Mertens A, Robison LL. Thyroid Abnormalities after Therapy for Hodgkin's Disease in Childhood. *Oncologist*, 1996; 1 (1 & 2): 62-67
- 5 Bilora F, Pietrogrande F, Petrobelli F, Polato G, Pomerri F, Muzzio PC. Is radiation a risk factor for atherosclerosis? An echo-color Doppler study on Hodgkin and non-Hodgkin patients. *Tumori*, 2006; 92 (4): 295-8
- 6 Biti G, Cellai E, Magrini SM, Papi MG, Ponticelli P, Boddi V. Second solid tumors and leukemia after treatment for Hodgkin's disease: an analysis of 1121 patients from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29 (1): 25-31
- 7 Bloom JR, Stewart SL, Chang S, You M. Effects of a telephone counseling intervention on sisters of young women with breast cancer. *Prev Med*, 2006; 43 (5): 379-84
- 8 Boice JD, Lubin JH. Lung cancer risks: comparing radiation with tobacco. *Radiat Res*, 1996; 146 (3): 356-7
- 9 Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, Bernstein L, Davis FG, Michel RP, Zanke B, Tan CT, Fuller LM, Mauch P, et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87 (10): 732-41
- 10 Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*, 2004; 22 (14): 2835-41
- 11 Brice P, Colin, P. *Le lymphome hodgkinien*. Paris: John Libbey Eurotext ed.; 2004.
- 12 Brusamolino E, Baio A, Orlandi E, Arcaini L, Passamonti F, Griva V, Casagrande W, Pascutto C, Franchini P, Lazzarino M. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin,

- bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin Cancer Res*, 2006; 12 (21): 6487-93
- 13 Carli P, Monnereau, A, Casasnovas, RO, Troussard, X, Maarouf, N, Maynadie, M. Etude des registres du réseau FRANCIM, Survie des patients atteints de cancers en France. Paris: Springer-Verlag France; 2007.
 - 14 Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol*, 2004; 22 (1): 11-26
 - 15 Cellai E, Magrini SM, Masala G, Alterini R, Costantini AS, Rigacci L, Olmastroni L, Papi MG, Spediacci MA, Innocenti F, Bellesi G, Ferrini PR, Biti G. The risk of second malignant tumors and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and for the choice of their treatment at presentation: analysis of a series of 1524 cases consecutively treated at the Florence University Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 49 (5): 1327-37
 - 16 Chang AS, Smedira NG, Chang CL, Benavides MM, Myhre U, Feng J, Blackstone EH, Lytle BW. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 133 (2): 404-13
 - 17 Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Cytotoxic-induced ovarian failure in Hodgkin's disease. II. Effects on sexual function. *Jama*, 1979; 242 (17): 1882-4
 - 18 Chauveinc L, Giraud P, Dahnier S, Mounier N, Cosset JM. [Radiotherapy-induced solid tumors: review of the literature and risk assessment]. *Cancer Radiother*, 1998; 2 (1): 12-8
 - 19 Chera BS, Olivier K, Morris CG, Lynch JW, Mendenhall NP. Clinical presentation and outcomes of lymphocyte-predominant Hodgkin disease at the University of Florida. *Am J Clin Oncol*, 2007; 30 (6): 601-6
 - 20 Clavere P, Bonnafoux-Clavere A, Bonnetblanc J. Radiation induced skin reactions. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2008; Hors-série 1: 1-4
 - 21 Colman M, Easton DF, Horwich A, Peckham MJ. Second malignancies and Hodgkin's disease--the Royal Marsden Hospital experience. *Radiother Oncol*, 1988; 11 (3): 229-38
 - 22 Cosset JM, Ferme C, Henry-Amar M, Carde P. [the role of radiotherapy for limited stage Hodgkin's disease in 1999: limitations and perspectives]. *Cancer Radiother*, 1999; 3 (2): 112-8
 - 23 Cosset JM, Henry-Amar M, Burgers JM, Noordijk EM, Van der Werf-Messing B, Meerwaldt JH, van der Schueren E. Late radiation injuries of the gastrointestinal tract in the H2 and H5 EORTC Hodgkin's disease trials: emphasis on the role of exploratory laparotomy and fractionation. *Radiother Oncol*, 1988; 13 (1): 61-8
 - 24 Cosset JM, Henry-Amar M, Girinski T, Malaise E, Dupouy N, Dutreix J. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. The role of fraction size. *Acta Oncol*, 1988; 27 (2): 123-9

- 25 Cosset JM, Mauch PM. The role of radiotherapy for early stage Hodgkin's disease: limitations and perspectives. *Ann Oncol*, 1998; 9 Suppl 5: S57-62
- 26 Cutuli B, de La Rochefordiere A, Dhermain F, Borel C, Graic Y, de Lafontan B, Dilhyudy JM, Mignotte H, Tessier E, Tortochaux J, N'Guyen T, Bey P, Le Mevel-Le Pourhiet A, Arriagada R. [Bilateral breast cancer after Hodgkin disease. Clinical and pathological characteristics and therapeutic possibilities: an analysis of 13 cases]. *Cancer Radiother*, 1997; 1 (4): 300-6
- 27 Cutuli B, Dhermain F, Borel C, de Larochefordiere A, Graic Y, de Lafontan B, Dilhyudy JM, Mignotte H, Tessier E, Tortochaux J, N'Guyen T, Bey P, Le Mevel-Le Pourhiet A, Velten M, Arriagada R. Breast cancer in patients treated for Hodgkin's disease: clinical and pathological analysis of 76 cases in 63 patients. *Eur J Cancer*, 1997; 33 (14): 2315-20
- 28 Cutuli B, Petit T, Hoffstetter S, Velten M, Dufour P, Giron C, Lederlin P, Jung GM, Bergerat JP, Maloisel F, Bey P, Oberling F. Treatment of subdiaphragmatic Hodgkin's disease: long-term results and side effects. *Oncol Rep*, 1998; 5 (6): 1513-8
- 29 Daoud J, Siala W, Guermazi F, Besbes M, Frikha M, Ghorbel M, Drira M, Abid M. [Hypothyroidism following cervical irradiation in the management of carcinoma of the nasopharynx and of the breast: a prospective study on eighty-four cases]. *Cancer Radiother*, 2005; 9 (3): 140-7
- 30 De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, Van't Veer MB, Aleman BM, van Leeuwen FE. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2008; 111 (1): 101-8
- 31 Ding SH, Pledge SD, Harrison BJ, Peck RJ, Bull MJ, Holland P, Weetman A, Hancock BW. The incidence of thyroid abnormalities in adults irradiated for lymphoma. *Int J Oncol*, 2002; 20 (5): 1065-9
- 32 Dubray B, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Noordijk EM, Dixon DO, Cosset JM, Thames HD. Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin's disease: the role of fractionation. *Radiother Oncol*, 1995; 36 (3): 211-7
- 33 Eghbali H, Brice P, Creemers G. Comparison of Three Radiation Dose Levels after EBVP Regimen in Favorable Supradiaphragmatic Clinical Stages I-II Hodgkins Lymphoma: Preliminary Results of the EORTC-GELA H9-F Trial. *Blood*, 2005:
- 34 Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, Herrmann R, Pfreundschuh M, Sieber M, Tesch H, Franke A, Koch P, de Wit M, Paulus U, Hasenclever D, Loeffler M, Muller RP, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, Diehl V. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*, 2007; 25 (23): 3495-502
- 35 Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, Boissevain F, De Wit M, Mezger J, Duhmke E, Willich N, Muller RP, Schmidt BF, Renner H, Muller-

- Hermelink HK, Pfistner B, Wolf J, Hasenclever D, Loffler M, Diehl V. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*, 2003; 21 (19): 3601-8
- 36 Falchero L, Coiffier B, Guibert B, Souquet PJ, Isaac Pinet S, Trillet-Lenoir V. [Malignant mesothelioma of the pleura following radiotherapy of Hodgkin disease]. *Bull Cancer*, 1996; 83 (11): 964-8
 - 37 Feltl D, Vitek P, Zamecnik J. Hodgkin's lymphoma in the elderly: the results of 10 years of follow-up. *Leuk Lymphoma*, 2006; 47 (8): 1518-22
 - 38 Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, Lederlin P, Tirelli U, Carde P, Van den Neste E, Gyan E, Monconduit M, Divine M, Raemaekers JM, Salles G, Noordijk EM, Creemers GJ, Gabarre J, Hagenbeek A, Reman O, Blanc M, Thomas J, Vie B, Kluin-Nelemans JC, Viseu F, Baars JW, Poortmans P, Lugtenburg PJ, Carrie C, Jaubert J, Henry-Amar M. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 2007; 357 (19): 1916-27
 - 39 Ferme C, Reman O. Hodgkin's lymphoma in adult. *EMC-Hématologie*, 2004; 1: 115-134
 - 40 Feugier P, Labouyrie E, Djeridane M, Jenabian A, Dubruille V, Berthou C, Ghandour C, Desablens B, Chait Y, Casassus P, Delwail V, Ifrah N, Le Mevel A, Lamy T, Briere J, Colonna P, Andrieu JM. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. *Blood*, 2004; 104 (9): 2675-81
 - 41 Gansera B, Schmidtler F, Angelis I, Botzenhardt F, Schuster T, Kiask T, Haschemi A, Kemkes BM. Quality of internal thoracic artery grafts after mediastinal irradiation. *Ann Thorac Surg*, 2007; 84 (5): 1479-84
 - 42 Girinsky T, Cordova A, Rey A, Cosset JM, Tertian G, Pierga JY. Thallium-201 scintigraphy is not predictive of late cardiac complications in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 48 (5): 1503-6
 - 43 Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med*, 2003; 44 (8): 1225-31
 - 44 Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1991; 325 (9): 599-605
 - 45 Hancock SL, Hoppe RT. Long-Term Complications of Treatment and Causes of Mortality After Hodgkin's Disease. *Semin Radiat Oncol*, 1996; 6 (3): 225-242

- 46 Hancock SL, McDougall IR, Constone LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31 (5): 1165-70
- 47 Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*, 1993; 85 (1): 25-31
- 48 Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*, 1998; 339 (21): 1506-14
- 49 Hassink EA, Souren TS, Boersma LJ, Peerboom PF, Melkert R, van Zandwijk N, Lebesque JV, Bruning PF. Pulmonary morbidity 10-18 years after irradiation for Hodgkin's disease. *Eur J Cancer*, 1993; 29A (3): 343-7
- 50 Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42 (4): 743-9
- 51 Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J*, 2005; 150 (5): 977-82
- 52 Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, Tate DJ, Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 2007; 25 (1): 43-9
- 53 Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann Oncol*, 1992; 3 Suppl 4: 117-28
- 54 Henry-Amar M. [Second cancers after treatment of Hodgkin's disease: experience at the International Database on Hodgkin's disease (IDHD)]. *Bull Cancer*, 1992; 79 (4): 389-91
- 55 Henry-Amar M, Hayat M, Meerwaldt JH, Burgers M, Carde P, Somers R, Noordijk EM, Monconduit M, Thomas J, Cosset JM, et al. Causes of death after therapy for early stage Hodgkin's disease entered on EORTC protocols. EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19 (5): 1155-7
- 56 Hirsch A, Vander Els N, Straus DJ, Gomez EG, Leung D, Portlock CS, Yahalom J. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1996; 14 (4): 1297-305
- 57 Hoppe RT, Hancock BW. *Hodgkin Lymphoma*, 2nd edition. 2007; (Chapters 25 and 26):
- 58 Hoppe RT, P.M. M, J.O. A, Diehl V, Weiss LM. *Hodgkin lymphoma*, second edition; 2007.

- 59 Hutchings M, Loft A, Hansen M, Berthelsen AK, Specht L. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol*, 2007; 78 (3): 206-12
- 60 Kaufman D, Longo DL. Hodgkin's disease. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1992; 13 (2): 135-87
- 61 Kirova YM, Feuilhade F, Calitchi E, Otmezguine Y, Belembaogo E, Le Bourgeois JP. [Radiation-induced sarcoma after breast cancer. Apropos of 8 cases and review of the literature]. *Cancer Radiother*, 1998; 2 (4): 381-6
- 62 Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y, Vilcoq JR, Asselain B, Fourquet A. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 68 (2): 359-63
- 63 Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Fourquet A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer*, 2005; 104 (4): 856-63
- 64 Kochbati L, Boussen H, Benna F, Belhaj Ali Z, Gammoudi A, Bouaouina N, Besbes M, Ghilen L, Rahal K, Maalej M. [Second malignancies following Hodgkin's disease treatment in Tunisia. Retrospective study of 26 cases observed at the institute Salah-Azaiz]. *Cancer Radiother*, 2003; 7 (5): 302-7
- 65 Lagrange JL, Kirova Y, Le Bourgeois JP, Cosset JM. [Hodgkin's disease: from gross tumor volume to clinical target volume, firm data and unresolved problems]. *Cancer Radiother*, 2001; 5 (5): 650-8
- 66 Macann A, Bredenfeld H, Muller RP, Diehl V, Engert A, Eich HT. Radiotherapy does not influence the severe pulmonary toxicity observed with the administration of gemcitabine and bleomycin in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated with the BAGCOPP regimen: a report by the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 70 (1): 161-5
- 67 Mauch P, Tarbell N, Weinstein H, Silver B, Goffman T, Osteen R, Zajac A, Coleman CN, Canellos G, Rosenthal D. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. *J Clin Oncol*, 1988; 6 (10): 1576-83
- 68 Maunoury C, Pierga JY, Valette H, Tchernia G, Cosset JM, Desgrez A. Myocardial perfusion damage after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease: a thallium-201 single photon emission tomography study. *Eur J Nucl Med*, 1992; 19 (10): 871-3
- 69 Ng AK, Bernardo MP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Friedberg J, Canellos GP, Mauch PM. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol*, 2002; 20 (8): 2101-8
- 70 Nogova L, Reineke T, Brilliant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, Bredenfeld H, Skripnitchenko R, Muller RP, Muller-Hermelink HK, Diehl V, Engert A.

Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*, 2008; 26 (3): 434-9

- 71 Oncolor. Maladie de Hodgkin. 2007:
- 72 Oncolor. Pneumopathie radique. 2007.
- 73 Peerboom PF, Hassink EA, Melkert R, DeWit L, Nooijen WJ, Bruning PF. Thyroid function 10-18 years after mantle field irradiation for Hodgkin's disease. *Eur J Cancer*, 1992; 28A (10): 1716-8
- 74 Penniment MG, O'Brien PC. Pneumothorax following thoracic radiation therapy for Hodgkin's disease. *Thorax*, 1994; 49 (9): 936-7
- 75 Pezner RD, Horak DA, Sayegh HO, Lipsett JA. Spontaneous pneumothorax in patients irradiated for Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 18 (1): 193-8
- 76 Pierga JY, Maunoury C, Valette H, Socie G, Girinski T, Tchernia G, Henry-Amar M, Desgrez A, Cosset JM. Follow-up thallium-201 scintigraphy after mantle field radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 25 (5): 871-6
- 77 Robinson E, Neugut AI. The clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer in patients with prior Hodgkin's disease. *Radiother Oncol*, 1990; 17 (2): 109-13
- 78 Salloum E, Doria R, Schubert W, Zelterman D, Holford T, Roberts KB, Farber LR, Kiehl RK, Cardinale J, Cooper DL. Second solid tumors in patients with Hodgkin's disease cured after radiation or chemotherapy plus adjuvant low-dose radiation. *J Clin Oncol*, 1996; 14 (9): 2435-43
- 79 Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med*, 1981; 71 (4): 552-6
- 80 Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*, 2000; 11 Suppl 1: 81-5
- 81 Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V, Engert A. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*, 2008; 111 (1): 71-6
- 82 Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, Horwich A, Lister TA, Linch DC. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol*, 2000; 18 (3): 498-509
- 83 Taieb S, Trillet-Lenoir V, Rambaud L, Descos L, Freyer G. Lhermitte sign and urinary retention: atypical presentation of oxaliplatin neurotoxicity in four patients. *Cancer*, 2002; 94 (9): 2434-40

- 84 Tell R, Lundell G, Nilsson B, Sjodin H, Lewin F, Lewensohn R. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 60 (2): 395-400
- 85 Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 39 (2): 303-8
- 86 Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Pukkala E, Lynch CF, Pee D, Smith SA, Van't Veer MB, Joensuu T, Storm H, Stovall M, Boice JD, Jr., Gilbert E, Gail MH. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97 (19): 1428-37
- 87 Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF, Van't Veer MB, Glimelius I, Storm H, Pukkala E, Stovall M, Curtis R, Boice JD, Jr., Gilbert E. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Jama*, 2003; 290 (4): 465-75
- 88 Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Van der Schueren E, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Thomas J, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood*, 1989; 73 (1): 47-56
- 89 van der Kaaij MA, Heutte N, Le Stang N, Raemaekers JM, Simons AH, Carde P, Noordijk EM, Ferme C, Thomas J, Eghbali H, Kluin-Nelemans HC, Henry-Amar M. Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2007; 25 (19): 2825-32
- 90 van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*, 2003; 95 (13): 971-80
- 91 van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Hagenbeek A, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Boice JD, Jr., Burgers JM, Somers R. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87 (20): 1530-7
- 92 Weiss HD, Walker MD, Wiernik PH. Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents (first of two parts). *N Engl J Med*, 1974; 291 (2): 75-81
- 93 Weiss HD, Walker MD, Wiernik PH. Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents (second of two parts). *N Engl J Med*, 1974; 291 (3): 127-33
- 94 Young RC, Bookman MA, Longo DL. Late complications of Hodgkin's disease management. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1990; (10): 55-60

VIII- ANNEXES

Annexe 1: Echelle de toxicité NCI CTC, Version 2.0.

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
ALLERGY/IMMUNOLOGY					
Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever)	none	transient rash, drug fever < 38°C (<100.4°F)	urticaria, drug fever ≥ 38°C (≥100.4°F), and/or asymptomatic bronchospasm	symptomatic bronchospasm, requiring parenteral medication(s), with or without urticaria; allergy-related edema/angioedema	anaphylaxis
Note: Isolated urticaria, in the absence of other manifestations of an allergic or hypersensitivity reaction, is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Allergic rhinitis (including sneezing, nasal stuffiness, postnasal drip)	none	mild, not requiring treatment	moderate, requiring treatment	-	-
Autoimmune reaction	none	serologic or other evidence of autoimmune reaction but patient is asymptomatic (e.g., vitiligo), all organ function is normal and no treatment is required	evidence of autoimmune reaction involving a non-essential organ or function (e.g., hypothyroidism), requiring treatment other than immunosuppressive drugs	reversible autoimmune reaction involving function of a major organ or other toxicity (e.g., transient colitis or anemia), requiring short-term immunosuppressive treatment	autoimmune reaction causing major grade 4 organ dysfunction; progressive and irreversible reaction; long-term administration of high-dose immunosuppressive therapy required
Also consider Hypothyroidism, Colitis, Hemoglobin, Hemolysis.					
Serum sickness	none	-	-	present	-
Urticaria is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category if it occurs as an isolated symptom. If it occurs with other manifestations of allergic or hypersensitivity reaction, grade as Allergic reaction/hypersensitivity above.					
Vasculitis	none	mild, not requiring treatment	symptomatic, requiring medication	requiring steroids	ischemic changes or requiring amputation
Allergy/Immunology-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
AUDITORY/HEARING					
Conductive hearing loss is graded as Middle ear/hearing in the AUDITORY/HEARING category.					
Earache is graded in the PAIN category.					
External auditory canal	normal	external otitis with erythema or dry desquamation	external otitis with moist desquamation	external otitis with discharge, mastoiditis	necrosis of the canal soft tissue or bone
Note: Changes associated with radiation to external ear (pinnae) are graded under Radiation dermatitis in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Inner ear/hearing	normal	hearing loss on audiometry only	tinnitus or hearing loss, not requiring hearing aid or treatment	tinnitus or hearing loss, correctable with hearing aid or treatment	severe unilateral or bilateral hearing loss (deafness), not correctable
Middle ear/hearing	normal	serous otitis without subjective decrease in hearing	serous otitis or infection requiring medical intervention; subjective decrease in hearing; rupture of tympanic membrane with discharge	otitis with discharge, mastoiditis or conductive hearing loss	necrosis of the canal soft tissue or bone
Auditory/Hearing-Other (Specify, _____)	normal	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
BLOOD/BONE MARROW					
Bone marrow cellularity	normal for age	mildly hypocellular or 25% reduction from normal cellularity for age	moderately hypocellular or >25 - ≤ 50% reduction from normal cellularity for age or >2 but <4 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	severely hypocellular or >50 - ≤ 75% reduction in cellularity for age or 4 - 6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	aplasia or >6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity
Normal ranges: children (≤ 18 years) 90% cellularity average younger adults (19-59) 60-70% cellularity average older adults (≥ 60 years) 50% cellularity average Note: Grade Bone marrow cellularity only for changes related to treatment not disease.					
CD4 count	WNL	< LLN - 500/mm ³	200 - < 500/mm ³	50 - < 200/mm ³	< 50/mm ³
Haptoglobin	normal	decreased	-	absent	-
Hemoglobin (Hgb)	WNL	< LLN - 10.0 g/dl < LLN - 100 g/L < LLN - 6.2 mmol/L	8.0 - < 10.0 g/dl 80 - < 100 g/L 4.9 - < 6.2 mmol/L	6.5 - < 8.0 g/dl 65 - 80 g/L 4.0 - < 4.9 mmol/L	< 6.5 g/dl < 65 g/L < 4.0 mmol/L
Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies. For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic processes					
	WNL	10 - <25% decrease from pretreatment	25 - <50% decrease from pretreatment	50 - <75% decrease from pretreatment	≥75% decrease from pretreatment

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Hemolysis (e.g., immune hemolytic anemia, drug-related hemolysis, other)	none	only laboratory evidence of hemolysis [e.g., direct antiglobulin test (DAT, Coombs') schistocytes]	evidence of red cell destruction and ≥ 2 gm decrease in hemoglobin, no transfusion	requiring transfusion and/or medical intervention (e.g., steroids)	catastrophic consequences of hemolysis (e.g., renal failure, hypotension, bronchospasm, emergency splenectomy)
Also consider Haptoglobin, Hgb.					
Leukocytes (total WBC)	WNL	$< \text{LLN} - 3.0 \times 10^9/\text{L}$ $< \text{LLN} - 3000/\text{mm}^3$	$\geq 2.0 - < 3.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 2000 - < 3000/\text{mm}^3$	$\geq 1.0 - < 2.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 1000 - < 2000/\text{mm}^3$	$< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ $< 1000/\text{mm}^3$
For BMT studies:	WNL	$\geq 2.0 - < 3.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 2000 - < 3000/\text{mm}^3$	$\geq 1.0 - < 2.0 \times 10^9/\text{L} \geq 1000 - < 2000/\text{mm}^3$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/\text{L} \geq 500 - < 1000/\text{mm}^3$	$< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ $< 500/\text{mm}^3$
Note: The following criteria using age, race and sex normal values may be used for pediatric studies if the protocol so specifies.					
Lymphopenia	WNL	$< \text{LLN} - 1.0 \times 10^9/\text{L}$ $< \text{LLN} - 1000/\text{mm}^3$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 500 - < 1000/\text{mm}^3$	$< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ $< 500/\text{mm}^3$	-
Note: The following criteria using age, race, and sex normal values may be used for pediatric studies if the protocol so specifies.					
Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)	WNL	$\geq 1.5 - < 2.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 1500 - < 2000/\text{mm}^3$	$\geq 1.0 - < 1.5 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 1000 - < 1500/\text{mm}^3$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 500 - < 1000/\text{mm}^3$	$< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ $< 500/\text{mm}^3$
For BMT:	WNL	$\geq 1.0 - < 1.5 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 1000 - < 1500/\text{mm}^3$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 500 - < 1000/\text{mm}^3$	$\geq 0.1 - < 0.5 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 100 - < 500/\text{mm}^3$	$< 0.1 \times 10^9/\text{L}$ $< 100/\text{mm}^3$
Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthitic process if the protocol so specifies.					
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthitic process	WNL	10 - $< 25\%$ decrease from baseline	25 - $< 50\%$ decrease from baseline	50 - $< 75\%$ decrease from baseline	$\geq 75\%$ decrease from baseline
Platelets	WNL	$< \text{LLN} - < 75.0 \times 10^9/\text{L}$ $< \text{LLN} - 75000/\text{mm}^3$	$\geq 50.0 - < 75.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 50000 - < 75000/\text{mm}^3$	$\geq 10.0 - < 50.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 10000 - < 50000/\text{mm}^3$	$< 10.0 \times 10^9/\text{L}$ $< 10000/\text{mm}^3$
For BMT:	WNL	$\geq 50.0 - < 75.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 50000 - < 75000/\text{mm}^3$	$\geq 20.0 - < 50.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 20000 - < 50000/\text{mm}^3$	$\geq 10.0 - < 20.0 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 10000 - < 20000/\text{mm}^3$	$< 10.0 \times 10^9/\text{L}$ $< 10000/\text{mm}^3$
Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthitic process if the protocol so specifies.					
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthitic process	WNL	10 - $< 25\%$ decrease from baseline	25 - $< 50\%$ decrease from baseline	50 - $< 75\%$ decrease from baseline	$\geq 75\%$ decrease from baseline
Transfusion: Platelets	none	-	-	yes	platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)
For BMT:	none	1 platelet transfusion in 24 hours	2 platelet transfusions in 24 hours	≥ 3 platelet transfusions in 24 hours	platelet transfusions and other measures required to improve platelet increment; platelet transfusion refractoriness associated with life-threatening bleeding. (e.g., HLA or cross matched platelet transfusions)
Also consider Platelets.					
Transfusion: pRBCs	none	-	-	Yes	-
For BMT:	none	≤ 2 u pRBC ($\leq 15\text{cc/kg}$) in 24 hours elective or planned	3 u pRBC ($> 15 \leq 30\text{cc/kg}$) in 24 hours elective or planned	≥ 4 u pRBC ($> 30\text{cc/kg}$) in 24 hours	hemorrhage or hemolysis associated with life-threatening anemia; medical intervention required to improve hemoglobin
Also consider Hemoglobin.					
Blood/Bone Marrow-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)					
Conduction abnormality/ Atrioventricular heart block	none	asymptomatic, not requiring treatment (e.g., Mobitz type I second-degree AV block, Wenckebach)	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment (e.g., Mobitz type II second-degree AV block, third-degree AV block)	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Nodal/junctional arrhythmia/dysrhythmia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Palpitations	none	present	-	-	-
Note: Grade palpitations only in the absence of a documented arrhythmia.					

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Prolonged QTc interval (QTc > 0.48 seconds)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Sinus bradycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Sinus tachycardia	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment of underlying cause	-
Supraventricular arrhythmias (SVT/atrial fibrillation/ flutter)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Vasovagal episode	none	-	present without loss of consciousness	present with loss of consciousness	-
Ventricular arrhythmia (PVCs/bigeminy/trigeminy/ventricular tachycardia)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic and requiring treatment	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
Cardiovascular/Arrhythmia-Other (Specify, _____)	none	asymptomatic, not requiring treatment	symptomatic, but not requiring treatment	symptomatic, and requiring treatment of underlying cause	life-threatening (e.g., arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)
CARDIOVASCULAR (GENERAL)					
Acute vascular leak syndrome	absent	-	symptomatic, but not requiring fluid support	respiratory compromise or requiring fluids	life-threatening; requiring pressor support and/or ventilatory support
Cardiac- ischemia/infarction	none	non-specific T-wave flattening or changes	asymptomatic, ST- and T-wave changes suggesting ischemia	angina without evidence of infarction	acute myocardial infarction
Cardiac left ventricular function	normal	asymptomatic decline of resting ejection fraction of $\geq 10\%$ but $< 20\%$ of baseline value; shortening fraction $\geq 24\%$ but $< 30\%$	asymptomatic but resting ejection fraction below LLN for laboratory or decline of resting ejection fraction $\geq 20\%$ of baseline value; $< 24\%$ shortening fraction	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF or requiring intubation
CNS cerebrovascular ischemia is graded in the NEUROLOGY category.					
Cardiac troponin I (cTnI)	normal	-	-	levels consistent with unstable angina as defined by the manufacturer	levels consistent with myocardial infarction as defined by the manufacturer
Cardiac troponin T (cTnT)	normal	≥ 0.03 - < 0.05 ng/ml	≥ 0.05 - < 0.1 ng/ml	≥ 0.1 - < 0.2 ng/ml	≥ 0.2 ng/ml
Edema	none	asymptomatic, not requiring therapy	symptomatic, requiring therapy	symptomatic edema limiting function and unresponsive to therapy or requiring drug discontinuation	anasarca (severe generalized edema)
Hypertension	none	asymptomatic, transient increase by > 20 mmHg (diastolic) or to $> 150/100^*$ if previously WNL; not requiring treatment	recurrent or persistent or symptomatic increase by > 20 mmHg (diastolic) or to $> 150/100^*$ if previously WNL; not requiring treatment	requiring therapy or more intensive therapy than previously	hypertensive crisis
<i>*Note: For pediatric patients, use age and sex appropriate normal values > 95th percentile ULN.</i>					
Hypotension	none	changes, but not requiring therapy (including transient orthostatic hypotension)	requiring brief fluid replacement or other therapy but not hospitalization; no physiologic consequences	requiring therapy and sustained medical attention, but resolves without persisting physiologic consequences	shock (associated with acidemia and impairing vital organ function due to tissue hypoperfusion)
Also consider Syncope (fainting). Note: Angina or MI is graded as Cardiac- ischemia/infarction in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category. For pediatric patients, systolic BP 65 mmHg or less in infants up to 1 year old and 70 mmHg or less in children older than 1 year of age, use two successive or three measurements in 24 hours.					
Myocarditis	none	-	-	CHF responsive to treatment	severe or refractory CHF
Operative injury of vein/artery	none	primary suture repair for injury, but not requiring transfusion	primary suture repair for injury, requiring transfusion	vascular occlusion requiring surgery or bypass for injury	myocardial infarction; resection of organ (e.g., bowel, limb)
Pericardial effusion/pericarditis	none	asymptomatic effusion, not requiring treatment	pericarditis (rub, ECG changes, and/or chest pain)	physiologic consequences resulting from symptoms	tamponade (drainage or pericardial window required)

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Peripheral arterial ischemia	none	-	brief episode of ischemia managed non-surgically and without permanent deficit	requiring surgical intervention	life-threatening or with permanent functional deficit (e.g., amputation)
Phlebitis (superficial) Note: Injection site reaction is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category. Thrombosis/embolism is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.	none	-	present	-	-
Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Thrombosis/embolism	none	-	deep vein thrombosis, not requiring anticoagulant	deep vein thrombosis, requiring anticoagulant therapy	embolic event including pulmonary embolism
Vein/artery operative injury is graded as Operative injury of vein/artery in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Visceral arterial ischemia (non-myocardial)	none	-	brief episode of ischemia managed non-surgically and without permanent deficit	requiring surgical intervention	life-threatening or with permanent functional deficit (e.g., resection of ileum)
Cardiovascular/General-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
COAGULATION					
Note: See the HEMORRHAGE category for grading the severity of bleeding events.					
DIC (disseminated intravascular coagulation) Also grade Platelets. Note: Must have increased fibrin split products or D-dimer in order to grade as DIC.	absent	-	-	laboratory findings present with <u>no</u> bleeding	laboratory findings <u>and</u> bleeding
Fibrinogen Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies. For leukemia studies:	WNL	≥ 0.75 - < 1.0 x LLN	≥ 0.5 - < 0.75 x LLN	≥ 0.25 - < 0.5 x LLN	< 0.25 x LLN
	WNL	$< 20\%$ decrease from pretreatment value or LLN	≥ 20 - $< 40\%$ decrease from pretreatment value or LLN	≥ 40 - $< 70\%$ decrease from pretreatment value or LLN	< 50 mg%
Partial thromboplastin time (PTT)	WNL	$> \text{ULN}$ - ≤ 1.5 x ULN	> 1.5 - ≤ 2 x ULN	> 2 x ULN	-
Phelbitis is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Prothrombin time (PT)	WNL	$> \text{ULN}$ - ≤ 1.5 x ULN	> 1.5 - ≤ 2 x ULN	> 2 x ULN	-
Thrombosis/embolism is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP or hemolytic uremic syndrome/HUS)	absent	-	-	laboratory findings present without clinical consequences	laboratory findings and clinical consequences, (e.g., CNS hemorrhage/bleeding or thrombosis/embolism or renal failure) requiring therapeutic intervention
For BMT:	-	evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	evidence of RBC destruction with elevated creatinine (≤ 3 x ULN)	evidence of RBC destruction with creatinine (> 3 x ULN) not requiring dialysis	evidence of RBC destruction with renal failure requiring dialysis and/or encephalopathy
Also consider Hemoglobin (Hgb), Platelets, Creatinine. Note: Must have microangiopathic changes on blood smear (e.g., schistocytes, helmet cells, red cell fragments).					
Coagulation-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
CONSTITUTIONAL SYMPTOMS					
Fatigue (lethargy, malaise, asthenia)	none	increased fatigue over baseline, but not altering normal activities	moderate (e.g., decrease in performance status by 1 ECOG level <u>or</u> 20% Karnofsky <u>or</u> Lansky) <u>or</u> causing difficulty performing some activities	severe (e.g., decrease in performance status by ≥ 2 ECOG levels <u>or</u> 40% Karnofsky <u>or</u> Lansky) <u>or</u> loss of ability to perform some activities	bedridden or disabling
Note: See Appendix III for performance status scales.					
Fever (in the absence of neutropenia, where neutropenia is defined as AGC $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$) Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. Note: The temperature measurements listed above are oral or tympanic.	none	38.0 - 39.0°C (100.4 - 102.2°F)	39.1 - 40.0°C (102.3 - 104.0°F)	$> 40.0^\circ\text{C}$ ($> 104.0^\circ\text{F}$) for < 24 hrs	$> 40.0^\circ\text{C}$ ($> 104.0^\circ\text{F}$) for > 24 hrs
Hot flashes/flushes are graded in the ENDOCRINE category.					
Rigors, chills	none	mild, requiring symptomatic treatment (e.g., blanket) or non-narcotic medication	severe and/or prolonged, requiring narcotic medication	not responsive to narcotic medication	-
Sweating (diaphoresis)	normal	mild and occasional	frequent or drenching	-	-
Weight gain Also consider Ascites, Edema, Pleural effusion.	$< 5\%$	5 - $< 10\%$	10 - $< 20\%$	$\geq 20\%$	-
Weight gain - veno-occlusive disease (VOD) Note: The following criteria is to be used ONLY for weight gain associated with Veno-Occlusive Disease.	$< 2\%$	≥ 2 - $< 5\%$	≥ 5 - $< 10\%$	$\geq 10\%$ or as ascities	$\geq 10\%$ or fluid retention resulting in pulmonary failure
Weight loss	$< 5\%$	5 - $< 10\%$	10 - $< 20\%$	$\geq 20\%$	-

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Also consider Vomiting, Dehydration, Diarrhea.					
Constitutional Symptoms- Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
DERMATOLOGY/SKIN					
Alopecia	normal	mild hair loss	pronounced hair loss	-	-
Bruising (in absence of grade 3 or 4 thrombocytopenia)	none	localized or in dependent area	generalized	-	-
Note: Bruising resulting from grade 3 or 4 thrombocytopenia is graded as Petechiae/purpura and Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia in the HEMORRHAGE category, not in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Dermatitis, focal (associated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplant)	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation, ≥1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include spontaneous bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Dry skin	normal	controlled with emollients	not controlled with emollients	-	-
Erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	absent	-	scattered, but not generalized eruption	severe or requiring IV fluids (e.g., generalized rash or painful stomatitis)	life-threatening (e.g., exfoliative or ulcerating dermatitis or requiring enteral or parenteral nutritional support)
Flushing	absent	present	-	-	-
Hand-foot skin reaction	none	skin changes or dermatitis without pain (e.g., erythema, peeling)	skin changes with pain, not interfering with function	skin changes with pain, interfering with function	-
Injection site reaction	none	pain or itching or erythema	pain or swelling, with inflammation or phlebitis	ulceration or necrosis that is severe or prolonged, or requiring surgery	-
Nail changes	normal	discoloration or ridging (koilonychia) or pitting	partial or complete loss of nail(s) or pain in nailbeds	-	-
Petechiae is graded in the HEMORRHAGE category.					
Photosensitivity	none	painless erythema	painful erythema	erythema with desquamation	-
Pigmentation changes (e.g., vitiligo)	none	localized pigmentation changes	generalized pigmentation changes	-	-
Pruritus	none	mild or localized, relieved spontaneously or by local measures	intense or widespread, relieved spontaneously or by systemic measures	intense or widespread and poorly controlled despite treatment	-
Purpura is graded in the HEMORRHAGE category.					
Radiation dermatitis	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation, ≥1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Note: Pain associated with radiation dermatitis is graded separately in the PAIN category as Pain due to radiation.					
Radiation recall reaction (reaction following chemotherapy in the absence of additional radiation therapy that occurs in a previous radiation port)	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema or a patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	confluent moist desquamation, ≥1.5 cm diameter, not confined to skin folds; pitting edema	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Rash/desquamation	none	macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms covering <50% of body surface or localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area	symptomatic generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption or desquamation covering ≥50% of body surface area	generalized exfoliative dermatitis or ulcerative dermatitis
For BMT:	none	macular or papular eruption or erythema covering <25% of body surface area without associated symptoms	macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms covering ≥25 - <50% of body surface or localized desquamation or other lesions covering ≥25 - <50% of body surface area	symptomatic generalized erythroderma or symptomatic macular, papular or vesicular eruption, with bullous formation, or desquamation covering ≥50% of body surface area	generalized exfoliative dermatitis or ulcerative dermatitis or bullous formation
Also consider Allergic reaction/hypersensitivity. Note: Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome) is graded separately as Erythema multiforme.					
Urticaria (hives, welts, wheals)	none	requiring no medication	requiring PO or topical treatment or IV medication or steroids for <24 hours	requiring IV medication or steroids for ≥24 hours	-
Wound- infectious	none	cellulitis	superficial infection	infection requiring IV antibiotics	necrotizing fascitis

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Wound- non-infectious	none	incisional separation	incisional hernia	fascial disruption without evisceration	fascial disruption with evisceration
Dermatology/Skin-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
ENDOCRINE					
Cushingoid appearance (e.g., moon face with or without buffalo hump, centripetal obesity, cutaneous striae) Also consider Hyperglycemia, Hypokalemia.	absent	-	present	-	-
Feminization of male	absent	-	-	present	-
Gynecomastia	none	mild	pronounced or painful	pronounced or painful and requiring surgery	-
Hot flashes/flushes	none	mild or no more than 1 per day	moderate and greater than 1 per day	-	-
Hypothyroidism	absent	asymptomatic, TSH elevated, no therapy given	symptomatic or thyroid replacement treatment given	patient hospitalized for manifestations of hypothyroidism	myxedema coma
Masculinization of female	absent	-	-	present	-
SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)	absent	-	-	present	-
Endocrine-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
GASTROINTESTINAL					
Amylase is graded in the METABOLIC/LABORATORY category.					
Anorexia	none	loss of appetite	oral intake significantly decreased	requiring IV fluids	requiring feeding tube or parenteral nutrition
Ascites (non-malignant)	none	asymptomatic	symptomatic, requiring diuretics	symptomatic, requiring therapeutic paracentesis	life-threatening physiologic consequences
Colitis	none	-	abdominal pain with mucus and/or blood in stool	abdominal pain, fever, change in bowel habits with ileus or peritoneal signs, and radiographic or biopsy documentation	perforation or requiring surgery or toxic megacolon
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Melena/GI bleeding, Rectal bleeding/hematochezia, Hypotension.					
Constipation	none	requiring stool softener or dietary modification	requiring laxatives	obstipation requiring manual evacuation or enema	obstruction or toxic megacolon
Dehydration	none	dry mucous membranes and/or diminished skin turgor	requiring IV fluid replacement (brief)	requiring IV fluid replacement (sustained)	physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse
Also consider Hypotension, Diarrhea, Vomiting, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis).					
Diarrhea	none	increase of < 4 stools/day over pre-treatment	increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools	increase of ≥7 stools/day or incontinence; or need for parenteral support for dehydration	physiologic consequences requiring intensive care; or hemodynamic collapse
Patients without colostomy:					
Patients with a colostomy:	none	mild increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment	moderate increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, but not interfering with normal activity	severe increase in loose, watery colostomy output compared with pretreatment, interfering with normal activity	physiologic consequences, requiring intensive care; or hemodynamic collapse
For BMT	none	>500 - ≤1000ml of diarrhea/day	>1000 - ≤1500ml of diarrhea/day	>1500ml of diarrhea/day	severe abdominal pain with or without ileus
For Pediatric BMT:		>5 - ≤10 ml/kg of diarrhea/day	>10 - ≤15 ml/kg of diarrhea/day	>15 ml/kg of diarrhea/day	-
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Pain, Dehydration, Hypotension.					
Duodenal ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Dyspepsia/heartburn	none	mild	moderate	severe	-
Dysphagia, esophagitis, odynophagia (painful swallowing)	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring IV hydration	complete obstruction (cannot swallow saliva) requiring enteral or parenteral nutritional support, or perforation
Note: If toxicity is radiation-related, grade either under Dysphagia- esophageal related to radiation or Dysphagia- pharyngeal related to radiation.					
Dysphagia- esophageal related to radiation	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly liquid, pureed or soft diet	dysphagia requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
Also consider Pain due to radiation, Mucositis due to radiation. Note: Fistula is graded separately as Fistula- esophageal.					

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Dysphagia - <u>pharyngeal</u> related to radiation	none	mild dysphagia, but can eat regular diet	dysphagia, requiring predominantly pureed, soft, or liquid diet	dysphagia, requiring feeding tube, IV hydration or hyperalimentation	complete obstruction (cannot swallow saliva); ulceration with bleeding not induced by minor trauma or abrasion or perforation
Also consider Pain due to radiation, Mucositis due to radiation. Note: Fistula is graded separately as Fistula- pharyngeal.					
Fistula- esophageal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula- intestinal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula- pharyngeal	none	-	-	present	requiring surgery
Fistula- rectal/anal	none	-	-	present	requiring surgery
Flatulence	none	mild	moderate	-	-
Gastric ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	bleeding without perforation, uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization or surgery	perforation or bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					
Gastritis	none	-	requiring medical management or non-surgical treatment	uncontrolled by outpatient medical management; requiring hospitalization or surgery	life-threatening bleeding, requiring emergency surgery
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia.					
Hematemesis is graded in the HEMORRHAGE category.					
Hematochezia is graded in the HEMORRHAGE category as Rectal bleeding/hematochezia.					
Ileus (or neuroconstipation)	none	-	intermittent, not requiring intervention	requiring non-surgical intervention	requiring surgery
Mouth dryness	normal	mild	moderate	-	-
Mucositis	Note: Mucositis <u>not due to radiation</u> is graded in the GASTROINTESTINAL category for specific sites: Colitis, Esophagitis, Gastritis, Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis), and Typhlitis; or the RENAL/GENITOURINARY category for Vaginitis. Radiation-related mucositis is graded as Mucositis due to radiation.				
Mucositis due to radiation	none	erythema of the mucosa	patchy pseudomembranous reaction (patches generally $\leq$ 1.5 cm in diameter and non-contiguous)	confluent pseudomembranous reaction (contiguous patches generally $>$ 1.5 cm in diameter)	necrosis or deep ulceration; may include bleeding not induced by minor trauma or abrasion
Also consider Pain due to radiation. Note: Grade radiation mucositis of the larynx here. Dysphagia related to radiation is also graded as <u>either</u> Dysphagia- esophageal related to radiation <u>or</u> Dysphagia- pharyngeal related to radiation, depending on the site of treatment.					
Nausea	none	able to eat	oral intake significantly decreased	no significant intake, requiring IV fluids	-
Pancreatitis	none	-	-	abdominal pain with pancreatic enzyme elevation	complicated by shock (acute circulatory failure)
Also consider Hypotension. Note: Asymptomatic amylase and Amylase are graded in the METABOLIC/LABORATORY category.					
Pharyngitis is graded in the GASTROINTESTINAL category as Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis).					
Proctitis	none	increased stool frequency, occasional blood-streaked stools, or rectal discomfort (including hemorrhoids), not requiring medication	increased stool frequency, bleeding, mucus discharge, or rectal discomfort requiring medication; anal fissure	increased stool frequency/diarrhea, requiring parenteral support; rectal bleeding, requiring transfusion; or persistent mucus discharge, necessitating pads	perforation, bleeding or necrosis or other life-threatening complication requiring surgical intervention (e.g., colostomy)
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, and Pain due to radiation. Note: Fistula is graded separately as Fistula- rectal/anal. Proctitis occurring more than 90 days after the start of radiation therapy is graded in the RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme. (See Appendix IV)					
Salivary gland changes	none	slightly thickened saliva/may have slightly altered taste (e.g., metallic); additional fluids may be required	thick, ropy, sticky saliva; markedly altered taste; alteration in diet required	-	acute salivary gland necrosis
Sense of smell	normal	slightly altered	markedly altered	-	-
Stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis)	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	painful erythema, edema, or ulcers, but can eat or swallow	painful erythema, edema, or ulcers requiring IV hydration	severe ulceration or requires parenteral or enteral nutritional support or prophylactic intubation
For BMT:	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	painful erythema, edema or ulcers but can swallow	painful erythema, edema, or ulcers preventing swallowing or requiring hydration or parenteral (or enteral) nutritional support	severe ulceration requiring prophylactic intubation or resulting in documented aspiration pneumonia
Note: Radiation-related mucositis is graded as Mucositis due to radiation.					
Taste disturbance (dysgeusia)	normal	slightly altered	markedly altered	-	-

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Typhlitis (inflammation of the cecum)	none	-	-	abdominal pain, diarrhea, fever, or radiographic documentation	perforation, bleeding or necrosis or other life-threatening complication requiring surgical intervention (e.g., colostomy)
Also consider Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia, Hypotension, Febrile/neutropenia.					
Vomiting	none	1 episode in 24 hours over pretreatment	2-5 episodes in 24 hours over pretreatment	≥6 episodes in 24 hours over pretreatment; or need for IV fluids	Requiring parenteral nutrition; or physiologic consequences requiring intensive care; hemodynamic collapse
Also consider Dehydration.					
Weight gain is graded in the CONSTITUTIONAL SYMPTOMS category.					
Weight loss is graded in the CONSTITUTIONAL SYMPTOMS category.					
Gastrointestinal-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
HEMORRHAGE					
Note: Transfusion in this section refers to pRBC infusion. For any bleeding with grade 3 or 4 platelets (< 50,000), always grade Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia. Also consider platelets, transfusion- pRBCs, and transfusion-platelets in addition to the grade that incorporates the site or type of bleeding. If the site or type of hemorrhage/bleeding is listed, also use the grading that incorporates the site of bleeding: CNS hemorrhage/bleeding, Hematuria, Hematemesis, Hemoptysis, Hemorrhage/bleeding with surgery, Melena/lower GI bleeding, Petechiae/purpura (Hemorrhage/bleeding into skin), Rectal bleeding/hematochezia, Vaginal bleeding. If the platelet count is ≥50,000 and the site or type of bleeding is listed, grade the specific site. If the site or type is not listed and the platelet count is ≥50,000, grade Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia and specify the site or type in the OTHER category.					
Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Also consider Platelets, Hemoglobin, Transfusion-platelet, Transfusion-pRBCs.					
Note: This toxicity must be graded for any bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia. Also grade the site or type of hemorrhage/bleeding. If the site is not listed, grade as Other in the HEMORRHAGE category.					
Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding requiring major non-elective intervention
Also consider Platelets, Hemoglobin, Transfusion-platelet, Transfusion-pRBCs.					
Note: Bleeding in the absence of grade 3 or 4 thrombocytopenia is graded here only if the specific site or type of bleeding is not listed elsewhere in the HEMORRHAGE category. Also grade as Other in the HEMORRHAGE category.					
CNS hemorrhage/bleeding	none	-	-	bleeding noted on CT or other scan with no clinical consequences	hemorrhagic stroke or hemorrhagic vascular event (CVA) with neurologic signs and symptoms
Epistaxis	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hematemesis	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hematuria (in the absence of vaginal bleeding)	none	microscopic only	intermittent gross bleeding, no clots	persistent gross bleeding or clots; may require catheterization or instrumentation, or transfusion	open surgery or necrosis or deep bladder ulceration
Hemoptysis	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hemorrhage/bleeding associated with surgery	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Note: Expected blood loss at the time of surgery is not graded as a toxicity.					
Melena/GI bleeding	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Petechiae/purpura (hemorrhage/bleeding into skin or mucosa)	none	rare petechiae of skin	petechiae or purpura in dependent areas of skin	generalized petechiae or purpura of skin or petechiae of any mucosal site	-
Rectal bleeding/hematochezia	none	mild without transfusion or medication	persistent, requiring medication (e.g., steroid suppositories) and/or break from radiation treatment	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Vaginal bleeding	none	spotting, requiring < 2 pads per day	requiring ≥ 2 pads per day, but not requiring transfusion	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
Hemorrhage-Other (Specify site, _____)	none	mild without transfusion	-	requiring transfusion	catastrophic bleeding, requiring major non-elective intervention
HEPATIC					
Alkaline phosphatase	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Bilirubin	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
Bilirubin- graft versus host disease (GVHD)					

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Note: The following criteria are used only for bilirubin associated with graft versus host disease.					
	normal	$\geq 2 - < 3$ mg/100 ml	$\geq 3 - < 6$ mg/100 ml	$\geq 6 - < 15$ mg/100 ml	≥ 15 mg/100 ml
GGT (γ - Glutamyl transpeptidase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Hepatic enlargement	absent	-	-	present	-
Note: Grade Hepatic enlargement only for changes related to VOD or other treatment related toxicity.					
Hypoalbuminemia	WNL	< LLN - 3 g/dl	$\geq 2 - < 3$ g/dl	< 2 g/dl	-
Liver dysfunction/failure (clinical)	normal	-	-	asterixis	encephalopathy or coma
Note: Documented viral hepatitis is graded in the INFECTION category.					
Portal vein flow	normal	-	decreased portal vein flow	reversal/retrograde portal vein flow	-
SGOT (AST) (serum glutamic oxaloacetic transaminase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
SGPT (ALT) (serum glutamic pyruvic transaminase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 20.0 x ULN	> 20.0 x ULN
Hepatic-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
INFECTION/FEBRILE NEUTROPENIA					
Catheter-related infection	none	mild, no active treatment	moderate, localized infection, requiring local or oral treatment	severe, systemic infection, requiring IV antibiotic or antifungal treatment or hospitalization	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Febrile neutropenia (fever of unknown origin without clinically or microbiologically documented infection) (ANC < $1.0 \times 10^9/L$, fever $\geq 38.5^\circ C$)	none	-	-	Present	Life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Note: Hypothermia instead of fever may be associated with neutropenia and is graded here.					
Infection (documented clinically or microbiologically) with grade 3 or 4 neutropenia (ANC < $1.0 \times 10^9/L$)	none	-	-	present	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Note: Hypothermia instead of fever may be associated with neutropenia and is graded here. In the absence of documented infection with grade 3 or 4 neutropenia, grade as Febrile neutropenia.					
Infection with unknown ANC	none	-	-	present	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Note: This toxicity criterion is used in the rare case when ANC is unknown.					
Infection without neutropenia	none	mild, no active treatment	moderate, localized infection, requiring local or oral treatment	severe, systemic infection, requiring IV antibiotic or antifungal treatment, or hospitalization	life-threatening sepsis (e.g., septic shock)
Infection/Febrile Neutropenia-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
Wound-infectious is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
LYMPHATICS					
Lymphatics	normal	mild lymphedema	moderate lymphedema requiring compression; lymphocyst	severe lymphedema limiting function; lymphocyst requiring surgery	severe lymphedema limiting function with ulceration
Lymphatics-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
METABOLIC/LABORATORY					
Acidosis (metabolic or respiratory)	normal	pH < normal, but ≥ 7.3	-	pH < 7.3	pH < 7.3 with life-threatening physiologic consequences
Alkalosis (metabolic or respiratory)	normal	pH > normal, but ≤ 7.5	-	pH > 7.5	pH > 7.5 with life-threatening physiologic consequences
Amylase	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
Bicarbonate	WNL	< LLN - 16 mEq/dl	11 - 15 mEq/dl	8 - 10 mEq/dl	< 8 mEq/dl
CPK (creatine phosphokinase)	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5 x ULN	> 5 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Hypercalcemia	WNL	> ULN - 11.5 mg/dl > ULN - 2.9 mmol/L	> 11.5 - 12.5 mg/dl > 2.9 - 3.1 mmol/L	> 12.5 - 13.5 mg/dl > 3.1 - 3.4 mmol/L	> 13.5 mg/dl > 3.4 mmol/L
Hypercholesterolemia	WNL	> ULN - 300 mg/dl > ULN - 7.75 mmol/L	> 300 - 400 mg/dl > 7.75 - 10.34 mmol/L	> 400 - 500 mg/dl > 10.34 - 12.92 mmol/L	> 500 mg/dl > 12.92 mmol/L
Hyperglycemia	WNL	> ULN - 160 mg/dl > ULN - 8.9 mmol/L	> 160 - 250 mg/dl > 8.9 - 13.9 mmol/L	> 250 - 500 mg/dl > 13.9 - 27.8 mmol/L	> 500 mg/dl > 27.8 mmol/L or ketoacidosis
Hyperkalemia	WNL	> ULN - 5.5 mmol/L	> 5.5 - 6.0 mmol/L	> 6.0 - 7.0 mmol/L	> 7.0 mmol/L
Hypermagnesemia	WNL	> ULN - 3.0 mg/dl > ULN - 1.23 mmol/L	-	> 3.0 - 8.0 mg/dl > 1.23 - 3.30 mmol/L	> 8.0 mg/dl > 3.30 mmol/L

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Hypernatremia	WNL	> ULN - 150 mmol/L	>150 - 155 mmol/L	>155 - 160 mmol/L	>160 mmol/L
Hypertriglyceridemia	WNL	> ULN - 2.5 x ULN	> 2.5 - 5.0 x ULN	> 5.0 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Hyperuricemia	WNL	> ULN - ≤ 10 mg/dl ≤ 0.59 mmol/L without physiologic consequences	-	> ULN - ≤ 10 mg/dl ≤ 0.59 mmol/L with physiologic consequences	> 10 mg/dl > 0.59 mmol/L
Also consider Tumor lysis syndrome, Renal failure, Creatinine, Potassium.					
Hypocalcemia	WNL	<LLN - 8.0 mg/dl <LLN - 2.0 mmol/L	7.0 - < 8.0 mg/dl 1.75 - < 2.0 mmol/L	6.0 - < 7.0 mg/dl 1.5 - < 1.75 mmol/L	<6.0 mg/dl < 1.5 mmol/L
Hypoglycemia	WNL	<LLN - 55 mg/dl <LLN - 3.0 mmol/L	40 - < 55 mg/dl 2.2 - < 3.0 mmol/L	30 - < 40 mg/dl 1.7 - < 2.2 mmol/L	< 30 mg/dl < 1.7 mmol/L
Hypokalemia	WNL	<LLN - 3.0 mmol/L	-	2.5 - <3.0 mmol/L	<2.5 mmol/L
Hypomagnesemia	WNL	<LLN - 1.2 mg/dl <LLN - 0.5 mmol/L	0.9 - <1.2 mg/dl 0.4 - < 0.5 mmol/L	0.7 - < 0.9 mg/dl 0.3 - < 0.4 mmol/L	< 0.7 mg/dl < 0.3 mmol/L
Hyponatremia	WNL	<LLN - 130 mmol/L	-	120 - <130 mmol/L	<120 mmol/L
Hypophosphatemia	WNL	<LLN -2.5 mg/dl <LLN - 0.8 mmol/L	≥2.0 - <2.5 mg/dl ≥0.6 - <0.8 mmol/L	≥1.0 - <2.0 mg/dl ≥0.3 - <0.6 mmol/L	< 1.0 mg/dl <0.3 mmol/L
Hypothyroidism is graded in the ENDOCRINE category.					
Lipase	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
Metabolic/Laboratory-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
MUSCULOSKELETAL					
Arthralgia is graded in the PAIN category.					
Arthritis	none	mild pain with inflammation, erythema or joint swelling but not interfering with function	moderate pain with inflammation, erythema, or joint swelling interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain with inflammation, erythema, or joint swelling and interfering with activities of daily living	disabling
Muscle weakness (not due to neuropathy)	normal	asymptomatic with weakness on physical exam	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Myalgia is graded in the PAIN category.					
Myositis (inflammation/damage of muscle)	none	mild pain, not interfering with function	pain interfering with function, but not interfering with activities of daily living	pain interfering with function and interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Also consider CPK. Note: Myositis implies muscle damage (i.e., elevated CPK).					
Osteonecrosis (avascular necrosis)	none	asymptomatic and detected by imaging only	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	symptomatic; or disabling
Musculoskeletal-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
NEUROLOGY					
Aphasia, receptive and/or expressive, is graded under Speech impairment in the NEUROLOGY category.					
Arachnoiditis/meningismus/ radiculitis	absent	mild pain not interfering with function	moderate pain interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain interfering with activities of daily living	unable to function or perform activities of daily living; bedridden; paraplegia
Also consider Headache, Vomiting, Fever.					
Ataxia (incoordination)	normal	asymptomatic but abnormal on physical exam, and not interfering with function	mild symptoms interfering with function, but not interfering with activities of daily living	moderate symptoms interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
CNS cerebrovascular ischemia	none	-	-	transient ischemic event or attack (TIA)	permanent event (e.g., cerebral vascular accident)
CNS hemorrhage/bleeding is graded in the HEMORRHAGE category.					
Cognitive disturbance/ learning problems	none	cognitive disability; not interfering with work/school performance; preservation of intelligence	cognitive disability; interfering with work/school performance; decline of 1 SD (Standard Deviation) or loss of developmental milestones	cognitive disability; resulting in significant impairment of work/school performance; cognitive decline > 2 SD	inability to work/frank mental retardation
Confusion	normal	confusion or disorientation or attention deficit of brief duration; resolves spontaneously with no sequelae	confusion or disorientation or attention deficit interfering with function, but not interfering with activities of daily living	confusion or delirium interfering with activities of daily living	harmful to others or self; requiring hospitalization
Cranial neuropathy is graded in the NEUROLOGY category as Neuropathy-cranial.					
Delusions	normal	-	-	present	toxic psychosis
Depressed level of consciousness	normal	somnolence or sedation not interfering with function	somnolence or sedation interfering with function, but not interfering with activities of daily living	obtusation or stupor; difficult to arouse; interfering with activities of daily living	coma
Note: Syncope (fainting) is graded in the NEUROLOGY category.					
Dizziness/lightheadedness	none	not interfering with function	interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Dysphasia, receptive and/or expressive, is graded under Speech impairment in the NEUROLOGY category.					
Extrapyramidal/ involuntary movement/ restlessness	none	mild involuntary movements not interfering with function	moderate involuntary movements interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe involuntary movements or torticollis interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Hallucinations	normal	-	-	present	toxic psychosis
Headache is graded in the PAIN category.					
Insomnia	normal	occasional difficulty sleeping not interfering with function	difficulty sleeping interfering with function, but not interfering with activities of daily living	frequent difficulty sleeping, interfering with activities of daily living	-
Note: This toxicity is graded when insomnia is related to treatment. If pain or other symptoms interfere with sleep do NOT grade as insomnia.					
Irritability (children <3 years of age)	normal	mild; easily consolable	moderate; requiring increased attention	severe; inconsolable	-
Leukoencephalopathy associated radiological findings	none	mild increase in SAS (subarachnoid space) and/or mild ventriculomegaly; and/or small (+/- multiple) focal T2 hyperintensities, involving periventricular white matter or < 1/3 of susceptible areas of cerebrum	moderate increase in SAS; and/or moderate ventriculomegaly; and/or focal T2 hyperintensities extending into centrum ovale; or involving 1/3 to 2/3 of susceptible areas of cerebrum	severe increase in SAS; severe ventriculomegaly; near total white matter T2 hyperintensities or diffuse low attenuation (CT); focal white matter necrosis (cystic)	severe increase in SAS; severe ventriculomegaly; diffuse low attenuation with calcification (CT); diffuse white matter necrosis (MRI)
Memory loss	normal	memory loss not interfering with function	memory loss interfering with function, but not interfering with activities of daily living	memory loss interfering with activities of daily living	amnesia
Mood alteration- anxiety agitation	normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	suicidal ideation or danger to self
Mood alteration- depression	normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	suicidal ideation or danger to self
Mood alteration- euphoria	normal	mild mood alteration not interfering with function	moderate mood alteration interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe mood alteration interfering with activities of daily living	danger to self
Neuropathic pain is graded in the PAIN category.					
Neuropathy- cranial	absent	-	present, not interfering with activities of daily living	present, interfering with activities of daily living	life-threatening, disabling
Neuropathy- motor	normal	subjective weakness but no objective findings	mild objective weakness interfering with function, but not interfering with activities of daily living	objective weakness interfering with activities of daily living	paralysis
Neuropathy-sensory	normal	loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function	objective sensory loss or paresthesia (including tingling), interfering with function, but not interfering with activities of daily living	sensory loss or paresthesia interfering with activities of daily living	permanent sensory loss that interferes with function
Nystagmus Also consider Vision-double vision.	absent	present	-	-	-
Personality/behavioral	normal	change, but not disruptive to patient or family	disruptive to patient or family	disruptive to patient and family; requiring mental health intervention	harmful to others or self; requiring hospitalization
Pyramidal tract dysfunction (e.g., ↑ tone, hyperreflexia, positive Babinski, ↓ fine motor coordination)	normal	asymptomatic with abnormality on physical examination	symptomatic or interfering with function but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling; paralysis
Seizure(s)	none	-	seizure(s) self-limited and consciousness is preserved	seizure(s) in which consciousness is altered	seizures of any type which are prolonged, repetitive, or difficult to control (e.g., status epilepticus, intractable epilepsy)
Speech impairment (e.g., dysphasia or aphasia)	normal	-	awareness of receptive or expressive dysphasia, not impairing ability to communicate	receptive or expressive dysphasia, impairing ability to communicate	inability to communicate
Syncope (fainting) Also consider CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA), Vasovagal episode, CNS cerebrovascular ischemia.	absent	-	-	present	-
Tremor	none	mild and brief or intermittent but not interfering with function	moderate tremor interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe tremor interfering with activities of daily living	-
Vertigo	none	not interfering with function	interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	bedridden or disabling
Neurology-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
OCULAR/VISUAL					

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Cataract	none	asymptomatic	symptomatic, partial visual loss	symptomatic, visual loss requiring treatment or interfering with function	-
Conjunctivitis	none	abnormal ophthalmologic changes, but asymptomatic or symptomatic without visual impairment (i.e., pain and irritation)	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Dry eye	normal	mild, not requiring treatment	moderate or requiring artificial tears	-	-
Glaucoma	none	increase in intraocular pressure but no visual loss	increase in intraocular pressure with retinal changes	visual impairment	unilateral or bilateral loss of vision (blindness)
Keratitis (corneal inflammation/ corneal ulceration)	none	abnormal ophthalmologic changes but asymptomatic or symptomatic without visual impairment (i.e., pain and irritation)	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	unilateral or bilateral loss of vision (blindness)
Tearing (watery eyes)	none	mild: not interfering with function	moderate: interfering with function, but not interfering with activities of daily living	interfering with activities of daily living	-
Vision- blurred vision	normal	-	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- double vision (diplopia)	normal	-	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- flashing lights/floaters	normal	mild, not interfering with function	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- night blindness (nyctalopia)	normal	abnormal electro-retinography but asymptomatic	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Vision- photophobia	normal	-	symptomatic and interfering with function, but not interfering with activities of daily living	symptomatic and interfering with activities of daily living	-
Ocular/Visual-Other (Specify, _____)	normal	mild	moderate	severe	unilateral or bilateral loss of vision (blindness)
PAIN					
Abdominal pain or cramping	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Arthralgia (joint pain)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Arthritis (joint pain with clinical signs of inflammation) is graded in the MUSCULOSKELETAL category.					
Bone pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Chest pain (non-cardiac and non-pleuritic)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Dysmenorrhea	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Dyspareunia	none	mild pain not interfering with function	moderate pain interfering with sexual activity	severe pain preventing sexual activity	-
Dysuria is graded in the RENAL/GENITOURINARY category.					
Earache (otalgia)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Headache	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling

Grade					
Toxicity	0	1	2	3	4
Hepatic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Myalgia (muscle pain)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Neuropathic pain (e.g., jaw pain, neurologic pain, phantom limb pain, post-infectious neuralgia, or painful neuropathies)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Pain due to radiation	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Pelvic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Pleuritic pain	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Rectal or perirectal pain (proctalgia)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Tumor pain (onset or exacerbation of tumor pain due to treatment)	none	mild pain not interfering with function	moderate pain: pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain: pain or analgesics severely interfering with activities of daily living	disabling
Tumor flair is graded in the SYNDROME category.					
Pain-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	disabling
PULMONARY					
Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	absent	-	-	-	present
Apnea	none	-	-	present	requiring intubation
Carbon monoxide diffusion capacity (DL _{CO})	≥ 90% of pretreatment or normal value	≥75 - <90% of pretreatment or normal value	≥50 - <75% of pretreatment or normal value	≥25 - <50% of pretreatment or normal value	< 25% of pretreatment or normal value
Cough	absent	mild, relieved by non-prescription medication	requiring narcotic antitussive	severe cough or coughing spasms, poorly controlled or unresponsive to treatment	-
Dyspnea (shortness of breath)	normal	-	dyspnea on exertion	dyspnea at normal level of activity	dyspnea at rest or requiring ventilator support
FEV ₁	≥ 90% of pretreatment or normal value	≥75 - <90% of pretreatment or normal value	≥50 - <75% of pretreatment or normal value	≥25 - <50% of pretreatment or normal value	< 25% of pretreatment or normal value
Hiccoughs (hiccups, singultus)	none	mild, not requiring treatment	moderate, requiring treatment	severe, prolonged, and refractory to treatment	-
Hypoxia	normal	-	decreased O ₂ saturation with exercise	decreased O ₂ saturation at rest, requiring supplemental oxygen	decreased O ₂ saturation, requiring pressure support (CPAP) or assisted ventilation
Pleural effusion (non-malignant)	none	asymptomatic and not requiring treatment	symptomatic, requiring diuretics	symptomatic, requiring O ₂ or therapeutic thoracentesis	life-threatening (e.g., requiring intubation)
Pleuritic pain is graded in the PAIN category.					
Pneumonitis/pulmonary infiltrates	none	radiographic changes but asymptomatic or symptoms not requiring steroids	radiographic changes and requiring steroids or diuretics	radiographic changes and requiring oxygen	radiographic changes and requiring assisted ventilation
Pneumothorax	none	no intervention required	chest tube required	sclerosis or surgery required	life-threatening
Pulmonary embolism is graded as Thrombosis/embolism in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					
Pulmonary fibrosis	none	radiographic changes, but asymptomatic or symptoms not requiring steroids	requiring steroids or diuretics	requiring oxygen	requiring assisted ventilation
Note: Radiation-related pulmonary fibrosis is graded in the RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme- Lung. (See Appendix IV)					
Voice changes/stridor/larynx (e.g., hoarseness, loss of voice, laryngitis)	normal	mild or intermittent hoarseness	persistent hoarseness, but able to vocalize; may have mild to moderate edema	whispered speech, not able to vocalize; may have marked edema	marked dyspnea/stridor requiring tracheostomy or intubation
Note: Cough from radiation is graded as cough in the PULMONARY category. Radiation-related hemoptysis from larynx/pharynx is graded as Grade 4 Mucositis due to radiation in the GASTROINTESTINAL category. Radiation-related hemoptysis from the thoracic cavity is graded as Grade 4 Hemoptysis in the HEMORRHAGE category.					
Pulmonary-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
RENAL/GENITOURINARY					
Bladder spasms	absent	mild symptoms, not requiring intervention	symptoms requiring antispasmodic	severe symptoms requiring narcotic	-
Creatinine	WNL	> ULN - 1.5 x ULN	> 1.5 - 3.0 x ULN	> 3.0 - 6.0 x ULN	> 6.0 x ULN
<i>Note: Adjust to age-appropriate levels for pediatric patients.</i>					
Dysuria (painful urination)	none	mild symptoms requiring no intervention	symptoms relieved with therapy	symptoms not relieved despite therapy	-
Fistula or GU fistula (e.g., vaginal, vesicovaginal)	none	-	-	requiring intervention	requiring surgery
Hemoglobinuria	-	present	-	-	-
Hematuria (in the absence of vaginal bleeding) is graded in the HEMORRHAGE category.					
Incontinence	none	with coughing, sneezing, etc.	spontaneous, some control	no control (in the absence of fistula)	-
Operative injury to bladder and/or ureter	none	-	injury of bladder with primary repair	sepsis, fistula, or obstruction requiring secondary surgery; loss of one kidney; injury requiring anastomosis or re-implantation	septic obstruction of both kidneys or vesicovaginal fistula requiring diversion
Proteinuria	normal or < 0.15 g/24 hours	1+ or 0.15 - 1.0 g/24 hours	2+ to 3+ or 1.0 - 3.5 g/24 hours	4+ or > 3.5 g/24 hours	nephrotic syndrome
<i>Note: If there is an inconsistency between absolute value and uristix reading, use the absolute value for grading.</i>					
Renal failure	none	-	-	requiring dialysis, but reversible	requiring dialysis and irreversible
Ureteral obstruction	none	unilateral, not requiring surgery	-	bilateral, not requiring surgery	stent, nephrostomy tube, or surgery
Urinary electrolyte wasting (e.g., Fanconi's syndrome, renal tubular acidosis) Also consider Acidosis, Bicarbonate, Hypocalcemia, Hypophosphatemia.	none	asymptomatic, not requiring treatment	mild, reversible and manageable with oral replacement	reversible but requiring IV replacement	irreversible, requiring continued replacement
Urinary frequency/urgency	normal	increase in frequency or nocturia up to 2 x normal	increase > 2 x normal but < hourly	hourly or more with urgency, or requiring catheter	-
Urinary retention	normal	hesitancy or dribbling, but no significant residual urine; retention occurring during the immediate postoperative period	hesitancy requiring medication or occasional in/out catheterization (<4 x per week), or operative bladder atony requiring indwelling catheter beyond immediate postoperative period but for < 6 weeks	requiring frequent in/out catheterization (≥ 4 x per week) or urological intervention (e.g., TURP, suprapubic tube, urethrotomy)	bladder rupture
Urine color change (not related to other dietary or physiologic cause e.g., bilirubin, concentrated urine, hematuria)	normal	asymptomatic, change in urine color	-	-	-
Vaginal bleeding is graded in the HEMORRHAGE category.					
Vaginitis (not due to infection)	none	mild, not requiring treatment	moderate, relieved with treatment	severe, not relieved with treatment, or ulceration not requiring surgery	ulceration requiring surgery
Renal/Genitourinary-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
SECONDARY MALIGNANCY					
Secondary Malignancy-Other (Specify type, _____) excludes metastatic tumors	none	-	-	-	present
SEXUAL/REPRODUCTIVE FUNCTION					
Dyspareunia is graded in the PAIN category.					
Dysmenorrhea is graded in the PAIN category.					
Erectile impotence	normal	mild (erections impaired but satisfactory)	moderate (erections impaired, unsatisfactory for intercourse)	no erections	-
Female sterility	normal	-	-	sterile	-
Feminization of male is graded in the ENDOCRINE category.					
Irregular menses (change from baseline)	normal	occasionally irregular or lengthened interval, but continuing menstrual cycles	very irregular, but continuing menstrual cycles	persistent amenorrhea	-
Libido	normal	decrease in interest	severe loss of interest	-	-
Male infertility	-	-	Oligospermia (low sperm count)	Azoospermia (no sperm)	-
Masculinization of female is graded in the ENDOCRINE category.					
Vaginal dryness	normal	mild	requiring treatment and/or interfering with sexual function, dyspareunia	-	-
Sexual/Reproductive Function-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	disabling
SYNDROMES (not included in previous categories)					
Acute vascular leak syndrome is graded in the CARDIOVASCULAR (GENERAL) category.					

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) is graded in the PULMONARY category.					
Autoimmune reactions are graded in the ALLERGY/IMMUNOLOGY category.					
DIC (disseminated intravascular coagulation) is graded in the COAGULATION category.					
Fanconi's syndrome is graded as Urinary electrolyte wasting in the RENAL/GENTOURINARY category.					
Renal tubular acidosis is graded as Urinary electrolyte wasting in the RENAL/GENTOURINARY category.					
Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme) is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone) is graded in the ENDOCRINE category.					
Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura/TTP or hemolytic uremic syndrome/HUS) is graded in the COAGULATION category.					
Tumor flare	none	mild pain not interfering with function	moderate pain; pain or analgesics interfering with function, but not interfering with activities of daily living	severe pain; pain or analgesics interfering with function and interfering with activities of daily living	Disabling
Also consider Hypercalcemia.					
Note: Tumor flare is characterized by a constellation of symptoms and signs in direct relation to initiation of therapy (e.g., anti-estrogens/androgens or additional hormones). The symptoms/signs include tumor pain, inflammation of visible tumor, hypercalcemia, diffuse bone pain, and other electrolyte disturbances.					
Tumor lysis syndrome	absent	-	-	present	-
Also consider Hyperkalemia, Creatinine.					
Urinary electrolyte wasting (e.g., Fanconi's syndrome, renal tubular acidosis) is graded under the RENAL/GENTOURINARY category.					
Syndromes-Other (Specify, _____)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling

Annexe 2: Score de morbidité tardive RTOG/EORTC (Appendix II).

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
Bladder- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Slight epithelial atrophy/minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency/generalized telangiectasia/intermittent macroscopic hematuria	Severe frequency and dysuria/severe generalized telangiectasia (often with petechiae); frequent hematuria; reduction in bladder capacity (< 150 cc)	Necrosis/contracted bladder (capacity < 100 cc)/severe hemorrhagic cystitis
Bone- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Asymptomatic; no growth retardation; reduced bone density	Moderate pain or tenderness; growth retardation; irregular bone sclerosis	Severe pain or tenderness; complete arrest of bone growth; dense bone sclerosis	Necrosis/spontaneous fracture
Brain- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Mild headache; slight lethargy	Moderate headache; great lethargy	Severe headaches; severe CNS dysfunction (partial loss of power or dyskinesia)	Seizures or paralysis; coma
Esophagus- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Mild fibrosis; slight difficulty in swallowing solids; no pain on swallowing	Unable to take solid food normally; swallowing semi-solid food; dilatation may be indicated	Severe fibrosis; able to swallow only liquids; may have pain on swallowing; dilation required	Necrosis/perforation; fistula
Heart- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Asymptomatic or mild symptoms; transient T wave inversion and ST changes; sinus tachycardia > 110 (at rest)	Moderate angina on effort; mild pericarditis; normal heart size; persistent abnormal T wave and ST changes; low QRS	Severe angina; pericardial effusion; constrictive pericarditis; moderate heart failure; cardiac enlargement; EKG abnormalities	Tamponade/severe heart failure/severe constrictive pericarditis
Joint- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Mild joint stiffness; slight limitation of movement	Moderate stiffness; intermittent or moderate joint pain; moderate limitation of movement	Severe joint stiffness; pain with severe limitation of movement	Necrosis/complete fixation
Kidney- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Transient albuminuria; no hypertension; mild impairment of renal function; urea 25 - 35 mg%; creatinine 1.5 - 2.0 mg%; creatinine clearance > 75%	Persistent moderate albuminuria (2+); mild hypertension; no related anemia; moderate impairment of renal function; urea > 36 - 60 mg%; creatinine clearance > 50 - 74%	Severe albuminuria; severe hypertension; persistent anemia (< 10 g%); severe renal failure; urea > 60 mg%; creatinine > 4 mg%; creatinine clearance < 50%	Malignant hypertension; uremic coma/urea > 100%
Larynx- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Hoarseness; slight arytenoid edema	Moderate arytenoid edema; chondritis	Severe edema; severe chondritis	Necrosis
Liver- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Mild lassitude; nausea; dyspepsia; slightly abnormal liver function	Moderate symptoms; some abnormal liver function tests; serum albumin normal	Disabling hepatic insufficiency; liver function tests grossly abnormal; low albumin; edema or ascites	Necrosis/hepatic coma or encephalopathy
Lung- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough); slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough); low grade fever; patchy radiographic appearances	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis; dense radiographic changes	Severe respiratory insufficiency/continuous O ₂ /assisted ventilation
Mucous membrane- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia; little mucus	Marked atrophy with complete dryness; severe telangiectasia	Ulceration
Salivary glands- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Slight dryness of mouth; good response on stimulation	Moderate dryness of mouth; poor response on stimulation	Complete dryness of mouth; no response on stimulation	Fibrosis
Skin- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Slight atrophy; pigmentation change; some hair loss	Patchy atrophy; moderate telangiectasia; total hair loss	Marked atrophy; gross telangiectasia	Ulceration
Small/Large intestine- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Mild diarrhea; mild cramping; bowel movement 5 x daily slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic; bowel movement > 5 x daily; excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding, requiring surgery	Necrosis/perforation fistula
Spinal cord- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Mild Lhermitte's syndrome	Severe Lhermitte's syndrome	Objective neurological findings at or below cord level treatment	Mono-, para-, quadriplegia
Subcutaneous tissue- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Slight induration (fibrosis) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic; slight field contracture; < 10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue; field contracture > 10% linear measurement	Necrosis
Eye- Late RT Morbidity Scoring	No change from baseline	Asymptomatic cataract; minor corneal ulceration or keratitis	Symptomatic cataract; moderate corneal ulceration; minor retinopathy or glaucoma	Severe keratitis; severe retinopathy or detachment; severe glaucoma	Panophthalmitis; blindness
Radiation-Other (Specify, _____)	None	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening or disabling

→ Volumes :

-Mantelet : l'aire médiastinale est incluse en tenant compte de la réduction du volume tumoral après chimiothérapie. Les hiles sont inclus en totalité. Irradiation de l'anneau de Waldeyer, des ganglions pré-auriculaires, épitrochléens en cas d'atteinte initiale.

En cas d'atteinte cervicale ou axillaire isolée, le médiastin inférieur n'est pas irradié. La limite inférieure du médiastin supérieur est située une vertèbre au dessous de la carène.

-STNI : mantelet + ganglions para-aortiques + rate.

Délai entre mantelet et champ sous-diaphragmatique : 2-3 semaines.

Délai entre fin de chimiothérapie et irradiation : 3-4 semaines.

-IFRT : territoires initialement atteints cervicaux, axillaires, médiastin.

En cas d'atteinte médiastinale, le volume cible inclut les deux hiles.

→ Doses :

-Mantelet :	-médiastin atteint	40 Gy
	-autres territoires atteints	40 Gy
	-médiastin non atteint	36 Gy
	-autres territoires non atteints	36 Gy

-Barre lombo-aortique et rate : 36 Gy

-IFRT :	-si RC (réponse complète) après 3 cycles	36 Gy
	-si RPartielle après 3 cycles	40 Gy
	-si RC incertaine ou masse résiduelle	40 Gy
	-si atteinte du médiastin supérieur	0 Gy au médiastin inférieur

→ Fractionnement :

-Dose maximale par fraction	2 Gy
-Dose maximale par semaine	10 Gy
-Nombre de fractions par semaine	5
-Faisceaux antérieur et postérieur le même jour	

→ Organes A Risque :

-rein D

-rein G

-moelle cervicale

→ Critères d'évaluation de la réponse tumorale :

-Rémission complète : disparition de toute anomalie clinique/radiologique liée à la maladie.

Des modifications secondaires à la radiothérapie peuvent être présentes.

-Rémission incertaine : absence de signe clinique de la maladie mais persistance d'anomalies radiologiques, non liées au traitement, dans les territoires initialement atteints. La persistance d'une augmentation de la VS, bien que non spécifique de la maladie active, nécessite une surveillance rapprochée.

-Rémission partielle : réduction d'au moins 50% de la somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables. Une amélioration objective des anomalies cliniques non mesurables et une régression des signes généraux doivent être observées.

-Progression : augmentation de taille d'au moins 25% d'une lésion mesurable, ou apparition d'une nouvelle lésion, ou réapparition des signes généraux, non expliquée par une autre cause.

-« No change » : le patient ne répond pas aux critères des précédentes catégories.

Annexe 4 : Protocole de radiothérapie de l'essai thérapeutique EORTC H7.

Volumes

- 1 mantelet : le mantelet comprend les 5 aires majeures, limite inférieure D10-D11.
- 2 barre lombo-splénique : limite inférieure L4-L5, étude de la jonction pour la limite supérieure
- 3 RT subtotale : mantelet + barre lomboaortique + rate
- 4 « boost » : sur un ganglion visible, ou palpable après 40 Gy

Doses

- 1 RT seule :
 - aires initialement envahies : 40 Gy
 - aires non envahies : 36 Gy
 - « boost » : 5 à 10 Gy
- 2 après chimiothérapie :
 - RC après 3 cures : 36 Gy
 - RP après 3 ou 6 cures : 40 Gy
 - masse initiale > 5cm : 40 Gy

Spécification de la dose

- 100% au plan moyen du patient à l'axe
- dose / séance : 1.8 à 2 Gy, tous les champs traités le même jour
- maximum / semaine : 10 Gy
- 1.75 Gy / séance si toxicité hématologique
- Maximum aux organes critiques :
 - moelle cervicale : 30 Gy
 - rein G : 36 Gy
 - rein D : 36 Gy

Suivi

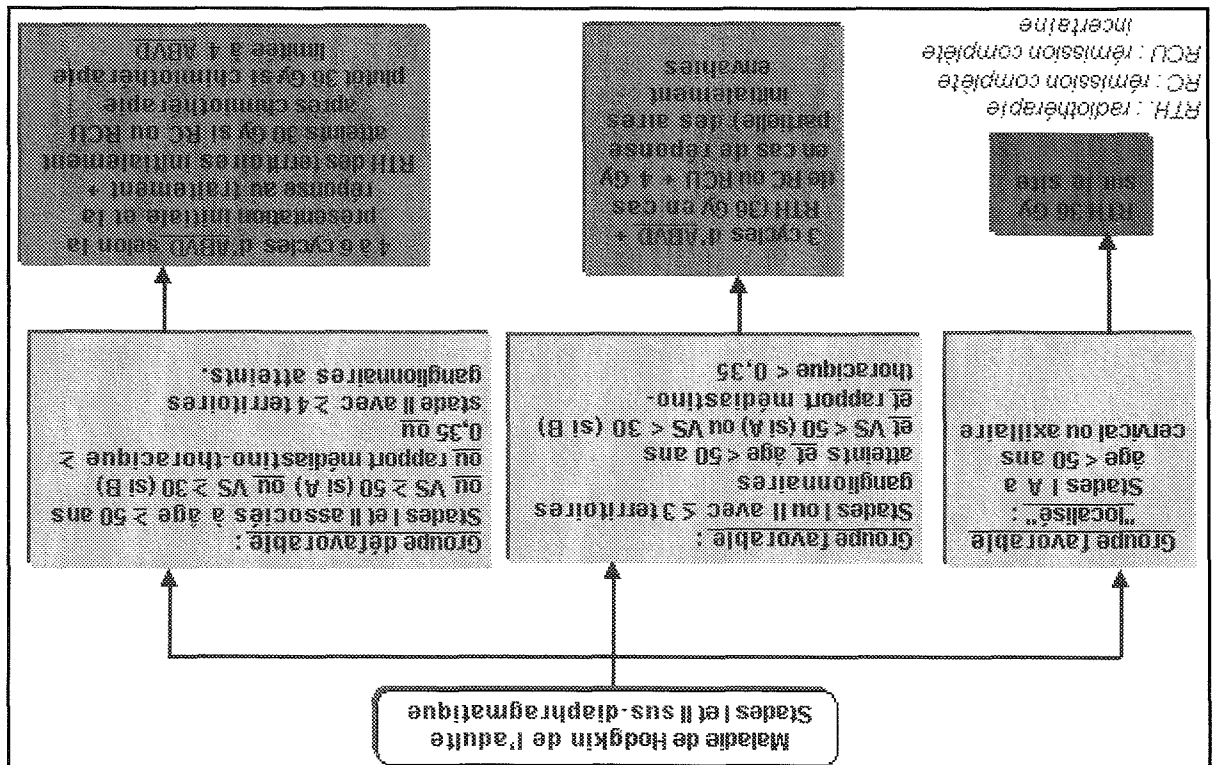
- 1^{ère} année : à 2 – 4 – 6 – 9 et 12 mois
- 2^{ème} année : tous les 3 mois
- entre 2 et 5 ans : tous les 6 mois
- après 5 ans : annuellement,
- avec à chaque visite : radiographie thoracique et prélèvements sanguins (NFS plaquettes, VS, PAL, γ -GT, LDH).

Chimiothérapie associée

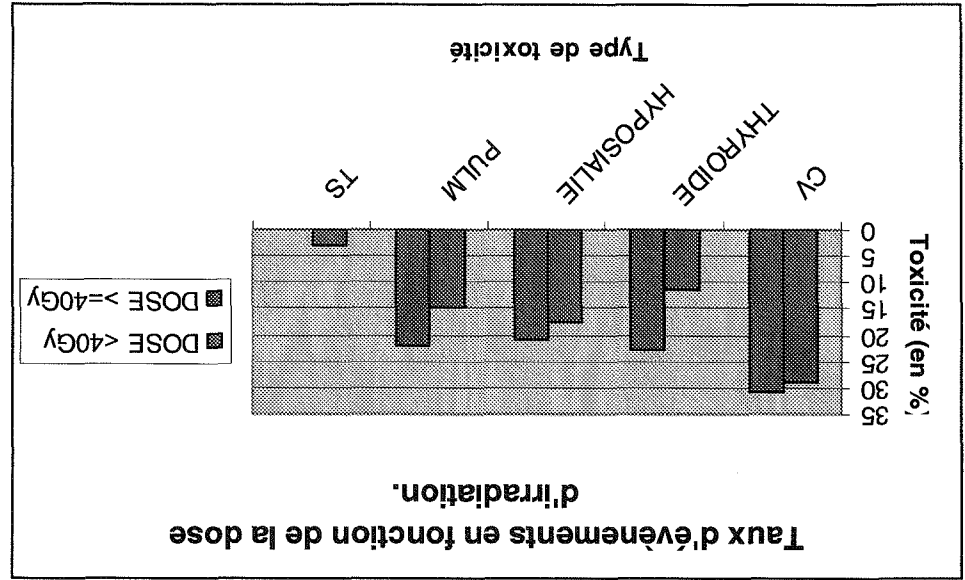
EBVP tous les 21 jours

MOPP / ABV tous les 28 jours

Annexe 5: Conduite à tenir face à un stade I ou II sus-diaphragmatique de LH, Oncolor.



Annexe 6: Evénements rapportés dans la population observée et dose de RT.



Annexe 7 : Fiche type pour recueil des données de l'étude.

RECUEIL DES DONNEES 1985-1995 CHU-CAV NANCY				
EPIDEMIOLOGIE				
SEXE	H	1		
	F	2		
DATE DE NAISSANCE				
DATE DU DIAGNOSTIC				
STADE DE LA MALADIE	I	1		
	II	2		
	bulky	4		
ATTEINTE INITIALE		1	CERVICALE	
		2	SUSCLAVICULAIRE	
		4	MEDIASTIN	
		8	AXILLAIRE	
		16	AUTRE; préciser:	
SIGNES GENERAUX	A			
	B			
SIGNES BIOLOGIQUES	a			
	b			
HISTOLOGIE		1	SCLERONODULAIRE	
		2	CELLULARITE MIXTE	
		3	DEPLETION LYMPHOCYTAIRE	
		4	PREDOM LYMPHOCYTAIRE	
		5	SAI	
COMORBIDITES	0			
	1	1	TABAC	
		2	ALCOOL	
		4	DIABETE	
		8	ATCD CARDIOS; préciser:	
		16	HTA	
		32	NEOPLASIE; préciser:	
		64	AUTRE; préciser:	
TRAITEMENT RECU				
ESSAI THERAPEUTIQUE	NON	0		
	OUI	1	préciser :	
CHIMIOOTHERAPIE	NON	0		
	OUI	1		
		1	ABVD	
		2	MOPP	
		4	MOPP/ABV	
		8	EBVP	
		16	BEACOPP	
		32	AUTRE	
NBRE DE CURES				
INTERRUPTION				
CHIMIOOTHERAPIE	0			
	1	1	DC	
		2	INFECTION	

		4	EVOLUTION TUMORALE	
		8	INTOLERANCE	
		16	AUTRE; preciser:	
DATE DEBUT				
DATE FIN				
RADIOTHERAPIE	NON	0		
	OUI	1		
		1	MANTELET	
		2	SUSCLAVICULAIRE	
		4	AXILLAIRE	
		8	LOMBOAORTIQUE+RATE	
		16	AUTRE; preciser:	
RT MEDIASTIN		0		
		1		
MANTELET: DOSE TOTALE en gray				
MANTELET: DOSE/FRACTION en gray				
MANTELET: NBRE FRACTION				
MANTELET: DATE DEBUT				
MANTELET : DATE FIN				
MANTELET: RAYONNEMENT		1	PHOTONS	
		2	ELECTRONS	
		3	COBALT	
MANTELET: FAISCEAUX		1	ANT POST	
		2	AUTRE; preciser:	
MANTELET: INTERRUPTION	NON	0		
	OUI TEMPO	1	preciser:	
	OUI DEFINIT	2		
	CAUSE	1	DC	
		2	INFECTION	
		4	EVOLUTION TUMORALE	
		8	INTOLERANCE	
		16	AUTRE; preciser:	
COMPLEMENT		0		
		1	LOCALISATION ; préciser :	
	RAYONNEMENT CPLMT	1	PHOTONS	
		2	ELECTRONS	
		3	COBALT	
	NRJ CPLMT			
	DOSE/FRACTION CPLMT			
	NBRE FRACTION CPLMT			
DOSE T MEDIASTIN				
DOSE T CERVICALE				
DOSE T SUSCLAVICULAIRE				

DOSE T AXILLAIRE				
REPONSE POST-TRAITEMENT				
			PAS DE REPONSE OU	
		0	POURSUITE EVOLUTIVE	
		1	RCOMPLETE	
EVOLUTION				
DATE DES DERNIERES NOUVELLES	DATE			
0	DCD	1	HODGKIN EVOLUTIF	
		2	TTRMT AIGU;preciser:	
		4	TTRMT TARDIF;preciser:	
		8	AUTRE CANCER; preciser:	
		16	AUTRE MALADIE; preciser:	
1	VIVANT	1	RCOMPLETE	
		2	PROGRESSION TUMORALE	
RECIDIVE				
	NON	0		
	OUI	1	DATE 1ERE RECIDIVE	
EVENEMENTS				
	NON	0		
	OUI	1		
HEMOPATHIE				
NON		0		
OUI		1	1LAM	
			2LAL	
			3LMC	
			4LLC	
			5MYELOYDYSPLASIE	
			6AUTRES	
	DATE DIAGNOSTIC			
TM SOLIDE				
NON		0		
OUI		1	LOCALISATION	
			HISTOLOGIE	
	DATE DIAGNOSTIC			
CARDIOVASCULAIRE				
NON		0		
OUI		1	1VALVULOPATHIE	
			2INSUFF CARDIAQUE	
			4CORONAROPATHIE	
			8AUTRES;preciser:	
	DATE DIAGNOSTIC			
DYSTHYROIDIE				

NON	0		
OUI	1	HYPOTHYROIDIE	
	2	HYPERTHYROIDIE	
	DATE DIAGNOSTIC		
PULMONAIRE			
NON	0		
OUI	1	1	GRADE 1
		2	GRADE 2
		3	GRADE 3
		4	GRADE 4
		5	AUTRE; préciser:
	DATE DIAGNOSTIC		
CUTANEOUQUEUSE			
NON	0		
OUI	1	1	GRADE 1
		2	GRADE 2
		3	GRADE 3
		4	GRADE 4
	DATE DIAGNOSTIC		
DONT HYPOSIALIE	0		
	1		
AUTRE			
NON	0		
OUI	1		préciser:
	DATE DIAGNOSTIC		
REMARQUE			

IX- TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1: Conduite thérapeutique en fonction des facteurs pronostiques de l'EORTC.....	36
Tableau 2: Conduite thérapeutique en fonction de l'IPI.....	37
Tableau 3: Conduite thérapeutique en fonction des facteurs pronostiques du GHSG.	37
Tableau 4: Protocole de chimiothérapie MOPP.	39
Tableau 5: Protocole de chimiothérapie ABVD.....	39
Tableau 6: Protocole de chimiothérapie MOPP/ABV hybride.	40
Tableau 7: Protocole de chimiothérapie EBVP.....	40
Tableau 8: Protocole de chimiothérapie BEACOPP.	40
Tableau 9: Répartition de la population observée en fonction de l'âge.	51
Tableau 10: Répartition des patients en fonction de l'histologie du lymphome de Hodgkin. ..	52
Tableau 11: Stade et volume médiastinal au diagnostic.....	53
Tableau 12: Répartition des patients en fonction du traitement initial reçu.....	54
Tableau 13: Répartition des patients en fonction du traitement de rattrapage reçu.....	55
Tableau 14: Répartition des patients en fonction des aires médiastinale,	56
Tableau 15: Répartition des patients en fonction de la dose initiale reçue lors de l'irradiation médiastinale.	57
Tableau 16: Répartition des patients en fonction de la dose reçue lors de l'irradiation cervicale.....	57
Tableau 17: Répartition des patients en fonction de la dose reçue lors de l'irradiation sus- claviculaire.....	57
Tableau 18: Répartition des patients en fonction de la dose reçue lors de l'irradiation axillaire.	58
Tableau 19: Répartition des décès selon leur cause.	61
Tableau 20: Survies globale, spécifique et sans récurrence des LH.....	62
Tableau 21: Caractéristiques des patients décédés d'AVC.	66
Tableau 22: Rapport des hémopathies observées.	70
Tableau 23: Hémopathies et tumeurs solides secondaires en fonction du	71
Tableau 24: Rôle de la chimiothérapie dans l'incidence des hémopathies.	74
Tableau 25: Cancers pulmonaires, RT et tabagisme.	76
Tableau 26: Localisations tumorales recensées selon leur histologie et en fonction de leur localisation en territoire irradié.....	77
Tableau 27: Répartition des tumeurs en fonction de l'irradiation.	79

Tableau 28: Echelle de toxicité cardiaque RTOG/EORTC.....	89
Tableau 29: Répartition des complications cardiovasculaires en fonction des antécédents cardiovasculaires et du tabagisme.	90
Tableau 30: Répartition des complications cardiovasculaires en fonction de l'administration d'anthracyclines.....	91
Tableau 31: Répartition du nombre d'insuffisances cardiaques et autres complications cardiovasculaires en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé.....	96
Tableau 32: Prise d'anthracyclines et toxicité cardiovasculaire à 10 ans.	96
Tableau 33: Récapitulatif des études concernant la toxicité cardiovasculaire tardive.	98
Tableau 34: Anomalies thyroïdiennes dans l'étude de Ding <i>et al</i> [31].....	103
Tableau 35: Incidence de l'hypothyroïdie en fonction du suivi dans l'étude de Tell <i>et al.</i> [85].	103
Tableau 36: Récapitulatif des études citées portant sur la toxicité thyroïdienne dans la littérature en comparaison à la notre.....	104
Tableau 37: Echelle de toxicité tardive pulmonaire du RTOG/EORTC.	105
Tableau 38: Répartition de la toxicité pulmonaire en fonction de la chimiothérapie utilisée initialement ou en rattrapage.	111
Tableau 39: Echelle de toxicité tardive cutanéomuqueuse du RTOG/EORTC.	112
Tableau 40: Toxicité cutanéomuqueuse observée.....	114
Tableau 41: Répartition des zones en fonction de leur localisation et du délai d'apparition par rapport au traitement.....	119
Tableau 42 : Echelle de toxicité cordonale médullaire du RTOG/EORTC.	120
Tableau 43: Répartition de la toxicité neurologique en fonction des protocoles de chimiothérapie initiale.	121
Tableau 44: Répartition des troubles de la fonction gonadique observés en fonction du sexe et du traitement reçu.	122
Tableau 45: Répartition des troubles gonadiques observés en fonction du type de chimiothérapie reçu.	123
Figure 1: Définition du rapport M/T. Thorax face debout [39].....	30
Figure 2: Cellule de Reed-Sternberg.	33
Figure 3: Classification de Cotswolds [71].	34
Figure 4: Schéma d'une irradiation en mantelet.	45
Figure 5: Champ antérieur d'irradiation en mantelet avec caches [76].	46

Figure 6: Répartition de la population observée en fonction du sexe.	51
Figure 7: Co-morbidités de la population observée.....	51
Figure 8: Intégration des patients dans des protocoles de recherche clinique.....	52
Figure 9: Répartition des patients en fonction de l'atteinte lymphomateuse initiale.	54
Figure 10: Volumes d'irradiation sus-diaphragmatiques des 200 patients de l'étude.	55
Figure 11: Protocoles de chimiothérapie pour les 172 patients de l'étude.....	58
Figure 12: Taux actuariels de mortalité par décès autres que le LH après traitement des stades I et II [45].....	60
Figure 13: Courbe de survie globale de notre étude.	63
Figure 14: Courbe de survie spécifique de notre étude.	63
Figure 15: Courbe de survie sans récurrence de notre étude.	64
Figure 16 : Causes des décès pour des LH stades I et II traités à Stanford [45].	65
Figure 17: Courbes de survie selon l'âge et le sexe du LH, réseau FRANCIM [13].....	67
Figure 18: Courbes de survie globale de l'étude en fonction de l'histologie.	68
Figure 19: Observation des événements après traitement d'un LH sus-diaphragmatique chez 200 patients.....	70
Figure 20: Irradiation en mantelet de la patiente ayant présenté un probable sarcome radio- induit.....	80
Figure 21: Evolution du risque relatif en fonction du temps pour chaque localisation après irradiation d'après Chauveinc <i>et al.</i> , 1998 [18].	81
Figure 22 : Risques relatifs de cancers secondaires après traitement de LH selon Hancock et Hoppe [45].	82
Figure 23: Risques relatifs interne et externe du cancer mammaire secondaire en fonction du traitement reçu pour le LH pour les femmes ≥ 30 ans [86].	83
Figure 24: Risque relatif du cancer pulmonaire après irradiation si tabagisme associé [8].	85
Figure 25: Événements cardiovasculaires observés dans l'étude.....	89
Figure 26: Dose médiastinale et événements cardiovasculaires.....	92
Figure 27: Nombre d'événements cardiovasculaires à 10 ans en fonction du temps.	93
Figure 28: Mortalité par IDM parmi 972 patients traités pour un LH [52].	94
Figure 29: Observation de la prise d'anthracyclines dans l'étude.	95
Figure 30: Nombre d'événements thyroïdiens à 10 ans en fonction de la dose cervicale ou sus- claviculaire reçue.	100
Figure 31: Grades de l'EORTC/RTOG des événements broncho-pulmonaires observés dans l'étude (<i>tableau 37</i>).	106

Figure 32: Dose médiastinale reçue et toxicité broncho-pulmonaire.	107
Figure 33: Stratégie générale face à une pneumopathie radique, Référentiel Oncolor, 04/2006 [72].....	109
Figure 34: Chimiothérapie par bléomycine et toxicité broncho-pulmonaire.	110
Figure 35: Complications cutané-muqueuses observées dans l'étude	113
Figure 36: Dose d'irradiation cervicale et hyposialie.	116
Figure 37: Dose d'irradiation sus-claviculaire et hyposialie.	117
Annexe 1: Echelle de toxicité NCI CTC, Version 2.0.....	135
Annexe 2: Score de morbidité tardive RTOG/EORTC (Appendix II).	150
Annexe 3: Protocole H8 EORTC 20931/GPMC/GELA.	151
Annexe 4 : Protocole de radiothérapie de l'essai thérapeutique EORTC H7.....	154
Annexe 5: Conduite à tenir face à un stade I ou II sus-diaphragmatique de LH, Oncolor.....	155
Annexe 6: Evènements rapportés dans la population observée et dose de RT.....	155
Annexe 7 : Fiche type pour recueil des données de l'étude.	156

VU

NANCY, le 22 avril 2008

Le Président de Thèse

Professeur D. PEIFFERT

NANCY, le 6 mai 2008

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 13 mai 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Matériels et méthodes : 200 patients, âgés d'au moins 15 ans, ont reçu une radiothérapie (RT), et 172 d'entre eux une chimiothérapie associée, pour un lymphome de Hodgkin (LH) stades I/II sus-diaphragmatiques de 1985 à 1995. Nous avons observé les survies globales, spécifique et sans récurrence du LH, puis les événements tardifs après traitement. Pour chacun des groupes, nous avons recherché une relation entre leur survenue et le traitement afin d'identifier une toxicité de celui-ci (test statistique de Log-Rank).

Résultats : Les survies globale, spécifique et sans récurrence étaient respectivement à 1 an de 99%, 99.5% et 95%, à 5 ans de 94.5%, 95.5% et 87% et à 10 ans de 86%, 91% et 81%. Nous relevions 32 décès, en majorité liée au LH. Nous observions 3 hémopathies malignes, 8 tumeurs solides secondaires malignes en territoire irradié, 39 événements CV dont 4 infarctus du myocarde et 8 insuffisances cardiaques, 62 dysthyroïdies, 33 événements broncho-pulmonaires dont 82% de grade $\leq$ II, 54 anomalies cutanéomuqueuses dont 89% de grade $\leq$ II et 37 hyposialies, et enfin 64 autres événements, dont 17 zones, 7 syndromes de Lhermitte, 19 troubles gonadiques, et 12 symptômes évoquant une neurotoxicité. Nous montrions une relation significative entre l'élévation de dose de RT médiastinale et le nombre d'événements CV à 10 ans, $RR=2$ [1.0-4.1] ($p=0.05$).

Conclusion : Ce recul nous a permis d'évaluer nos pratiques avec d'une part des survies bonnes et comparables à la littérature, et d'autre part une toxicité relative à une radiothérapie seule, ou en association à une chimiothérapie, qui reste acceptable. Une poursuite de l'étude est nécessaire pour obtenir des données significatives.

Methods and materials : 200 patients, aged at least 15 years, received radiotherapy (RT), and 172 of them associated chemotherapy for supradiaphragmatic stages I/II Hodgkin's lymphomas (HL) in Nancy between 1985 and 1995. We first studied the overall (OS), specific (SS) and disease-free survivals (DFS), and then, we recorded all the late events after the end of treatment. For each group, we looked for a relationship between their occurrence and the treatment, in order to identify a toxicity of it (statistical test of Log-Rank).

Results: The OS, SS and DFS were respectively 99%, 99.5% and 95% at 1 year, 94.5%, 95.5% and 87% at 5 years and 86%, 91%, 81% at 10 years. We recorded 3 malignant blood diseases, 8 cancers in irradiated territory, 39 CV events including 4 myocardial infarction and 8 heart failure, 62 thyroid disorders, 33 pulmonary events, 54 cutaneous/mucous complications, and 64 other complications including 17 herpes zoster, 7 Lhermit syndromes, 19 gonadal disorders, and 12 symptoms suggestive of neurotoxicity. We remarked a significant relationship between increased dose of mediastinal RT and the number of CV events in 10 years, $RR=2$ [1.0-4.1] ($p=0.05$).

Conclusions: Thanks to follow-up, first we obtained good survivals, comparable to literature, and then a relative toxicity of RT alone, or associated to chemotherapy, which is acceptable. A further study is required to obtain significant data.

Titre en anglais:

Long term outcome for patients treated for supradiaphragmatic stages I and II Hodgkin's lymphomas, between 1985 and 1995 in Nancy.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2008

Mots clés:

Lymphome de Hodgkin, sus-diaphragmatique, radiothérapie, mantelet, chimiothérapie, survie, toxicité, cardiovasculaire, néoplasie secondaire.

Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex