

¿Cuál es el rol actual de la radioterapia en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B?



ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 72-76
Mayo - Agosto 2026

Which is the role of radiotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma?

Zerga M¹ .

¹ Servicio de Hematología. Hospital Alemán. CABA
Subcomisión de Linfomas. Sociedad Argentina de Hematología.

melizerga@hotmail.com

Fecha recepción: 8/4/2026

Fecha aprobación: 21/7/2026

Palabras claves: radioterapia,
linfoma difuso de células grandes.

Keywords: radiotherapy,
diffuse large B cell lymphoma.

Resumen

El rol de la radioterapia en el tratamiento de las patologías linfoproliferativas se ha ido modificando a lo largo del tiempo, especialmente con el advenimiento de esquemas efectivos de inmunoterapia y, más recientemente, con la evaluación de la respuesta mediante imágenes metabólicas, como la tomografía de emisión de positrones. En el caso del linfoma difuso B de células grandes, se revisa la evidencia sobre la utilidad de la radioterapia en los estadios localizados, en los estadios avanzados con masas voluminosas, en algunos linfomas primarios extranodales, como el linfoma primario testicular y el linfoma primario de mediastino, así como la utilidad de la radioterapia en los pacientes recaídos/refractarios ya sea como puente a la terapia CarT, o como consolidación post trasplante autólogo. Por último, el rol de la radioterapia con criterio paliativo.

Abstract

The role of radiotherapy in the treatment of lymphoproliferative disorders has evolved over time, particularly with the advent of effective immunotherapy regimens and, more recently, with the assessment of response using metabolic imaging techniques, such as positron emission tomography (PET). In the case of diffuse large B-cell lymphoma, this review examines the evidence regarding the usefulness of radiotherapy in localized stages, advanced stages with large masses, and some primary extranodal lymphomas, such as primary testicular and primary mediastinal lymphomas. It also considers the usefulness of radiotherapy in relapsed/refractory patients, either as a bridge to CAR-T therapy or for consolidation after autologous transplantation. Finally, the role of radiotherapy for palliative purposes.

Introducción

Desde los primeros trabajos de Henry Kaplan que demostraron que, mediante los equipos de megavoltaje y usando campos extendidos, se podían curar muchos pacientes con estadios iniciales de linfoma Hodgkin⁽¹⁾, el rol de la radioterapia (RT) en el tratamiento de las patologías linfoproliferativas se ha ido modificando a lo largo del tiempo, especialmente con el advenimiento de esquemas efectivos de inmuoquimioterapia (IQT) y, más recientemente, con la evaluación de la respuesta mediante imágenes metabólicas, como la tomografía de emisión de positrones (PET/Tc).

En el presente trabajo se intentará revisar el rol actual de la RT en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH) agresivos.

Tratamiento de linfoma difuso de células grandes B.

El linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) constituye el subtipo más frecuente de linfomas no Hodgkin (LNH), representando el 30 a 40% de los mismos⁽²⁾. Se trata de una entidad heterogénea desde el punto de vista de su presentación clínica y biológica⁽³⁻⁵⁾.

Durante las últimas décadas, varias estrategias han mejorado la evolución de los pacientes con dicho diagnóstico. En primer lugar, el tratamiento de IQT de primera línea, que sumó el rituximab (R) a los esquemas de quimioterapia (QT) convencionales, mejorando significativamente los resultados con esquemas como R-CHOP, R-DA EPOCH o, más recientemente, el polatuzumab-R-CHP, logrando curar a más de la mitad de los pacientes⁽⁶⁻⁹⁾.

Por otra parte, el PET/Tc no sólo optimizó la estadificación inicial, sino que aportó información valiosa sobre la respuesta, especialmente en pacientes con lesiones residuales de valoración compleja antes del advenimiento de las imágenes metabólicas⁽¹⁰⁾. Asimismo, las diversas modalidades de trasplante de médula ósea y, más recientemente, la aparición de nuevas estrategias terapéuticas, como las *CarT cell*⁽¹¹⁾ y los anticuerpos biespecíficos^(12,13), mejoraron la evolución de los pacientes recaídos y refractarios. A continuación, se revisará el rol de la RT en los estadios localizados, en los estadios avanzados con enfermedad voluminosa, en algunas localizaciones extranodales, en el escenario de la enfermedad recaída/refractaria y en el control de síntomas con fines paliativos.

Radioterapia en el tratamiento de los estadios localizados del DLBCL

Históricamente la RT fue el tratamiento primario para los pacientes con DLBCL localizado, logrando el control de la enfermedad en el 40 a 45% de los casos^(14,15). En la década del 70, la adición de quimioterapia a la RT en esquemas como CVP o CHOP logró disminuir el riesgo de recaída en estadios I y II.

Pero en la década del 90, el agregado del rituximab a la QT mejoró significativamente la evolución de los pacientes con linfomas B.

El racional para la consolidación con RT en estadios localizados (entendiendo como estadios localizados los estadios I y aquellos estadios II cuya afectación puede ser abarcada por un único campo de RT), se basó en la observación que la mayoría de los pacientes que recaen luego de QT lo hacen en sitios inicialmente comprometidos⁽¹⁶⁾.

En primer lugar, se enumeran los resultados de estudios randomizados de LNH en estadios iniciales en la era pre-rituximab y pre-PET/Tc:

1. El estudio ECOG 1484⁽¹⁷⁾ intentó definir el rol de la consolidación con RT en pacientes que habían alcanzado la remisión completa (RC) luego de un curso completo de QT. Luego de 8 ciclos de CHOP, los pacientes en RC por imágenes (TAC) eran randomizados a recibir RT de consolidación con 30 Gy vs. observación, mientras que los pacientes que sólo habían alcanzado una respuesta parcial recibían dosis mayores de RT (40 Gy). El estudio incluyó pacientes de alto riesgo (31% con enfermedad voluminosa y 68% con estadios II). Considerando sólo los pacientes que habían alcanzado RC con la QT, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 6 años fue significativamente mayor en los pacientes consolidados con RT (73% vs. 56% con una p de 0.05), con una ventaja no significativa en supervivencia global (SG) a 5 años (82% vs. 71% con p de 0.24), 10 y 15 años.
2. El estudio del SWOG 8736⁽¹⁸⁾ exploró si la consolidación con RT permitía acortar la QT. Se randomizaron pacientes entre 8 ciclos de CHOP vs. 3 ciclos con RT de consolidación (40 a 55 Gy de acuerdo a la respuesta a la QT). Se enrolaron pacientes más favorables que en el estudio del ECOG (68% eran estadios I, 29% eran estadios 0 por resección completa durante la biopsia diagnóstica, y no se incluyeron estadios II voluminosos). El estudio del SWOG mostró que el tratamiento de

QT abreviada con RT de consolidación tuvo mejor supervivencia libre de progresión (SLP) (77% vs. 64% con p de 0.03) y SG (82% vs. 74%) a 5 años, con menor toxicidad cardíaca. No obstante, hubo más recaídas sistémicas tardías en la rama de QT abreviada, por lo cual los resultados a largo plazo del estudio del SWOG sugieren que una QT abreviada podría no ser adecuada para el control de la enfermedad sistémica a largo plazo en algunos pacientes con estadios localizados.

- El estudio del Grupo GELA 93-4⁽¹⁹⁾ fue diseñado para evaluar si la consolidación con RT aportaba valor en pacientes mayores sin factores de riesgo luego de 4 ciclos de QT. Este grupo de pacientes fueron randomizados a recibir 4 CHOP vs. 4 CHOP y consolidación con RT (40 Gy). En el seguimiento a 7 años, no hubo diferencias en SLE (61% vs. 64%) ni en SG (72% vs. 68%) entre las dos ramas.

La tabla 1 resume los resultados del uso de la RT en los estadios iniciales en la era previa al rituximab y al aporte del PET/Tc.

Las conclusiones de los estudios en la era pre-rituximab y pre-PET/Tc pueden resumirse de la siguiente manera:

- La consolidación con RT podría ser beneficiosa, incluso después de un ciclo completo de QT (ECOG 1484).
- El tratamiento combinado es mejor que intensificar la QT sola en términos de eficacia y toxicidad (SWOG 8736).
- Tres ciclos de QT proporcionan una cobertura sistémica insuficiente en algunos estadios tempranos de DLBCL (SWOG 8736).
- Los pacientes mayores sin factores de riesgo ob-

tendrían menor beneficio de la RT de consolidación (GELA 93-4).

No obstante, estas aseveraciones que surgen de estudios clínicos antiguos, deben ser evaluadas en la era de la introducción del rituximab y del PET/Tc para evaluación de la respuesta (Tabla 2). En ese sentido, las conclusiones sobre el rol de la RT difieren en parte de las previas.

- El estudio del LYSA/GOELMS⁽²¹⁾ enroló 319 pacientes con DLBCL en estadios I y II no voluminosos, que fueron randomizados a recibir 4 a 6 ciclos de R-CHOP 14 con o sin RT de consolidación con 40 Gy. Sólo se incluyeron en la evaluación los pacientes que habían alcanzado la RC luego de 4 ciclos de R-CHOP (281 pacientes). El estudio demostró que R-CHOP x 4 no era inferior a R-CHOP x 4 + RT con SLE a 5 años de 89% vs. 92% con una p de 0.18.
- El estudio FLYER⁽²²⁾ incluyó pacientes de hasta 60 años con enfermedad no voluminosa (menor de 7.5 cm) con DLBCL y otros linfomas B de alto grado, sin factores de riesgo y en estadios precoces. Fueron randomizados a recibir 4 ciclos de R-CHOP + dos dosis adicionales de rituximab vs. 6 ciclos de R-CHOP. De los 588 pacientes evaluables, la SLP a 3 años fue similar en ambas ramas (96% vs. 94%). Si bien el estudio no fue diseñado para determinar el rol de la RT, permitió definir que los resultados eran favorables sin necesidad de RT de consolidación en pacientes jóvenes sin factores de riesgo que hubieran alcanzado la RC incluso luego de un curso acotado de IQT, con tasas de respuesta, SLP y SG similares a los tratamientos más extensos.
- El estudio del Intergrupo S 1001⁽²³⁾ tampoco tuvo

Tabla 1. Estudios randomizados en estadios iniciales del DLBCL en la era pre-rituximab/PET-Tc⁽²⁰⁾

Estudio	n	Características de enfermedad	Randomización	SLP	Comentarios
ECOG ⁽¹⁷⁾	172	I (alto riesgo) II	CHOP x 8 CHOP x 8 + RT	56% 73% (p 0.05) (a 6 años) No diferencias en SG 5 y 10 a.	Sólo se randomizaron los pacientes en RC por TAC.
SWOG ⁽¹⁸⁾	401	I II (no voluminoso)	CHOP x 8 CHOP x 3 + RT	64% 77% (p : 0.03) (a 5 años)	No diferencias en el largo seguimiento.
GELA93-4 ⁽¹⁹⁾	578	I-II sin factores de riesgo	CHOP x 4 CHOP x 4 + RT	61% 64% (p 0.6) (a 7 años)	Sólo pacientes mayores de 60 años.

por objeto definir el rol de la RT de consolidación en los estadios iniciales del DLBCL. Incluyó pacientes con enfermedad no voluminosa (definida como menor de 10 cm) en estadios I o II de DLBCL y otros linfomas B de alto grado y con ECOG de 0 a 2. Los pacientes recibían 3 ciclos de R-CHOP, luego de lo cual realizaban un PET/Tc. Los PET negativos (Deauville de 1-3) recibían un ciclo adicional, mientras que los PET positivos (Deauville 4-5) recibían RT de consolidación con 36 a 45 Gy y consolidación con ibritumumab tiuxetan. Los pacientes incluidos tuvieron más factores de riesgo que los incluidos en el estudio del Grupo Lysa o del FLYER. El 86% de los pacientes (110/128) alcanzaron un PET negativo luego de 3 ciclos de R-CHOP, por lo cual recibieron un cuarto ciclo de IQT, alcanzando una SLP y SG a 5 años de 89% y 91% respectivamente. En los 14 pacientes con PET positivo al cabo de 3 R-CHOP, la SLP a 5 años fue de 86%.

4. El grupo de la Columbia Británica⁽²⁴⁾ llevó a cabo en estudio similar en estadios localizados (I y II sin síntomas B y sin enfermedad voluminosa), con tratamiento ajustado al PET/Tc. En dicho estudio también se realizaba un PET/Tc al cabo de tres ciclos de R-CHOP. Los pacientes con PET/Tc negativo recibían un ciclo adicional de R-CHOP, mientras que los pacientes con PET/Tc positivo completaban el tratamiento con RT en campo comprometido. En dicho estudio sobre 50 pacientes, el 74% obtuvo RC al cabo de los tres primeros ciclos, de modo que en ellos pudo evitarse la

RT. Si bien la evolución fue muy buena en ambos grupos, fue superior en los pacientes que habían logrado un PET negativo al cabo de los tres primeros ciclos de IQT sin RT de consolidación (SLP a 2 años del 91% en el grupo global, siendo 97% en los PET/Tc negativos vs. 75% en los PET/Tc positivos, con una p de 0.09). La SG estimada a 2 años fue de 97% en los PET/Tc negativos vs. 69% en los PET/Tc positivos (p 0.1).

La tabla 2 resume los resultados del uso de la RT en la era del rituximab y del PET/Tc.

Estos resultados en la era del rituximab y el PET pueden resumirse de la siguiente manera:

- La IQT, generalmente con 4 R-CHOP, proporciona excelentes resultados en pacientes con enfermedad de riesgo favorable que alcanzan RC metabólica según PET/Tc (LYSA/GOELAMS, FLYER).
- Estudios recientes han excluido a pacientes con enfermedad voluminosa (definida de forma variable) y han incluido sólo a pacientes con características más favorables en comparación con los estudios ECOG y SWOG anteriores (LYSA/GOELAMS, FLYER, S1001).
- Se debe considerar la RT de consolidación en pacientes que sólo alcanzan una RP en el PET/Tc interino y/o en el PET/Tc de fin de tratamiento (Estudio del Intergrupo S1001).
- Los pacientes con enfermedad voluminosa ($\geq 7,5$ cm) parecen beneficiarse de la RT de consolidación (ver más adelante los resultados de paciente con estadios precoces incluidos en el RICOVER 60).

Tabla 2. Estudios randomizados en estados iniciales del DLBCL en la Rituximab/PET-Tc⁽²⁰⁾

Estudio	n	Características de enfermedad	Randomización	SLP	Comentarios
LYSA/GOELAMS⁽²¹⁾	301	I-II no voluminosos	R-CHOP x 4-6 R-CHOP x 4-6 + RT	89% 92% (p 0.18) (a 5 años)	En RC por PET/TC
FLYER⁽²²⁾	592	I-II no voluminosos	R-CHOP x 4-6 R-CHOP x 4-6 + RT	98% 94% (p NS) (a 3 años)	Sin factores de riesgo
Estudio del Intergrupo S1001⁽²³⁾	132	I-II no voluminosos	R-CHOP x 3 y PET Si neg 4° R-CHOP Si pos RT + ibritumumab	PET neg 89% PET pos 86% (a 5 años)	
Columbia Británica⁽²⁴⁾	50	I-II no voluminosos	R-CHOP x 3 y PET Si neg 4° R-CHOP Si pos RT	PET neg 97% PET pos 75% (a 2 años)	

Radioterapia como consolidación en estadios avanzados del DLBCL

En los estadios avanzados del DLBCL el tratamiento estándar en primera línea es la IQT con esquemas tipo R-CHOP y sus variantes (R-CHOP 21, R-CHOP 14⁽²⁵⁾, R-DA EPOCH⁽²⁶⁾, Pola-R-CHP⁽⁹⁾). Dado que muchas recaídas luego de haber obtenido la RC (definida por PET/Tc negativo) se producen en áreas inicialmente comprometidas, se ha explorado el rol de la RT de consolidación. Si bien varios estudios retrospectivos⁽²⁷⁾ parecen darle un papel, no existen estudios randomizados bien diseñados que permitan responder esta inquietud.

El estudio RICOVER 60⁽²⁸⁾ incluyó pacientes con diagnóstico de DLBCL mayores de 60 años en estadios iniciales y avanzados. Los pacientes con enfermedad voluminosa (mayor de 7.5 cm) o enfermedad extranodal recibieron RT en dichas áreas si habían obtenido RC o RP (definida por TAC) luego de 6 ciclos de R CHOP + 2 dosis adicionales de rituximab, con lo cual se lograron los mejores resultados.

El estudio RICOVER 60-sin RT fue una enmienda del estudio original en el cual los pacientes con enfermedad voluminosa o extranodal no recibieron RT de consolidación post IQT. Comparando ambos estudios, los pacientes con enfermedad voluminosa que habían alcanzado la RC y no recibieron RT de consolidación mostraron mayor riesgo de recaída (22% vs. 4% con una p de 0.07), siendo la SLP mejor para los pacientes irradiados (88% vs. 62% con una p de 0.001). No obstante, estos resultados deben ser analizados cautelosamente, dado que se trata de estudios no randomizados y que no incluyeron PET/Tc para la evaluación de la respuesta.

El estudio UNFOLDER⁽²⁹⁾ enroló pacientes menores de 60 años con linfomas B de alto grado con IPI ajustado a la edad de 1 o IPI ajustado a la edad de 0 pero con enfermedad voluminosa (mayor de 7.5 cm). Los pacientes fueron randomizados a recibir R-CHOP 21 vs. R-CHOP 14, con una segunda randomización a RT vs. observación. La SLE a 3 años fue mejor en los pacientes irradiados (84% vs. 68% con una p de 0.01). Tampoco en este estudio se utilizó el PET/Tc para la evaluación de la respuesta.

En el estudio de la Columbia Británica⁽³⁰⁾, sólo fueron irradiados al cabo de 6 ciclos de R CHOP aquellos pacientes en RP por PET/Tc. Los pacientes con RC PET/Tc negativo mostraron una tasa de SLP a 3 años del 83% sin RT de consolidación. No obstante,

las curvas de supervivencia muestran un riesgo continuo de progresión a lo largo del tiempo. En este estudio, los pacientes con PET/Tc positivo luego de la IQT que recibieron RT tuvieron una evolución similar a la de los pacientes con PET/Tc negativo y una mejor evolución que los pacientes con PET/Tc positivo que no recibieron RT. Ni la enfermedad voluminosa ni el compromiso óseo fueron factores pronósticos en el grupo de pacientes que alcanzaron la RC por PET/Tc. Dada la evolución favorable de los pacientes con PET/Tc positivo luego de la consolidación con RT (una población con alto riesgo de progresión) y la alta tasa de recurrencia en los pacientes con PET/Tc negativo no irradiados (alrededor del 25%), parece lógica la hipótesis de consolidar con RT, incluso luego de haber obtenido la RC.

Un análisis retrospectivo de 9 estudios del Grupo Alemán sobre 292 pacientes con compromiso óseo y estadios III y IV mostró que la consolidación con radioterapia de los sitios óseos se asoció a mejor SLE⁽³¹⁾.

En síntesis, las recomendaciones sobre consolidación con RT son:

- *DLBCL en estadios I a II no voluminoso con IPI 0 a 1: 4 ciclos de R CHOP o 3 ciclos de R CHOP + RT (30 Gy).*
- *DLBCL en estadios I y II no voluminoso con IPI de 2 o mayor: la RT de consolidación (30 Gy) luego de IQT completa puede ser evaluada dependiendo de la distribución de la enfermedad, la respuesta terapéutica, el riesgo de la RT, etc.*
- *Se recomienda RT en estadios iniciales o avanzados con enfermedad voluminosa (mayor de 7.5 cm)*
- *Pacientes seleccionados con estadios avanzados y sin enfermedad voluminosa puede ser considerados para RT, incluyendo aquellos con enfermedad esquelética limitada (1 o 2 sitios), o enfermedad localizada en áreas sensibles.*
- *Se deberá evaluar si 20 Gy son suficientes en pacientes en RC por PET/Tc (Deauville 1 a 3) y 40-44 Gy en pacientes con respuesta metabólica parcial (Deauville de 4).*

RT en linfomas extranodales

Dada la multiplicidad de las localizaciones extranodales, sólo se mencionará a continuación el rol de la RT en dos subtipos particulares como son el DLBCL primario mediastinal y el linfoma DLBCL primario testicular.

DLBCL primario mediastinal

Siendo el DLBCL primario mediastinal una enfermedad radiosensible, durante mucho tiempo la RT formó parte del tratamiento estándar, ya sea como consolidación luego de la IQT o para convertir una RP en una RC. No obstante, la aparición del PET/Tc permitió una interpretación correcta de las imágenes residuales, hallazgo muy frecuente en esta entidad.

Los resultados del estudio de fase II del NCI demostraron que el tratamiento con R-DA EPOCH permitiría eliminar la necesidad de consolidación con RT, incluso en pacientes con índice de Deauville 4 en el PET/Tc de fin de tratamiento.

Otros tratamientos como el R CHOP suelen ser consolidados con RT, si bien el beneficio real permanece poco claro, especialmente considerando los potenciales efectos adversos de la RT en esta población de pacientes jóvenes y el alto valor predictivo negativo del PET/Tc de fin de tratamiento.

Por ello varios grupos han adoptado estrategias guiadas por PET/Tc. El estudio del IELSG-37 fue diseñado para determinar si la consolidación con RT ofrecía beneficio en pacientes con RC metabólica (índice de Deauville de 1 a 3 en el PET/Tc de fin de tratamiento), demostrando que era seguro omitir la RT en estos pacientes con SLP de 96.2% en el grupo no irradiado vs. 98.5% en la rama de RT (*Hazard ratio* de 1.47)⁽³²⁾. Si bien no fue el objetivo primario del estudio, se pudo demostrar que fue más frecuente la obtención de RC metabólica con esquemas de IQT densa (R-DAEPOCH, R-CHOP 14) que con R-CHOP 21.

En pacientes con RP luego de R CHOP 21, la RT podría mejorar los resultados. En el estudio de la British Columbia Cancer, que utiliza en forma estándar al R-CHOP en el DLBCL primario mediastinal, se demostró que en los pacientes con Deauville de 4 en el PET/TC de final del tratamiento que recibieron RT, la SLP a 5 años fue del 87% siendo comparable con la SLP del 91% de los pacientes con RC metabólica (índice de Deauville de 1 a 3)⁽³³⁾.

En pacientes tratados con IQT de mayor densidad (R-CHOP 14 y R-DA EPOCH) que obtuvieron RC metabólica, la SLE fue similar en los pacientes irradiados (90.7%) versus los no irradiados (90%), de modo que el beneficio de la RT es menos evidente.

A fin de evitar el sobretratamiento con RT innecesaria en pacientes con índice de Deauville de 4 en el

PET/Tc de fin de tratamiento, la RMN con difusión aportaría información adicional que ayudaría a diferenciar enfermedad activa vs. cambios post tratamiento de acuerdo a la celularidad tisular. Los valores bajos del coeficiente de difusión hacen sospechar persistencia del linfoma mientras que los valores altos sugieren necrosis o fibrosis. La técnica sería de utilidad especialmente cuando una nueva biopsia no es concluyente o técnicamente es muy difícil⁽³⁴⁾. En pacientes con índice de Deauville de 5 en el PET/Tc de fin de tratamiento, se recomienda una nueva biopsia. Pero si la misma no fuese factible o los resultados no fueran concluyentes se puede optar por la RT, el seguimiento estrecho con PET/Tc seriados o la RMN con difusión.

DLBCL primario testicular

El linfoma primario de testículo es una neoplasia infrecuente (3 a 9% de los tumores testiculares) y representa el 1 al 2% de los LNH. Se presenta habitualmente en el adulto mayor, siendo la mediana de edad 66-68 años, constituyendo la malignidad testicular más frecuente en el varón mayor de 60 años⁽³⁵⁾. Además de la orquiectomía, la cual habitualmente es la que permite el diagnóstico, su tratamiento incluye IQT con esquema R-CHOP, profilaxis del SNC y radioterapia del testículo contralateral, dado que la recaída en éste ocurre en el 5 al 35% de los pacientes. En un estudio retrospectivo del Grupo IELSG, la recaída en el testículo contralateral en los pacientes que no habían recibido RT se produjo en el 15% de los pacientes a los 3 años, alcanzando al 42% a los 15 años, mientras que el agregado de la RT redujo dicho compromiso al 8%⁽³⁶⁾.

Se recomiendan dosis de 25-30 Gy, dado que dosis menores resultan inefectivas. La RT puede ser fraccionada con el objeto de minimizar la morbilidad sobre la piel escrotal. El tratamiento se asocia a riesgo moderado de hipogonadismo, por lo cual se recomienda el monitoreo de los niveles de testosterona a fin de administrar la terapia de reemplazo en caso de ser necesaria.

También se ha utilizado RT nodal lumboaórtica, ya sea profiláctica para prevenir la recaída en ganglios regionales en los estadios I o terapéutica para tratar linfadenopatías retroperitoneales en pacientes con estadios IIE. En estos últimos, la dosis de RT en campo comprometido dependería de la respuesta al tratamiento de IQT. Se recomiendan dosis de 30-36

Gy para pacientes que hubiesen alcanzado la RC y 36-45 Gy para pacientes que no la hubiesen logrado. No obstante, la ausencia de estudios bien conducidos hace difícil determinar el rol de la RT en estas circunstancias.

DLBCL recaído/refractario. Radioterapia como puente antes de CarT cell

Dado que las malignidades hematológicas incluyen el DLBCL son intrínsecamente sensibles a la RT, ésta puede ser usada como puente antes de la terapia con *CarT cell*, en caso de enfermedad refractaria a la IQT^(37,38).

La dosis óptima de la RT, y el momento más apropiado aún deben ser aclarados, y dependen de numerosos factores específicos del paciente, incluyendo las localizaciones anatómicas y la extensión de la enfermedad. Respecto del momento más apropiado, se sugiere demorar la RT hasta después de la féresis, dado que, a pesar de usar dosis bajas de RT y minimizar la exposición de la médula ósea, los linfocitos circulantes en sangre periférica son susceptibles a la RT.

La dosis óptima de la RT como puente es incierta. En algunos casos, la dosis está limitada por el tiempo necesario para la producción de las *CarT cell*. Si bien algunos pacientes son tratados con dosis paliativas (20-30 Gy), algunos estudios sugieren que las dosis radicales serían ideales. En pacientes con enfermedad localizada se recomienda RT en dosis de 40 Gy, que puede ser administrada en regímenes hipofraccionados (3 Gy por fracción). Si las dosis radicales no son factibles, se sugieren dosis de 20 a 30 Gy en fracciones de 2 a 4 Gy. En pacientes con enfermedad más extensa y lesiones voluminosas, enfermedad sintomática o linfoma en localizaciones sensibles (vía aérea, médula espinal, etc) se sugiere RT localizada en sitios seleccionados en dosis de 20 a 30 Gy, pudiendo realizarse en forma hipofraccionada.

Radioterapia y trasplante de médula ósea

En el estudio PARMA, que demostró la superioridad del trasplante autólogo por sobre la QT de rescate en pacientes recaídos⁽³⁹⁾, la RT de consolidación en dosis de 1.3 Gy dos veces al día con dosis de 26 Gy fue administrada en la rama del TAMO para pacientes con enfermedad extranodal o sitios de enfermedad voluminosa en la recaída (mayor de 5 cm). La rama

de QT sola usó la RT en dosis superior (1.75 Gy diarios con dosis total de 35 Gy) pero sólo en sitios de enfermedad voluminosa (mayor de 5 cm).

Cuando se analizaron los pacientes que fallaron al TAMO, se observó que los pacientes que habían recibido RT tuvieron menos recaídas que los pacientes no irradiados (36% vs. 55%). En los pacientes irradiados, las recaídas afectaron menos frecuentemente las áreas irradiadas.

El Grupo Internacional de Radioterapia en Linfomas recomienda que la RT se administre luego del TAMO en pacientes con enfermedad voluminosa y/o enfermedad localizada al momento de la recaída, en dosis de 30 Gy para pacientes en RC y dosis mayores en caso de RP⁽⁴⁰⁾.

RT paliativa

La RT cumple un rol importante en pacientes con DLBCL R/R con enfermedad sintomática. Cursos cortos de RT pueden aliviar ciertos síntomas como dolor, sangrado, obstrucción de la vía aérea o intestinal y compromiso neurológico⁽⁴¹⁾. Asimismo la RT paliativa puede ser útil en pacientes asintomáticos pero con compromiso de órganos críticos como vía aérea o médula espinal a fin de evitar complicaciones. También puede resultar efectiva en pacientes con progresión localizada a fin de demorar la necesidad de tratamiento sistémico en pacientes muy frágiles. A pesar del mal pronóstico de estos pacientes, la RT paliativa suele ser eficaz, con mejoría de los síntomas durante o inmediatamente después de administrada.

Respecto de las dosis en estos casos paliativos, éstas oscilan entre los 16 a 55 Gy con una mediana de dosis de 35 Gy. La dosis óptima para paliación resulta indefinida. Frecuentemente se utilizan dosis de 20 a 30 Gy administradas en forma hipofraccionada. La evolución no resultaría mejor cuando se utilizan dosis más altas. En cambio, dosis más bajas se recomiendan para pacientes con una expectativa de vida menor de 6 meses⁽⁴²⁾.

Recomendaciones prácticas

Como se expresó precedentemente, si bien la evidencia que surge de las publicaciones proviene en su mayor parte de estudios que no utilizaron el PET/Tc para la definición de la respuesta, se intentará resumir algunas consideraciones prácticas.

Situación clínica del DLBCL	Conducta
Estadios localizados sin enfermedad voluminosa	Con PET/Tc negativo luego de 3 R-CHOP, completar con un 4º ciclo de R-CHOP (+/- 2 dosis adicionales de rituximab). Sería seguro omitir la RT
	Con PET/Tc interino o de fin de tratamiento positivos se recomienda consolidar con RT
Estadios localizados y avanzados con enfermedad voluminosa	A pesar de obtener PET/Tc (RC metabólica) parecerían beneficiarse de consolidación con RT
Estadios avanzados sin enfermedad voluminosa	Pacientes seleccionados pueden ser considerados para RT , incluyendo aquéllos con enfermedad esquelética limitada (1 o 2 sitios), o enfermedad localizada en áreas sensibles.

Comentario final

Muchas veces denostada por su toxicidad local (especialmente con las técnicas más antiguas), la RT tiene un rol aún importante en el manejo del DLBCL. Varios trabajos randomizados parecen mostrar que la consolidación con RT podría disminuir el riesgo de recurrencia local mejorando la SLP en pacientes con estadios localizados, pero existen pocos

estudios prospectivos bien diseñados que evalúen el rol de la RT en los estadios avanzados, especialmente en la era de esquemas de IQT más eficaces y con la guía que ofrecen las imágenes metabólicas del PET/Tc. En dicha valoración, también deberá considerarse el papel del uso de las nuevas técnicas de RT con campos más limitados que intentan minimizar el daño de los tejidos sanos circundantes.

Declaración de conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía

- Kaplan HS, Stewart JR. Complications of intensive megavoltage radiotherapy for Hodgkin's disease. Natl Cancer Inst Monogr. 1973 May;36:439-44.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas v3. 2022. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Accessed May 18, 2022.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin. Oncol. 1998; 16: 2780-95.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004; 103: 275-82.
- Lenz G, Wright G, Dave SS et al. Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2008; 359: 2313-23.
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2005; 23: 4117-26.
- Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B cell lymphoma. H Clin Oncol. 2006; 24: 3121-7.
- Lee BJ, Griffin SP, Doh J et al. R-DA-EPOCH vs. DA-EPOCH-R. Impact of Chemoimmunotherapy sequencing on treatment outcomes in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2025; 25 (12): e1014-e1021.
- Tilly H, Morschhauser F, Sehn L et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Eng J Med. 2022; 386: 351-363.
- Dabaja B, Phan J, Mawlawi O et al. Clinical Implications of PET-Negative Residual CT Masses after Chemotherapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013; 54 (12): 2631-38.
- Al-Mansour M, Al-Foheidi M, Ibrahim E. Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2020; 13 (4): 1-4.
- Thieblemont C, Karimi Y, Ghesquieres H et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B cell lymphoma: 2 years follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 tri-

- al. Leukemia. 2024; 38: 2653-2662.
13. Dickinson M, Carlo Stella C, Morschhauser F et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022; 387: 2220-2231.
 14. Kaminski MS, Coleman CN, Colby TV et al. Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Intern Med*. 1986; 104 (6): 747-756. doi:10.7326/0003-4819-104-6-747
 15. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, Mac Lennan KA et al. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer*. 1994; 69 (6): 1088-1093. doi:10.1038/bjc.1994.213
 16. Kelsey CR, Beaven AW, Diehl LF. Radiation therapy in the management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Still Relevant? *Oncology*. 2010; 24 (13): 1204-1212.
 17. Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 3032-8. doi:10.1200/JCO.2004.06.088
 18. Miller TP, Dahlberg S, Cassay JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med*. 1998; 339: 21-6. doi:10.1056/NEJM199807023390104
 19. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 787-92.
 20. Jones G, Plastaras JP, Ng AK. The evolving role of radiation therapy in DLBCL: from early-stage to refractory disease. *Oncology*. 2022; 36 (12): 718-27. doi: 10.46883/2022.25920980
 21. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P et al. LYSA Group. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 131 (2): 174-181.
 22. Poeschel V, Held G, Zierpert M et al. FLYER Trial Investigators; German Lymphoma Alliance. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019; 394 (10216): 2271-2281.
 23. Persky DO, Li H, Stephens DM et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):3003-3011. doi:10.1200/JCO.2007.13.6929.
 24. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P et al. Limited-stage Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients with a negative PET Scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviate chemoimmunotherapy alone. *Blood*. 2007; 110 (11): 787-796. Doi: 10.1182/blood.V110.11.787.787.
 25. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381(9880):1817-1826. doi:10.1016/S0140-6736(13)60313-X.
 26. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-1799. doi:10.1200/JCO.18.01994
 27. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M et al. Consolidation radiotherapy to bulky or semibulky lesions in the management of stage III-IV diffuse large B cell lymphomas. *Oncology*. 2000;58(3):219-226. doi:10.1159/000012104
 28. Pfreundschuh M, Schubert K, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD 20+ B-cell lymphoma: a randomized controlled trial (RICOVER 60). *Lancet Oncol*. 2008; 9(2): 105-116. Doi: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0
 29. Pfreundschuh M, Murawski N, Ziepert M et al. Radiotherapy (RT) to bulky (B) and extralymphatic (E) disease in combination with 6xR-CHOP-14 or R-CHOP-21 in young good-prognosis DLBCL patients: Results of the 2x2 randomized UNFOLDER trial of the DSHNHL/GLA. *J Clin Oncol*. 2017;36(Suppl 15):7574. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7574.
 30. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2021;137(7):929-938. doi:10.1182/blood.2020005846
 31. Held G, Zeynalova S, Murawski N et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement.

- J Clin Oncol. 2013;31(32):4115-4122. doi:10.1200/JCO.2012.48.0467
32. Martelli M, Ceriani L, Ciccone G et al. Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results. J Clin Oncol. 2024; 42 (34): 4071-4083. Doi: 10.1200/JCO-24-01373.
 33. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Ann Oncol. 2006; 17 (1): 123-30. doi: 10.1093/annonc/mdj030.
 34. Renaud L, Donzel M, Decroocq J et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL): Te LYSA pragmatic guidelines. Eur J Cancer. 2025; 220: 1-19. Doi: org/10.1016/j.ejca.2025.115369.
 35. Castellino A, Vitolo U. The management and treatment of primary testicular lymphoma. Hematology. 2014; 8: 123-132.
 36. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. J Clin Oncol. 2011;29(20):2766- 72.
 37. Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4(13):2871-2883. doi:10.1182/bloodadvances.2020001837.
 38. Wright CM, LaRiviere MJ, Baron JA et al. Bridging radiation therapy before commercial chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;108(1):178-188. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.05.014.
 39. Philip T, Armitage JO, Spitzer G et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1987;316(24):1493-1498. doi:10.1056/NEJM198706113162401.
 40. Ng AK, Yahalom J, Goda JS et al. Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(3):652-669. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.12.005.
 41. Wright CM, Koroulakis AI, Baron JA et al. Palliative radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(10):650-658. doi:10.1016/j.clml.2021.05.007.
 42. Wright CM, Mendes A, Maxwell RJL et al. Local control and response rates following hypofractionated palliative radiotherapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;108(3 Suppl):E754. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.07.177.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.