

# **REVISIÓN DE LAS INDICACIONES DE LA PROTONTERAPIA EN LINFOMAS MEDIASTÍNICOS**

**Grupo de Enfermedades Oncohematológicas SEOR.**

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas en general y los linfomas Hodgkin (LH) en particular, sobre todo en estadios precoces, son neoplasias con un pronóstico mejor que la mayoría de los tumores sólidos y por tanto, con unas tasas de supervivencia a largo plazo elevadas (entre el 84 y el 94,5% para el HL). Sus tasas de curación asociadas a la edad de aparición (generalmente adultos jóvenes) hacen que los esfuerzos en los últimos años hayan ido enfocados a disminuir el riesgo de efectos secundarios a largo plazo, sobre todo la aparición de segundos tumores y toxicidad cardíaca, sin disminuir el control de la enfermedad. Para ello, y puesto que la radioterapia (RT) es un arma terapéutica fundamental en el tratamiento de los linfomas, se ha ido disminuyendo las dosis de radiación y los volúmenes de tratamiento. En las últimas décadas, la evolución tecnológica de la RT con técnicas como la intensidad modulada (IMRT) y los tratamientos con control del movimiento respiratorio como el tratamiento en inspiración mantenida (DIBH deep inspiration breath hold) han conseguido disminuir las dosis a los órganos de riesgo (OR) con una previsible disminución de la toxicidad a largo plazo. No obstante, las dosis bajas de radiación que se administran con estas técnicas pueden conllevar aún un posible aumento en el riesgo de segundas neoplasias.

En un esfuerzo por disminuir aún más las dosis de radiación a los tejidos sanos, se ha utilizado la terapia con protones (PT) en pacientes jóvenes con linfomas, sobre todo en casos de linfomas de localización mediastínica, debido a la especial importancia, en cuanto a toxicidad tardía, de los OR en dicha localización (corazón, pulmones, mamas). Sin embargo, la baja incidencia de estas neoplasias, la latencia de la aparición de los efectos secundarios (entre 5 y 30 años para toxicidad cardíaca y segundos tumores) y, por tanto, la necesidad de un seguimiento a muy largo plazo, unido a la baja accesibilidad que hasta ahora se ha tenido a la PT, hace que no se disponga de muchos datos en este subgrupo de pacientes.

A continuación se hará una revisión de los estudios más relevantes disponibles en la utilización de la PT en pacientes con linfomas de localización mediastínica, para la elaboración de un documento consenso sobre recomendaciones del uso de PT en estos pacientes.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PT EN LINFOMAS DE LOCALIZACION MEDIASTINICA

En la guía para PT en linfomas mediastínicos en el adulto del ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) <sup>1</sup> se propone un subgrupo de pacientes que se beneficiarían más de la PT: aquellos con enfermedad 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, en mujeres jóvenes para reducir la dosis a la mama y con ello el riesgo de desarrollar un cáncer de mama secundario y los que tienen un historial extenso de tratamientos previos que presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con la radiación en médula ósea, corazón y pulmones. Además recomiendan que el médico responsable del tratamiento con PT debe 1. demostrar beneficio de protonterapia vs. radioterapia con fotones planificada de forma óptima (IMRT / DIBH), 2. documentar necesidad médica de protonterapia (consideración de problemas a largo plazo y riesgos de efectos tardíos) 3. comprender complejidades de la planificación de protones en linfomas (gestión de incertidumbres, tecnología en evolución).4. utilizar técnica (DIBH) cuando esta disminuya la dosis en órganos en riesgo conociendo la mayor complejidad que supone con protones vs fotones Concluyen que en algunos casos de enfermedad mediastínica la ventaja de la PT puede ser mayor que en otros por lo que, dada la limitada disponibilidad de la PT, hay que hacer una correcta selección de pacientes y tratar a aquellos que más se benefician. Además es importante saber que cada centro de PT utiliza unas técnicas y no hay un tratamiento estandarizado para estos pacientes en los distintos centros.

El subcomité de linfomas del PTCOG ( Particle therapy cooperative group) publicó en 2017 una revisión de la evidencia que había para tratamiento de linfomas con PT <sup>2</sup> Primero hacen una revisión de la justificación del uso de PT en linfomas basado en una revisión de la toxicidad tardía asociada a la radioterapia, en la que se habla del riesgo de segundos tumores radio inducidos (mama, pulmón, digestivo...) concluyendo que dado que los segundos tumores están asociados con la dosis integral recibida y habiéndose demostrado que el riesgo aumenta de forma lineal con la dosis recibida, cualquier reducción de la dosis integral sobre tejidos sanos tendría el potencial de disminuir el riesgo de segundos tumores. Lo mismo ocurre con la enfermedad cardiovascular, el ACVA, la alteración en la función pulmonar y las endocrinopatías secundarias. Después analizan 14 estudios en los que se ha realizado una comparativa dosimétrica del mismo volumen tratado con PT vs fotones. La mayoría de ellos utilizan técnicas avanzadas en el tratamiento con fotones (IMRT/VMAT e incluso Tomoterapia), aunque solo uno de ellos incluye DIBH. Los autores comentan que quizás en algunos estudios los planes de protones no eran óptimos, de que se podrían mejorar los datos con PBS (pencil beam scanning) frente a PSPT (passive scattering proton therapy), o con diferentes campos. También explican que solo en un estudio se ha utilizado breath hold que mejoraría los datos de fotones, sobre todo en mediastino superior, aunque no mejoraría en otras localizaciones. Concluyen que 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.

En 2021 la Dra. Tseng publicó un estudio <sup>3</sup> en el que se analizaron 56 pacientes (de los 115 registrados), cuyo objetivo era evaluar en qué medida se cumplieron las directrices de ILROG en cuanto a la selección de pacientes con Linfoma mediastínico para recibir terapia de protones. El estudio se basa en el análisis de datos recopilados dentro del Registro del Grupo Colaborativo de Protones. Concluyen que la mayoría de los pacientes con linfoma mediastínico que se tratan con PT cumplen al menos un criterio de los indicados por el ILROG, siendo estos en su mayoría pacientes jóvenes y con enfermedad en mediastino inferior (enfermedad > 3 cm por debajo de la carina), que serían los que más se benefician sobre todo en cuando a dosis en corazón.

El estudio de Hoppe, <sup>4</sup> analiza 138 pacientes con LH tratados con PT de consolidación tras QT 73% estadio I/II y el 27% estadio III/IV. La mayoría 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. Los autores destacan la importancia de tener registros y compartir datos para hacer estudios entre varios centros y así poder analizar un mayor número de pacientes y tener un control a largo plazo que pueda confirmar la potencial disminución de toxicidad a largo plazo. También indican que el uso de PT en pacientes con LH se centra sobre todo en aquellos pacientes con riesgo elevado de desarrollar toxicidades a largo plazo: pacientes jóvenes, mujeres, y con enfermedad mediastínica.

También Hoppe había publicado años antes los datos de un estudio prospectivo fase II <sup>5</sup> en el que se analizaron 15 pacientes con LH tratados tras QT con INRT (involved node RT) en los que se obtenían ventajas dosimétricas con respecto a los planes con fotones (3D/IMRT), mostrando que el tratamiento con PT reportaba resultados similares en cuanto a control (aunque el seguimiento en el momento de la publicación era muy corto con mediana de 37 meses), que la reducción de dosis a los OR era variable en cada paciente pero que se lograba una reducción media de dosis integral de un 50-60%, con lo que puede conllevar con respecto al riesgo de desarrollo de tumores radio inducidos y por tanto concluyendo que la PT es una opción de tratamiento para estos pacientes.

En cuanto a los LNH agresivos de localización mediastínica destaca el estudio observacional retrospectivo de la universidad de Florida y de Pensilvania <sup>6</sup> con 29 pacientes tratados con PT. 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%. En cuanto al análisis de toxicidades fue grado 1 en 18 pacientes, sobre todo radiodermatitis, grado 2 en 7 pacientes (principalmente esofagitis). Ninguna toxicidad grado 3. No hubo neumonitis grado 2, pero llama la atención la dosis media cardíaca (MHD) de 9,9Gy por encima de la recomendada de 5Gy, que los autores atribuyen a que un 53% de los pacientes incluidos tenían afectación mediastínica inferior.

Un estudio realizado por la Universidad de Florida y Johns Hopkins School of Medicine <sup>7</sup> analiza retrospectivamente 91 casos de pacientes con LH entre 15 y 40 años con estadios iniciales en los que se utilizó RT como parte del tratamiento inicial, aproximadamente un 50% se trataron con protones. La tasa de supervivencia global a los 2 años fue del 98%, y la tasa de SLP a los 2 años fue del 89% y no hubo diferencia en la SLP a los 2 años entre los pacientes que recibieron radioterapia con protones vs fotones (94% vs 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  $\geq 30$  Gy (81% versus 65%, P 0.001). Los autores concluyen que, aunque sea un análisis retrospectivo y haya variabilidad en la práctica clínica en las distintas instituciones, es recomendable el uso de PT en aquellos adultos jóvenes en los que se objetiven claros beneficios dosimétricos y sea posible acceder a dicho tratamiento.

El Childhood, Adolescent, and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYAH) Group (grupo creado en 2011 con el propósito de fomentar la colaboración entre investigadores de LH pediátrico que participan activamente en ensayos clínicos de grupos cooperativos para unificar criterios), publicó en 2022 un artículo <sup>8</sup>, cuyo objetivo es revisar y detallar los aspectos críticos de la administración de radioterapia que hay que tener en cuenta en cuanto a áreas a radiar, delimitación de volúmenes, imágenes para simulación, posición de tratamiento, técnicas de tratamiento, control de movimiento, patrón de las recaídas, dosis y toxicidad. En lo que se refiere al uso de protones para el tratamiento de estos pacientes concluyen que, a pesar de que aún no hay seguimiento suficiente, y por tanto no se ha podido demostrar una reducción significativa en toxicidades tardías con PT o IMRT vs 2D y 3D RT, la PT reduce la dosis en OR (corazón, tiroides, mamas, pulmones y esófago) en comparación con CRT e IMRT, por lo que en pacientes jóvenes con LH en los que se obtenga una reducción significativa de la dosis a OR se espera que se obtenga el mayor beneficio de PT. Los pacientes con enfermedad en mediastino inferior pueden ser un subgrupo con un potencial beneficio mayor de la PT por la reducción de dosis a corazón. Indican que los oncólogos radioterápicos especializados en el tratamiento del linfoma deben utilizar todas las estrategias disponibles para reducir la morbilidad y mortalidad a largo plazo, reduciendo el volumen de irradiación, minimizando la radiación en tejidos de alto riesgo y utilizando técnicas avanzadas de RT. Además insisten en la importancia de implementar estrategias para recopilar prospectivamente resultados, dosimetrías y efectos tardíos, con el objetivo de cuantificar el impacto de la RT moderna en la morbilidad y supervivencia del LH, a ser posible dentro de grupos cooperativos y en ensayos clínicos.

El estudio de Tringale <sup>9</sup> evalúa de forma retrospectiva 50 pacientes entre 11 y 21 años con LH tratados con PT en un mismo centro, 56% considerados de alto riesgo (estadio

IIB bulky, IIIB y IV A y B), 38% riesgos intermedio, 6% bajo riesgo (IA/IIA) y 4% refractarios o en recaída. En su mayoría (88%) tenían enfermedad bulky. La mediana de la dosis de prescripción fue de 21.6Gy (RBE). 78% tuvieron algún tipo de toxicidad G1-2, no hubo toxicidad  $\geq$  G3. La mediana de seguimiento fue de 5.3 años con una supervivencia libre de recaída del 90% a 5 años. La mediana de la dosis media al corazón (MHD) fue de 4.3Gy (RBE) rango 0-19.1 Gy La mediana de la dosis media en la mama ipsilateral fue de 0.4 Gy (RBE) rango 0-7.0 Gy y en la mama contralateral fue de 0.3 Gy (RBE) rango de 0 - 2.0 Gy. Los autores concluyen que se consigue una disminución de las dosis de corazón, pulmones y mamas con PT lo que potencialmente llevaría a una disminución en el riesgo de toxicidad cardiaca, pulmonar y segundos tumores a largo plazo, pero se requiere mayor seguimiento.

El estudio de Everett <sup>10</sup> analiza de manera retrospectiva 21 pacientes con LH seleccionados por tener enfermedad en mediastino inferior (por debajo de la salida del tronco principal de arteria coronaria izqda.). Se delimitaron los volúmenes utilizando TC4D y TC en DIBH. Se realizaron 4 dosimetrías para cada paciente respiración libre (FB) IMRT, inspiración mantenida (DIBH) IMRT, FB PT y DIBH PT. La dosis de prescripción fue 30Gy. 12 pacientes (57%) tenían afectación de ganglios cardiorfrénicos o extensión de masas bulky en el receso cardiorfrénico. En cuanto al corazón ambas técnicas con PT comparadas con IMRT DIBH conllevan una menor dosis media al corazón (reducción de 4.4 Gy  $p < .001$ ) En dosis media sobre glándula mamaria FB PT vs FB IMRT (3.2 vs 5.3Gy) y DIBH PT vs DIBH IMRT (3.5 vs 5.1Gy) pero sin alcanzar significación estadística. Para pulmón, esófago, tiroides y resto del cuerpo (restando el CTV) sí se alcanzaron diferencias significativas a favor de las técnicas con PT. Los autores concluyen que en pacientes con enfermedad en mediastino inferior la PT podría suponer un beneficio frente a IMRT, por lo que debería considerarse en estos casos.

Un estudio de características similares con comparativas entre diferentes técnicas (FB/DIBH IMRT y FB/DIBH PT) es el de la Dra. Rechner <sup>11</sup>, pero en este se reportan los resultados en función de la "pérdida de años de vida" (LYL life years lost) que sería la reducción en la esperanza de vida atribuible a los efectos secundarios de la RT, teniendo en cuenta la edad de exposición, el sexo, y el pronóstico de los potenciales efectos secundarios siendo los endpoints el fallo cardiaco, infartos de miocardio, enfermedad valvular, cáncer de pulmón y cáncer de mama. Se analizan las dosimetrías de 22 pacientes con LH con enfermedad mediastínica con las 4 técnicas. Como resultados globales el riesgo de cáncer de mama se disminuye significativamente utilizando PT FB frente a IMRT DIBH, sin embargo en cáncer de pulmón y enfermedad cardiaca no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con PT FB o DIBH frente a IMRT DIBH. Frente a IMRT FB, añadir DIBH o PT reduce significativamente LYL pero si se compara PT FB con IMRT DIBH o PT DIBH frente a PT FB no se alcanzaron diferencias significativas. Con esto los autores concluyen que para seleccionar la técnica más adecuada para cada paciente se deben hacer comparativas dosimétricas individualizadas para cada caso.

En cuanto a ventajas e inconvenientes dosimétricos de los protones en el tratamiento de los linfomas también la Dra. Rechner ha publicado recientemente un estudio <sup>12</sup> para analizar la importancia que tiene el aumento de LET (transferencia lineal de energía) y

RBE (eficacia biológica relativa) al final del rango del pico de Bragg, cuando éste está situado cerca o incluso dentro del corazón en paciente con LH mediastínico. Analizan el impacto de la RBE y la selección de los haces en estos pacientes realizando un análisis dosimétrico en 3 pacientes con LH mediastínico. Concluyen que mientras que se observa una disminución de LET a medida que se aumenta el número de angulaciones de haces, no se observó una reducción en RBE, por lo que si no es factible el cálculo de la dosis ponderada RBE recomiendan tener cuidado cuando la  $D_{2\%}$  (near maximum dose) está muy próxima a un constraint de un OR, ya que algunas de las  $D_{2\%}$  en los OAR en este estudio fueron aproximadamente un 10-15% (2-3 Gy dado que la dosis de prescripción fue 19.8Gy) más altas en la dosis ponderada por RBE variable en comparación con la dosis fija ponderada por RBE de 1.1. No recomiendan ninguna distribución de haces en concreto.

Un estudio publicado recientemente por Ntentas <sup>13</sup> analiza 80 pacientes con LH supradiagmático tratados con PT (pencil beam scanning PT+ DIBH). Los compara con planes realizados con fotones, con el objeto de seleccionar aquellos que más se beneficiarían de la PT en términos de riesgo de mortalidad absoluta a 30 años ( $AMR_{30}$ ) por enfermedad cardiovascular (CVD) o segundas neoplasias teniendo en cuenta además otros factores del paciente (QT recibida, antecedentes, tabaco...). En cuanto a la CVD, un 82% de los pacientes tenían enfermedad por debajo de la salida del tronco principal de la coronaria izqda., y tal como se indica en los criterios del ILROG, estos se benefician más de la PT, pero además, se observaba una mayor reducción en  $AMR_{30}$  en aquellos pacientes con un solapamiento longitudinal del CTV con el corazón  $\geq 40\%$  (reducción del 0.8%). Otro subgrupo de pacientes según el ILROG son los que requieren RT axilar con disminución de dosis a pulmón y mama. En este estudio se objetivan ventajas en  $AMR_{30}$  en todos los pacientes para cáncer de pulmón con mayor beneficio si hay afectación axilar y algo menos de beneficio en  $AMR_{30}$  para la mama, pero concluyendo que en mujeres  $\leq 24$  años dado que tienen un riesgo relativo mayor por cada Gy que reciben, sigue estando justificado el hacer tratamiento con PT. Destaca en este estudio que el mayor beneficio se observa en cuanto a ca. pulmón frente a ca. mama y ca. esófago. Los autores destacan también la reducción de dosis total a tejidos sanos, a medula espinal y dosis volumétricas a pulmón ( $V_5$  y  $V_{20}$ ) considerándolo una ventaja en los casos de recaídas cuando el paciente ha recibido previamente RT. Debido a la influencia del tabaco en el desarrollo de ca. pulmón ( $AMR_{30}$  10 veces más que en no fumadores) la PT proporciona en pacientes fumadores un mayor beneficio. Los autores concluyen que hay un subgrupo de pacientes con LH mediastínico que se beneficiarían más de PT (enfermedad en mediastino inferior con solapamiento CTV/corazón  $\geq 40\%$  y aquellos con enfermedad axilar) pero que una comparativa dosimétrica no es suficiente para decidir qué pacientes se deben derivar a tratamiento con PT, y hay que analizar todos los factores que puedan influir en el riesgo de mortalidad a largo plazo (edad, sexo, consumo de tabaco, QT previa...).

También el mismo autor ha publicado un estudio de predicción de toxicidad CV y segundas neoplasias con datos  $AMR_{30}$  en 44 pacientes con LH mediastínico tratados con VMAT <sup>14</sup>. En la discusión proponen la posible mejora con PT y analizan el subgrupo de pacientes dentro los tratados que, según las indicaciones del ILROG y según el estudio previo de Ntentas, se habrían beneficiado de un tratamiento con PT: 18/44 (41%) tenían un CTV que se superponía al corazón  $\geq 40\%$ , 31/44 (70%) tenían enfermedad por debajo

de la salida del tronco de la coronaria izqda. Concluyen que a pesar de la utilización de técnicas actuales de RT el exceso de riesgo en estos pacientes de CVD y segundos tumores sigue siendo alto y hay que continuar adoptando medidas que disminuyan la toxicidad a largo plazo con reducción de márgenes, técnicas de DIBH y PT.

Hay otros estudios que comparan la dosis recibida por algún órgano en concreto con PT frente a distintas técnicas de fotones, como el estudio de Hoppe de 2012 <sup>15</sup> en el que se evalúa la dosis recibida en el corazón ( delimitando todas las cavidades cardiacas, válvulas y arterias coronarias) demostrando una reducción en la dosis al corazón y subestructuras cardiacas con PT frente a 3DRT o IMRT, siendo las diferencias más marcadas con 3DRT y mantenidas a lo largo de todo el (histograma dosis/volumen) HDV, mientras que al comparar con IMRT esas diferencias son más marcadas en la zona de dosis media y baja. Observan mayores diferencias en pacientes con enfermedad en mediastino inferior que en mediastino superior. No se tiene en cuenta el movimiento respiratorio ni las variaciones en las cavidades cardiacas que podrían modificar la dosis real. Los autores concluyen que se precisa seguimiento a más largo plazo que confirme que esa disminución de dosis se traduce en una disminución de efectos secundarios.

El estudio de Jorgensen <sup>16</sup> analiza el efectos sobre el esófago (esofagitis, estenosis y cáncer de esófago) de distintas técnicas con INRT involved node (3DRT, VMAT y PT) frente a campo extenso Mantle (MF) en 46 pacientes con LH .Todas las técnicas de INRT son superiores a MF. Aunque en los datos expuestos en el estudio las cifras del porcentaje de riesgo estimado para los tres tipos de daño esofágico son más bajas con PT, los autores concluyen que los riesgos son tan bajos, que para escoger la técnica optima de tratamiento habría que valorar otros OR y tomar decisiones de manera individualizada en cada paciente.

El subcomité de Linfomas del PTCOG ha publicado también una revisión de PT con DIBH en linfomas mediastínicos <sup>17</sup> en el que se revisan 8 estudios que comparan entre PT FB /PT DIBH /IMRT FB/IMRT DIBH centrándose en las dosis a corazón, pulmón, mama, tiroides y dosis integral. Se concluye que IMRT DIBH o PT (con o sin DIBH) consiguen disminuir la dosis a corazón. PT (con o sin DIBH) consigue las dosis más bajas para mama, pulmón y dosis integral. Si se comparan PT DIBH vs IMRT DIBH prácticamente todos los estudios consiguen disminuir la dosis en corazón, pulmón, mama, esófago y dosis integral a favor de los PT. Mayor beneficio de DIBH en pacientes con enfermedad en mediastino superior. Pacientes con recaídas o enfermedad refractaria previamente politratados podrían beneficiarse de PT DIBH por la reducción de la dosis a pulmón. No obstante los autores hablan de la poca disponibilidad de PT DIBH y la complejidad de dicho tratamiento, y añaden recomendaciones para la correcta planificación y administración del mismo.

Cabe destacar que en la última actualización del documento de ASTRO para la cobertura de los tratamientos con PT de 2022 <sup>18</sup> ya incluye en el Grupo 1 a pacientes con linfomas. Por un lado habla de neoplasias hematológicas en niños y menores de 21 años tratados con intención curativa, y, ocasionalmente, con intención paliativa y en adolescentes y adultos jóvenes (de 22 a 39 años) tratados con intención curativa si se cumplen al menos uno de los tres criterios principales que son: 1. que el volumen a tratar esté cerca de una o más estructuras críticas y se necesite un gradiente de dosis muy marcado para evitar



el exceso de dosis a esos órganos que podría suponer un elevado riesgo de toxicidad. 2. que un tratamiento con PT disminuiría la probabilidad de toxicidad clínicamente significativa en tejidos sanos disminuyendo la dosis integral y/o los constraints dosis/volumen de un órgano asociados con toxicidad. 3. que la misma zona o las inmediatamente adyacentes hayan sido previamente irradiadas y la distribución de dosis debe hacerse para evitar exceder la dosis de tolerancia acumulada de los tejidos cercanos. Y por otro lado, en el subgrupo de tumores torácicos, están también incluidos los linfomas mediastínicos.

Para terminar, el Prof. Hoppe en el congreso PTCOG 61 celebrado en Madrid en 2023 habló de la selección de pacientes con Linfomas de localización mediastínica para tratamiento con PT, insistiendo en que el mayor beneficio sería para aquellos con volúmenes que van más allá del 7º espacio torácico, mujeres con afectación axilar y masas mediastínicas que se extienden por debajo del tronco principal izqdo. de la descendente anterior (left main stem CAD). Añadió que todos los pacientes se beneficiarían según el principio ALARA pero en distinta medida con mayor beneficio cuanto menor edad, mayor beneficio por localizaciones en pacientes con enfermedad en mediastino inferior y axila, seguido del abdomen y de cabeza y cuello, mayor beneficio cuando el corazón es el OR a proteger (seguido de mama, pulmón y tiroides), mayor beneficio en pacientes politratados previamente. Y sobre todo de la importancia de incluir a los pacientes a ser posible en ensayos clínicos y si no es posible al menos en registros.

## CONCLUSIONES

No existe suficiente evidencia sólida debido a la limitada cantidad de pacientes incluidos en los estudios disponibles y el seguimiento corto, que permita sentar una indicación estricta de PT en linfomas mediastínicos

Se necesitan más estudios comparativos con las técnicas avanzadas de fotones, como la IMRT con DIBH, y un mayor seguimiento que valide los datos de los estudios dosimétricos de los que se dispone en el momento actual.

Es importante identificar un subgrupo de pacientes que se beneficiarían más de la PT (mediastino inferior, tumores con más volumen de solapamiento cardíaco...) pero principalmente la selección de pacientes debe hacerse de forma individualizada porque, según muchos de los estudios revisados, solo una comparativa dosimétrica no siempre es suficiente y hay que tener en cuenta muchos otros factores del paciente.

En nuestra práctica clínica habitual, debemos esforzarnos por ofrecer la mejor planificación posible para nuestros pacientes, minimizando la dosis a los OR con el objetivo de disminuir la toxicidad a largo plazo en este subgrupo de pacientes por su edad y potencial curabilidad de la enfermedad, utilizando los recursos disponibles a nuestro alcance.

Se puede considerar la PT en pacientes seleccionados cuando pueda reducir significativamente la dosis en estructuras críticas o no sea posible cumplir las recomendaciones dosimétricas en OR.

La futura puesta en marcha de varios centros de PT en nuestro país hará más accesible esta técnica de tratamiento para aquellos pacientes que claramente se beneficien de la misma.

Es fundamental incluir a estos pacientes en estudios clínicos prospectivos o al menos en registros multicéntricos que recopilen información sobre dosimetría, resultados y toxicidades y desarrollar enfoques basados en modelos para identificar a aquellos que puedan obtener el mayor beneficio de la PT.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, Newhauser W, Rosolova K, Flampouri S, Mohan R, Mikhaeel NG, Kirova Y, Specht L, Yahalom J. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood*. 2018 Oct 18;132(16):1635-1646.
2. Tseng YD, Cutter DJ, Plastaras JP, Parikh RR, Cahlon O, Chuong MD, Dedekova K, Khan MK, Lin SY, McGee LA, Shen EY, Terezakis SA, Badiyan SN, Kirova YM, Hoppe RT, Mendenhall NP, Pankuch M, Flampouri S, Ricardi U, Hoppe BS. 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. Nov 15;99(4):825-842.
3. Tseng YD, Pankuch M, Mohindra P, McGee L, Rossi C, Flampouri S, Hajj C, Molitoris JK, Chang JH, Tsai H, Stevens C, Rosen L, Vargas C, Hartsell W. 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 1;44(6):269-274.
4. 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
5. Hoppe BS, Flampouri S, Zaiden R, Slayton W, Sandler E, Ozdemir S, Dang NH, Lynch JW, Li Z, Morris CG, Mendenhall NP. Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):1053-1059.
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 3;8(1):101090.
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. Jul 8;8(3):21-27.
8. Hall MD et al. Radiation Therapy Across Pediatric Hodgkin Lymphoma Research Group Protocols *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Feb 1;112(2):317-334.
9. Tringale KR et al. Vital organ sparing with proton therapy for pediatric Hodgkin lymphoma: Toxicity and outcomes in 50 patients. *Radiother Oncol*. 2022 Mar;168:46-52.
10. Everett AS, Hoppe BS, Louis D, McDonald AM, Morris CG, Mendenhall NP, Li Z, Flampouri S. Comparison of Techniques for Involved-Site Radiation Therapy in Patients With Lower Mediastinal Lymphoma. *Pract Radiat Oncol*. 2019 Nov;9(6):426-43
11. Rechner LA, Maraldo MV, Vogelius IR, Zhu XR, Dabaja BS, Brodin NP, Petersen PM, Specht L, Aznar MC. Life years lost attributable to late effects after radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma: The impact of proton therapy and/or deep inspiration breath hold. *Radiother Oncol*. 2017 Oct;125(1):41-47.

12. Rechner LA, Maraldo MV, Smith EA, Lundgaard AY, Hjalgrim LL, MacKay RI, Aitkenhead AH, Aznar MC. Proton linear energy transfer and variable relative biological effectiveness for adolescent patients with Hodgkin lymphoma. *BJR Open*. 2023 Feb 15;5(1):20230012.
13. Ntentas G, Dedeckova K, Andrlik M, Aznar MC, Shakir R, Ramroth J, Begum R, Kubeš J, Darby SC, Mikhaeel NG, Cutter DJ. Proton Therapy in Supradiaphragmatic Lymphoma: Predicting Treatment-Related Mortality to Help Optimize Patient Selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Mar 15;112(4):913-925. (comparativa dosimetrica 80 p)
14. Houlihan OA, Ntentas G, Cutter DJ, Daly P, Gillham C, McArdle O, Duane FK. Predicted cardiac and second cancer risks for patients undergoing VMAT for mediastinal Hodgkin lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2023 May;25(5):1368-1377. doi: 10.1007/s12094-022-03034-z. Epub 2022 Dec 31.
15. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Latif N, Dang NH, Lynch J, Joyce M, Sandler E, Li Z, Mendenhall NP. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Oct 1;84(2):449-55.
16. Jørgensen AY, Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, Vogelius IR, Rosenschöld PM, Petersen PM, Specht L. The effect on esophagus after different radiotherapy techniques for early stage Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*. 2013 Oct ;52(7):1559-65.
17. Patel CG, Peterson J, Aznar M, Tseng YD, Lester S, Pafundi D, Flampouri S, Mohindra P, Parikh RR, Mailhot Vega R, Konig L, Plastaras JP, Bates JE, Loap P, Kirova YM, Orlandi E, Lütgendorf-Caucig C, Ntentas G, Hoppe B. Systematic review for deep inspiration breath hold in proton therapy for mediastinal lymphoma: A PTCOG Lymphoma Subcommittee report and recommendations. *Radiother Oncol*. 2022 Dec;177:21-32.

