

# Etude prospective de la symptomatologie clinique précoce après irradiation corporelle totale thérapeutique de 2 Gy

K. FIZAZI, M.P. CHAILLET, A. FOURQUET, P. JAMMET, J.M. COSSET\*

(Manuscrit reçu le 26 septembre 1994, révisé le 31 mars 1995, accepté le 13 avril 1995)

## RÉSUMÉ

La tolérance humaine précoce d'une irradiation corporelle totale (ICT) en fonction de la dose reçue n'est principalement connue que par le biais d'études rétrospectives. Nous avons étudié de manière prospective la symptomatologie clinique de 13 patients bénéficiant d'une ICT à visée thérapeutique, dans le cadre d'un conditionnement avant greffe de moelle osseuse. Tous ces patients sauf un étaient traités pour une hémopathie maligne et étaient en rémission clinique au moment de l'ICT. La moyenne d'âge était de 43 ans et on comptait 3 femmes pour 10 hommes. L'ICT débutait par une fraction de 2 Gy délivrée le matin et l'évaluation clinique portait sur les 10 premières heures suivant cette séance. Les nausées et vomissements étaient systématiquement prévenus par le granisétron intraveineux à raison de 3 mg, 1 h avant le début de l'ICT. Les principaux effets secondaires constatés sont la somnolence (69 %), les céphalées (62 %), la sécheresse buccale (62 %), les nausées et vomissements (46 %), l'anorexie (38 %), la douleur parotidienne (23 %) et les douleurs abdominales (8 %). Ces symptômes ont toujours été modérés, excepté pour 2 patients atteints de vomissements rebelles. Ces informations permettront d'évaluer plus précocement et plus précisément la dose reçue au cours d'une irradiation accidentelle. En particulier, la présence d'une fièvre supérieure à 38 °C à la 6<sup>e</sup> heure ne plaidera pas en faveur d'une dose d'irradiation inférieure ou égale à 2 Gy.

## ABSTRACT

Early human tolerance following total body irradiation (TBI) according to the dose received is still poorly known. Thirteen selected patients were prospectively evaluated for clinical side effects during the first 10 hours following a 2 Gy TBI prior to bone marrow transplantation. All of them but one were treated for haematological malignancies and were in clinical remission at the date of TBI. There were 10 males and 3 females, with a median age of 43 y (range 16-61) and a good performance status (WHO 0-1). They received granisetron (3 mg) injected intravenously 1 h before the time of TBI in order to prevent nausea and vomiting. The main symptoms consisted in drowsiness (69 %), headache (62 %), xerostomia (62 %), nausea and vomiting (46 %), anorexia (38 %), parotid gland pain (23 %) and abdominal pain (8 %). Their intensity was always moderate, except for 2 patients who experimented severe vomiting. The incidence rate and the time-course of the symptoms of the prodromal phase may proved to be helpful for early clinical evaluation and triage of victims of an accidental irradiation. In particular, absence of fever at the 6<sup>th</sup> h after TBI supports the assumption of an estimated exposure dose below 2 Gy.

\* Département d'oncologie radiothérapique, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

## 1. Introduction

Les conséquences cliniques d'une irradiation humaine sont diversement connues : si les réactions aiguës ou chroniques d'une irradiation localisée à visée thérapeutique sont désormais bien caractérisées en fonction du fractionnement et de la dose reçus [5, 12], la tolérance précoce des irradiations corporelles totales (ICT) en fonction de la dose l'est beaucoup moins.

Les informations disponibles concernant cette dernière proviennent 1) des rapports publiés après irradiations accidentelles ou militaires, mais la dose reçue par les victimes est alors le plus souvent imprécise, 2) des publications médicales décrivant la tolérance des ICT avant greffe de moelle osseuse, mais les signes cliniques sont souvent biaisés par la maladie elle-même, les conséquences de la chimiothérapie anticancéreuse et des médications reçues durant l'irradiation afin d'en améliorer la tolérance [18-19]. Dans la mesure où il n'existe pas non plus de modèle animal dont la tolérance soit extrapolable à l'homme, nos connaissances se réduisaient jusqu'à ces dernières années aux conséquences à moyen et à long termes d'ICT telles que cataracte, pneumopathie interstitielle, apparition de cancers, etc. [11, 16]. Les réactions précoces étaient décrites sans référence certaine à la dose reçue sous le terme de "phase prodromale" [6, 10, 21]. Par ailleurs, des descriptions cliniques, basées sur le pronostic de victimes d'irradiations antérieures et non sur la dose reçue, ont permis aux médecins de Tchernobyl de classer en fonction de l'intensité du syndrome aigu d'irradiation (acute radiation syndrome, ARS) les personnes irradiées au cours de l'accident, afin de traiter de manière appropriée les plus touchées [17]. Enfin, un vaste travail publié par Anno *et al.* [1] a permis de compiler l'ensemble des données issues d'études, pour la plupart rétrospectives, portant sur les effets précoces de l'ICT. Ces auteurs sont ainsi parvenus à corrélérer les principaux symptômes décrits avec la dose reçue.

Ce n'est que récemment que les effets précoces de l'ICT ont été étudiés spécifiquement et prospectivement chez des patients recevant une ICT de 10 Gy sans conditionnement préalable par chimiothérapie intensive [3]. Cette étude suit des objectifs similaires et souhaite préciser ces mêmes effets au cours des 10 h suivant une ICT thérapeutique de 2 Gy.

## 2. Matériel et méthodes

### *Sélection des patients*

De juin 1992 à octobre 1993, 13 patients ont été sélectionnés pour cette étude. Tous ont reçu une ICT avant greffe de moelle osseuse, le plus souvent pour hémopathie maligne : 3 leucémies aiguës lymphoblastiques, 3 leucémies aiguës myéloblastiques, 3 lymphomes malins non-hodgkiniens, 2 leucémies myéloïdes chroniques, 1 myélome et une amylose AL. L'âge moyen était de 43 ans (16-61 ans), le sex-ratio de 10 hommes pour 3 femmes. Tous étaient en

bon état général : niveau 0 ou 1 de l'échelle de performance de l'ECOG, et étaient en rémission de leur maladie. Ils ne recevaient pas de traitements susceptibles de modifier la symptomatologie liée à l'irradiation, en particulier ni corticoïdes ni sédatifs. Seul un traitement anti-émétique prophylactique était systématiquement administré sous forme de granisétron (Kytril, laboratoire Beecham, 75792 Paris), à raison de 3 mg en perfusion intraveineuse courte administrée 1 h avant l'irradiation [9]. Les patients inclus ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie anticancéreuse au cours du mois précédent.

Un patient a été exclu de l'analyse, du fait d'une fièvre préalable à l'irradiation qui s'est avérée ultérieurement être en rapport avec une septicémie.

### **2.1. Modalités de l'irradiation corporelle totale (ICT)**

L'ICT complète comprenait 6 fractions de 2 Gy en 3 jours, soit 2 fractions par jour espacées de 10 h. Chaque fraction durait quelques minutes. Le débit de dose instantané à mi-épaisseur du patient était de 50 cGy/min. L'ICT était effectuée grâce à un accélérateur linéaire par des photons de 6 MeV (Saturne 41 GE-CGR, Buc, France). Le patient était traité successivement en décubitus dorsal et ventral à chaque séance, avec protection pulmonaire au cours des 2 séances du 2<sup>e</sup> jour.

### **2.2. Evaluation clinique**

L'évaluation était prospective et uniquement effectuée au cours du premier jour de l'ICT : elle débutait le matin juste avant la première fraction de 2 Gy (H0), puis toutes les 2 h au cours des 10 h suivantes (H10) et s'arrêtait avant la deuxième fraction de 2 Gy, vers 18 h.

Elle comprenait la recherche des symptômes et des constantes cliniques suivants : pouls, tension artérielle, température, état de conscience (somnolence), nausées et vomissements, douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale, douleur parotidienne, sécheresse oculaire, céphalées, érythème cutané, appétit. Leur intensité était évaluée selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [23].

## **3. Résultats (Tab. I)**

### **3.1. Etat de conscience**

La somnolence était le symptôme le plus fréquent : 9 patients sur 13 (69 %). Ce chiffre doit cependant être pondéré par le fait qu'il s'agissait de patients inactifs car hospitalisés en chambre seule et recevant un minimum de visites extérieures dans le cadre d'une prophylaxie infectieuse. En outre, cette somnolence survenait en moyenne 4 h après le début de l'irradiation, soit au moment de la prise du repas.

TABLEAU I

**Symptomatologie clinique après ICT de 2 Gy (10 premières heures). 13 patients**  
**Clinical symptoms after a 2 Gy TBI (first 10 h, 13 patients)**

Toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Somnolence	7	2		9 (69 %)
Céphalées	4	4		8 (62 %)
Sécheresse bucale	8			8 (62 %)
Nausées-vomissements	1	3	2	6 (46 %)
Douleur parotidienne	3			3 (23 %)
Elévation de la tension artérielle	2			2 (15 %)
Douleur abdominale	1			1 (8 %)

### 3.2. Céphalées

Les céphalées étaient présentes dans 8 cas sur 13 (62 %) dont la moitié ont nécessité le recours aux antalgiques simples comme le Paracétamol, le plus souvent avec succès. Ces céphalées survenaient en moyenne 4,25 h après l'irradiation (de 0 à 8 h).

### 3.3. Xérostomie

La sécheresse buccale ou xérostomie était également retrouvée chez 8 patients (62 %), avec un délai moyen d'apparition de 1,5 h (0-4 h). Elle était modérée dans tous les cas.

### 3.4. Nausées et vomissements

Grâce à l'administration préventive de granisétron, seuls 6 patients (46 %) ont ressenti des nausées ; parmi eux, 5 ont vomi (38 %), 3 de manière transitoire et 2 de manière importante, nécessitant une nouvelle injection de granisétron. Les nausées et vomissements sont apparus avec un délai moyen de 3,67 h après l'irradiation (0-8 h).

### 3.5. Douleur parotidienne

Trois patients se sont plaints de douleurs parotidiennes, toujours modérées, apparues en moyenne 3,3 h après l'irradiation.

### 3.6. Température

La température est restée normale (inférieure à 38 °C) chez tous les patients. Les températures extrêmes s'échelonnaient entre 36,4 °C et 37,8 °C. Le tableau II donne les températures moyennes en fonction de l'horaire post-irradiation.

### 3.7. Alimentation

Parmi les 13 patients, 8 se sont alimentés de façon normale au cours des 10 h suivant l'irradiation, 5 (38 %) se sont moins alimentés par rapport aux jours précédents, le plus souvent en raison de nausées ou de vomissements.

### 3.8. Autres toxicités

Une augmentation de plus de 2 points de la tension artérielle systolique était notée chez 2 patients au cours de la surveillance (15 %) ; cette élévation était ponctuelle et modérée et n'était pas symptomatique. Des douleurs abdominales modérées sont apparues chez 1 patient (8 %).

Aucun patient ne s'est plaint de diarrhée, d'érythème cutané ni de sécheresse oculaire.

L'état de fatigue ne faisait pas partie des critères cliniques retenus lors de cette étude car l'évaluation de ce paramètre était jugée trop subjective, dépendante de l'état préalable des patients et difficile à quantifier. Cependant, aucun cas d'asthénie majeure n'a été constaté au cours des 10 h suivant l'irradiation de 2 Gy.

TABLEAU II  
Température des patients après ICT de 2 Gy (10 première heures)  
Patients' temperature after a 2 Gy TBI (first 10 h)

Délai post-ICT (heure réelle)	Température moyenne (°C)	Températures extrêmes (°C)
H0 (8 h)	36,8	36,5-37,3
H2 (10 h)	36,8	36,4-37
H4 (12 h)	37	36,7-37,5
H6 (14 h)	37	36,5-37,6
H8 (16 h)	37,3	37,1-37,7
H10 (18 h)	37,3	36,8-37,8

#### 4. Discussion

Lorsqu'ils sont exempts de conditionnement préalable par chimiothérapie et qu'ils ne reçoivent pas de traitement médicamenteux susceptible d'interférer avec les manifestations cliniques liées à l'irradiation (à l'exception des thérapeutiques antiémétiques systématiques qu'il ne serait pas éthique de supprimer), les patients traités par ICT représentent des modèles d'étude privilégiés de ses conséquences à court terme. En effet, il s'agit de patients sélectionnés pour bénéficier d'une greffe de moelle thérapeutique, et donc relativement jeunes (moyenne d'âge de 43 ans dans notre série), en bon état général et en rémission de leur maladie.

Le protocole d'irradiation utilisé dans notre Institut nous a permis de réaliser une étude de la symptomatologie clinique durant les 10 premières heures suivant une irradiation totale de 2 Gy. Cette étude avait deux ambitions : 1) d'une part un objectif clinique : évaluer la tolérance des patients traités par ICT afin d'optimiser au mieux leur prise en charge thérapeutique ; 2) apporter des informations concernant la relation dose d'irradiation-symptomatologie clinique, susceptibles d'aider au tri précoce des victimes d'irradiation accidentelle.

Dans cette seconde perspective, la comparaison des symptômes présentés par les patients de notre série avec ceux de l'étude de Chaillet *et al.* [3], après une irradiation de 10 Gy, est riche d'enseignements.

La somnolence était le symptôme le plus fréquemment retrouvé au cours de notre étude et concernait plus de 2/3 des patients. Si ce chiffre est vraisemblablement surévalué du fait de l'inactivité forcée des patients liée à la situation, il n'en demeure pas moins que les troubles de la vigilance font probablement partie de la "phase prodromale" après ICT [6, 10, 21], y compris après une dose de 2 Gy. En outre, notre étude montre que cette somnolence est présente chez des patients non traités par antiémétiques sédatifs (chlorpromazine, flunitrazepam), antérieurement utilisés avant l'avènement des inhibiteurs des récepteurs 5 HT<sub>3</sub> de la sérotonine ou "sétrons", nouvelle famille d'antiémétiques dénués d'effets sédatifs. La somnolence est un symptôme rarement rapporté dans la littérature. Elle pourrait indiquer un effet des rayonnements sur les cycles veille/sommeil ou simplement n'être que le reflet indirect de l'asthénie classiquement rapportée, et dont l'incidence après ICT de 2 Gy est évaluée à 55 % par Anno *et al.* [1].

Les céphalées sont fréquentes au cours de la phase prodromale, y compris après une ICT à la dose de 2 Gy (62 %), mais sont le plus souvent modérées. Il est possible que leur forte incidence dans notre série soit partiellement liée à l'emploi systématique du granisétron, connu pour être parfois responsable de ces symptômes [9], de même que l'ondansétron [3]. Ce symptôme est classiquement rapporté pour des doses dépassant 3,5 Gy. Le délai moyen d'apparition des céphalées après ICT de 2 Gy (4,25 h) semble plus tardif qu'après une ICT de 10 Gy (1 à 3 h) [3].

La xérostomie après ICT de 2 Gy est également fréquente, précoce et modérée, ne s'accompagnant jamais de mucite. Sa survenue après ICT thérapeutique a déjà été rapportée [3, 22] et pourrait être en relation avec l'élévation de l'amylasémie, véritable marqueur biologique de l'ICT [7]. Ces symptômes sont souvent accompagnés de douleurs parotidiennes post-ICT [2-3, 15] dont l'incidence semble dépendre de la dose d'irradiation : 23 % après 2 Gy dans notre série contre 64,5 % après 10 Gy [3], au cours des 10 premières heures post-ICT.

Les nausées et vomissements étaient le symptôme le plus fréquemment décrit après ICT avant la mise sur le marché des sétrons [2-4, 15, 20, 22]. La dose d'irradiation susceptible de provoquer des vomissements chez la moitié des sujets (ED50) a pu être évaluée à 2 Gy ou 2,3 Gy selon les équipes [14, 21]. L'effet protecteur des sétrons, même s'il n'est que partiel, semble désormais clairement établi : après traitement préventif par granisétron, 62 % de nos patients n'ont eu aucun vomissement au cours des 10 heures post-ICT ; Feuvret *et al.* rapportent le chiffre de 85 % dans les mêmes conditions [9] tandis que Anno *et al.* estiment qu'un patient sur deux ne bénéficiant pas de prophylaxie antiémétique vomit précocement après ICT de 2 Gy [1]. L'efficacité des antagonistes des récepteurs 5 HT<sub>3</sub> avait déjà été constatée dans l'étude de Chaillet *et al.*, au cours de laquelle certains patients étaient traités par anti-émétiques conventionnels tandis que les plus récents recevaient de l'ondansétron [3]. C'est pour cette raison qu'il ne nous a pas paru éthique de priver d'un traitement antiémétique potentiellement efficace les patients inclus dans cette étude, même si les résultats de l'évaluation clinique des nausées et vomissements s'en trouve biaisée dans le sens de la baisse. L'excellente tolérance clinique du granisétron permet, en revanche, d'écarter *a priori* la possibilité d'une influence sur d'autres symptômes, exceptée la survenue de céphalées. S'ils n'arrivent qu'en 4<sup>e</sup> rang de fréquence dans notre série, les nausées et vomissements n'en restent pas moins le symptôme le plus important quant à l'intensité et à la gêne fonctionnelle occasionnée aux patients. Notons, par ailleurs, que l'anorexie constatée chez 38 % des patients était le plus souvent corrélée à la survenue de vomissements.

La courbe de température au cours des 10 heures suivant l'ICT (Tab. II) ne diffère pas significativement de celle du sujet normal : température le plus souvent légèrement inférieure à 37 °C le matin, élévation progressive au cours de la journée avec pic physiologique vers 18 h [13]. Cette constatation constitue une information importante en termes d'évaluation clinique de la dose reçue lors d'une irradiation accidentelle : la survenue d'une fièvre supérieure à 38 °C à la 6<sup>e</sup> heure post-ICT, décrite par Chaillet *et al.* n'est pas retrouvée pour une dose de 2 Gy et constitue donc un argument fort en faveur d'une dose d'irradiation supérieure à 2 Gy. Selon Anno *et al.*, une hyperthermie apparaît fréquemment au décours d'une ICT, même faible, mais avec un délai de 48 à 72 h. Ce n'est qu'au-delà d'une dose absorbée de l'ordre de 7,5 à 10 Gy que la fièvre survient dès les premières heures [1]. Des études ultérieures devront préciser la dose exacte située entre 2 et 10 Gy à partir de laquelle apparaît la fièvre.

La rareté de l'hypertension artérielle post-ICT de 2 Gy (15 % des patients) et son caractère modéré lorsqu'elle est présente semblent montrer que sa survenue est également liée à la dose reçue ; en effet, ce symptôme concernait près d'un patient sur deux après ICT de 10 Gy [3].

Les autres symptômes classiquement décrits au cours du syndrome d'irradiation aiguë étaient absents ou rares dans notre série : douleur abdominale, diarrhée, symptômes cutanés, sécheresse oculaire. Cependant, la bonne tolérance cutanée peut être en rapport avec la technique d'irradiation employée (photons de 6 MeV) qui sous-expose volontairement la peau.

## 5. Conclusion

La tolérance clinique précoce d'une ICT thérapeutique de 2 Gy est globalement bonne et nous semble constituer un modèle intéressant d'irradiation accidentelle. La somnolence, les céphalées, la sécheresse buccale et les nausées-vomissements sont les symptômes les plus fréquents. Notre étude permet de préciser les données rapportées dans la circulaire de la direction générale de la santé DGS/3A/3E/1102 du 29 septembre 1987 ainsi que celles rapportées dans la brochure "Médecins et risque nucléaire, conduite pratique en cas d'accident" [8]. D'autres études cliniques et biologiques sont nécessaires afin d'évaluer plus précisément la tolérance humaine précoce à des doses d'irradiation situées entre 2 et 10 Gy. ■

### Remerciements

*Nous tenons à remercier vivement les infirmières du service de radiothérapie de l'Institut Curie et particulièrement Doris Hagmann et Valérie Sanchez sans lesquelles ce travail n'aurait pu être réalisé.*

*Ce travail a été effectué dans le cadre d'un contrat avec le ministère de la défense nationale (convention 20304/88/ETCA/CEB/DPN).*

## RÉFÉRENCES

- [1] ANNO G.H., BAUM S.J., WITHERS H.R., YOUNG R.W. – Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0.5-30 Gy. *Health Phys.*, 1989, 56, 821-838.
- [2] BARRETT A. – Total body irradiation (TBI) before bone marrow transplantation in leukemia : a co-operative study from the European group for bone marrow transplantation. *Br. J. Radiol.*, 1982, 55, 562-567.
- [3] CHAILLET M.P., COSSET J.M., SOCIE G. – Prospective study of the clinical symptoms of therapeutic whole-body irradiation. *Health Phys.*, 1993, 64, 370-374.
- [4] COSSET J.M., BAUME D., PICO J.L. *et al.* – Single dose *versus* hyperfractionated total body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation : a non-randomized comparative study of 54 patients at the Institut Gustave-Roussy. *Radiother. Oncol.*, 1989, 15, 151-160.



ETUDE PROSPECTIVE DE LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE PRECOCE

- [5] COSSET J.M., DUBRAY B., GIRINSKY T., MAHER M., MALAISE E.P. – Fractionation sensitivity of mammalian tissues : an update of experimental and clinical data. *Adv. Radiat. Biol.*, 1994, 18 (à paraître).
- [6] COURT-BROWN W., MAHLER R.F. – Discussions on the radiation syndrome. *Proc. Roy. Soc. Méd.*, 1952, 46, 245-248.
- [7] DUBRAY B., GIRINSKY T., THAMES H., BECCIOLONI A., PORCIANI S., HENNEQUIN C., SOCIE G., BONNAY M., COSSET J.M. – Post-irradiation hyperamylasemia as a biological dosimeter. *Oncology*, 1992, 24, 21-26.
- [8] FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE, ORDRE DES MÉDECINS. SERVICE CENTRAL DE PROTECTION CONTRE LES RAYONNEMENTS IONISANTS (SCPRI) – Médecins et risque nucléaire, conduite pratique en cas d'accident. Juin 1992, 4<sup>e</sup> édition.
- [9] FEUVRET L., JAMMET P., CAMPANA F., COSSET J.M., FOURQUET A. – Intérêt du granisétron dans la prévention des troubles digestifs lors des irradiations corporelles totales. *Bull. Cancer/Radiother.*, 1994, 81, 41-44.
- [10] GERSTNER H.B. – Reaction to short-term radiation in man. *Ann. Rev. Med.*, 1960, 11, 289-302.
- [11] GOODMAN M.T., MABUCHI K., MORITA M., SODA M., OCHIKUBO S., FUKUHARA T., IKEDA T., TERASAKI M. – Cancer incidence in Hiroshima and Nagasaki, Japan, 1958-1987. *Eur. J. Cancer*, 1994, 30A, 801-807.
- [12] KAANDERS JHAM, KIAN ANG K. – Early reactions as dose-limiting factors in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.*, 1994, 4, 55-67.
- [13] KERNBAUM S. – Eléments de pathologie infectieuse, 4<sup>e</sup> édition. Paris : SIMEP/SPECIA, 1988, p. 42.
- [14] LUSHBAUGH C.C. – Reflections on some recent progress in human radiobiology. *Adv. Radiat. Biol.*, 1969, 3, 227-314.
- [15] OSZAHIN M., PENE F., TOUBOUL E., GINDREY-VIE B., DOMINIQUE C., LEFKOPOULOS D., KRZISCH C., BALOSSO J., VITU L., SCHATZ L.H., RIO B., GORIN N.C., LEBLOND V., SCHLIENGER M., LAUGIER A. – Total-body irradiation in bone-marrow transplantation : results of two randomized instantaneous dose rates in 157 patients. *Cancer*, 1992, 69, 2853-2865.
- [16] OSZAHIN M., PENE F., COSSET J.M., LAUGIER A. – Morbidity after total body irradiation. *Semin. Radiol. Oncol.*, 1994, 4, 95-102.
- [17] Russian physician presents Chernobyl information at REACT/TS course. *RERF Update*, Winter 1992, 1-4.
- [18] THOMAS E.D., STORB R., CLIFT R.A. – Bone-marrow transplantation I. *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 832-844.
- [19] THOMAS E.D., STORB R., CLIFT R.A. – Bone-marrow transplantation II. *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 895-903.
- [20] THOMAS E.D., CLIFT R.A., HERSMAN J. *et al.* – Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1982, 8, 817-821.
- [21] UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR) – Report to the General Assembly, with annexes. New York : United Nations, 1988.
- [22] VALLS A., GRANENA A., CARRERAS E. *et al.* – Total-body irradiation in bone-marrow transplantation : fractionated vs single-dose-acute toxicity and preliminary results. *Bull. Cancer*, 1989, 76, 797-804.
- [23] WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS) – WHO handbook for reporting results of cancer treatment (WHO Offset Publication n° 48). Geneva : WHO, 1979.