

REVISIÓN DE LAS INDICACIONES DE LA PROTONTERAPIA EN LINFOMAS

Grupo de Enfermedades Oncohematológicas SEOR.

RT EN LINFOMA MEDIASTÍNICO

La radioterapia (RT) es un tratamiento muy efectivo en el tratamiento de los linfomas y gran parte de la investigación actual se centra en minimizar los efectos secundarios de la radiación para reducir los riesgos de afectar la calidad de vida de los pacientes a largo plazo, sin disminuir el control de la enfermedad y mejorarlo siempre que sea posible. Esta tarea resulta particularmente desafiante en los casos en los que la localización del tumor se encuentra en la región mediastínica, ya que esto implica la presencia de órganos críticos de riesgo como el corazón, los pulmones y las mamas.

En el caso del linfoma de Hodgkin es una neoplasia relativamente poco común que afecta principalmente a adultos jóvenes de entre 20 y 40 años, con una ligera predominancia de género en los hombres (Eichenauer et al., 2018). El HL clásico (cHL) representa el 95% de los casos, y la afectación mediastínica es común. La incidencia cruda en la Unión Europea es de 2,3 (Eichenauer et al., 2018). En la actualidad, el cHL se considera uno de los cánceres más curables, especialmente en los estadios iniciales (favorable y desfavorable) (Eichenauer et al., 2018; Specht et al., 2014).

El pronóstico del linfoma de Hodgkin es ahora excelente, con tasas de supervivencia globales que oscilan entre el 84 y el 94,5% dependiendo del estudio. Estos resultados muy buenos exponen a los pacientes curados a un segundo problema: el desarrollo de complicaciones tardías de los tratamientos recibidos, esencialmente segundos tumores (especialmente el cáncer de mama, pero también sarcomas, leucemia, cáncer de pulmón y cáncer de esófago) y enfermedad cardíaca (especialmente la enfermedad cardíaca isquémica). Estas complicaciones son responsables de una considerable morbilidad, con un riesgo relativo de muerte de 6,6 y 6,3, respectivamente.

El objetivo principal de los avances recientes en el tratamiento de neoplasias hematológicas, como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, es reducir los efectos secundarios del tratamiento en los supervivientes. Estudios a largo plazo han demostrado que los beneficios de la radiación pueden verse contrarrestados por un aumento en la mortalidad y morbilidad, especialmente por la aparición de malignidades secundarias y complicaciones cardíacas.

Es importante destacar que los estudios disponibles sobre toxicidad tardía, segundas neoplasias y enfermedad cardíaca se basan en pacientes tratados antes del año 2000. Teniendo en cuenta que los tratamientos han evolucionado en los últimos 20 años, con una reducción en los volúmenes de irradiación y avances tecnológicos en radioterapia, se espera que estas cifras disminuyan.

Dado que estos pacientes tienen una expectativa de vida prolongada, es crucial que la radioterapia mantenga altas tasas de curación al tiempo que se limita la aparición de complicaciones tardías.

Técnicas actuales como IMRT con DIBH garantiza una mejor protección de los órganos en riesgo y parece estar correlacionado con una disminución de la toxicidad aguda y tardía. La desventaja de esta técnica podría estar en la distribución de dosis bajas en

volúmenes grandes, cuyas consecuencias a largo plazo son desconocidas, pero podrían estar correlacionadas con un riesgo de segundas neoplasias.

Con el objetivo de reducir las dosis de radiación a los tejidos sanos, se ha utilizado la terapia con protones en pacientes jóvenes con linfomas de afectación mediastínica. Sin embargo, existen pocos datos comparativos sobre la eficacia de la terapia con protones en esta población.

ARTÍCULOS REVISADOS:

ILROG CONSENSO DE TRATAMIENTO CON PROTONES EN LINFOMA MEDIASTÍNICO DE ADULTO.
Dabaja BS ET AL. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. Blood.2018

Estas recomendaciones se enfocan inicialmente en los linfomas con localización mediastínica. Si bien la terapia de protones también puede ser útil para tratar otras ubicaciones anatómicas, se ha puesto énfasis en el mediastino debido a que hay más información disponible y la afectación mediastínica es una de las más comunes en el linfoma de Hodgkin.

Los pacientes con linfoma que podrían beneficiarse de la protonterapia incluye:

- 1º. Pacientes con enfermedad mediastínica que se extiende por debajo del origen de la arteria coronaria principal izquierda y se encuentra anterior, posterior o en el lado izquierdo del corazón.
- 2.º Mujeres jóvenes donde se puede reducir la dosis en la mama y el riesgo de cáncer de mama secundario.
- 3º. Pacientes con un historial extenso de tratamiento previo que presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con la radiación en la médula ósea, el corazón y los pulmones.

El médico responsable del tratamiento debe:

- Demostrar beneficio de protonterapia vs. radioterapia con fotones planificada de forma óptima (IMRT / DIBH)
- Documentar necesidad médica de protonterapia (consideración de problemas a largo plazo y riesgos de efectos tardíos).
- Comprender complejidades de la planificación de protones en linfomas (gestión de incertidumbres, tecnología en evolución).
- Utilizar técnica (DIBH) para minimizar dosis en órganos en riesgo (mayor complejidad en protonterapia vs. radioterapia con fotones. *¿esto sigue siendo así?*)

La mayoría de los estudios que se han llevado a cabo con protones y linfomas es en linfomas de localización mediastínica.

IMPORTANTE: En dos de los estudios dosimétricos realizados, se encontró que no había una gran ventaja en comparación con un caso con una afectación mediastínica determinada que sí obtendría más beneficios. Debido a que la magnitud del beneficio dosimétrico varía considerablemente según el caso específico, es necesario considerar

cada caso de forma individual. Se debe evaluar cuidadosamente el potencial beneficio del uso de protones en relación a la disponibilidad del tratamiento, los costes adicionales y los recursos requeridos en términos de personal médico y físico, y las posibles incertidumbres asociadas con la terapia de protones.

La IMRT y la protonterapia suelen proporcionar dosis comparables al corazón y otras estructuras para PTV situados en el lado derecho del corazón. Aunque en algunos casos la protonterapia puede tener ventajas dosimétricas sobre la IMRT, la magnitud de esta ventaja varía entre casos y debe ser evaluada individualmente.

Aunque la IMRT conduce a mayores volúmenes de tejido mamario que reciben radiación de baja dosis, en algunos casos la protonterapia puede llevar a mayores volúmenes de tejido mamario que reciben radiación de alta dosis.

Dosis en OR aceptables en linfoma mediastínico según recomendaciones ILROG:

Table 2. Guide to acceptable dose, volume, and field considerations

Structures	Ideal	Optimize technique	Optimize field (consider field reduction)	Unacceptable	Avoid maximum dose landing in
Heart: left ventricle, coronary arteries, valves ³⁹⁻⁴¹	Mean < 5 Gy	Mean, 5-15 Gy	Mean > 15 Gy	Mean > 30 Gy	Coronary vessels
Breast (age dependent)*	Mean < 4 Gy	Mean, 4-15 Gy	Mean > 15 Gy	Mean > 30 Gy	Glandular tissue
Lung ³⁸	V ₅ < 55%	V ₅ , 55-60%	—	V ₅ > 60%	
	V ₂₀ < 30%	Mean, 10-13.5 Gy		Mean > 13.5 Gy	
	Mean < 10 Gy				
Thyroid ⁶²	V ₂₅ < 62.5%	V ₂₅ < 62.5%			Whole thyroid

*The importance of adhering to breast-dose restrictions is inversely related to patient age.

Que pasa con el cambio del volumen durante el tratamiento que ocurre con una frecuencia considerable. ¿Existe más incertidumbre o no con los protones?

Tseng YD et al. Evidence based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group PTCOG Lymphoma Subcommittee. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017

Análisis de 14 estudios donde se ha realizado una comparación dosimétrica. Refieren que algunos estudios comparativos de planificación Protones vs fotones han demostrado que la los protones pueden reducir la exposición a la radiación en comparación con la radioterapia convencional con fotones. Sin embargo, los beneficios de la terapia de protones pueden variar según la edad, el sexo y la distribución específica de la enfermedad de cada paciente, así como los métodos de planificación utilizados. Dado que es poco probable que se realicen ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo para evaluar los beneficios de la terapia de protones en la reducción de toxicidades tardías en pacientes con linfoma, se recomienda **considerar la terapia de protones en pacientes seleccionados cuando pueda reducir significativamente la dosis en**

estructuras críticas. Es importante incluir a estos pacientes en estudios clínicos prospectivos o registros que recopilen información sobre resultados y dosimetría, y desarrollar enfoques basados en modelos para identificar a aquellos que puedan obtener el mayor beneficio de la terapia de protones.

Analizan 14 estudios dosimétricos donde comparan 3D, IMRT y protones.

Table 4 Weighted average difference in dose between 3D RT, mRT, and PT across studies for organs at risk

Organ	No. of patients		mRT vs 3D RT	PT vs 3D RT	PT vs mRT
	3D RT	mRT			
Body	43	43	0.49 Gy	3.15 Gy	2.66 Gy
Esophagus	100	80	1.4 Gy	3.9 Gy	1.8 Gy
Heart	123	103	1.44 Gy	3.57 Gy	2.24 Gy
Thyroid	99	103	-1.57 Gy	1.43 Gy	2.09 Gy
Breast	104	84	-1.09 Gy	1.47 Gy	2.45 Gy
Lungs	123	103	-0.39 Gy	2.81 Gy	3.28 Gy
Lung V ₂₀	76	56	11%	9.10%	0%

Abbreviations: 3D RT = 3-dimensional radiation therapy; mRT = modern radiation therapy; PT = proton therapy; V₂₀ = volume receiving ≥ 20 Gy.

Solo un estudio incluye algún paciente con DIBH lo que modificaría mucho la variación de dosis en pulmón y corazón si se compara con DIBH.. La reducción de Dmedia entre 3DRT y DIBH en mama es > 2Gy

El estudio que más pacientes tiene son 46.

Baron et al. Proton Radiation Therapy After Chemotherapy in the Management of Aggressive Mediastinal Non-Hodgkin Lymphomas: A Particle Therapy Cooperative Group Lymphoma Subcommittee Collaboration. Adv Radiat Oncol. 2022 Oct .

El estudio más reciente:

Estudio de cohorte observacional retrospectivo multicéntrico de pacientes con linfoma no Hodgkin mediastínico agresivo tratados con protones tras QT entre 2011 y 2021. (at the University of Pennsylvania and at the University of Florida)

N: 29 pacientes. Con un tiempo de seguimiento mediano de 4.2 años (rango, 0.2-8.9 años), la supervivencia libre de progresión (PFS) estimada a 5 años para todos los pacientes fue del 93%, la supervivencia libre de recurrencia local (LRFS) a 5 años fue del 96% y la supervivencia global (OS) estimada a 5 años fue del 87%.

Toxicidades agudas

Grado 1: 18 pacientes (principalmente dermatitis por radiación). Grado 2: 7 pacientes (principalmente esofagitis). No se registraron toxicidades relacionadas con la radiación de grado 3+. Neumonitis por radiación de grado 2+ no se observó en la cohorte.

Table 3 Dosimetric values for all patients

Dosimetric parameter	Dosimetric value, median (range)
MLD (Gy)	6.3 (2.4-16.8)
Lung V5 Gy (%)	28 (12-50)
Lung V20 Gy (%)	14 (4-39)
MHD (Gy)	9.9 (0.01-16.9)
Heart V5 Gy (%)	40 (0-62)
Heart V20 Gy (%)	27 (0-52)
Left MBD (Gy)*	1.8 (0.5-4.1)
Left breast V4 Gy (%)*	8.8 (2.4-17.4)
Right MBD (Gy)*	1.0 (0.2-3.5)
Right breast V4 Gy (%)*	4.9 (1.4-15.6)
<i>Abbreviations:</i> MBD = mean breast dose; MHD = mean heart dose; MLD = mean lung dose.	
* Data from the 12 female patients with breast dosimetric data available.	

Llama la atención la MHD 9.9Gy. La dosis más baja es con DIBH. Dosimetría concordante con las pautas del Grupo de Oncología Radioterápica del Linfoma Internacional salvo la MHD, que atribuyen una dosis mayor por un 53% de pacientes con afectación mediastínica inferior.

Bates JE, Comparative Effectiveness of Proton Therapy versus Photon Radiotherapy in Adolescents and Young Adults for Classical Hodgkin Lymphoma. Int J Part Ther. 2021.

91 pc entre HL 15 y 40 años. Retrospectivo. Fotones o protones. Para toda la cohorte, la tasa de supervivencia global a los 2 años fue del 98%, y la tasa de SLP a los 2 años fue del 89%. No hubo diferencia en la SLP a los 2 años entre los pacientes que recibieron radioterapia con protones o fotones (protones, 94%; fotones, 83%; p: 0.07). Los pacientes que recibieron RT protones tenían más probabilidades de ser mujeres (75% versus 51%, P 0.03) y de recibir dosis de RT ³30 Gy (81% versus 65%, P .001). seguimiento medio fue más largo para los pacientes que recibieron terapia con protones (3,7 años) que con fotones (1,9 años).

Concluyen que la terapia con protones y la radioterapia de fotones tienen resultados similares en pacientes con linfoma de Hodgkin. Se recomienda considerar el uso de la terapia de protones en pacientes jóvenes adultos cuando se obtengan beneficios dosimétricos significativos. Sin embargo, existen limitaciones en el análisis debido a su

naturaleza retrospectiva y a posibles influencias de los patrones de práctica y las características demográficas de las instituciones involucradas.

Hall MD et al. Radiation Therapy Across Pediatric Hodgkin Lymphoma Research Group Protocols: A Report From the Staging, Evaluation, and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Childhood, Adolescent, and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYAH) Group Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022. REVISIÓN MUY BUENA DE PEDIÁTRICO Y ADULTO JOVEN.

Este grupo se creó en 2011 con el propósito de fomentar la colaboración entre un grupo internacional de investigadores pediátricos de LH que participan activamente en ensayos clínicos de grupos cooperativos. En este trabajo, su objetivo es revisar y detallar los aspectos críticos de la administración de radioterapia que deben tener en cuenta los oncólogos pediátricos, médicos y radioterápicos interesados en desarrollar futuroQs ensayos clínicos de LH.

Llegan al siguiente consenso en el punto de técnicas (muy similar a lo descrito por ILROG)

IMRT reduce la dosis al corazón y esófago, pero puede aumentar la dosis en tiroides y mamas en comparación con 3DRT. PT reduce la dosis en varios órganos, incluyendo el corazón, tiroides, mamas, pulmones y esófago, en comparación con CRT e IMRT.

Pacientes jóvenes con linfoma de Hodgkin y aquellos con reducción significativa de dosis en órganos cercanos se espera que obtengan el mayor beneficio de PT. La administración de PT puede ser desafiante debido a incertidumbres en la posición del paciente y cambios en la anatomía es estos pacientes.

Los resultados y el seguimiento de pacientes tratados con IMRT o PT no han demostrado aún una reducción significativa en toxicidades tardías en comparación con 2D 3D RT, pero en gran parte es debido a que los efectos adversos graves pueden ocurrir 10 años o más después.

El uso de la técnica de DIBH, ha demostrado reducir significativamente la dosis de radiación en los pulmones y el corazón. Varios estudios han demostrado que el tratamiento con DIBH se asocia con dosis medias más bajas para el corazón, así como con volúmenes más pequeños de corazón y pulmón expuestos a dosis altas (V20) en pacientes tratados con IMRT. Además, se ha observado que el DIBH también reduce los riesgos estimados de enfermedad cardiovascular y de cánceres secundarios en los pulmones, mama y tiroides a lo largo de la vida.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que el beneficio del DIBH puede ser menor en pacientes con enfermedad mediastínica inferior si el PTV se mueve junto con el corazón, también en el caso del tratamiento con protones, se logra la menor reducción de dosis cuando existe afectación del mediastino inferior.

Consenso: Los oncólogos radioterápicos especializados en el tratamiento del linfoma deben utilizar todas las estrategias disponibles para reducir la morbilidad y mortalidad a largo plazo. Esto implica reducir el volumen de irradiación si es posible, minimizar la radiación en tejidos de alto riesgo y adoptar modalidades avanzadas de radioterapia y tecnologías innovadoras

Es de vital importancia implementar estrategias para recopilar de manera prospectiva los resultados de los pacientes, así como la dosimetría y los efectos tardíos, con el objetivo de cuantificar el impacto de la radioterapia moderna en la morbilidad y supervivencia del linfoma de Hodgkin. Estas evaluaciones deben llevarse a cabo dentro de grupos cooperativos y se deben realizar comparaciones entre ensayos clínicos para obtener resultados concluyentes.

Rechner LA et al Proton linear energy transfer and variable relative biological effectiveness for adolescent patients with Hodgkin lymphoma.

BJR Open. 2023 Feb

3 pacientes. Estudio dosimétrico. El objetivo de este estudio fue investigar el impacto de la eficacia biológica relativa (RBE) y la elección de la disposición de los haces en pacientes adolescentes con linfoma de Hodgkin mediastínico.

Se encontró que aumentar el número de haces disminuyó la transferencia lineal de energía (LET) en los OAR, pero no se observó una reducción consistente en la dosis a los OAR. Algunas de las dosis cercanas al máximo en los OAR en este estudio fueron aproximadamente un 10-15% más altas en la dosis ponderada por RBE variable en comparación con la dosis fija ponderada por RBE de 1.1. Esto podría ser potencialmente clínicamente significativo, especialmente si las dosis cercanas al máximo en los OAR son de particular importancia para considerar la derivación a terapia de protones versus terapia de fotones (por ejemplo, dosis a la LAD o valores del corazón). Este estudio resalta la necesidad de un mayor desarrollo de herramientas para considerar las regiones de alta LET y su impacto en la dosis ponderada por RBE variable en la práctica clínica.

Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, Flampouri S, Elmongy HM, Cahlon O, Mendenhall NP, Maity A, McGee LA, Plastaras JP. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2017;28: 2179–84.

Desde junio de 2008 hasta agosto de 2015, 138 pacientes recibieron tratamiento con protones tras QT. La distribución por estadios: 73% estadio I/II y el 27% estadio III/IV. La mayoría nte tenían afectación mediastínica (96%) y enfermedad Bulky (57%). La SLP a 3 años fue del 92% para todos los pacientes. (96% para los adultos y del 87% para los pacientes pediátricos (P = 0.18).

Toxicidad más frecuente: Dermatitis: 97 p (G1 95; G2 8). Esofagitis: 72p (G1 46; G2: 25. Astenia 75p (G1:68; G2: 7). No toxicidad G3. Los resultados iniciales de la terapia de protones muestran una excelente supervivencia libre de recaídas con un perfil favorable de toxicidad aguda, incluyendo tasas muy bajas de neumonitis.

Tringale KR et al. Vital organ sparing with proton therapy for pediatric Hodgkin lymphoma: Toxicity and outcomes in 50 patients. Radiother Oncol. 2022

50 pacientes de edades comprendidas entre 11 y 21 años con linfoma de Hodgkin tratados con protones. Pacientes de alto riesgo según el protocolo COG AHOD1331: 28 pacientes (56%), riesgo intermedio: 19 pacientes (38%), bajo riesgo: 3 pacientes (6%). definidos como estadio IA/IIA. Recaída o refractarios: 2 pacientes (4%). 88,7% volumen mediastínico incluido. La dosis prescrita mediana fue de 21.6 Gy (RBE) (rango de 21 a 36). Toxicidad aguda: 39 pacientes (78%) algún tipo de toxicidad G1-2. No toxicidad G3. Mediana de seguimiento 5.3 años. La supervivencia libre de recaídas fue del 90% a los 5 años. Dosis media en el corazón: Mediana: 4.3 Gy (RBE) (0-19.1 Gy). La dosis media mediana en la mama ipsilateral fue de 0.4 Gy (RBE) (rango de 0 a 7.0 Gy) y la dosis en la mama contralateral fue de 0.3 Gy (RBE) (rango de 0 a 2.0 Gy)

Paciente con MHD mayor realizaron un plan comparando con fotones. Plan de protones: Dosis media en el corazón: 19.1 Gy (RBE). V5Gy del corazón: 91.8%. V20Gy de los pulmones bilaterales: 10.7%

Plan de fotones: Dosis media en el corazón: 17.4 Gy V5Gy del corazón: 94.5%. V20Gy de los pulmones bilaterales: 17.3%.

Como se ha referido previamente Debido a la variabilidad en los beneficios dosimétricos en cada caso específico, es fundamental realizar una evaluación individualizada. Se recomienda examinar detenidamente el potencial beneficio de la terapia de protones en cada paciente.

Tseng YD et al. Selection of Mediastinal Lymphoma Patients for Proton Therapy Within the Proton Collaborative Group Registry Concordance With the ILROG Guidelines. Am J Clin Oncol. 2021.

Entre noviembre de 2012 y abril de 2019, se incluyeron 56 pacientes.

El estudio se basa en el análisis de datos recopilados dentro del Registro del Grupo Colaborativo de Protones. El objetivo es evaluar en qué medida se cumplieron las directrices de ILROG en la selección de pacientes para recibir terapia de protones.

Comparación de dosis entre PT, radioterapia 3D y IMRT en pacientes con linfoma:

PT reduce la dosis en OARs, como corazón, tiroides, mama, pulmón y esófago

IMRT reduce la dosis al corazón y esófago, pero aumenta la dosis en tiroides y mama

Pacientes con mayor beneficio potencial de PT:

Pacientes jóvenes con mayor esperanza de vida

Desafíos en la administración de PT:

Incertidumbres en la configuración y cambios anatómicos

Necesidad de demostrar precisión y experiencia del centro.

Importancia del seguimiento a largo plazo

TABLE 3. Average of Lung And Heart Metrics by Lowest Extent of Mediastinal Disease

Mean Dose/ Volume Metric (SD)	Entire Cohort, N = 56	Upper Mediastinum, N = 2	Middle Mediastinum, N = 27	Low Mediastinum, N = 27	P*
Mean heart dose, Gy	7.5 (4.8)	0.9 (1.2)	4.5 (2.8)	11.0 (3.9)	< 0.0001
Mean lung dose, Gy	6.4 (2.7)	2.2 (0.7)	5.5 (2.2)	7.6 (2.7)	< 0.001
Lung V5, %	31.6 (11.8)	13.0 (7.1)	28.2 (10.2)	36.4 (11.2)	0.0016
Lung V20, %	13.1 (8.1)	3.0 (0)	10.9 (7.7)	16.2 (7.7)	0.0091

Bold values indicate statistically significant differences ($P < 0.05$).

*One-way analysis of variance statistical test.

Jorgensen AY, The effect on esophagus after different radiotherapy techniques for early stage Hodgkin's lymphoma. Acta Oncol. 2013 Oct ;52(7):1559-65.

Table II. Mean, maximum and minimum dose to the esophagus with 3DCRT, VMAT, PT and MF treatment plans without outliers and p-values for all comparisons and their pair-wise comparisons. Doses are reported as median values for the whole group.

	Dose to the esophagus (range), Gy		
	Mean dose	Maximum dose	Minimum dose
RT techniques			
3DCRT	16.4 (0.71–25.7)	31.4 (5.25–33.6)	0.35 (0–3.85)
VMAT	16.4 (4.54–25.4)	31.8 (14.5–33.8)	0.40 (0–5.75)
PT	14.7 (0.08–24.9)	31.7 (3.95–33.1)	10 ⁻⁹ (10 ⁻⁹)
MF	34.2 (27.3–35.9)	39.6 (37.2–42.5)	29.1 (4.00–32.3)
All comparisons	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
Pair-wise comparisons ¹			
3DCRT vs. VMAT	p = 1.000	p = 0.266	p = 0.020
3DCRT vs. PT	p = 0.001	p = 1.000	p < 0.001
VMAT vs. PT	p < 0.001	p = 0.463	p < 0.001
3DCRT vs. MF	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
VMAT vs. MF	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
PT vs. MF	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001

MF, mantle field; PT, proton therapy; 3DCRT, three-dimensional conformal radiotherapy; VMAT, volumetric modulated arc therapy.

¹Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

Reducción de <2Gy en Dosis media en esófago.

Abbassi LM Protontherapy versus best photon for mediastinal Hodgkin lymphoma Dosimetry comparison and treatment using ILROG guidelines. Cancer Radiother. 2019 Dec;23(8):922-925.: 1 paciente

NO LEÍDOS:

Wray J, Proton therapy for pediatric Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2016. University of Florida

Iorio GC. The impact of modern radiotherapy on radiation-induced late sequelae: Focus on early-stage mediastinal classical Hodgkin Lymphoma. A critical review by the Young

Group of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). Crit Rev Oncol Hematol. 2021 May;161:103326.

Tseng YD et al. Selection of Mediastinal Lymphoma Patients for Proton Therapy Within the Proton Collaborative Group Registry Concordance With the ILROG Guidelines. Am J Clin Oncol. 2021 Jun

Predicted cardiac and second cancer risks for patients undergoing VMAT for mediastinal Hodgkin lymphoma. Houlihan OA, Ntentas G, Cutter DJ, Daly P, Gillham C, McArdle O, Duane FK. Clin Transl Oncol. 2023 May;25(5):1368-1377. doi: 10.1007/s12094-022-03034-z. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36585562

Horn S, Fournier-Bidoz N, Pernin V, et al. Comparison of passive- beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy. Cancer Radiother 2016;20:98-103.

CONCLUSIONES: No existe suficiente evidencia sólida debido a la limitada cantidad de pacientes incluidos en los estudios disponibles, así como a un seguimiento corto, que compare la IMRT con DIBH frente a la radioterapia con protones (PIMRT), para poder recomendar de manera rutinaria el uso de la radioterapia con protones en pacientes con linfomas. En nuestra práctica clínica habitual, debemos esforzarnos por ofrecer la mejor planificación posible para nuestros pacientes, utilizando los recursos disponibles. a nuestro alcance.

Se puede considerar la terapia de protones en pacientes seleccionados cuando pueda reducir significativamente la dosis en estructuras críticas y no sea posible cumplir las recomendaciones dosimétricas en OR.

Es importante incluir a estos pacientes en estudios clínicos prospectivos o registros que recopilen información sobre resultados y dosimetría, y desarrollar enfoques basados en modelos para identificar a aquellos que puedan obtener el mayor beneficio de la terapia de protones.

BIBLIOGRAF

1. Dabaja BS et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood*. 2018
2. Tseng YD et al. Evidence based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group PTCOG Lymphoma Subcommittee. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017.

3. Tseng YD et al. Selection of Mediastinal Lymphoma Patients for Proton Therapy Within the Proton Collaborative Group Registry Concordance With the ILROG Guidelines. *Am J Clin Oncol*. 2021
4. Hall MD et al. Radiation Therapy Across Pediatric Hodgkin Lymphoma Research Group Protocols *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022
5. Jørgensen AY, The effect on esophagus after different radiotherapy techniques for early stage Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*. 2013 Oct ;52(7):1559-65.
6. Baron et al. Proton Radiation Therapy After Chemotherapy in the Management of Aggressive Mediastinal Non-Hodgkin Lymphomas: A Particle Therapy Cooperative Group Lymphoma Subcommittee Collaboration. *Adv Radiat Oncol*. 2022 Oct.
7. Bates JE, Comparative Effectiveness of Proton Therapy versus Photon Radiotherapy in Adolescents and Young Adults for Classical Hodgkin Lymphoma. *Int J Part Ther*. 2021.
8. Rechner LA et al Proton linear energy transfer and variable relative biological effectiveness for adolescent patients with Hodgkin lymphoma. *BJR Open*. 2023 Feb.
9. Hoppe BS et al Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28: 2179–84
10. Tringale KR et al. Vital organ sparing with proton therapy for pediatric Hodgkin lymphoma: Toxicity and outcomes in 50 patients. *Radiother Oncol*. 2022
- 11.
- 12.
- 13.
- 14.