

La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma

Napoli, Royal Hotel Continental • 14-15 Maggio 2026

I sessione: DLBCL
Il ruolo della PET/TC

Fiorenzo SQUAME

UOC Medicina Nucleare

ASL Napoli 1 Centro

P.O. Ospedale del Mare



Disclosures of Fiorenzo SQUAME

Il sottoscritto Fiorenzo SQUAME, nato a NAPOLI il 15.10.1965, in qualità di relatore nell'ambito dell'evento ECM organizzato da Studio ER Congressi srl, consapevole che chiunque rilasci dichiarazioni mendaci è punito ai sensi leggi speciali in materia,

DICHIARA

che nell'ultimo biennio non ha intrattenuto alcun rapporto professionale e/o economico con aziende farmaceutiche e/o di strumenti o presidi sanitari, e dunque l'assenza di conflitto di interessi rispetto all'Evento, ai sensi e per gli effetti dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017.

Received: 13 March 2025 | Accepted: 6 August 2025

DOI: 10.1002/hem3.70207

GUIDELINES - EXPERT OPINION

HemaSphere  eha

Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up

Catherine Thieblemont^{1,2} | Maria Gomes Da Silva³ | Sirpa Leppä⁴  |
Georg Lenz⁵ | Anne-Sékolène Cottreau⁶ | Christopher Fox⁷ |
Armando Lopez-Guillermo⁸ | Timothy Illidge⁹ | Wojciech Jurczak¹⁰ |
Hans Eich¹¹ | Igor Aurer¹² | Marek Trneny¹³ | Andy Andreas Rosenwald¹⁴ |
Andrew Davies¹⁵ | Ben (Gerben) Zwezerijnen¹⁶ | Natacha Bolanos¹⁷ |
Maja Marković¹⁷ | Jean-Philippe Jais^{1,18} | Florence Broussais¹⁹  |
Martin Dreyling²⁰ | Umberto Vitolo²¹ | Hervé Tilly²² | Marie-José Kersten²³ 

Correspondence: Catherine Thieblemont (catherine.thieblemont@aphp.fr); Marie-José Kersten (m.j.kersten@amsterdamumc.nl)

Il ruolo della PET/CT nel LBCL

Strumento chiave per stadiazione, valutazione della risposta e decisioni terapeutiche



1

Stadiazione iniziale

Metodica di imaging di riferimento per la stadiazione; identifica con precisione sedi extranodali e coinvolgimento di malattia.



2

Valutazione precoce della risposta

La interim PET (dopo 2–4 cicli) aiuta a documentare la chemiosensibilità e può supportare strategie *PET-adapted*.



3

Valutazione di fine trattamento

La PET di fine terapia, secondo criteri di Lugano/Deauville, è il riferimento per definire la risposta metabolica completa.



4

Interpretazione clinica

Elevato valore predittivo negativo; in caso di uptake residuo è spesso necessario confermare con biopsia o rivalutazione.



Messaggio chiave: la PET/CT non è solo un esame diagnostico, ma uno **snodo decisionale** lungo tutto il percorso terapeutico del LBCL.

Adattato da: EHA Clinical Practice Guidelines – Large B-cell lymphoma



Linfomi: perché l'imaging è centrale

PERCHÉ
È CENTRALE







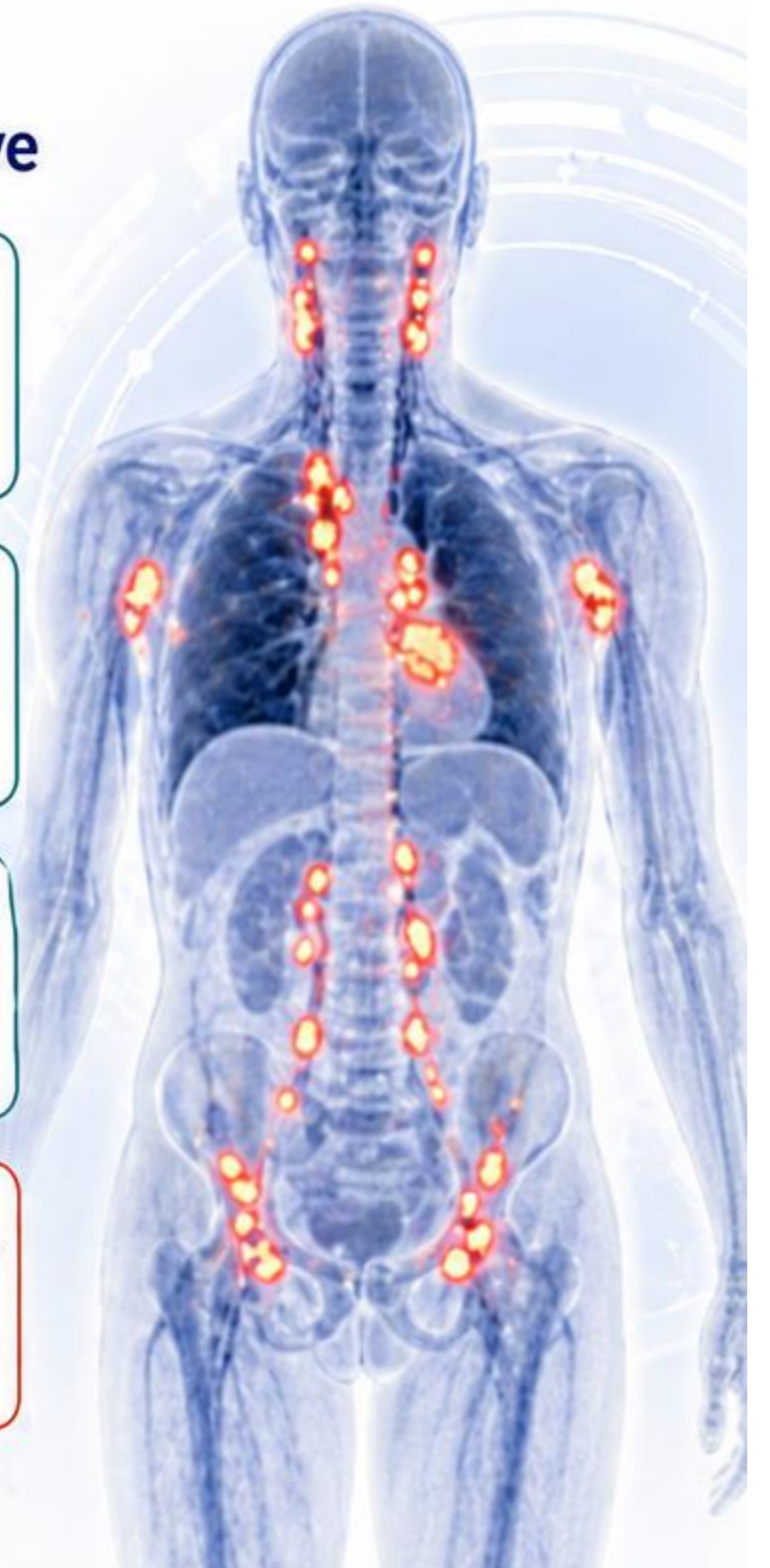
- Malattie **eterogenee**: **Hodgkin** e numerosi sottotipi di NH



- La **scelta terapeutica** dipende da:
 - stadio
 - burden
 - sedi extranodali
 - risposta precoce

L'imaging deve rispondere a domande cliniche operative

-  **1** Dove è la malattia?
staging
-  **2** Sta rispondendo?
interim
-  **3** È guarito o c'è residuo attivo?
fine terapia
-  **4** È recidiva o un pitfall?
follow-up / nuove terapie



PET/TC: cosa misura e cosa NON misura

COSA MISURA



- Misura la captazione di **FDG** = **metabolismo glucidico** (marker surrogato di attività biologica)



- È **sensibile** per malattia metabolica anche senza aumento volumetrico

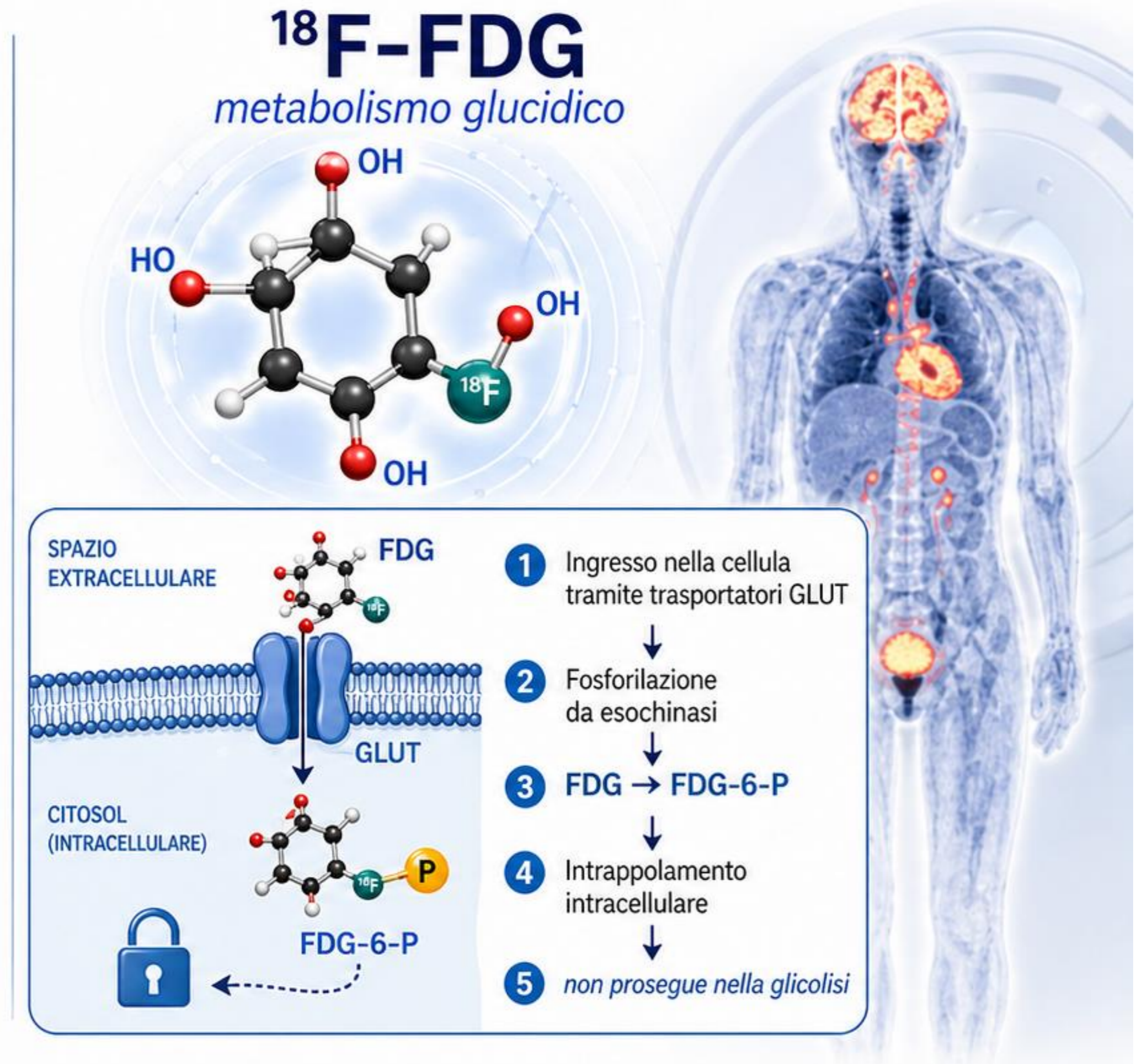
COSA NON MISURA



- Non è specifica:** infiammazione/infezione possono simulare malattia



- La lettura deve essere sempre **contestualizzata** (clinica, terapia, timing)



Ruolo della PET/TC Baseline

Punto di partenza per stadiazione, valutazione della risposta e monitoraggio terapeutico

01

Riferimento per il follow-up

Confronto con interim e fine terapia.

02

Burden e pattern di malattia

Definisce distribuzione nodale/extranodale.

03

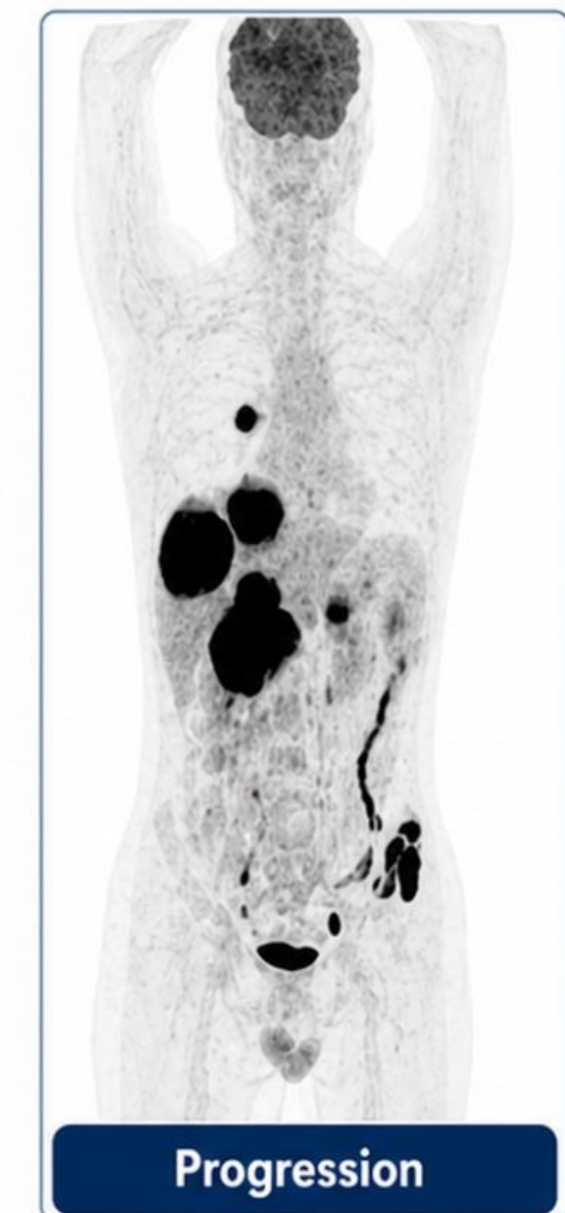
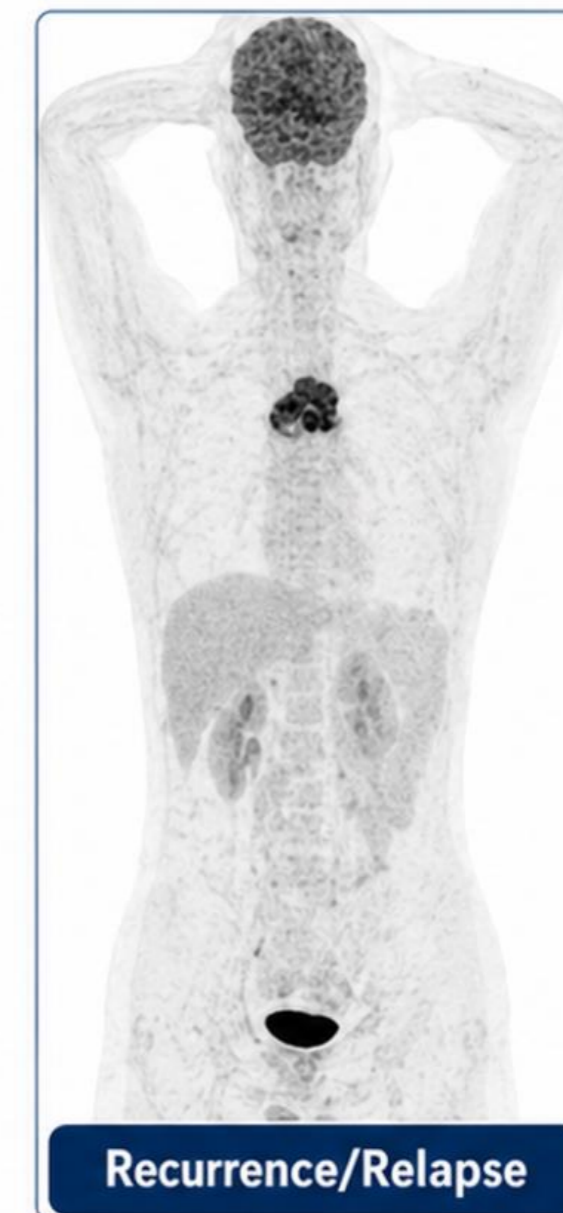
Reference lesion

Selezione della lesione target per Deauville.

04

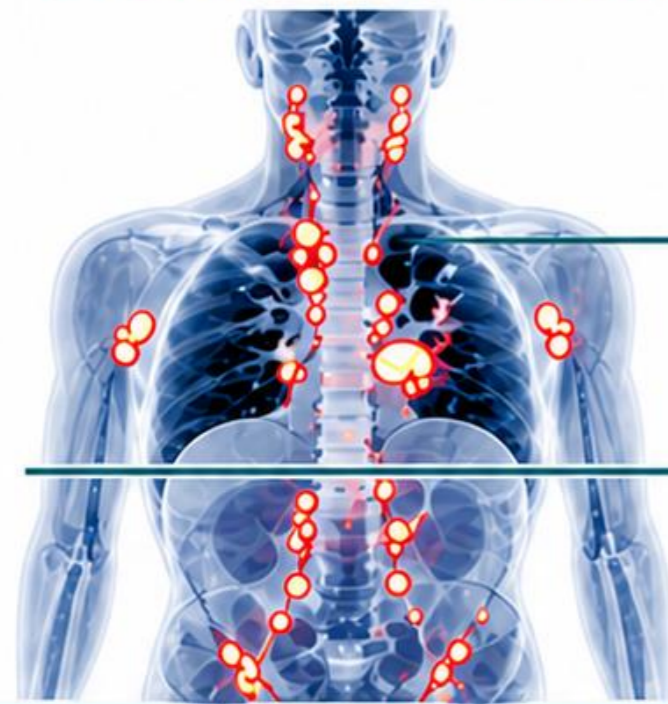
Biomarcatori quantitativi

SUV, MTV e TLG se standardizzati.



Stadiazione (Lugano/Ann Arbor): cosa valutare

1 Distribuzione linfonodale



Sopra diaframma

Sotto diaframma

2 Sedi extranodali



milza



osso



fegato



polmone



GI

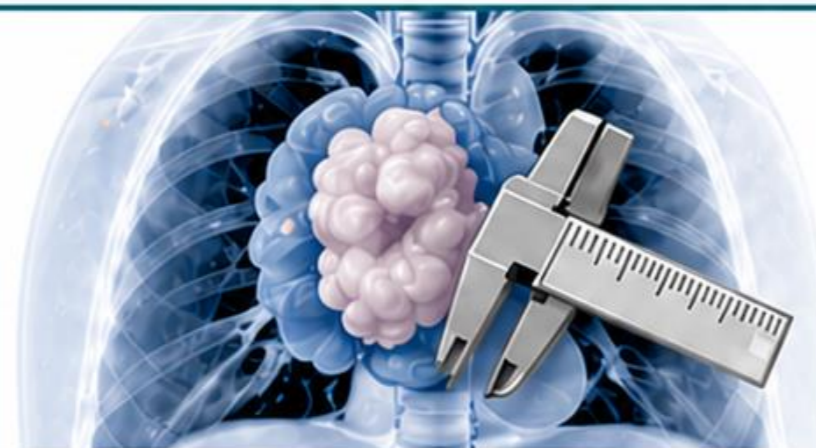


cute



SNC

3 Bulk

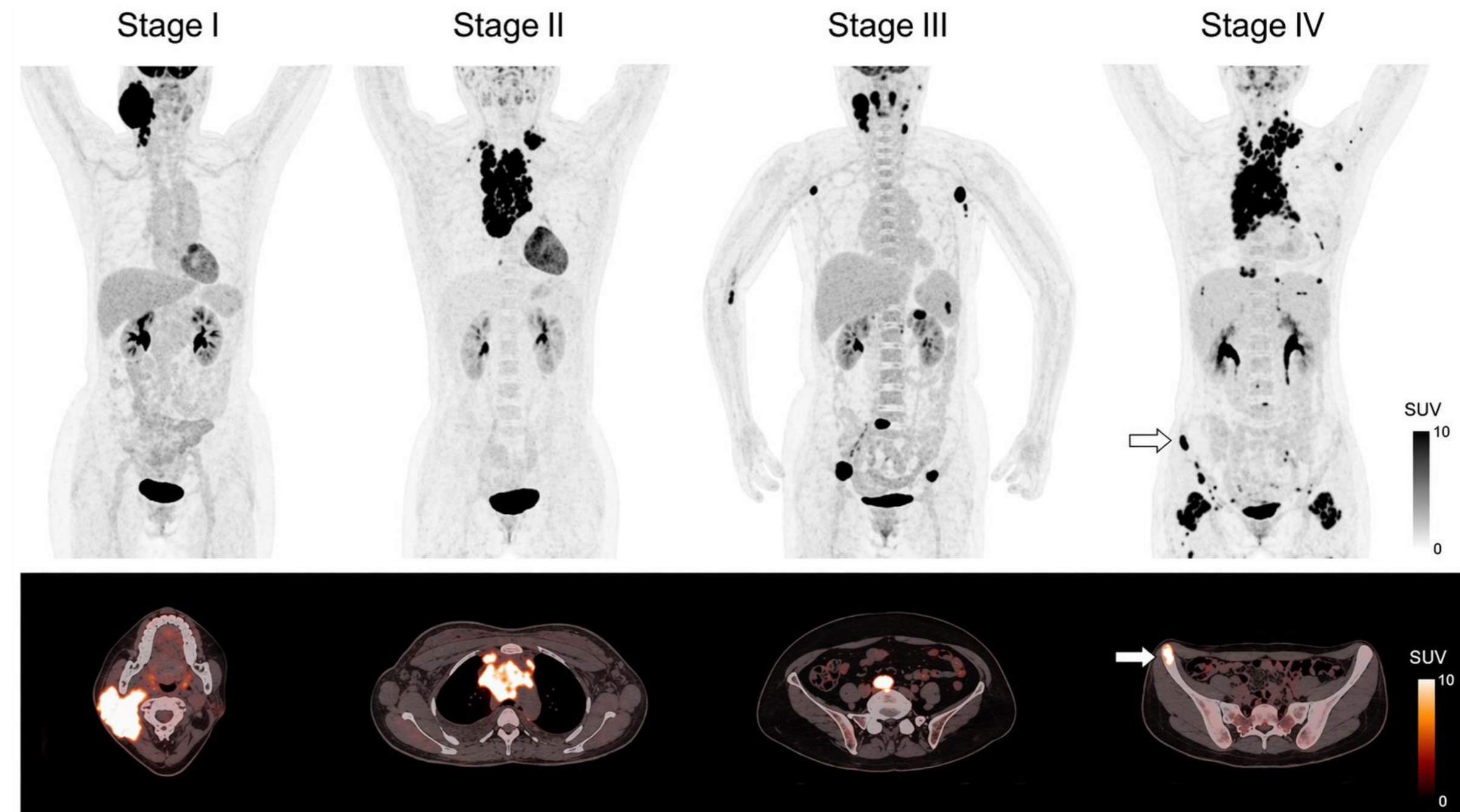


massa voluminosa

4 Completamento clinico



Sintomi B + laboratorio non imaging



Interim PET (iPET) nel linfoma

Timing, obiettivi, limiti e supporto quantitativo



1. TIMING TIPICO

Dopo 2 cicli nell'Hodgkin o dopo 3-4 cicli nei linfomi non-Hodgkin aggressivi.



2. OBIETTIVO

Identificare precocemente i non-responder e stimare la sensibilità precoce al trattamento.



3. USO CLINICO

Soprattutto in protocolli risk-adapted e in contesti decisionali definiti.



4. PITFALL

Possibile flare infiammatorio; evitare decisioni isolate senza contesto clinico, baseline e protocollo.



Take-home: L'iPET è una valutazione precoce della risposta; Deauville + Δ SUVmax possono migliorare la stratificazione del rischio, ma l'interpretazione deve restare contestualizzata.



Δ SUVmax: supporto quantitativo

Misura la variazione percentuale del SUVmax rispetto al baseline e integra la lettura visiva (Deauville). Una maggiore riduzione del SUVmax suggerisce una migliore risposta metabolica precoce.

$$\Delta\text{SUV}_{\text{max}} = \frac{(\text{SUV}_{\text{max}} \text{ basale} - \text{SUV}_{\text{max}} \text{ interim})}{\text{SUV}_{\text{max}} \text{ basale}} \times 100$$



Utile soprattutto nella valutazione intermedia per affinare la stima prognostica e supportare l'interpretazione della risposta.

Pitfalls: falsi positivi e falsi negativi

FALSI POSITIVI



- **Infezioni/infiammazioni**
polmonite, colite, cute, dentale



- **Sarcoidosi e reazioni granulomatose**



- **G-CSF**
midollo e milza ipercaptanti



- **Post-RT**
uptake nel campo irradiato



- **Chirurgia/biopsia recente**
siti di intervento recente



- **Lesioni piccole o basso burden**
partial volume



- **Glicemia elevata**
o uptake-time variabile



- **Sottotipi a bassa avidity**



- **Coinvolgimento midollare**
minimo o patchy



- **Tempistica post-terapia**
non ottimale

FALSI NEGATIVI



Messaggio pratico

Interpretare sempre la PET/TC nel contesto clinico, terapeutico e temporale.

iPET nel linfoma follicolare: valore prognostico precoce

Studio post-hoc FOLL12 · Blood Advances 2025

La risposta metabolica precoce dopo 4 cicli separa nettamente i pazienti per rischio di progressione

Messaggio chiave

iPET negativa = prognosi migliore

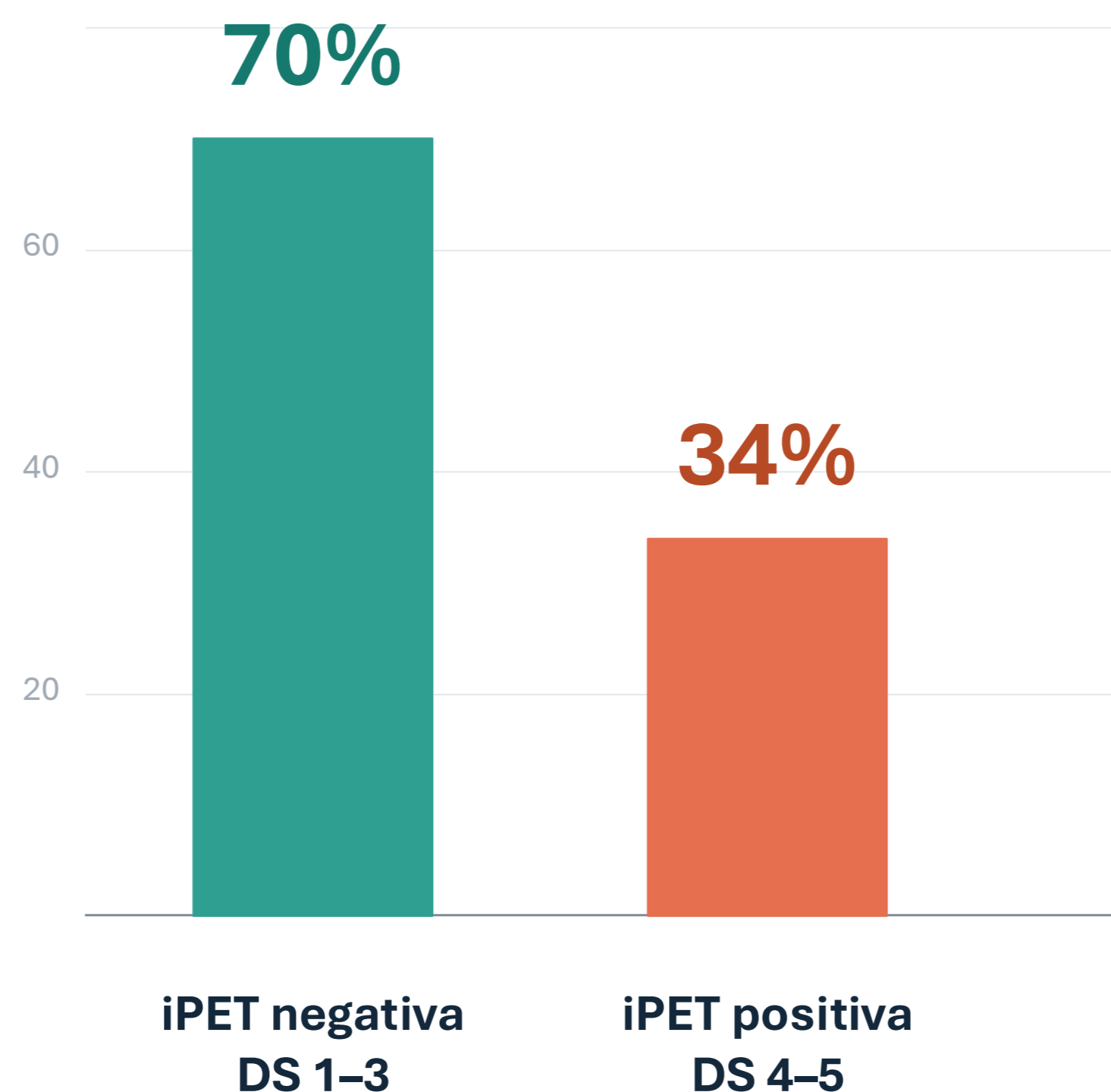
iPET positiva = rischio di progressione più alto

Il valore maggiore sembra essere “rule-out”: riconoscere chi risponde presto e può evitare tossicità inutili.

Disegno

- 123 pazienti FL
- iPET tra cicli 4–5
- revisione centrale
- Deauville 4–5 = positiva

PFS a 5 anni



HR PFS 3,26; multivariata HR 2,82

Implicazioni cliniche

1. **iPET negativa** predice risposta completa a fine induzione nel **91%** dei casi.
2. **iPET positiva** è prognostica, ma non basta da sola per intensificare la terapia.
3. **Supporta** studi response-adapted e de-intensificazione nei responder precoci.

Nota pratica

Usare iPET come marker precoce per stratificare il rischio e guidare studi response-adapted.

La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma

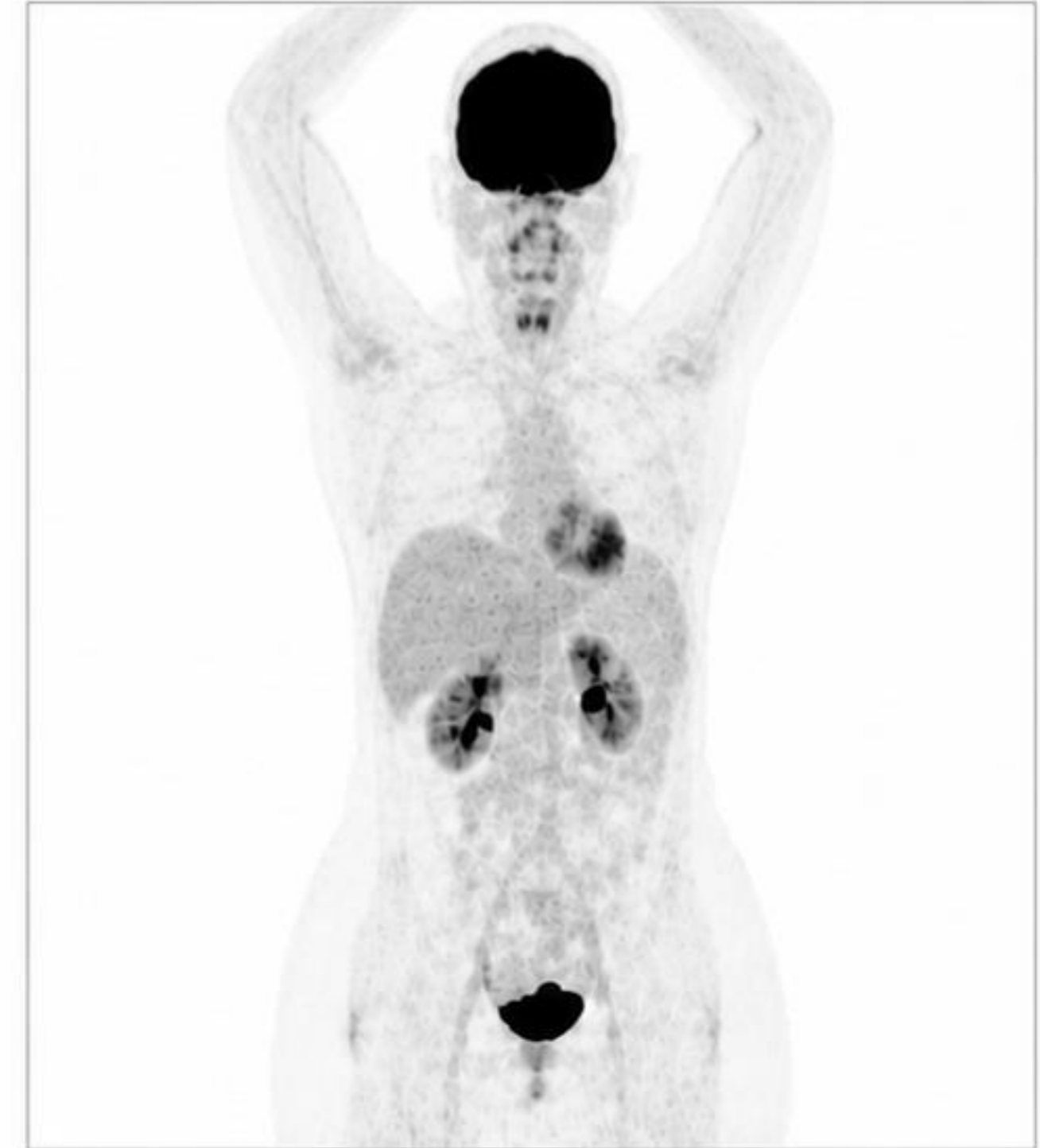
Basale



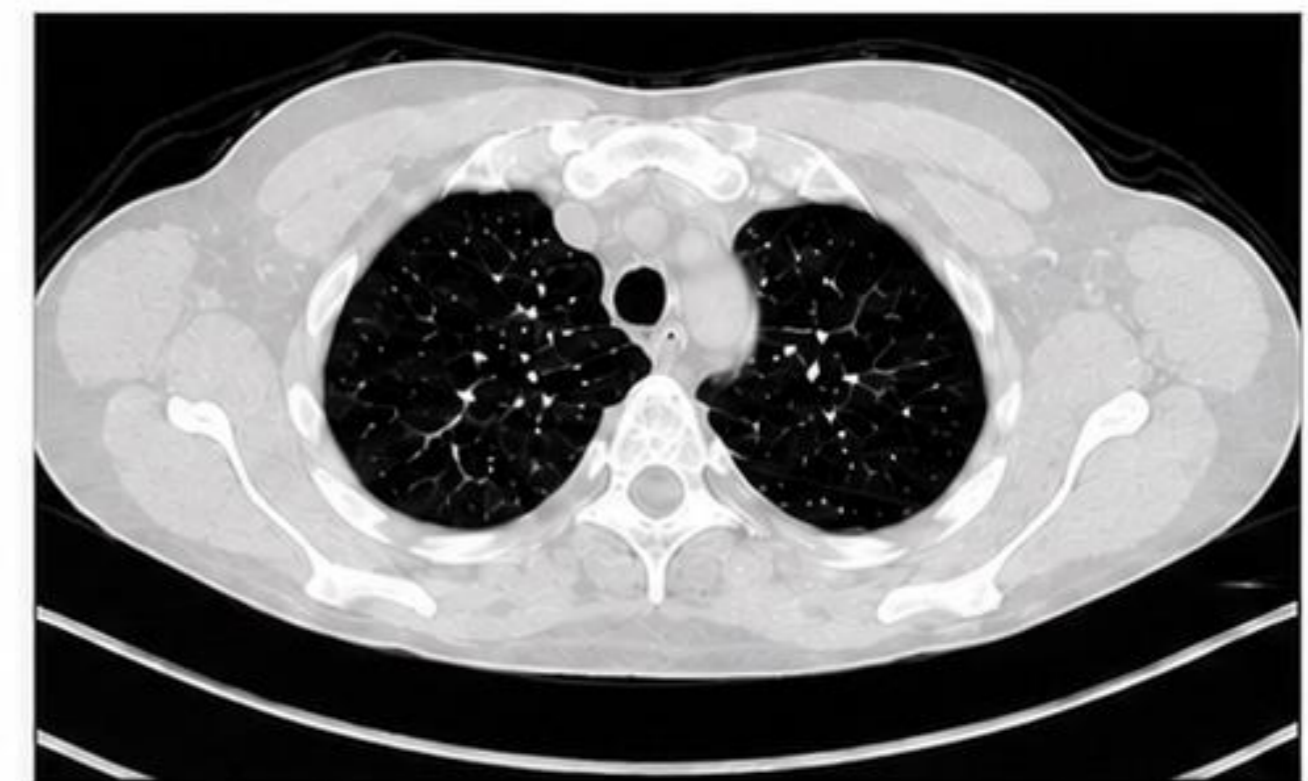
iPET



EoT



D.M.
43aa
LH



Risposta al trattamento: il framework (Lugano)

Come interpretare la risposta

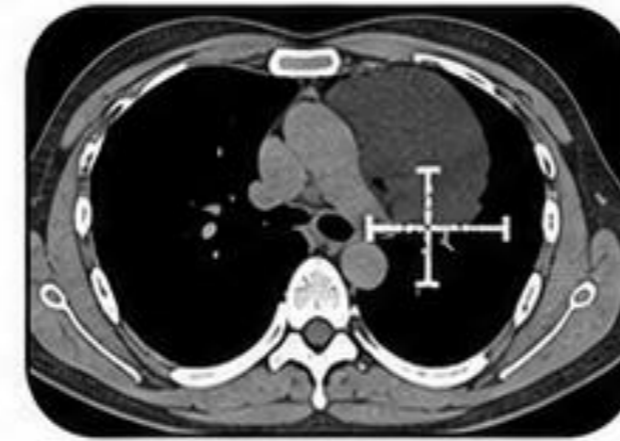
1 Tipo di linfoma

FDG-avido



PET
+
scala di
Deauville

Non avido



criteri
dimensionali
TC

2 Categorie di risposta

CMR

Complete
Metabolic
Response

PMR

Partial
Metabolic
Response

SD

Stable
Disease

PD

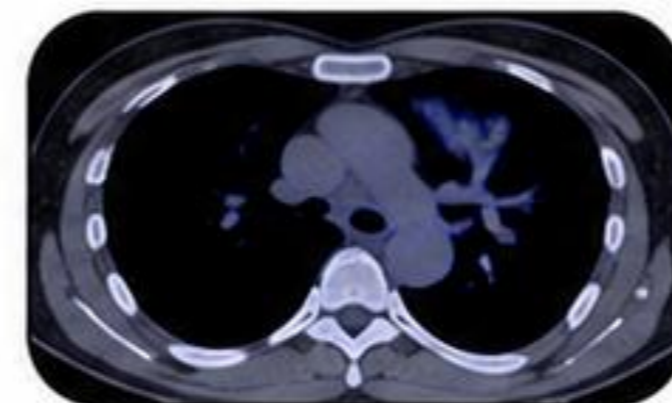
Progressive
Disease

3 Perché la PET è utile

massa residua alla TC



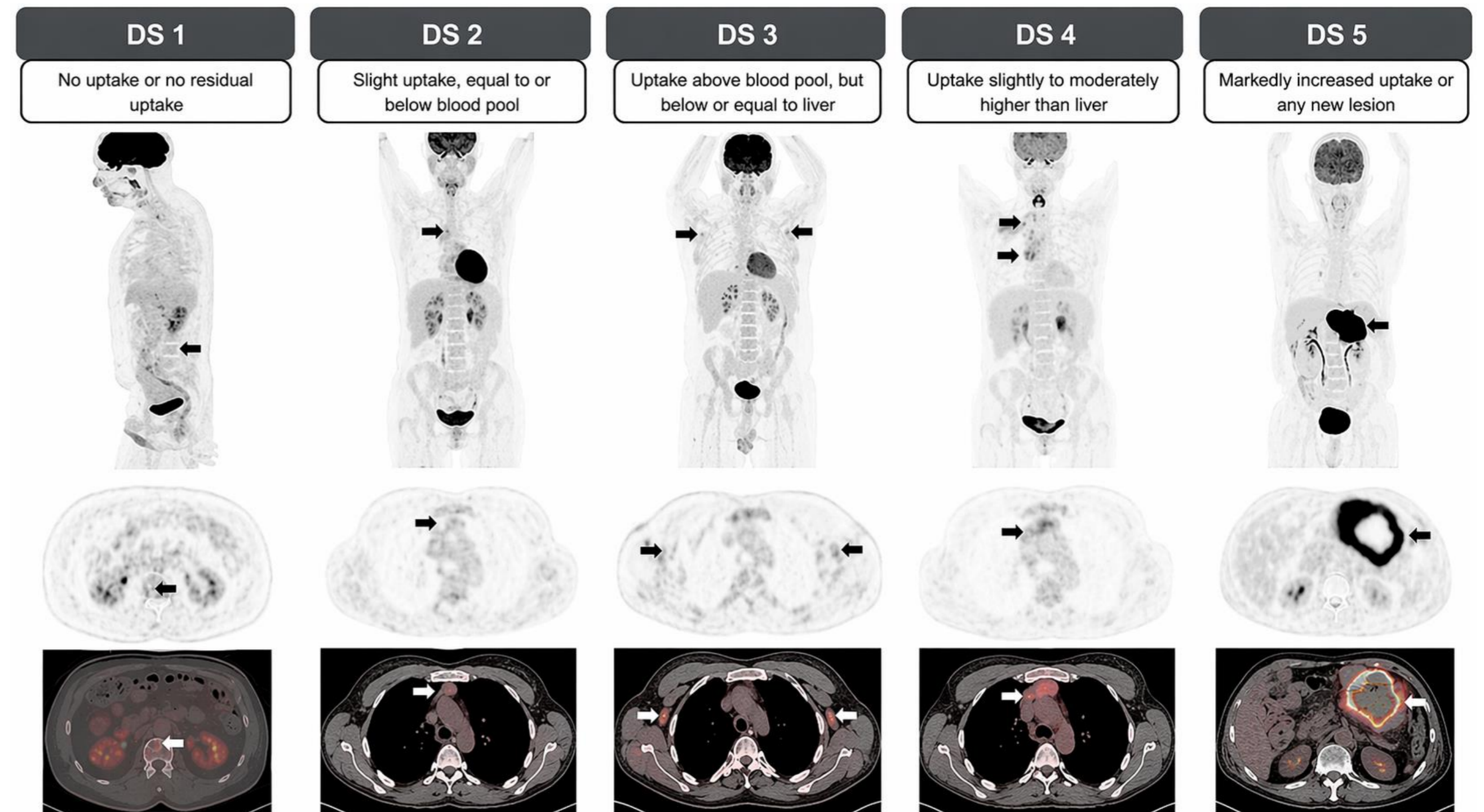
attività metabolica



La PET distingue
residuo fibrotico
da malattia attiva

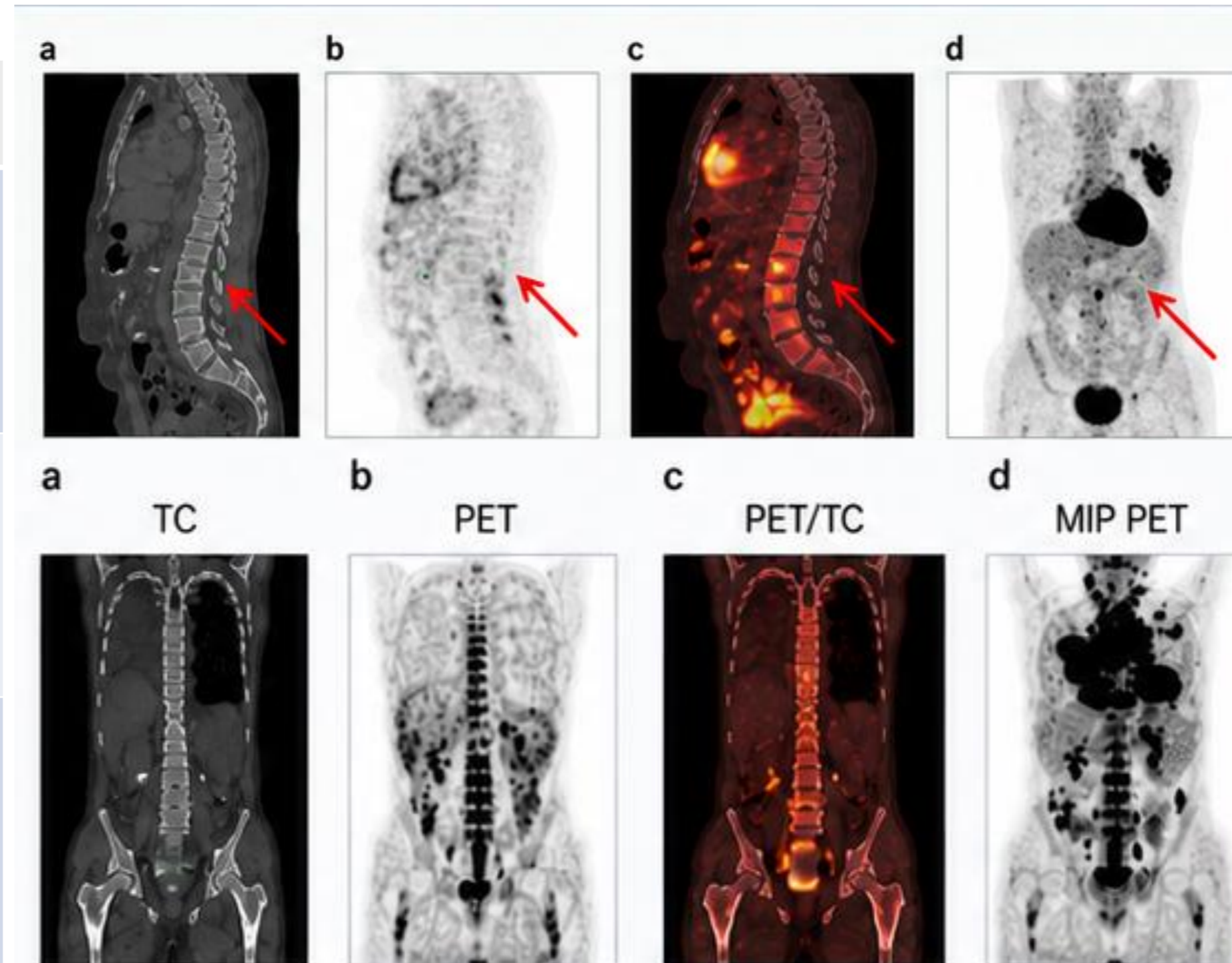
Scala di Deauville (5-PS) – recap operativo

Score	Riferimento	Tipico significato clinico
1	Nessuna captazione	CMR
2	≤ mediastino	CMR
3	> mediastino ma ≤ fegato	Spesso CMR (dipende da contesto/protocollo)
4	Moderatamente > fegato	Possibile residuo; valutare trend e sedi
5	Marcata > fegato / nuove lesioni	PD o malattia attiva



Midollo osseo e milza: interpretazione pratica

Pattern PET	Interpretazione	Azioni tipiche
Focale (una o più aree)	Sospetto coinvolgimento midollare	Correlare TC/RM; considerare biopsia mirata
Diffuso omogeneo	Rebound/infezione/anemia/G-CSF più probabile	Verificare terapia e laboratorio; cautela
Negativo	Alto NPV in Hodgkin; variabile in NHL	Biopsia spesso evitabile in Hodgkin; valutare per indolenti



Ruolo della ¹⁸F-FDG PET/CT nella recidiva/restaging dei linfomi

Best practice: imaging guidato dal sospetto clinico + conferma istologica quando cambia la terapia

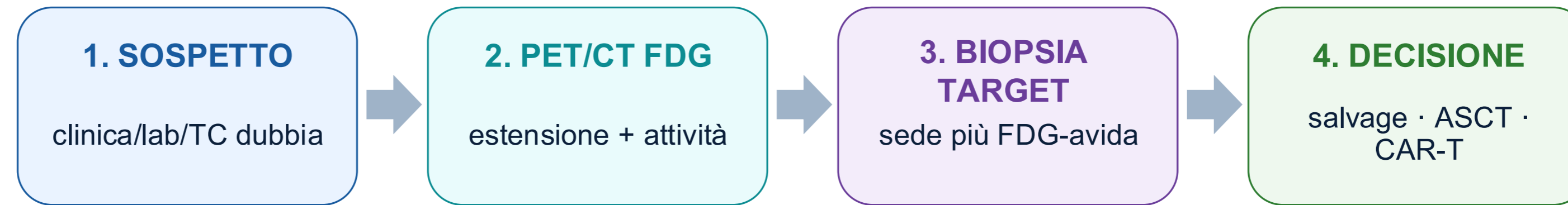
QUANDO USARLA

- Sospetto clinico di recidiva;
- Progressione/refrattarietà dopo terapia;
- Sospetta trasformazione di linfoma indolente

COSA OFFRE

- Ristadiazione accurata: sedi nodali ed extranodali;
- Identifica lesioni occulte/non evidenti alla TC;
- Distingue malattia attiva da fibrosi/necrosi

Workflow pratico nel sospetto di recidiva



Interpretazione e impatto clinico

Deauville 1–3 = CMR → prognosi favorevole

Deauville 4–5 → rischio residuo/recidiva → confermare con biopsia se cambia la terapia

TLG ≥245 *metabolico + volume*

Forte sospetto di linfoma recidivato/refrattario

Specificità 86% · PPV 97%

SUVmax ≥12

Nei linfomi indolenti: sospetta trasformazione aggressiva

≥25 o ΔSUVmax ≥150% → alta specificità

NON FARE



Sorveglianza routinaria asintomatici

Falsi positivi:
infiammazione
infezione
post-terapia

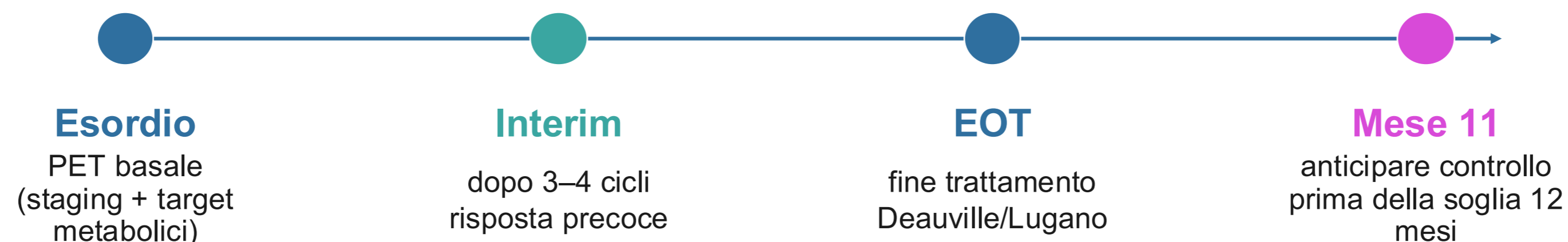
PET ≠ biopsia

TAKE-HOME

La PET/CT è centrale nel sospetto di recidiva perché definisce l'estensione metabolica e guida la biopsia; la decisione terapeutica va integrata con clinica e istologia.

PET nei linfomi: il timing è un processo condiviso

La collaborazione strutturata **ematologia-medicina nucleare** permette di prenotare fin dall'esordio le “finestre critiche” e riduce il rischio di PET non eseguibili nei tempi decisionali.



Perché pianificarlo subito

- **PET basale ed EOT**: fondamentali nella valutazione dei linfomi FDG-avidi;
- **Interim PET**: valore prognostico solo se eseguita nella giusta finestra rispetto ai cicli **DLBCL/LBCL**: progressione entro 12 mesi va documentata precocemente;
- **Impatto clinico**: la progressione precoce modifica la strategia di salvataggio.

Come organizzarlo

- **Agenda PET**: pianificata fin dall'inizio (T0, interim, EOT, M11);
- **Slot “protetti”**: coordinati tra ematologia e medicina nucleare;
- **Referto standardizzato**: criteri Deauville/Lugano + alert rapido per sospetta progressione/recidiva;
- **Flessibilità organizzativa**: meeting breve o canale dedicato per riprogrammare in caso di variazioni dei cicli.

Messaggio chiave: il controllo a 11 mesi non è “follow-up anticipato”, ma una finestra decisionale per non perdere eleggibilità/percorribilità di percorsi cellulari quando la soglia regolatoria è ≤ 12 mesi.

FDG-PET/CT nelle CAR-T

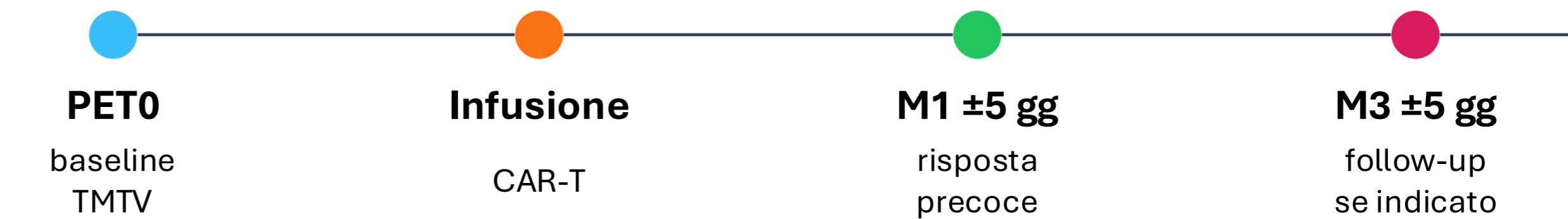
focus: timing + decisione clinica

R/R large B-cell lymphoma: PET basale e risposta precoce come strumenti di stratificazione prognostica



Imaging metabolico: burden, risposta e rischio precoce

Quando fare la PET nel percorso CAR-T



Messaggi chiave per la pratica

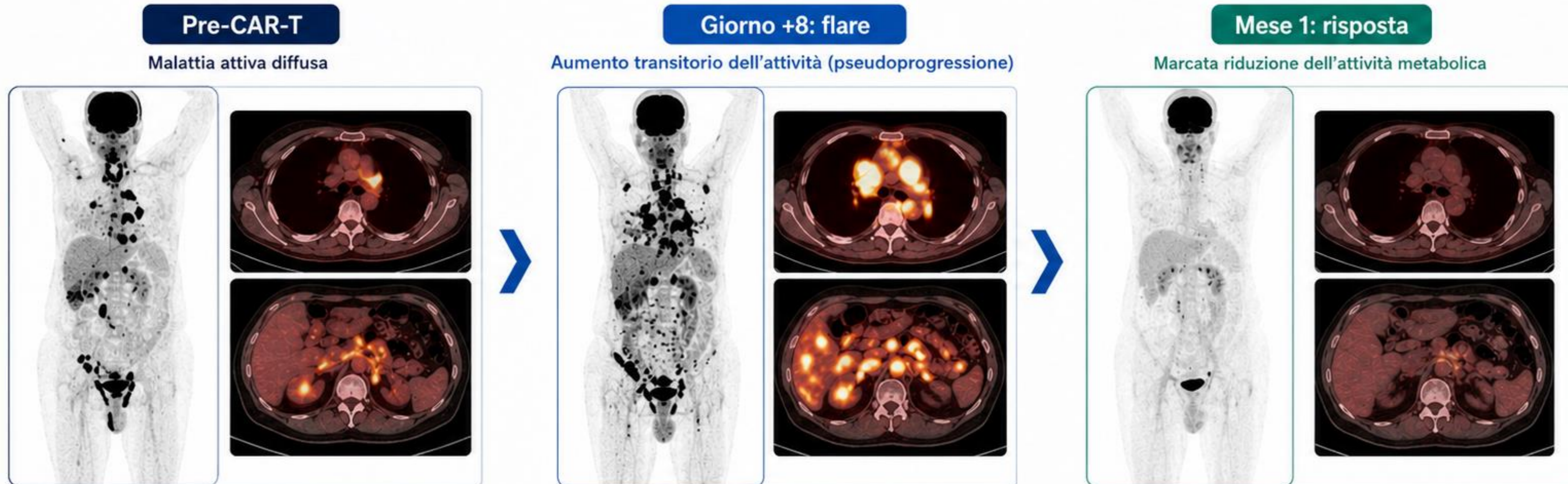
- PET basale** TMTV >80 mL identifica pazienti ad alto rischio: peggiore PFS e OS, soprattutto per progressione precoce.
- PET a 1 mese** DS-5 è il segnale più sfavorevole: PFS HR 6,37 vs DS 1-3; 1-year PFS 8,6%.
- DS-4 a M1** Non equivale sempre a malattia vitale: 1-year PFS 78,9%; interpretare con quadro clinico e possibile infiammazione.
- PET a 3 mesi** Aggiunge meno informazione se M1 è già in CMR; utile se sospetto clinico o decisione terapeutica aperta.

Take-home

La PET-M1 anticipa il risk assessment post-CAR-T e può orientare strategie alternative/combinatae nei pazienti DS-5.

Esempio PET/CT di flare dopo CAR-T

Valutazione metabolica longitudinale in paziente con linfoma dopo terapia con CAR-T



Messaggio chiave

Il **flare precoce** (giorno +8) può mimare una progressione di malattia. La valutazione tardiva (mese 1) conferma la **risposta metabolica completa**.



Valutazione accurata

La PET/CT consente un monitoraggio metabolico precoce e affidabile dopo CAR-T.



Tempistica cruciale

Evitare interpretazioni affrettate: considerare il flare entro 2-3 settimane.



Guida clinica

La PET/CT supporta decisioni terapeutiche e follow-up personalizzato.



Migliori outcome

Monitoraggio ottimale = gestione mirata = maggiori chance di successo.

Immagini PET/CT ¹⁸F-FDG – stesso paziente. Le immagini sono a scopo illustrativo.

PET dopo CAR-T: progressione o fenomeno reattivo?



La ^{18}F -FDG PET/TC è molto utile, ma non sempre dirimente da sola: l'FDG capta sia malattia vitale sia infiammazione. L'interpretazione va integrata con timing, TC, clinica, laboratorio ed eventuale biopsia.



Più suggestivo di progressione

- Nuove lesioni multiple, soprattutto extranodali
- ↑ SUV e ↑ volume/dimensioni
- Peggioramento concordante su PET e TC
- Sintomi o LDH in aumento
- Persistenza o peggioramento a 2–3 mesi



Più suggestivo di fenomeno reattivo

- Captazioni transitorie in sedi in riduzione
- Linfonodi piccoli/stabili ma ipercaptanti
- Captazione diffusa di midollo o milza (G-CSF/rebound)
- Clinica stabile o in miglioramento
- Possibile pseudoprogressione / risposta indeterminata

Approccio pratico

1



Confrontare con PET basale e nadir

2



Valutare il timing (specie a 1 mese)

3



Se quadro dubbio: follow-up ravvicinato

4



Se cambia la strategia: biopsia della lesione più accessibile

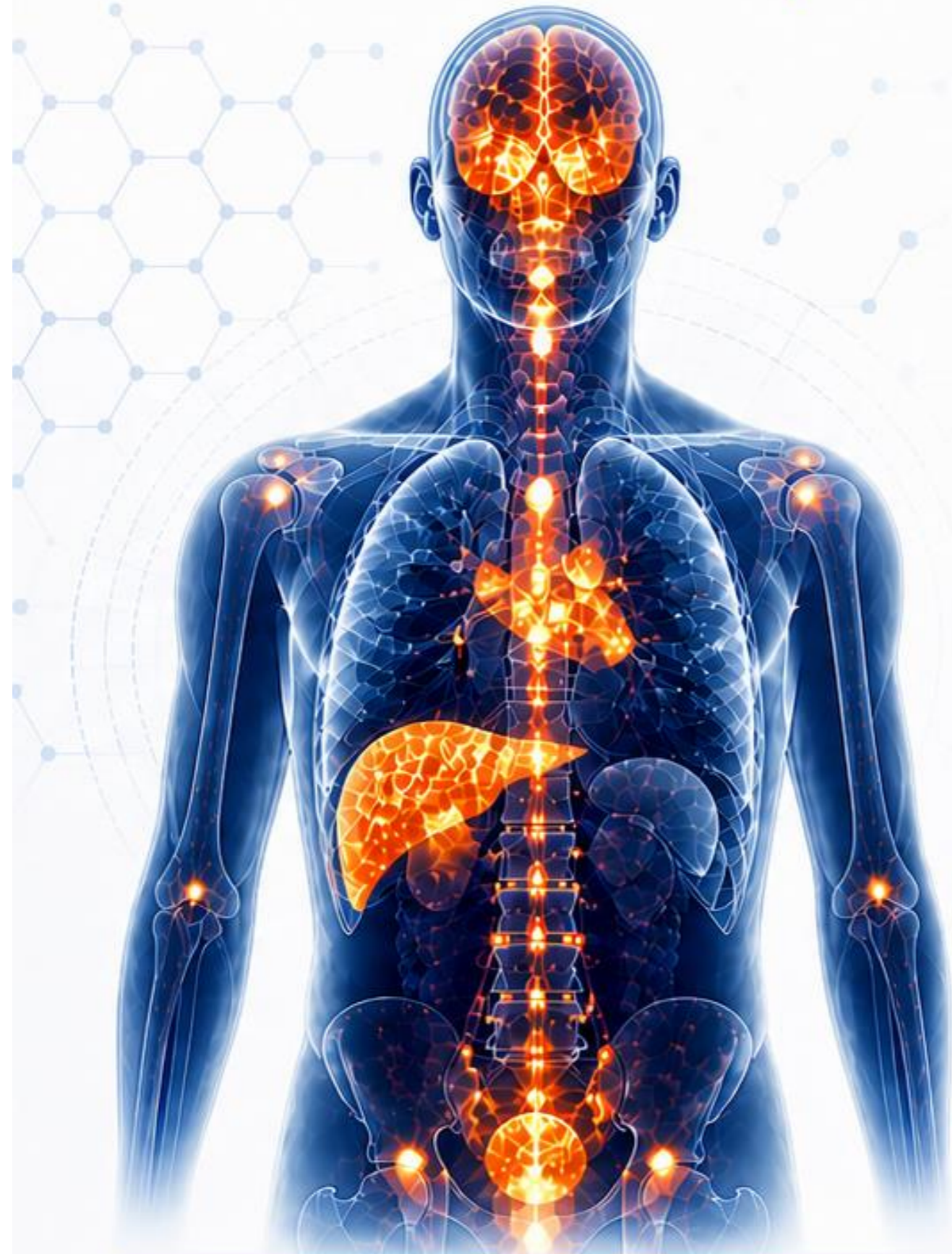







Messaggio chiave

**PET positiva ≠ progressione certa.
Dopo CAR-T, il contesto clinico e l'evoluzione nel tempo sono essenziali.**

Oltre l'FDG: perché servono nuovi radiofarmaci?

Tracciante metabolico per la stadiazione e la gestione dei tumori

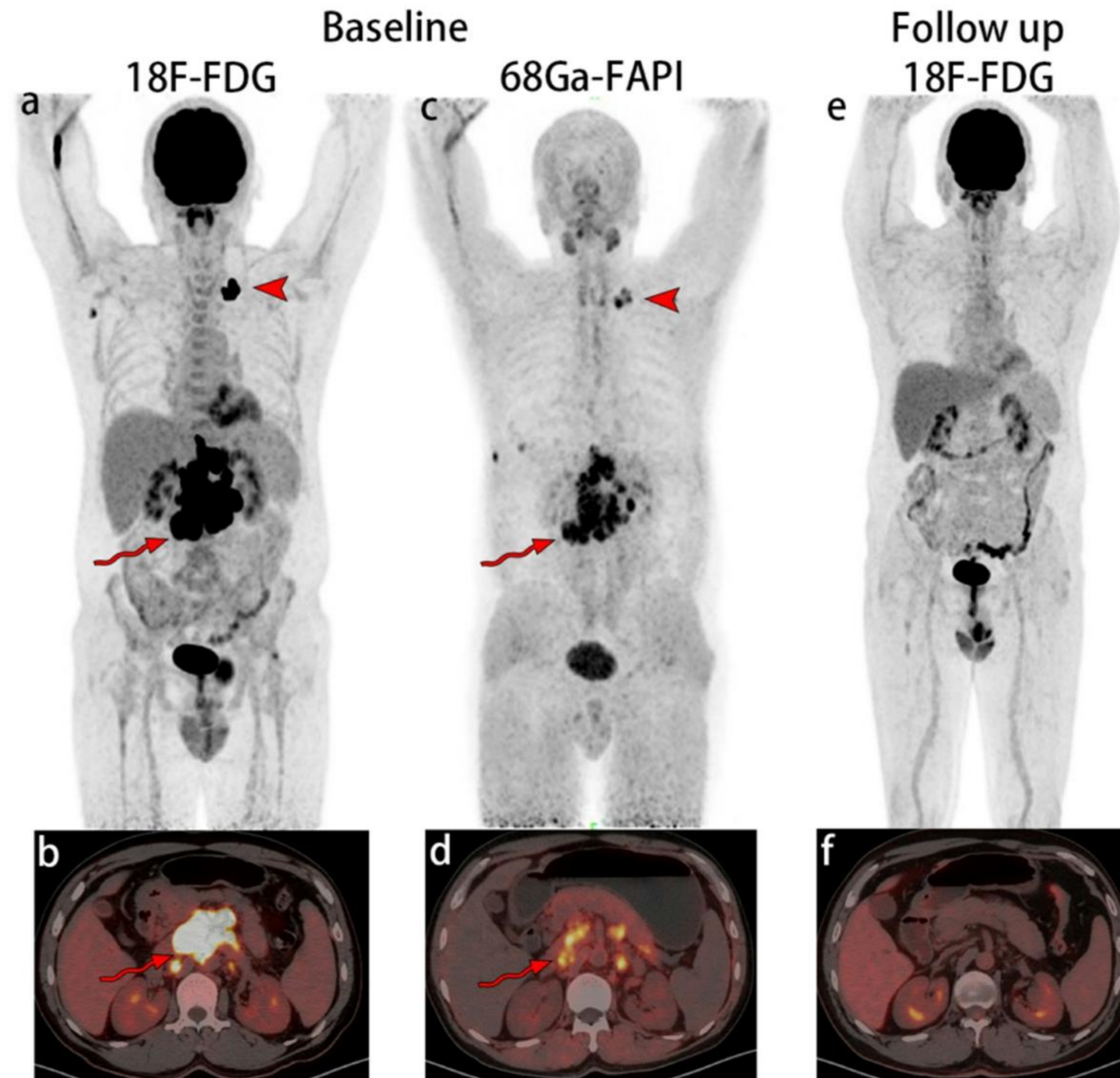


Tracciante	Mostra	Limite l'FDG che supera
 l'FDG	Metabolismo glucosio	Non specifica
 FLT	Proliferazione	Infiammazione
 Pentixafor	CXCR4	Linfomi l'FDG-deboli
 FAPI	Stroma tumorale	Rumore di fondo
 ImmunoPET	Antigeni (CD20...)	Non vede il target



La PET non mostrerà più dove il tumore consuma zucchero, ma **che tipo di tumore è e come può essere curato.**

La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma



PET/TC: acquisizione, ruolo della TC e standardizzazione del protocollo



Preparazione e standardizzazione del protocollo



- **Preparazione:** digiuno 4–6 h; evitare esercizio; controllare glicemia



- **Uptake-time** costante (~60 min) e riportato nel referto



- **Stesso protocollo** e parametri di **ricostruzione** nei follow-up, quando possibile



- Attenzione a **farmaci** che alterano l'uptake (es. G-CSF → midollo/milza)



Campo di acquisizione e ruolo della TC



1. **Standard:** base cranio-femori inclusi



2. **Total-body:** selezionato (pediatria, sospetta diffusa extranodale, ricerca)



3. **TC:** low-dose vs contrast-enhanced (dipende da domanda clinica e centro)



4. **Quando aggiungere CECT:** sospetta complicità, dettagli anatomici, radioterapia planning



MEDICINA NUCLEARE



QUALITÀ



PRECISIONE



RIPRODUCIBILITÀ

Refertazione FDG PET/TC nel linfoma

Sintesi operativa delle raccomandazioni AIMN – versione 3/2020

Obiettivo: referto chiaro,
standardizzato e clinicamente
orientato

Messaggio chiave: la PET/TC nei linfomi FDG-avidati va refertata con un linguaggio condiviso, usando **Deauville** e **Lugano**, sempre integrando confronto con baseline, lesione di riferimento e conclusione operativa.

T0 Baseline PET di stadiazione *Mappare la malattia*

- Sedi nodali/extranodali e pattern di uptake
- Reference Lesion “taggata” + SUVmax
- Milza e midollo: descrivere pattern
- Correlare reperti PET senza chiaro corrispettivo TC

iPET Interim PET in terapia *Misurare la risposta precoce*

- Lettura secondo Deauville/Lugano
- Confronto necessario con PET basale
- DS unico e univoco sulla RL residua
- Nuove lesioni: cautela e confronto collegiale
- Integrare Δ SUVmax (%) rispetto al baseline
- Riduzione del SUVmax = supporto quantitativo alla risposta

$$\Delta\text{SUVmax} = \frac{(\text{SUVmax basale} - \text{SUVmax controllo})}{\text{SUVmax basale}} \times 100$$

EoT PET a fine trattamento *Definire residuo o remissione*

- Deauville/Lugano anche a EoT
- RL residua + SUVmax vs baseline
- Conclusione con categoria Lugano
- PMR a EoT = possibile malattia residua

Take-home

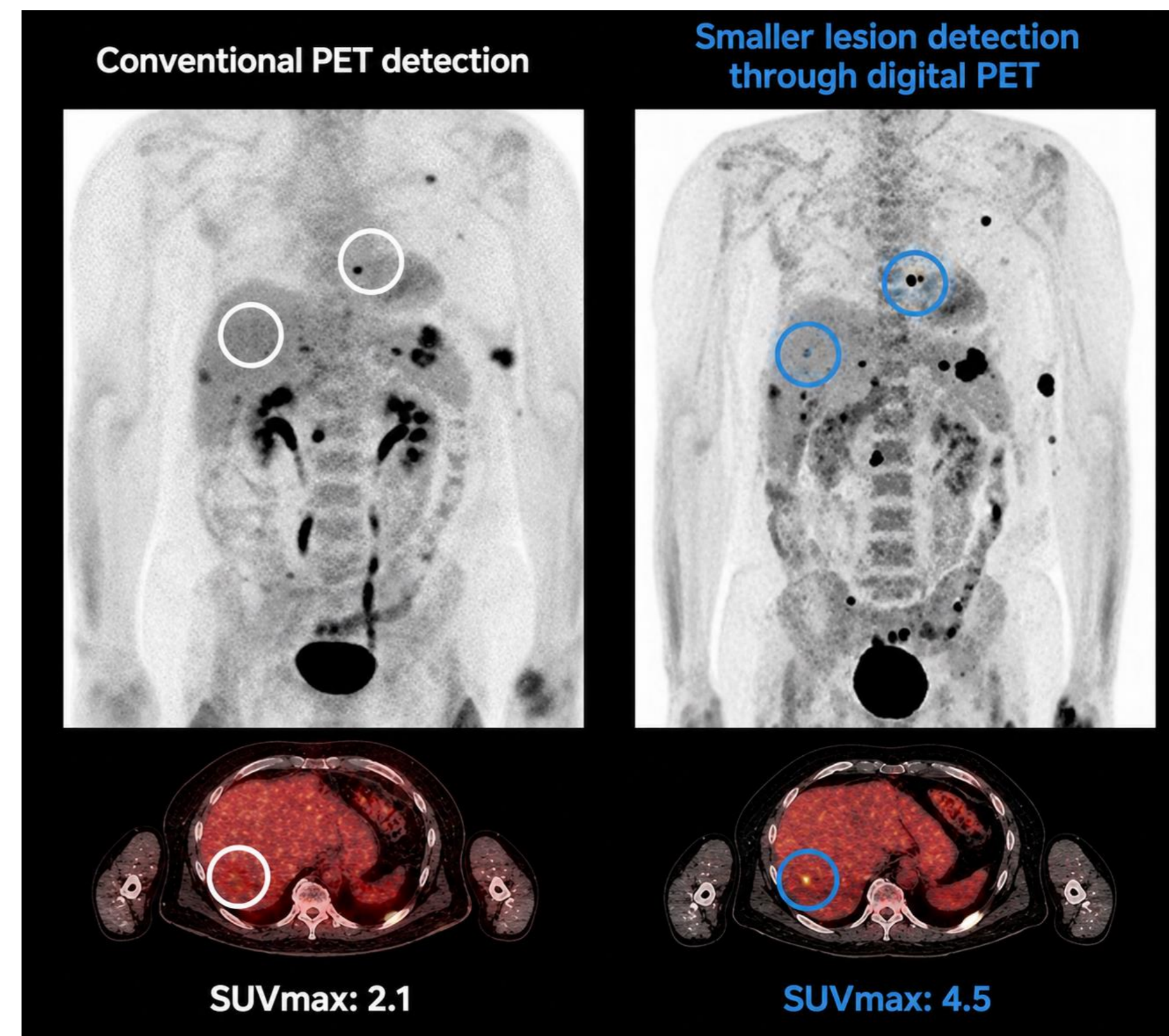
Il valore clinico della PET aumenta quando il referto risponde a una domanda decisionale: dove è la malattia, quanto risponde (Deauville + Δ SUVmax), quanto residuo metabolico resta.

PET digitale: cosa cambia visivamente?

Meno rumore → lesioni più leggibili → maggiore confidenza clinica

La PET digitale non cambia solo la “qualità” dell’immagine: rende più chiari i segnali deboli e riduce le zone grigie interpretative.

- Rumore di fondo: **molto più pulito**
- Lesioni piccole: **visibili chiaramente**
- Uptake debole: **nettamente percepibile**
- Contorni: **più nitidi**
- Deauville: **valutazione più affidabile**



Nel digitale il punto focale emerge da un fondo più pulito

1. Segnale più pulito



2. Lesione più leggibile



3. Decisione più sicura (DS)

PET digitale: meno dose, meno tempo, migliore qualità diagnostica

La tecnologia digitale consente di ottenere immagini di alta qualità riducendo la dose somministrata e il tempo di scansione.



RIDUZIONE DELLA DOSIMETRIA

Grazie all'elevata sensibilità e all'efficienza di rilevazione, la PET digitale permette di ridurre significativamente la dose di radiofarmaco somministrata.



Stima dose efficace per un esame corpo intero



RIDUZIONE DEI TEMPI DI ACQUISIZIONE

L'elevata sensibilità del sistema digitale consente acquisizioni più rapide mantenendo la qualità delle immagini.



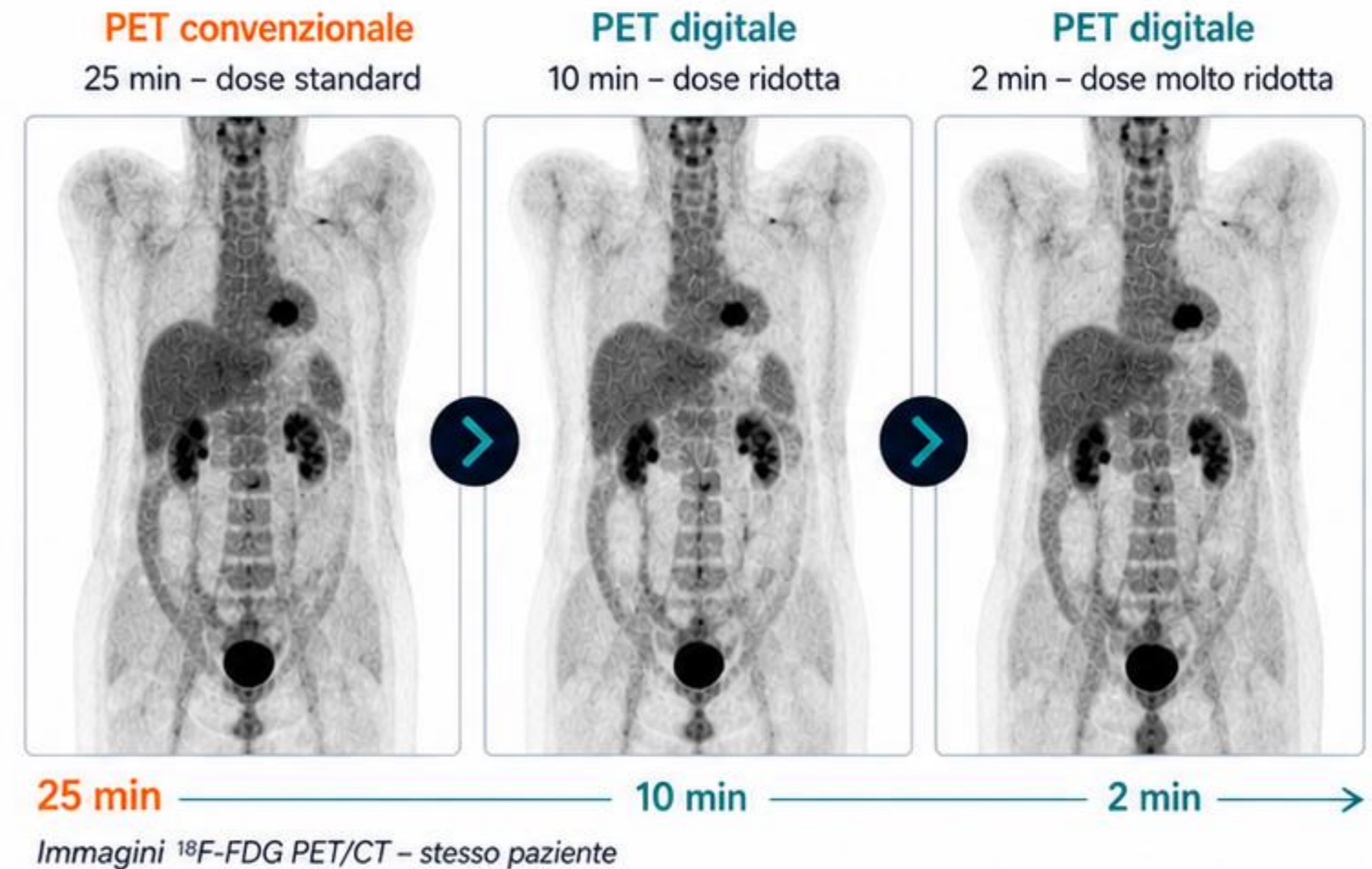
Tempi tipici possono variare in base al protocollo e al sistema



La PET digitale consente di **ridurre fino al 60%** la dose somministrata e **fino al 60%** il tempo di acquisizione, mantenendo un'elevata qualità diagnostica e migliorando l'efficienza dei percorsi clinici.

Fonti: Alberts et al., Cancer Imaging 2023; Singh, Radiography 2024; Karakatsanis et al., Br J Radiol 2026.

MIGLIORE QUALITÀ DIAGNOSTICA



BENEFICI CLINICI E ORGANIZZATIVI



Maggiore sicurezza per il paziente



Più pazienti esaminati nello stesso tempo



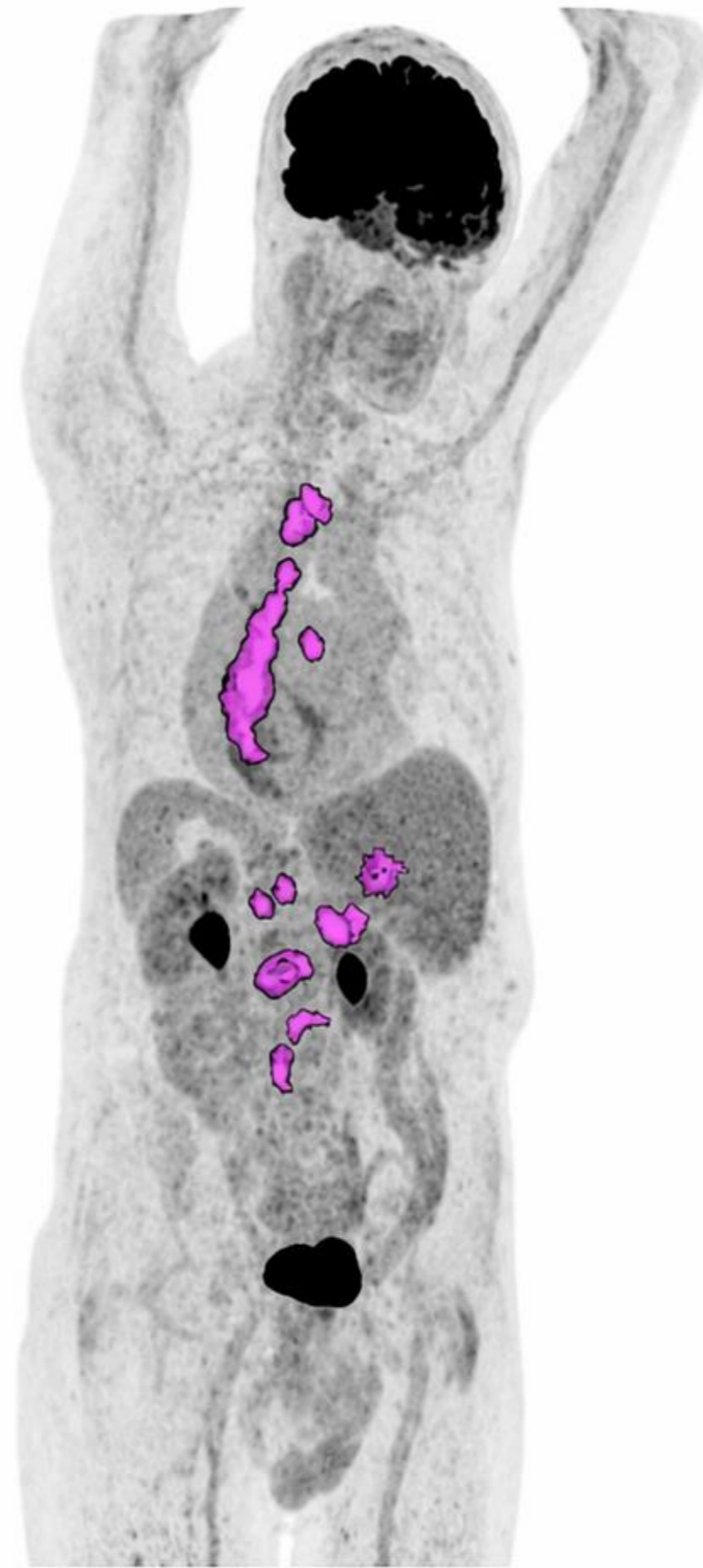
Migliore qualità diagnostica mantenuta o migliorata



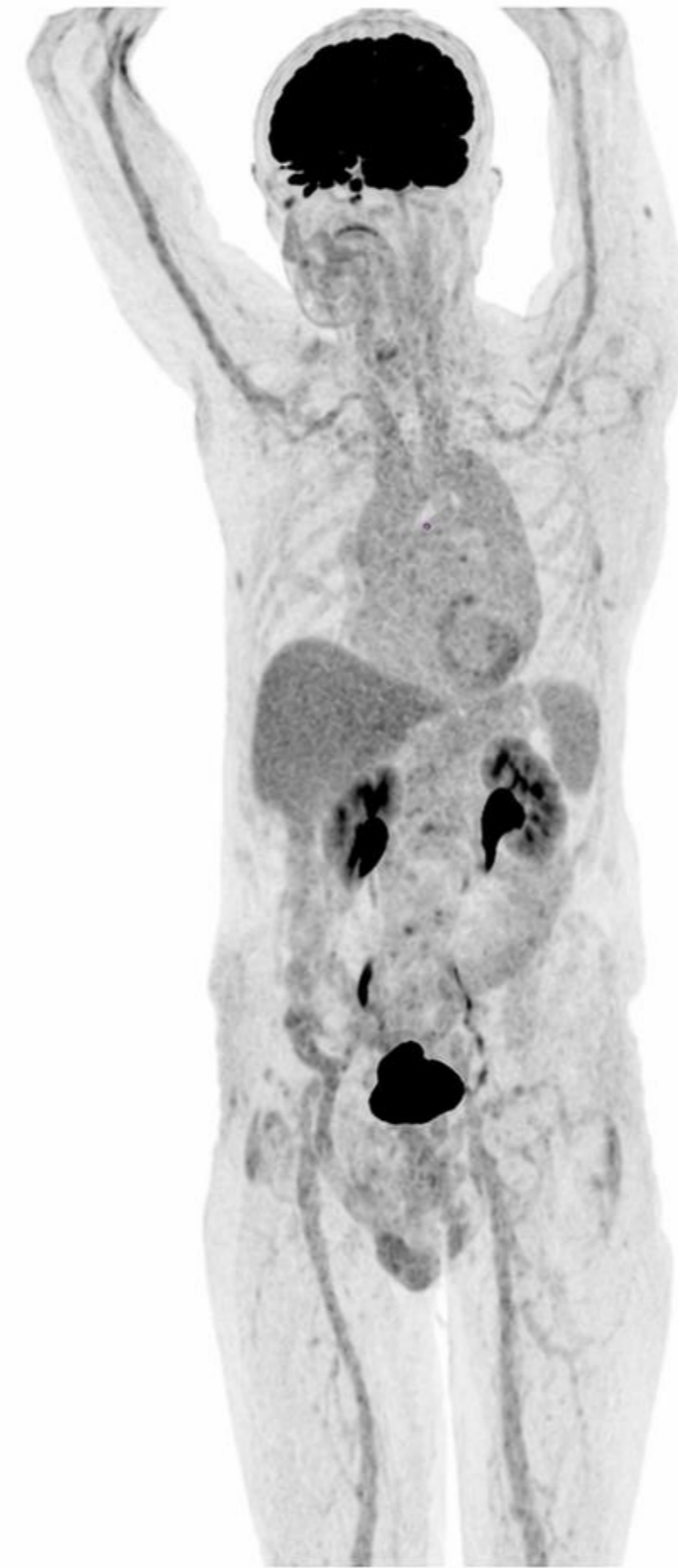
Approccio più sostenibile

IA: calcolo automatico del MTV-DS

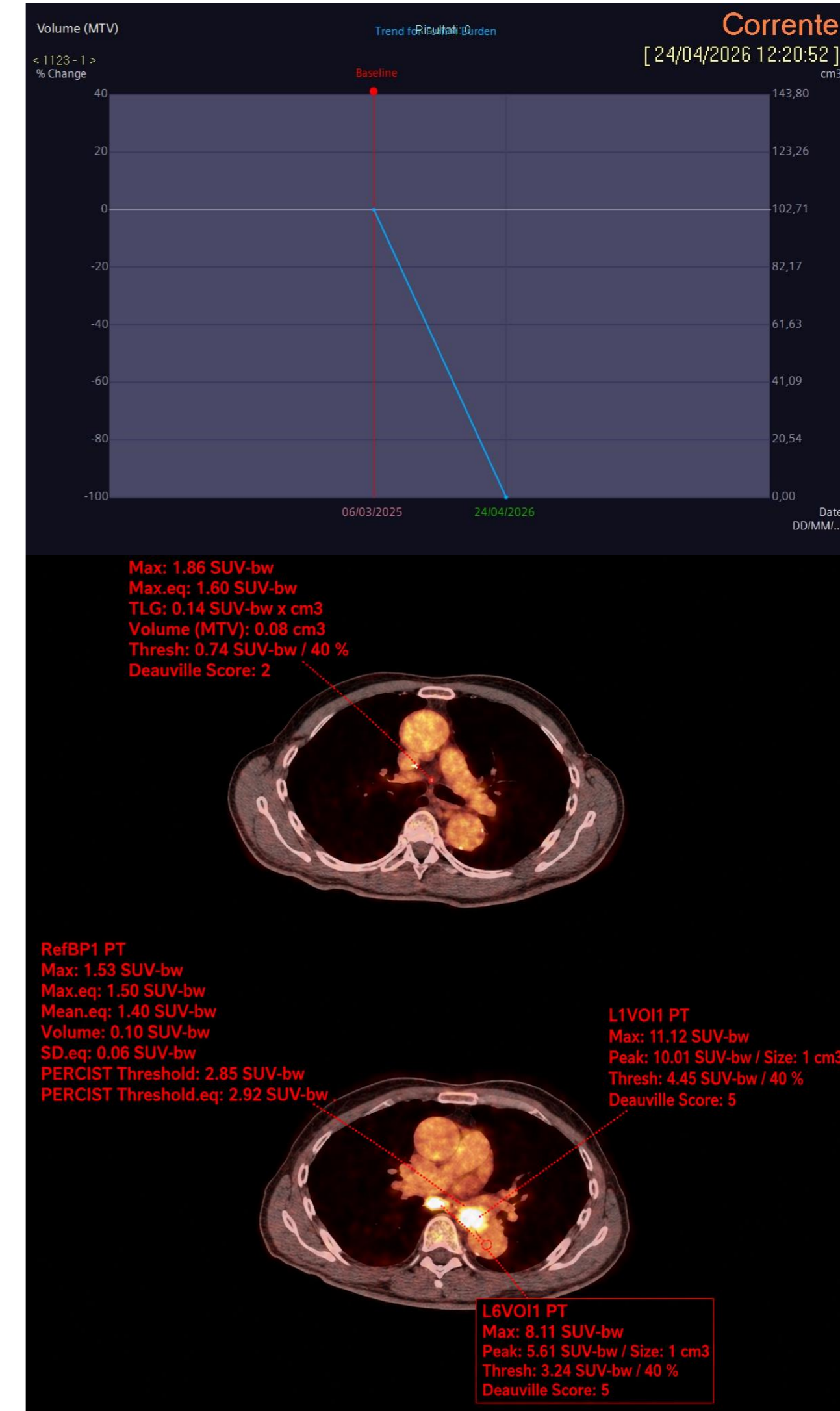
R.L.
aa 76
Diagnosi: LH



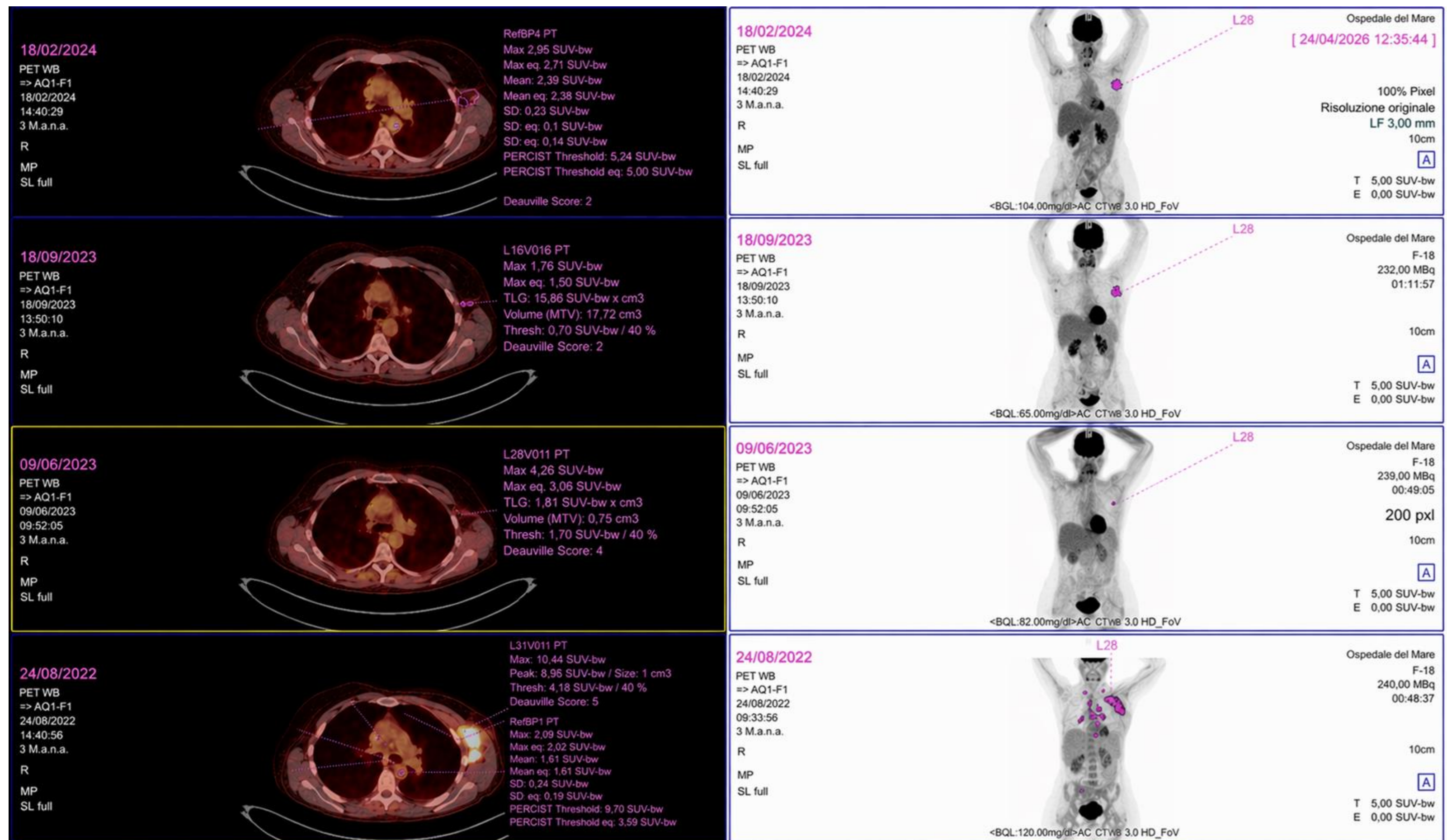
Basale 06.03.2025



EOT 24.04.2026



La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma



Take-home messages



1. Baseline **PET/TC** e **standardizzazione** sono essenziali per confronti affidabili;



2. Nei linfomi **FDG-avid**, **Deauville/Lugano** sono lo **standard** per risposta;



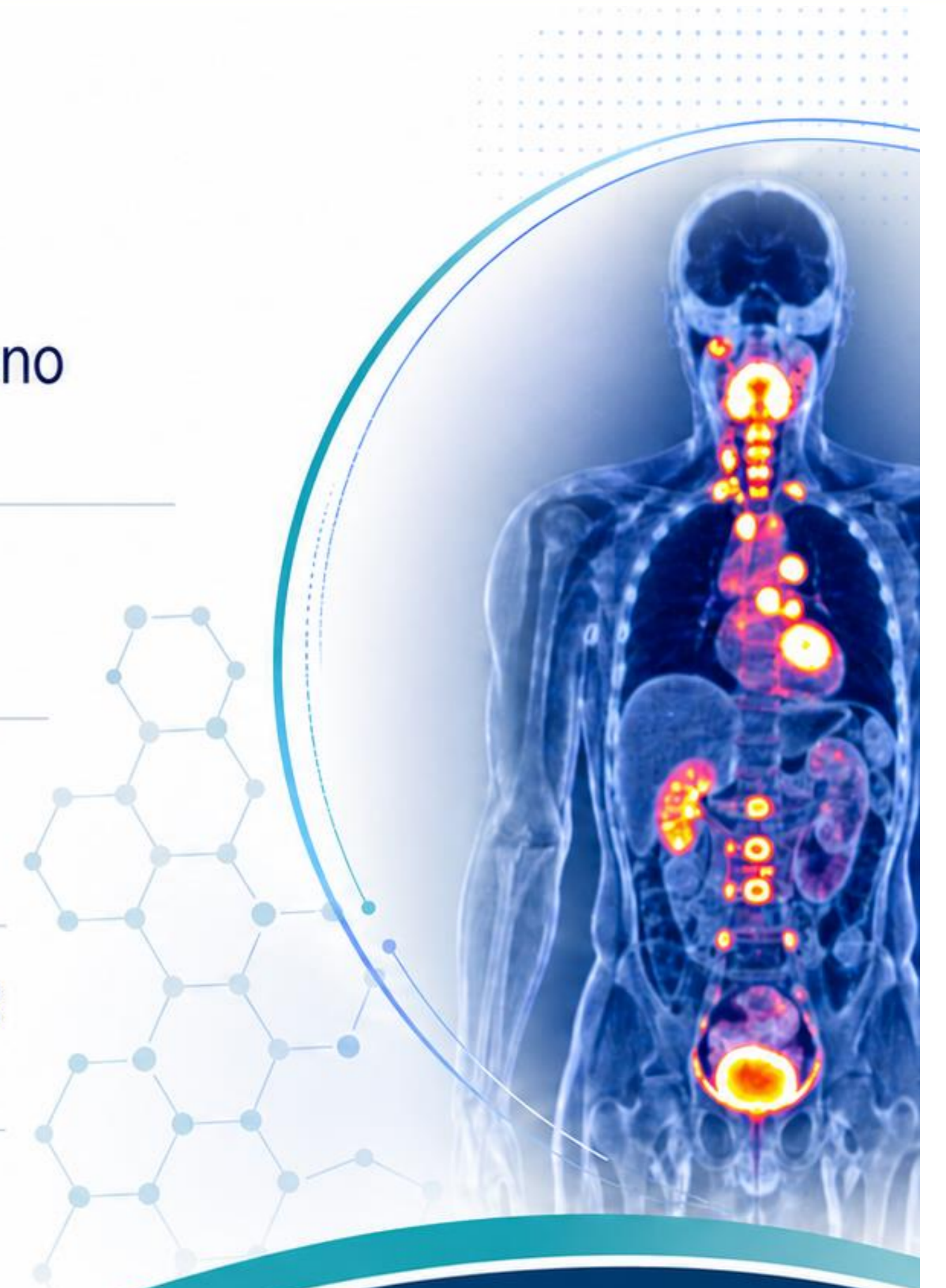
3. **Interim PET** è potente ma va usata secondo protocolli e conoscendo i **pitfalls**;



4. **Immunoterapie** e **CAR-T** richiedono cautela: considerare **IR/controllo/biopsia**;



5. Referto **strutturato** e **orientato all'azione** migliora gestione clinica.



La rivoluzione terapeutica nel linfoma e nel mieloma



Napoli, Royal Hotel Continental • 14-15 Maggio 2026

La rivoluzione terapeutica nel **linfoma** e nel **mieloma**