



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



APPROPRIATEZZA CLINICA NELL'USO DELLA PET-PSMA NEL TUMORE DELLA PROSTATA

Raccomandazione di Buona pratica Clinica Assistenziale

**APPROPRIATEZZA CLINICA
NELL'USO DELLA PET-PSMA
NEL TUMORE DELLA PROSTATA.**



AIMN Associazione Italiana Medicina Nucleare



AIOM Associazione Italiana Oncologia Medica



AIRO Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia Clinica



AURO.it Associazione Urologi Italiani



SIU Società Italiana Urologia



SIURO Società Italiana Uro-Oncologia



UrOP Urologi Ospedalità Privata

Sommario

PARTECIPANTI.....	4
ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI.....	6
PREMESSA.....	16
STRUTTURAZIONE DEL PROGETTO	17
METODOLOGIA.....	18
MALATTIA LOCALIZZATA.....	22
STADIAZIONE BASALE	23
RUOLO DELLA PET-PSMA NELLA DEFINIZIONE DEL SOSPETTO DI NEOPLASIA PROSTATICA (se risonanza multiparametrica non dirimente o non eseguibile per controindicazioni)	28
PERSISTENZA DI PSA DOSABILE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE	32
RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO TRATTAMENTO RADICALE.....	36
INCREMENTO DEL PSA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE	37
INCREMENTO DEL PSA DOPO RADIOTERAPIA RADICALE ± ADT.....	42
INCREMENTO DEL PSA DOPO RADIOTERAPIA ADIUVANTE/DI SALVATAGGIO PRECOCE	47
MALATTIA NON METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (M0 CRPC).....	52
INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ADT PER RECIDIVA BIOCHIMICA (M0 CRPC vs mCRPC)	53
INCREMENTO DI PSA IN CORSO DI TERAPIA CON ARPI NELLA MALATTIA M0 CRPC.....	60
MALATTIA METASTATICA SENSIBILE ALLA CASTRAZIONE (mHSPC).....	64
STADIAZIONE DEL PAZIENTE CON mHSPC DE NOVO	65
MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO.....	72
INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ARPI	77
MALATTIA METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (mCRPC)	82
STADIAZIONE BASALE ALLA PRIMA LINEA O ALLE LINEE SUCCESSIVE	83
MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ARPI O CHEMIOTERAPIA.....	88
INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ARPI	94
USO DELLA PET-PSMA NELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A PSMA-RLT	99
INTEGRAZIONE DELLA PET-FDG E DELLA PET-PSMA NELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A PSMA-RLT	104
MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA A PSMA-RLT.....	108
TEMPISTICHE TRA ESECUZIONE DELLA PET-PSMA DI SELEZIONE PER RLT E AVVIO DELLA TERAPIA.....	113
REFERTAZIONE STRUTTURATA PER LA PET-PSMA.....	117
BIBLIOGRAFIA	121
Revisione esterna.....	129
Applicabilità	129
Aggiornamento del documento.....	129

Malattia non metastatica resistente alla castrazione (MO CRCP)

Stefano Panareo (Coordinatore)	Direttore – UO Medicina Nucleare – AOU Modena
Lorenzo Bianchi (esperto)	Professore associato Urologia – Università di Bologna – AOU IRCCS S. Orsola Malpighi – Bologna
Fabio Calabrò (esperto)	Direttore – UO di Oncologia Medica – IRCCS INT Regina Elena – Roma
Giario Natale Conti (esperto)	Urologo, già Direttore UO Urologia – Ospedale S. Anna – Como
Giorgio Gandaglia (esperto)	Professore Associato Urologia – Università Vita Salute – San Raffaele – Milano
Marco Roscigno (esperto)	Dirigente medico – UO Urologia – ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo
Luca Trodella (esperto)	Dirigente medico – UO Radioterapia – Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio- Medico – Roma

Malattia metastatica sensibile alla castrazione (mHSPC)

Francesco Ceci (Coordinatore)	Professore Associato Medicina Nucleare Università di Milano – Direttore UO di Medicina Nucleare – Istituto Europeo di Urologia – Milano
Raffaele Baio (esperto)	Dirigente medico – UO Urologia – Ospedale Umberto I – Salerno
Niccolò Borsellino (esperto)	Direttore – UO di Oncologia Medica – Ospedale Buccheri La Ferla, Fatebenefratelli – Palermo
Paolo Castellucci (esperto)	Dirigente Medico – UO Medicina Nucleare – AOU IRCCS S. Orsola Malpighi – Bologna
Ciro Franzese (esperto)	Professore Associato Radioterapia Humanitas University – Direttore UO Radioterapia – Humanitas Rozzano – Milano
Martina Maggi (esperto)	Dirigente medico – UO Urologia – ASST Santi Paolo e Carlo – Milano
Antonio Tufano (esperto)	Dirigente medico – UO Urologia – Ospedale San Carlo di Nancy – Roma

Malattia metastatica resistente alla castrazione (mCRCP).

Matteo Bauckneht (Coordinatore)	Professore associato Medicina Nucleare – Università di Genova - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino – Genova
Giario Natale Conti Fabrizio Di Maida (esperto)	Urologo, già Direttore UO Urologia – Ospedale S. Anna – Como Dirigente medico – SOD Urologia Oncologica Mininvasiva Robotica ed Andrologica - AOU Careggi – Firenze
Giulio Francolini (esperto)	Dirigente medico – UO Radioterapia – AOU Careggi – Firenze
Cinzia Ortega (esperto)	Direttore – UO di Oncologia Medica – Ospedale Michele e Pietro Ferrero – Alba-Bra
Marcello Scarcia (esperto)	Dirigente medico – UO Urologia – Ospedale Generale Regionale 'F. Miulli' – Acquaviva delle Fonti
Marcello Tucci (esperto)	Direttore – UO di Oncologia Medica – Ospedale Cardinal Massaia – Asti

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI
MALATTIA LOCALIZZATA

INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONI	Razionale	Livello di accordo raggiunto	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
STADIAZIONE BASALE	<p>1.1 La PET-PSMA è raccomandabile come tecnica di primo livello nei pazienti a rischio alto o molto alto, in sostituzione all'imaging convenzionale</p> <p>1.2 La PET-PSMA è raccomandabile come tecnica di secondo livello nei pazienti a rischio intermedio sfavorevole</p> <p>1.3 Quando l'imaging convenzionale e la PET-PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare.</p>		98%	I	B
			80%	I	C
			100%	I	C
RUOLO DELLA PET-PSMA NELLA DEFINIZIONE E DEL SOSPETTO DI NEOPLASIA PROSTATICA	<p>2.1 La PET-PSMA non è raccomandabile nella diagnosi di tumore della prostata in caso di mpMRI non dirimente o controindicata</p>		85%	III	C
PERSISTENZA DI PSA DOSABILE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE	<p>3.1 La PET-PSMA dovrebbe essere impiegata come tecnica di primo livello nei pazienti con persistenza del PSA dopo prostatectomia radicale</p> <p>3.2 Quando l'imaging convenzionale e la PET-PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare</p>		97%	IIa	C
			100%	I	C

APPROPRIATEZZA CLINICA NELL'USO DELLA PET-PSMA NEL TUMORE DELLA PROSTATA.

RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO TRATTAMENTO RADICALE

INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONI	Razionale	Livello di accordo raggiunto	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
INCREMENTO DEL PSA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE	4.1 La PET-PSMA è raccomandabile come metodica di prima istanza nei pazienti con incremento del PSA dopo prostatectomia radicale, particolarmente per valori di PSA ≥ 0.5 ng/ml.	L'esame è anche raccomandabile per valori < 0.5 ng/mL in pazienti selezionati ad alto rischio di recidiva locale che potrebbero giovare di un ulteriore trattamento mirato. La negatività dell'esame non dovrebbe precludere l'inizio di una radioterapia di salvataggio (\pm terapia di deprivazione androgenica - ADT) qualora indicato.	100%	I	C
	4.2 La PET-PSMA è raccomandabile come imaging di seconda istanza nel caso di imaging convenzionale negativo.		92%	I	C
	4.3 Quando l'imaging convenzionale e la PET-PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare		98%	I	C
INCREMENTO DEL PSA DOPO RADIOTERAPIA RADICALE \pm ADT	5.1 In pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia radicale +/-ADT la PET PSMA può essere presa in considerazione in pazienti selezionati dopo valutazione multidisciplinare.		100%	IIb	C
	5.2 La PET-PSMA è raccomandabile come imaging di seconda istanza nel caso di imaging convenzionale negativo.		90%	I	C
	5.3 Quando l'imaging convenzionale e la PET-PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare		97%	I	C

APPROPRIATEZZA CLINICA NELL'USO DELLA PET-PSMA NEL TUMORE DELLA PROSTATA.

INCREMENTO DEL PSA DOPO RADIOTERAPIA ADIUVANTE/DI SALVATAGGIO PRECOCE	6.1 La PET-PSMA è raccomandabile nei pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia adiuvante/di salvataggio precoce.		98%	I	C
	6.2 La PET-PSMA è raccomandabile come imaging di seconda istanza nel caso di imaging convenzionale negativo.		90%	I	C

MALATTIA NON METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE

INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONI	Razionale	Livello di accordo raggiunto	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ADT PER RECIDIVA BIOCHIMICA (M0 CRPC vs mCRPC)	7.1 La PET-PSMA è raccomandabile come metodica di stadiazione di prima istanza nei pazienti con progressione biochimica e testosterone soppressi in corso di ADT		69%	I	C
	7.2 PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di stadiazione di seconda istanza nella maggior parte dei casi.	Può essere presa in considerazione nei pazienti a basso rischio ed integrata all'imaging convenzionale qualora quest'ultimo risulti dubbio o non conclusivo, sempre dopo valutazione multidisciplinare	63%	III	C
	7.3. Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di valutare la proposta terapeutica nel team multidisciplinare		92%	I	C
INCREMENTO DI PSA IN CORSO DI TERAPIA CON ARPI NELLA MALATTIA M0 CRPC	8.1 La PET-PSMA è raccomandabile per la ristadiatione di un paziente in terapia con ARPI nel setting M0 CRPC		88%	I	C

MALATTIA METASTATICA SENSIBILE ALLA CASTRAZIONE (mHSPC)

INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONI	Razionale	Livello di accordo raggiunto	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
STADIAZIONE DEL PAZIENTE CON mHSPC DE NOVO	<p>9.1 <i>La PET PSMA non è raccomandabile nella stadiazione primaria in presenza di un quadro clinico fortemente suggestivo di stato metastatico (es. PSA >50 ng/ml, paziente sintomatico)</i></p> <p>9.2. <i>In presenza di malattia già classificata ad alto volume con imaging convenzionale, la PET-PSMA non è raccomandabile come tecnica di seconda istanza.</i></p> <p>9.3 <i>Nei pazienti classificati come a basso volume all'imaging convenzionale, la PET-PSMA è raccomandabile come indagine di seconda istanza, e integrata all'imaging tradizionale, qualora quest'ultimo risulti non conclusivo o non concordante rispetto al quadro clinico, sempre dopo valutazione multidisciplinare.</i></p> <p>9.4 <i>Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di valutare la proposta terapeutica nel team multidisciplinare</i></p>	<p><i>E' necessario porre attenta valutazione rispetto alle implicazioni terapeutiche che un eventuale cambio di definizione di volume potrebbe comportare.</i></p>	<p>70%</p> <p>96%</p> <p>84%</p> <p>95%</p>	<p>III</p> <p>III</p> <p>I</p> <p>I</p>	<p>C</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>C</p>
MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO	<p>10.1 <i>Come metodica di prima istanza per il monitoraggio della risposta al trattamento, si raccomanda di utilizzare la stessa metodica di imaging utilizzata al basale.</i></p>	<p><i>La PET-PSMA è raccomandabile solo se effettuata al basale.</i></p>	<p>74%</p>	<p>I</p>	<p>C</p>

APPROPRIATEZZA CLINICA NELL'USO DELLA PET-PSMA NEL TUMORE DELLA PROSTATA.

MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO	<p>10.2 <i>La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente mHSPC in terapia per il monitoraggio della risposta al trattamento in assenza di sospetto clinico di progressione di malattia (aumento del PSA, comparsa di sintomi, ecc)</i></p>		89%	III	C
	<p>10.3 <i>Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di valutare la proposta terapeutica nel team multidisciplinare</i></p>		96%	I	C
	<p>11.1 <i>In caso di incremento del PSA (anche in corso di terapia con ARPI), si raccomanda di utilizzare come imaging di prima istanza la stessa metodica utilizzata al basale. Di conseguenza la PET-PSMA è raccomandata solo se effettuata al basale</i></p>		90%	I	C
	<p>11.2 <i>La PET-PSMA può essere presa in considerazione come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente mHSPC in progressione biochimica nel caso in cui l'imaging convenzionale abbia dato esito negativo per progressione di malattia e il paziente sia potenzialmente candidabile a Metastases- Directed Therapies (MDT) con radioterapia stereotassica (es. in caso di oligo-progressione).</i></p>	<p><i>In assenza di una PET-PSMA basale, l'utilità dell'esame dovrebbe essere valutata alla luce dei dati clinici relativi al paziente (insorgenza di sintomi, presenza di alternative terapeutiche, PSA_{dt},ecc).</i></p>	95%	I	C
	<p>11.3 <i>Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare</i></p>		100%	I	C

MALATTIA METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (mCRPC)

INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONI	Razionale	Livello di accordo raggiunto	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
STADIAZIONE BASALE ALLA PRIMA LINEA O ALLE LINEE SUCCESSIVE	12.1 <i>La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di prima istanza nella rivalutazione periodica del paziente prevista dai criteri PCWG3.</i>	<i>Essa risulta raccomandabile come imaging di prima istanza nel paziente che è stato sottoposto a PET-PSMA nelle fasi precedenti della storia naturale di malattia. Inoltre, potrebbe essere impiegata in prima istanza nel sospetto clinico di malattia oligometastatica, se il paziente è ritenuto candidabile a MDT con radioterapia stereotassica</i>	98%	III	C
	12.2 <i>La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di stadiazione di seconda istanza.</i>	<i>Essa può essere presa in considerazione dopo imaging convenzionale nel caso di riscontro di malattia oligometastatica con le tecniche di imaging convenzionale, se il paziente è candidabile ad eventuale MDT con radioterapia stereotassica</i>	93%	III	C
	12.3 <i>In caso di dati discordanti (es malattia oligo vs polimetastatica) è raccomandabile considerare la metodica descrittiva del maggior carico di malattia</i>		83%	I	C
MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ARPI O CHEMIOTERAPIA	13.1 <i>Come metodica di prima istanza per il monitoraggio della risposta al trattamento, è raccomandabile utilizzare la stessa metodica di imaging utilizzata al basale.</i>	<i>Di conseguenza la PET-PSMA è raccomandabile solo se effettuata al basale</i>	81%	I	C

APPROPRIATEZZA CLINICA NELL'USO DELLA PET-PSMA NEL TUMORE DELLA PROSTATA.

	<p>13.2 La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente mCRPC per il monitoraggio della risposta al trattamento con ARPI o chemioterapia.</p> <p>13.3 In caso di dati discordanti (malattia oligoprogrediva vs poliprogrediva) è raccomandabile considerare la metodica descrittiva del maggior carico di malattia.</p>	<p>Può essere presa in considerazione per l'identificazione di malattia oligopersistente o oligoprogrediva, nel caso in cui, in presenza di progressione clinica e/o sintomatica, l'imaging convenzionale abbia dato esito negativo per progressione di malattia e il paziente è candidabile ad eventuale PDT con radioterapia stereotassica</p>	<p>95%</p> <p>90%</p>	<p>III</p> <p>I</p>	<p>C</p> <p>C</p>
INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ARPI	<p>14.1 In caso di incremento del PSA in corso di terapia con ARPI è raccomandabile utilizzare la stessa metodica di imaging utilizzata al basale.</p> <p>14.2 PET-PSMA può essere presa in considerazione come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente mCRPC in progressione biochimica durante trattamento sistemico, nel caso in cui l'imaging convenzionale abbia dato esito negativo per progressione di malattia.</p> <p>14.3 In caso di dati discordanti (es. malattia oligo vs. polimetastatica) è raccomandabile considerare la metodica descrittiva del maggiore carico di malattia.</p>	<p>La PET-PSMA è raccomandabile solo se effettuata al basale. La PET-PSMA può avere un ruolo nella selezione del paziente oligoprogredivo da sottoporre a PDT con radioterapia stereotassica</p> <p>In tal caso è tuttavia mandatoria la disponibilità di PET-PSMA al basale. L'esame dovrebbe essere valutato alla luce dei dati clinici relativi al paziente (insorgenza di sintomi, presenza di alternative terapeutiche, PSADT etc) per massimizzare il beneficio di ogni cambio di strategia terapeutica</p> <p>Tuttavia, ogni scelta terapeutica deve essere commisurata al beneficio clinico atteso sulla base dei dati clinici e delle alternative di trattamento disponibili</p>	<p>98%</p> <p>95%</p> <p>98%</p>	<p>I</p> <p>I</p> <p>I</p>	<p>C</p> <p>C</p> <p>C</p>

APPROPRIATEZZA CLINICA NELL'USO DELLA PET-PSMA NEL TUMORE DELLA PROSTATA.

<p>USO DELLA PET-PSMA NELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A PSMA-RTL (RADIOLIGAND THERAPY)</p>	<p>15.1 PET-PSMA è raccomandabile come metodica di prima istanza per la selezione dei pazienti candidati a PSMA-RTL.</p> <p>15.2 PET-PSMA è raccomandabile come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente in cui non sia ancora disponibile, se candidato a PSMA-RTL</p> <p>15.3 In caso di risultati discordanti tra PET-PSMA e imaging convenzionale (TC con mezzo di contrasto), in particolare in presenza di localizzazioni di malattia PSMA-negative, si raccomanda di non considerare il paziente candidabile a PSMA-RTL.</p>	<p><i>La valutazione del paziente candidato a PSMA-RTL deve comprendere anche l'impiego di TC diagnostica con mdc, al fine di verificare la presenza di localizzazioni di malattia PSMA-negative</i></p>	<p>88%</p> <p>96%</p> <p>80%</p>	<p>I</p> <p>I</p> <p>I</p>	<p>C</p> <p>C</p> <p>C</p>
<p>INTEGRAZIONE DELLA PET-FDG E DELLA PET-PSMA NELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A PSMA-RTL.</p>	<p>16.1 Non è raccomandabile l'impiego routinario di FDG PET in tutti i pazienti candidati a PSMA-RTL.</p>	<p><i>L'utilizzo di FDG PET dovrebbe essere proposto in maniera personalizzata e dovrebbe essere valutato da un gruppo di esperti durante discussione multidisciplinare in pazienti ritenuti ad alto rischio per la presenza di mismatch PSMA-/FDG+ (es. per breve storia target naturale di malattia, breve responsività al trattamento con ARPI)</i></p>	<p>94%</p>	<p>III</p>	<p>C</p>
<p>MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA A PSMA-RTL (RADIOLIGAND THERAPY)</p>	<p>17.1 E' raccomandabile utilizzare la PET-PSMA congiuntamente all'imaging utilizzato al basale nella valutazione della risposta a PSMA-RTL</p> <p>17.2 In caso di dati discordanti (es. malattia oligo vs. polimetastatica) si raccomanda di considerare la metodica descrittiva del maggiore carico di malattia</p>		<p>92%</p> <p>97%</p>	<p>I</p> <p>I</p>	<p>C</p> <p>C</p>

APPROPRIATEZZA CLINICA NELL'USO DELLA PET-PSMA NEL TUMORE DELLA PROSTATA.

<p>TEMPISTICH E TRA L'ESECUIO NE DELLA PET-PSMA DI SELEZIONE DEI PAZIENTI PER RLT E L'AVVIO DELLA TERAPIA STESSA</p>	<p>18.1 Nel caso di un paziente candidato a terapia con radio-ligandi (Radio Ligand Therapy -RLT) si raccomanda che la PET PSMA diagnostica eseguita per eleggere il paziente a tale trattamento, non superi i 60 giorni dall'inizio della RLT</p>		<p>95%</p>	<p>I</p>	<p>C</p>
<p>REFERTAZION E STRUTTURAT A PER LA PET- PSMA</p>	<p>19.1 Si raccomanda l'utilizzo di un referto strutturato della PET PSMA sia a fini diagnostici che pre-RLT</p>		<p>98%</p>	<p>I</p>	<p>C</p>

PREMESSA

L'introduzione del *next generation imaging*, es. risonanza magnetica nucleare (MRI) e tomografia ad emissione di positroni (PET) con radiofarmaci prostata-specifici, ha radicalmente cambiato la gestione dell'*imaging* delle neoplasie prostatiche nei diversi *setting* di malattia. In particolare, la PET che utilizza inibitori specifici per il *Prostate Specific Membrane Antigen* come radiofarmaci (PET-PSMA) viene considerata la metodica di *imaging* che attualmente ha dimostrato maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'*imaging* convenzionale (tomografia assiale computerizzata – TC – e scintigrafia ossea). Nonostante ciò, essa non è stata ancora inserita come metodica di monitoraggio della risposta negli studi registrativi pubblicati negli ultimi anni nella patologia prostatica, dove viene ancora utilizzata la stadiazione convenzionale con scintigrafia ossea e la TC. La conseguenza di ciò comporta un disallineamento tra le evidenze di letteratura (che prevedono l'utilizzo dell'*imaging* convenzionale per definire il carico di malattia) e la pratica clinica, in cui la PET-PSMA viene utilizzata in maniera sempre più massiccia, individuando talora carichi di malattia diversi rispetto a quelli definiti con l'*imaging* tradizionale.

In questo scenario, ci sono numerose variabili da considerare nel ricorso estensivo alla PET-PSMA nelle neoplasie prostatiche:

- 1) accessibilità alle prestazioni;
- 2) appropriatezza clinica e
- 3) il reale vantaggio in termini prognostici.

Scopo di questo documento è fornire delle raccomandazioni condivise tra le Società Scientifiche che raccolgono gli specialisti coinvolti nella gestione clinica delle neoplasie della prostata.

STRUTTURAZIONE DEL PROGETTO

In considerazione degli specialisti che intervengono nel trattamento delle neoplasie della prostata e nella gestione dell'*imaging* metabolico, nella stesura del presente documento sono state coinvolte le seguenti Società Scientifiche:

- AIMN Associazione Italiana Medicina Nucleare
- AIOM Associazione Italiana Oncologia Medica
- AIRO Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia Clinica
- AURO.it Associazione Urologi Italiani
- SIU Società Italiana Urologia
- SIURO Società Italiana di Uro-Oncologia
- UrOP Urologi Ospedalità Privata

Il documento è stato redatto attraverso un processo strutturato e condiviso tra le Società Scientifiche coinvolte, mediante il lavoro di tavoli multidisciplinari dedicati ai diversi scenari clinici del tumore della prostata: malattia localizzata, recidiva biochimica (biochemical recurrence - BCR) dopo terapia radicale, malattia resistente alla castrazione non metastatica (non metastatic castration-resistant prostate cancer - M0 CRPC), malattia sensibile alla castrazione metastatica (metastatic hormone-sensitive prostate cancer - mHSPC), malattia resistente alla castrazione metastatica (metastatic castration-resistant prostate cancer - mCRPC). L'attività dei tavoli di lavoro è stata armonizzata dal Coordinatore del progetto.

Le raccomandazioni concernenti gli scenari relativi ad ognuno di questi stati clinici sono state, quindi, sviluppate da gruppi di lavoro formati da sette componenti esperti nel management clinico delle neoplasie prostatiche, indicati da ciascuna delle società scientifiche coinvolte nel progetto, con il mandato di fornire raccomandazioni in merito a:

- PET-PSMA come metodica di imaging di prima istanza
- PET-PSMA come metodica di imaging di seconda istanza (cioè dopo l'esecuzione dell'imaging convenzionale)
- Interpretazione di possibili risultati discordanti tra imaging convenzionale e PET-PSM

Gli scenari e i quesiti sviluppati sono elencati in appendice 1.

METODOLOGIA

L'attività dei tavoli di lavoro è stata avviata a seguito di una riunione preliminare dei coordinatori, durante la quale sono state concordate la metodologia di ricerca delle fonti e le modalità di formulazione delle raccomandazioni.

Le fonti informative sono state identificate secondo un approccio sequenziale. In primo luogo, sono stati concordati a priori e sistematicamente analizzati le più recenti linee guida nazionali e internazionali, nonché i principali consensus papers prodotti da società scientifiche e gruppi di esperti riconosciuti. In secondo luogo, è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura scientifica e revisione critica secondo il metodo PRISMA, pur non configurandosi come una revisione sistematica formale (Figura 1). La strategia di ricerca, definita a priori e condivisa dai tavoli di lavoro, è stata applicata alle principali banche dati biomediche (PubMed, Embase e Cochrane Library) e ha incluso la letteratura pubblicata dal 1° gennaio 2000 fino al 1° gennaio 2024. La stringa di ricerca ha incluso termini relativi alla patologia, alla metodica di imaging e ai principali scenari clinici, combinati mediante operatori booleani, come segue:

("prostate cancer" OR "prostatic carcinoma") AND ("PSMA PET" OR "PSMA PET/CT" OR "PSMA PET/MRI") AND (staging OR restaging OR "biochemical recurrence" OR hormone sensitive" OR "castration-resistant" OR metastatic) AND 2020/01/01:2023/12/31[Date – Publication].

Sono stati prioritariamente considerati gli studi clinici di fase II e III, le revisioni sistematiche e le meta-analisi. La selezione degli studi è stata effettuata sulla base della pertinenza clinica rispetto agli scenari analizzati e della qualità metodologica.

Le evidenze così raccolte sono state sintetizzate e discusse all'interno dei gruppi di lavoro multidisciplinari, al fine di formulare raccomandazioni condivise. Nei contesti in cui le evidenze risultavano limitate o assenti, le indicazioni sono state definite tramite consenso tra gli esperti, tenendo conto dell'appropriatezza clinica e del rapporto costo/beneficio dell'impiego della PET-PSMA nella pratica clinica.

In tale fase si è seguito il metodo *Focus Group con Round Robin*^{7,8}, versione organizzata del focus group tradizionale, progettata per: (i) assicurare una partecipazione equilibrata di tutti i partecipanti, (ii) minimizzare l'impatto dei membri più influenti, (iii) promuovere l'emergere di tutte le opinioni e priorità personali, (iv) facilitare l'emersione di nuove idee e la creazione di un clima di rispetto reciproco.

Le raccomandazioni sono state poi armonizzate e il documento è stato implementato nella sua prima versione dal coordinatore del progetto.

La prima versione del documento è stata sottoposta a revisione da due referee indipendenti, selezionati in base alla loro competenza. Il documento modificato sulla base delle osservazioni e commenti dei due referee è stato rivisto e condiviso tra i membri di tutti i tavoli che avevano preso parte alla sua redazione. La versione finale di questo primo documento è stata valutata e approvata dai consigli direttivi di tutte le Società Scientifiche coinvolte nel progetto e diffusa tra tutti gli iscritti ad esse.

Le sette Società Scientifiche sono state poi invitate a individuare i nominativi di 10 clinici tra i propri iscritti che non fossero stati coinvolti nei tavoli di lavoro, per ottenere un panel di 70 clinici in grado di votare sull'appropriatezza delle raccomandazioni (*RAND/UCLA appropriateness method*)⁹.

- Le raccomandazioni sono state inviate al panel per la votazione online in data 18 giugno 2025. Per ogni raccomandazione, ogni partecipante al panel poteva esprimere un voto da 1 (inappropriato) a 9 (appropriato) e fornire commenti liberi su eventuali aspetti rilevanti della gestione clinica della PET-PSMA non toccati dalle raccomandazioni.
- Nel metodo RAND/UCLA, una mediana compresa tra 7 e 9 indica un giudizio di appropriatezza, tra 4 e 6 una condizione di incertezza e tra 1 e 3 un giudizio di inappropriato; tuttavia, la classificazione finale è subordinata all'assenza di dissenso significativo, definito come la presenza di una distribuzione delle valutazioni in categorie opposte (1–3 e 7–9), che comporta la riclassificazione dell'indicazione come incerta indipendentemente dal valore della mediana. Per convenzione, si parla di dissenso significativo quando almeno un terzo del panel vota in una categoria e almeno un altro terzo in un'altra categoria non contigua.

Qualora la mediana dei voti espressi per una determinata raccomandazione indicasse incertezza, il coordinatore e i supervisori, in accordo con il coordinatore del tavolo di lavoro di riferimento, riformulavano la raccomandazione per renderla più chiara, senza modificarne la sostanza.

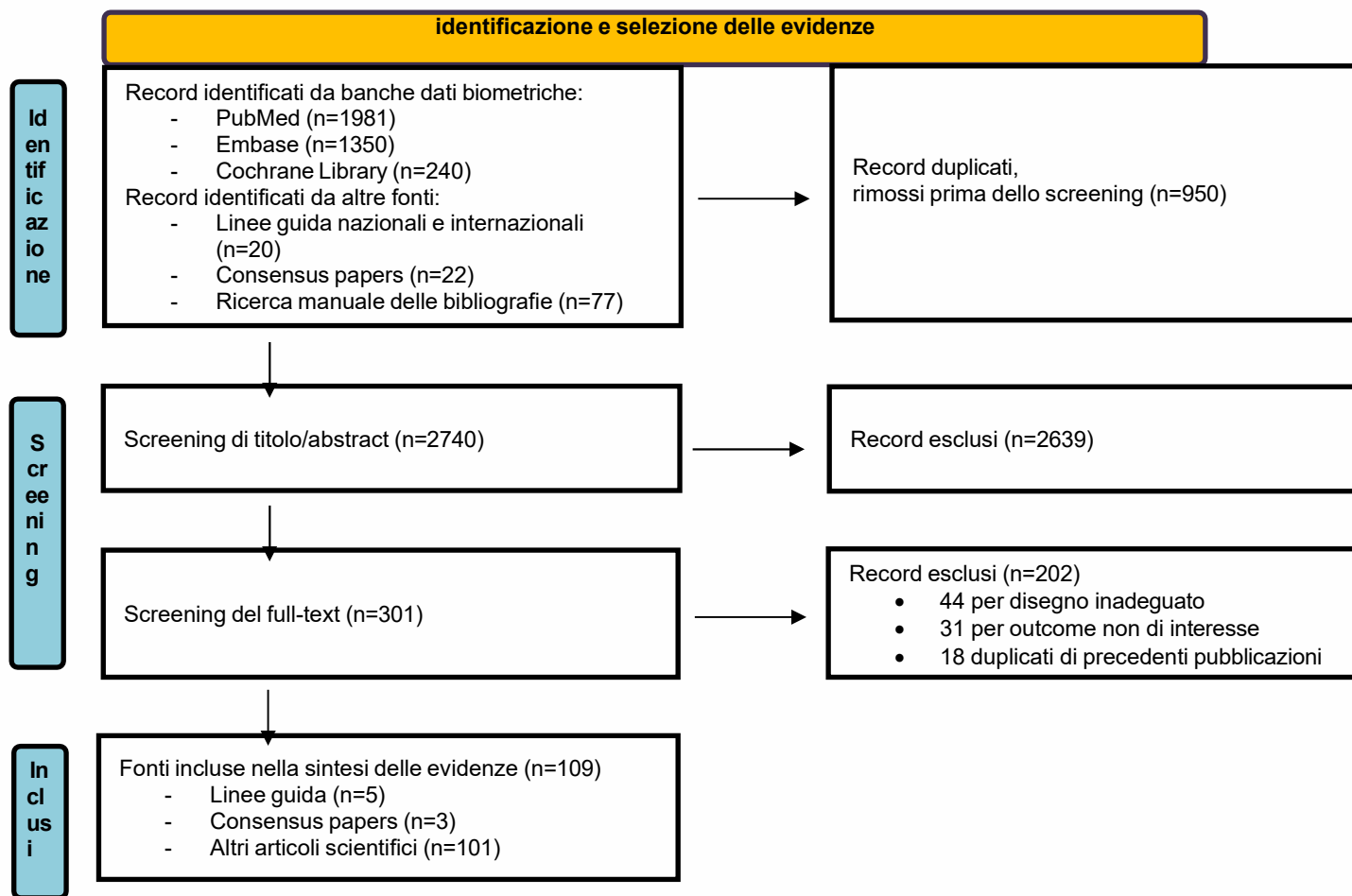
La raccomandazione è stata poi reinviata ai componenti del panel, affinché potessero votarla nuovamente nella nuova formulazione. Il nuovo invio online è stato effettuato in data 6 ottobre 2025.

In occasione della seconda tornata di votazioni online, ai componenti del panel è stato chiesto di valutare l'appropriatezza di due raccomandazioni aggiuntive, suggerite da circa un terzo di essi durante la prima votazione.

È stata infine prevista una riunione di consenso, tenutasi a Bologna il 29 ottobre 2025, durante la quale sono stati coinvolti i membri del panel. In questa riunione i coordinatori dei tavoli di lavoro hanno formalmente presentato le evidenze di letteratura (aggiornate al 15 ottobre 2025) e le raccomandazioni da esse emerse, in modo che i membri del panel potessero discuterle. La

valutazione finale dei componenti del panel si è espressa attraverso il *Consensus Conference method*^{10,11} che prevede l'approvazione, la non approvazione e l'astensione (Yes/No/Abstain). Per tale metodo, il livello di consenso è determinato dalla percentuale di voti favorevoli ("Yes"), con consenso forte in presenza di $\geq 80\%$ di adesioni, consenso moderato tra 66–79%, area di incertezza tra 50–65% e assenza di consenso al di sotto del 50%, con le astensioni sempre riportate separatamente. Le astensioni sono state considerate come "assenza di consenso attivo". In caso di non raggiungimento della soglia dell'80% di adesioni, era ammessa un'eventuale rivotazione dopo discussione plenaria.

Figura 1: Diagramma di flusso del processo di identificazione e selezione delle evidenze (adattato dal modello PRISMA 2020)



Il diagramma descrive il processo di identificazione e selezione delle evidenze adottato per la presente linea guida. Il flusso è ispirato al modello PRISMA 2020 ed è stato adattato al contesto di una revisione delle evidenze a supporto di raccomandazioni cliniche, che ha incluso anche linee guida e documenti di consenso.

Per ognuno degli scenari clinici analizzati sono disponibili tre sezioni

1) evidenze disponibili da linee guida, documenti di consenso e letteratura scientifica

2) commento alle evidenze disponibili

3) raccomandazioni con gli esiti della votazione del panel [grafico con le percentuali relative ad appropriatezza (verde: voto 7-9), incertezza (giallo: voto 4-6), inappropriata (rosso: voto 1-3) e mediana dei voti] e della consensus (livello di consenso espresso come percentuale di voti favorevoli).

Sono state inoltre sintetizzate le eventuali modifiche apportate alle raccomandazioni iniziali sulla base di quanto suggerito dal panel o di quanto discusso in sede di consensus.

MALATTIA LOCALIZZATA

STADIAZIONE BASALE

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Rischio basso	Rischio intermedio Favorevole	Rischio intermedio non favorevole	Rischio alto e molto alto
NCCN (2025) ¹²	PET-PSMA non raccomandata	PET-PSMA non Raccomandata	PET-PSMA più accurata dell' <i>imaging</i> convenzionale (che non necessita di essere eseguito)	
AUA/ASTRO (2022) ¹³	PET-PSMA non raccomandata	PET-PSMA non Raccomandata	Considerare <i>imaging</i> convenzionale	Dovrebbero essere eseguite scintigrafia ossea e MRI multiparametrica (mpMRI) Il <i>molecular imaging</i> potrebbe essere considerato
EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG (2025) ¹⁴	PET-PSMA non raccomandata	PET-PSMA non Raccomandata	Se disponibile, la PET-PSMA ha una accuratezza maggiore rispetto all' <i>imaging</i> convenzionale (TC e scintigrafia ossea) o in alternativa usare <i>imaging</i> convenzionale	
ESMO (2023) ¹⁵	PET-PSMA non raccomandata	PET-PSMA non Raccomandata	Per la stadiazione dovrebbero essere impiegate la TC/ mpMRI e la scintigrafia ossea La PET-PSMA o -Colina sono più sensibili rispetto alla TC/ mpMRI	
AIOM (2024) ¹⁶	PET-PSMA non raccomandata	PET-PSMA non Raccomandata	PET-PSMA non raccomandata	Se disponibile, la PET-PSMA ha una accuratezza maggiore rispetto all' <i>imaging</i> convenzionale (TC e scintigrafia ossea)

Consensus

APCC 2022 Consensus¹⁷

Domanda	Risposta
La PET-PSMA è da raccomandare nella maggior parte dei pazienti con tumore alla prostata clinicamente localizzato ad alto rischio?	Raccomandata
La PET-PSMA è da raccomandare nella maggior parte dei pazienti con carcinoma prostatico localizzato clinicamente a rischio intermedio favorevole (definizione NCCN)?	Non raccomandata
la PET-PSMA è raccomandabile per la stadiazione sistemica del carcinoma prostatico clinicamente localizzato, cosa consiglia (oltre alla MRI della prostata)?	Raccomandata PSMA PET con o senza successivo <i>imaging</i> convenzionale

<p>Nella maggior parte dei pazienti con carcinoma prostatico clinicamente localizzato e positività alla PET-PSMA, per reperti relativi a metastasi ossee coerenti nelle immagini TC della PET-PSMA di prima istanza, sono da raccomandare ulteriori esami (ad esempio, risonanza magnetica, scintigrafia ossea)?</p>	<p>Non raccomandati</p>
--	-------------------------

EANM Focus 5 consensus¹⁸

<p>Il gruppo di esperti ha raccomandato l'uso della PET-PSMA per la stadiazione della maggior parte dei pazienti con carcinoma della prostata a rischio intermedio sfavorevole e alto.</p>
<p>Tutti i partecipanti si sono dichiarati decisamente a favore della sostituzione della scintigrafia ossea e della TC addomino-pelvica con la PET-PSMA, per la stadiazione dei pazienti ad alto rischio.</p>

Evidenze della letteratura

Autore	Anno pubblicazione, fase studio	N pazienti	Istologia	Sensibilità	Specificità	Conclusioni
Chow ¹⁹	2023 (meta-analisi)	2431 (int/alto)	ND	74%* vs. 39% (mpMRI)	98% vs. 83%* (mpMRI)	La PET è più accurata della mpMRI
Hope ²⁰	2021 (III)	764 intermedio-alto rischio	75/277 (RP)	40%	95%	Identifica N1 in modo moderato
Anttinen ²¹	2021 (ND)	79 alto rischio	Non disponibile	86%	90%	Identifica M1
Hofman ²²	2020 (III R)	302 alto Rischio	87/302 (RP)	92% vs. 65% (CI)	98% vs. 91% (CI)	La PET è più accurata di CI

CI = *imaging* convenzionale; ND=non disponibile; **pooled analysis* per la valutazione delle metastasi linfonodali (analisi basata su paziente)

Commenti

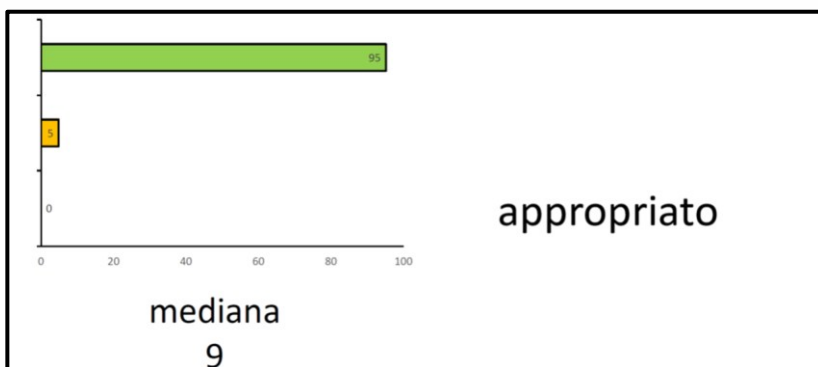
La maggior parte delle linee guida e delle evidenze depongono per un uso clinico utile della PET-PSMA nei pazienti con tumore della prostata a rischio alto o molto alto. Il vantaggio della PET sull'*imaging* convenzionale è stato dimostrato da uno studio di fase III randomizzato, pubblicato nel 2020²², sebbene ancora ad oggi non siano stati pubblicati dati riguardanti l'effetto della PET-PSMA sull'*outcome* a lungo termine del paziente a rischio alto o molto alto rispetto all'*imaging* convenzionale.

I dati inerenti ai pazienti a rischio intermedio, favorevole e non favorevole, sono meno solidi, derivando per lo più da studi che comprendevano popolazioni miste, composte da pazienti a rischio intermedio e alto. Pertanto non è possibile delineare una raccomandazione certa. La scarsità dei risultati è evidente anche all'interno delle linee guida selezionate.

Raccomandazioni

1.1 La PET-PSMA è raccomandabile come tecnica di primo livello nei pazienti a rischio alto o molto alto, in sostituzione all'imaging convenzionale

Esito votazione panel

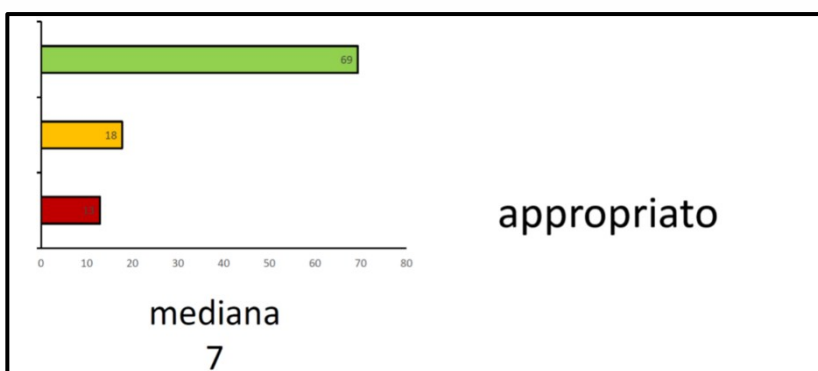


Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 98%
(consenso forte)**

1.2 La PET-PSMA è raccomandabile come tecnica di secondo livello nei pazienti a rischio intermedio sfavorevole

Esito votazione panel

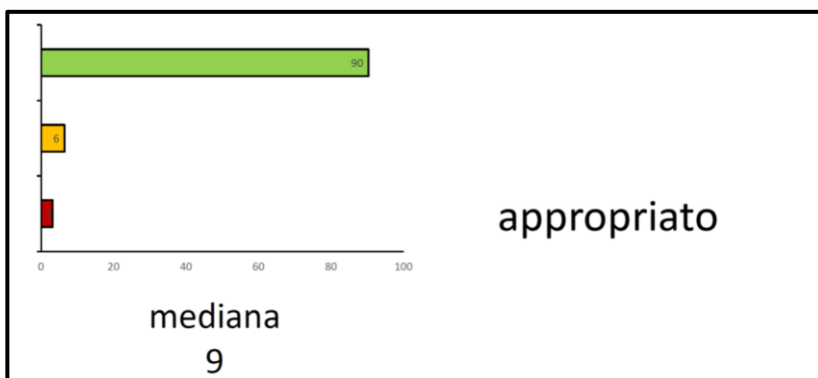


Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 80%
(consenso forte)**

1.3 Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare.

Esito votazione panel



Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 100%
(consenso forte)**

RUOLO DELLA PET-PSMA NELLA DEFINIZIONE DEL SOSPETTO DI NEOPLASIA PROSTATICA

**(se risonanza multiparametrica
non dirimente o non eseguibile
per controindicazioni)**

Sintesi delle evidenze

Evidenze della letteratura

Autore	Anno Pub	N. pazienti	PSA mediano (ng/mL)	N positivi PET-PSMA/biopsia +va
Liu ^{23*}	2020	31	PSA = 18.0 (5.48-49.77)	18/15 (83%)
Emmett ^{24**}	2021	296	5.6 (4.2-7.5)	211/291 (73%)
Zhang ^{25***}	2021	120	28.2 ± 26.5	25/21 (84%)
Bodar ²⁶	2022	34	22.8 (15.6-30)	22/3 (13.6%)
Kawada ²⁷	2022	497	ND	348/497 (70%)
Wong ²⁸	2024	236	6.3 (4.8-8.7)	184/101 (54.8%)

*sospetta neoplasia prostatica all'esplorazione rettale; **con o senza mpMRI; ***confronto con ecografia prostatica transrettale

Commenti

I dati a supporto della PET-PSMA in fase di diagnosi del tumore della prostata, sono ancora limitati, non trovando spazio di raccomandazioni all'interno delle linee guida e di *consensus statement*. Nonostante ciò, i dati preliminari ad oggi disponibili sono incoraggianti (identificazione del tumore primitivo dal 14% al 84% dei casi).

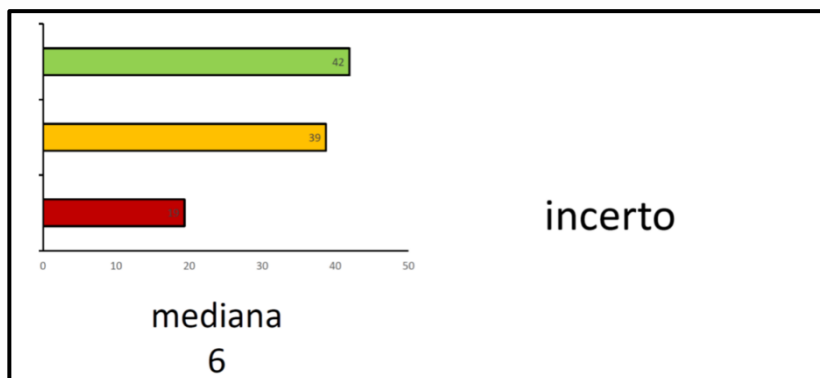
Raccomandazioni

2. La PET-PSMA non è raccomandabile nella diagnosi di tumore della prostata in caso di mpMRI non dirimente o controindicata

Esito votazione panel

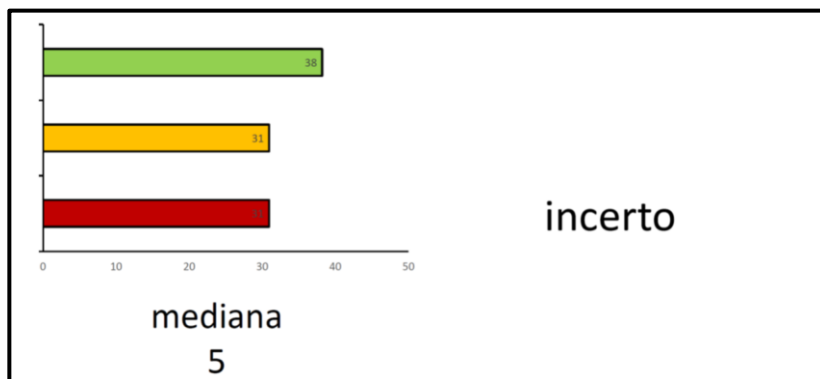
Esito consensus

Prima votazione



CONSENSO RAGGIUNTO 85%
(consenso forte)

Seconda votazione



NOTA METODOLOGICA

Dati i risultati della prima votazione online e sulla base dei commenti in seconda votazione, la raccomandazione era stata modificata in “Nel sospetto diagnostico di neoplasia prostatica e con mpMRI non dirimente o controindicata, la PET-PSMA NON può essere considerata un’opzione raccomandabile”.

Nel corso della consensus conference è stato votato e discusso lo statement nella sua forma originale poiché alla seconda votazione era stato ottenuto un risultato peggiorativo (da mediana 6 a mediana 5). La discussione in sede di consensus conference ha chiarito i dubbi che avevano portato all’incertezza relativa alla raccomandazione, che è stata, quindi, approvata.

**PERSISTENZA DI PSA
DOSABILE DOPO
PROSTATECTOMIA
RADICALE**

Sintesi delle evidenze

Linee Guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
NCCN (2025) ¹²	L' <i>imaging</i> convenzionale non è un prerequisito necessario per eseguire la PET-PSMA. La PET-PSMA/TC o la PET-PSMA/ mpMRI può rappresentare uno strumento di <i>imaging</i> di prima istanza altrettanto efficace, se non addirittura più efficace, per questi pazienti.
EAU/EANM/ESTRO/ESUR /ISUP/SIOG (2025) ¹⁴	La PET-PSMA è indicata in presenza di PSA persistente postoperatorio >0,2 ng/ml se i risultati influenzano le successive decisioni terapeutiche.

Consensus

APCC 2022 Consensus¹⁷

Domanda	
Nei pazienti con persistenza del PSA 4-8 settimane dopo la prostatectomia radicale (pN0) che sono M0 all' <i>imaging</i> preoperatorio, deve essere eseguita la PET-PSMA	Raccomandata

Evidenze della letteratura

Autore	Anno di pub.	N pazienti	PET-PSMA	BCR free survival
Solomonidou ²⁹	2023	273	118 PET-PSMA positiva (43.2%)	90.1%-2y 79.2%-3y
Adebahr ³⁰	2024	300	negativa	PSA PET <0.5 ng/mL (77.5%-3y e 60.7%-4y) PSA PET >0.5 ng/mL (48.3%-3y e 43%-4y)

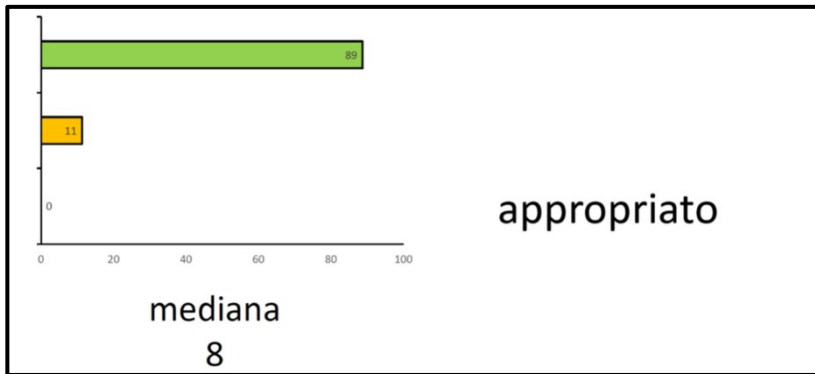
Commenti

Secondo le linee guida esistenti e quanto riportato in letteratura, la PET-PSMA in caso di PSA persistente (entro 4-8 settimane dalla chirurgia) è raccomandata con PSA > 0.2 ng/mL, avendo una maggiore capacità di identificare eventuale residuo di malattia. Il vantaggio potrebbe essere quello di identificare malattia in loggia o extra-loggia prostatica, che potrebbe giovare di un trattamento mirato con terapie locali o con più esteso con terapie sistemiche.

Raccomandazioni

3.1 La PET-PSMA dovrebbe essere impiegata come tecnica di primo livello nei pazienti con persistenza del PSA dopo prostatectomia radicale

Esito votazione panel

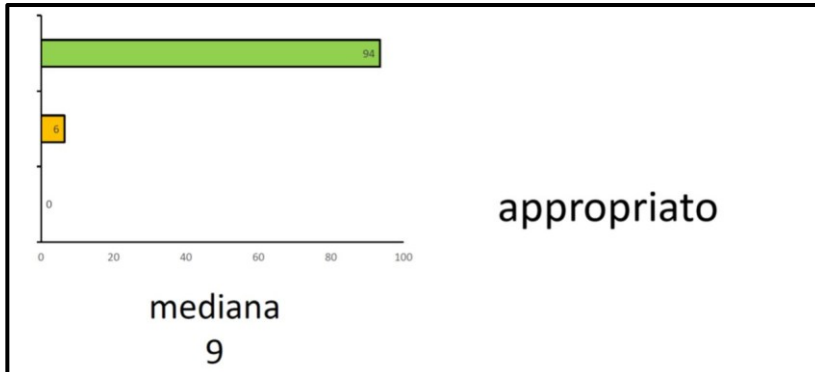


Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 97%
(consenso forte)**

3.2 Quando l'imaging convenzionale e la PET-PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare

Esito votazione panel



Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 100%
(consenso forte)**

**RECIDIVA BIOCHIMICA
DOPO TRATTAMENTO
RADICALE**

INCREMENTO DEL PSA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
NCCN (2025) ¹²	Nei pazienti con recidiva biochimica l' <i>imaging</i> convenzionale non è un prerequisito necessario per la PET-PSMA. La PET-PSMA/TC o la PET-PSMA/mpMRI può rappresentare uno strumento di <i>imaging</i> di prima istanza altrettanto efficace, se non addirittura più efficace
EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG (2025) ¹⁴	Dopo prostatectomia radicale, la PET-PSMA è la modalità di <i>imaging</i> con la più alta sensibilità a bassi livelli di PSA e può aiutare a distinguere i pazienti con recidive confinate alla loggia prostatica da quelli con metastasi a distanza, il che può avere un impatto sulla pianificazione e sull'uso della radioterapia di salvataggio dopo prostatectomia

Consensus

SNMMI–ACNM–AUA–ANZSNM–ASCO–EANM–ACP Consensus on PSMA PET appropriate use criteria ³¹
La PET-PSMA dovrebbe essere utilizzata per localizzare la malattia nei pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale. Nessuna indicazione è stata data riguardo al valore soglia di PSA per l'indicazione alla PET-PSMA.

Evidenze della letteratura

Autore	Anno di pubblicazione, Tipologia di studio	N. di pazienti	Detection rate/positivity rate	Detection rate/ positivity rate stratificata per range (ng/ml) o cinetica del PSA
Pereira Mestre et al. ³²	2019, revisione sistematica e meta-analisi	1400 (8 studi)	0.72 (95%CI: 0.60-0.82)	PSA DT ≤6 mesi, DR: 0.83 PSA DT >6 mesi, DR: 0.6*
Morris et al. ³³	2020, studio di fase III, multicentrico	208	0.59 – 0.66	PSA mediano 0.8 (range 0.2–98.4)
Fendler et al. ³⁴	2020, prospettico, singolo-braccio	103	0.39	PSA mediano: 1.8
Ferrari et al. ³⁵	2021, revisione sistematica e meta-analisi	853 (15 studi)	0.81 (95%CI: 0.74–0.88)	PSA<0.5, DR: 0.51 PSA ≥0.5, DR: 0.88
Wu et al. ³⁶	2024, revisione sistematica e meta-analisi	6800 (32 studi)	Tr: 0.67 (95% CI, 0.63, 0.71) N: 0.96 (95% CI, 0.93, 0.99)	PSA: 0-0.5, DR: 0.44 PSA: 0.5-1, DR: 0.63 PSA: 1-2, DR: 0.82 PSA> 2, DR: 0.92
Mazzone et al. ³⁷	2025, revisione sistematica e meta-analisi	8119 (43 studi)	0.92 post RT 0.60 post RP	PSA 0.2-0.5, PR: 0.48 PSA >2; PR: > 0.90

* differenza in DR non statisticamente significativa, CLR: correct localization rate; RP: prostatectomia radicale; RT: radioterapia; DR: detection rate; PR: positivity rate; DT: doubling time

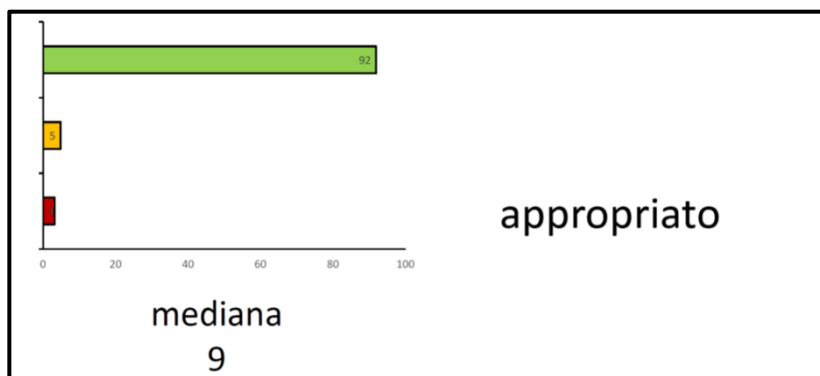
Commenti

La recidiva biochimica (BCR) dopo prostatectomia viene definita, in maniera diversa secondo le LLGG nazionali e internazionali. La BCR si verifica in circa il 40% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, in seguito alla quale ci si attende l'azzeramento dei valori di PSA. Relativamente all'individuazione di un valore soglia di PSA che identifichi il timing più opportuno per effettuare uno studio PET-PSMA, il detection rate / positivity rate della PET-PSMA risulta generalmente $\leq 50\%$ per valori di PSA < 0.5 ng/ml, con un rischio notevole di imprecisione del dato³⁷. Al contrario, per valori di PSA ≥ 0.5 ng/ml, la PET-PSMA presenta un detection rate / positivity rate significativamente più alto, dimostrando una maggior attendibilità. Un valore di Gleason score ≥ 8 alla diagnosi, così come la cinetica del PSA (doubling time < 12 mesi così come < 6 mesi), benché correlati in alcuni studi ad un positivity rate più elevato, non sembrano altresì incidere significativamente sulla sensibilità della metodica e conseguentemente non dovrebbero influenzare la raccomandazione. Infine, dati preliminari su pazienti sottoposti a PET-PSMA prima di una radioterapia di salvataggio evidenziano come tale metodica impatti nella gestione clinica in più del 50% dei pazienti con BCR determinando un cambio di trattamento, pur essendo ancora preliminari, in letteratura, le evidenze relative ad un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia³⁸. In particolare, un recente studio randomizzato di fase II ha dimostrato che la radioterapia di salvataggio intensificata e guidata da PSMA-PET dopo prostatectomia radicale migliora significativamente la failure-free survival rispetto allo standard, senza aumento di tossicità, con maggior beneficio nei pazienti con PSA $\geq 0,3$ ng/mL³⁹.

Raccomandazioni

4.1 La PET-PSMA è raccomandabile come metodica di prima istanza nei pazienti con incremento del PSA dopo prostatectomia radicale, particolarmente per valori di PSA ≥ 0.5 ng/ml. L'esame è inoltre raccomandabile per valori inferiori a 0.5 ng/mL in pazienti selezionati ad alto rischio di recidiva locale che potrebbero giovare di un ulteriore trattamento mirato. La negatività dell'esame non dovrebbe precludere l'inizio di una radioterapia di salvataggio (\pm terapia di deprivazione androgenica - ADT) qualora indicato.

Esito votazione panel

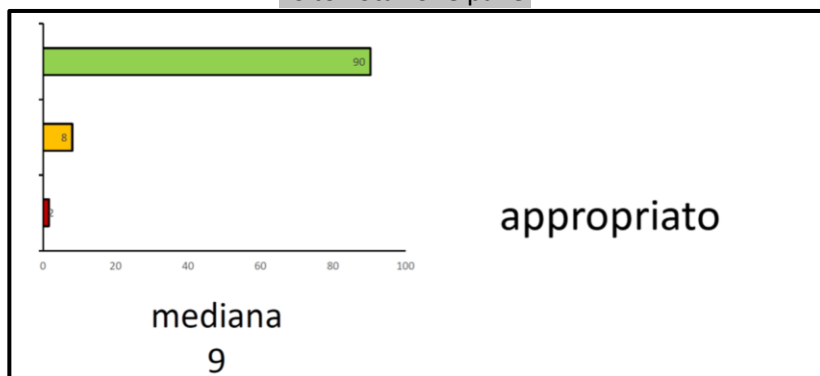


Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 100%
(consenso forte)**

4.2 La PET-PSMA è raccomandabile come imaging di seconda istanza nel caso di imaging convenzionale negativo.

Esito votazione panel



Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 92%
(consenso forte)**

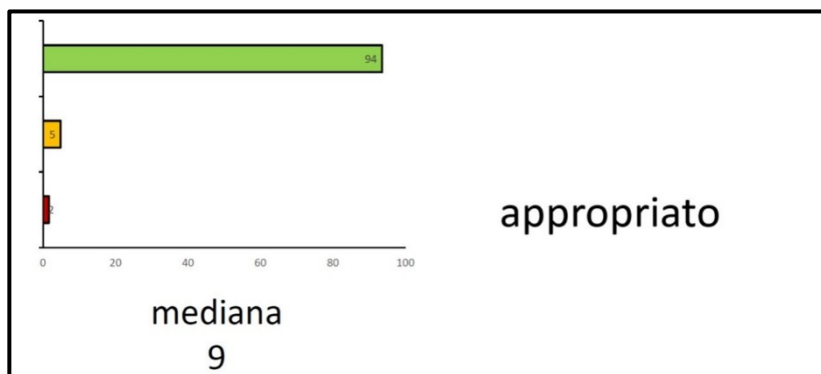
La raccomandazione iniziale era stata formulata nel modo seguente “Nel caso in cui l’imaging convenzionale sia stato eseguito come metodica di prima istanza e abbia dato esito negativo nel paziente con recidiva biochimica, la PET-PSMA è raccomandabile come metodica di seconda istanza per l’identificazione delle localizzazioni pelviche e delle eventuali metastasi a distanza”, e come tale è stata votata dal panel.

In sede di consensus tale formulazione è stata considerata poco chiara e si è deciso di modificarla preferendo la formulazione finale.

4.3 Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare

Esito votazione panel

Esito consensus



CONSENSO RAGGIUNTO 98%
(consenso forte)

**INCREMENTO DEL PSA
DOPO RADIOTERAPIA
RADICALE ± ADT**

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
NCCN (2025) ¹²	Come riportato, nelle medesime linee guida relativamente all'incremento del PSA dopo prostatectomia (le due condizioni, di recidiva biochimica dopo chirurgia o radioterapia a scopo radicale sono assimilate)
EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG (2025) ¹⁴	Come riportato, nelle medesime linee guida relativamente all'incremento del PSA dopo prostatectomia (le due condizioni, di recidiva biochimica dopo chirurgia o radioterapia a scopo radicale sono assimilate). La PET-PSMA può essere utilizzata per identificare la recidiva loco-regionale dopo radioterapia. La concordanza tra PET-PSMA e la MRI è altamente suggestiva di recidiva tumorale dopo radioterapia.

Consensus

SNMMI–ACNM–AUA–ANZSNM–ASCO–EANM–ACP Consensus on PSMA PET appropriate use criteria³¹

La PET-PSMA dovrebbe essere utilizzata per localizzare la malattia nei pazienti con BCR dopo radioterapia radicale. L'utilità della PET-PSMA non è limitata alla sola BCR secondo i criteri ASTRO-Phoenix, poiché il trattamento dei pazienti avviene spesso prima che siano soddisfatti i relativi criteri soglia per la BCR.

Evidenze della letteratura

Le evidenze scientifiche sull'uso della PET-PSMA in questo *setting* sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle raccolte per lo scenario sopraindicato "incremento del PSA dopo prostatectomia radicale", poiché i già citati studi prospettici ^{33,34} e le revisioni sistematiche ^{20,32,35,36,40-42} prevedevano, come criterio di inclusione, pazienti con BCR dopo trattamento radicale chirurgico o radioterapico. In alcuni studi retrospettivi in pazienti con BCR dopo radioterapia radicale, la PET-PSMA presentava livelli elevati di *detection/positivity rate* (75-100%) anche nel sottogruppo di pazienti con valori di PSA al di sotto dei criteri di Phoenix⁴³⁻⁴⁸. In questo particolare *setting*, la PET-PSMA consentiva di identificare non solo la recidiva loco-regionale ma anche le eventuali localizzazioni a distanza, impattando conseguentemente sulla gestione clinica. Poiché l'evidenza scientifica nel sottogruppo di pazienti con valori di PSA al di sotto dei criteri di Phoenix è costituita prevalentemente da studi retrospettivi a numerosità campionaria relativamente scarsa, l'uso della PET-PSMA in questo peculiare *setting* dovrebbe essere definito su base individuale, in relazione a fattori di rischio paziente-specifici, comprese le eventuali mutazioni genomiche e le caratteristiche cinetiche del PSA^{49,50}.

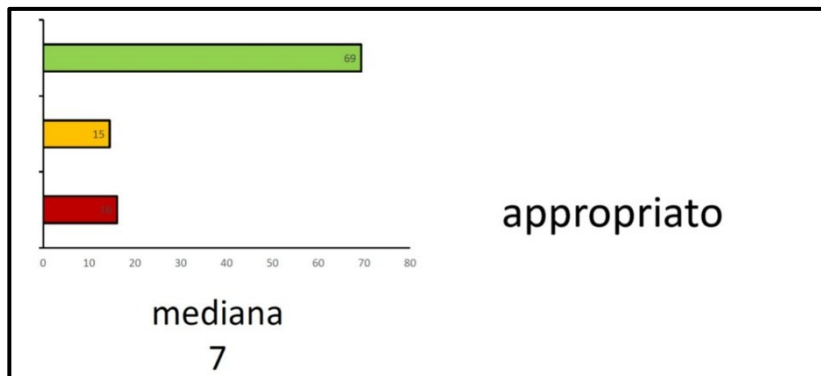
Commenti

La BCR dopo radioterapia con intento radicale è definita, secondo i cosiddetti “criteri di Phoenix” stabiliti nel 2005, dal riscontro di un valore di PSA incrementato di almeno 2 ng/ml rispetto al nadir post trattamento. In questo particolare *setting*, la PET-PSMA consente di identificare più precocemente rispetto all'*imaging* convenzionale non solo la recidiva loco-regionale ma anche le eventuali localizzazioni a distanza, impattando conseguentemente sulla gestione clinica. D'altra parte non abbiamo dati di *outcome* circa l'efficacia di una diversa scelta terapeutica basata sull'esito della PET-PSMA rispetto a quella che si farebbe in base all'esito dell'*imaging* convenzionale. Inoltre l'evidenza scientifica nel sottogruppo di pazienti con valori di PSA al di sotto dei criteri di Phoenix è costituita prevalentemente da studi retrospettivi a numerosità campionaria relativamente scarsa, pertanto l'uso della PET-PSMA in questo peculiare *setting* dovrebbe essere definito su base individuale, in relazione a fattori di rischio paziente-specifici, comprese le eventuali mutazioni genomiche e le caratteristiche cinetiche del PSA^{49,50}. Tuttavia, è necessario sottolineare che in questo specifico *setting* clinico, l'uso della PET-PSMA per l'identificazione di eventuali focolai extra-pelvici suscettibili di trattamenti mirati non è supportato da evidenze che dimostrino un beneficio in termini di *outcome* a lungo termine, in quanto l'unico beneficio dimostrato è un ritardo nell'avvio dell'ADT^{2,51}. In particolare, recenti studi retrospettivi hanno dimostrato che la PSMA PET/CT presenta un elevato tasso di positività anche nei pazienti con valori di PSA al di sotto dei criteri di Phoenix, consentendo l'identificazione di una malattia meno disseminata e più frequentemente candidabile a trattamenti di salvataggio, con conseguente prolungamento del tempo all'avvio della ADT, alla progressione verso CRPC e un miglioramento della sopravvivenza globale^{52,53}.

Raccomandazioni

5.1 La PET-PSMA non è raccomandabile in pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia radicale \pm ADT, in quanto l'uso di trattamenti ablativi mirati, su eventuali focolai extra-pelvici identificati sulla base dell'imaging PET, non è supportato da evidenze che mostrino un beneficio in termini di outcome a lungo termine. Tuttavia, dopo valutazione multidisciplinare, la PET-PSMA può essere presa in considerazione in pazienti selezionati.

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 26%
(assenza di consenso)

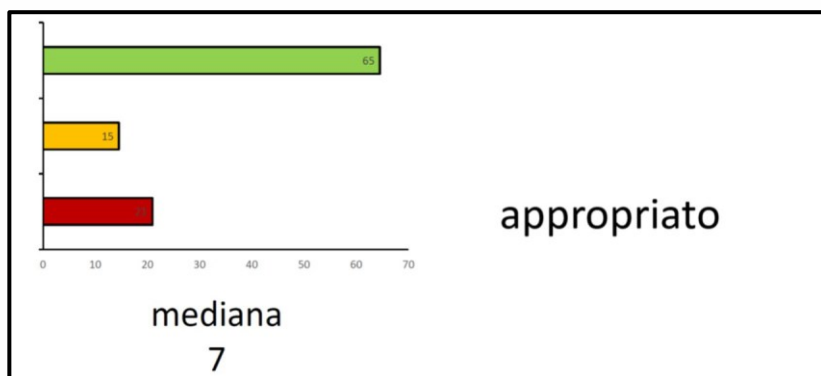
A seguito del mancato raggiungimento del consenso la raccomandazione è stata riformulata

5.1 In pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia radicale +/-ADT la PET PSMA può essere presa in considerazione in pazienti selezionati dopo valutazione multidisciplinare.

CONSENSO RAGGIUNTO 100%
(consenso forte)

5.2 La PET-PSMA non è raccomandabile come imaging di seconda istanza nel caso di imaging convenzionale negativo, in quanto l'uso di trattamenti ablativi mirati, su eventuali focolai extra-pelvici identificati sulla base dell'imaging PET, non è supportato da evidenze che mostrino un beneficio in termini di outcome a lungo termine. Tuttavia, dopo valutazione multidisciplinare, può essere presa in considerazione in pazienti selezionati.

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 15%
(assenza di consenso)

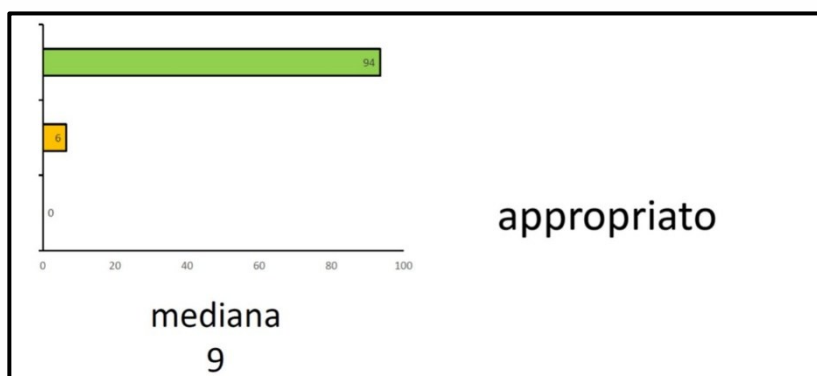
A seguito del mancato raggiungimento del consenso la raccomandazione è stata riformulata

5.2 La PET-PSMA è raccomandabile come imaging di seconda istanza nel caso di imaging convenzionale negativo.

CONSENSO RAGGIUNTO 90%
(consenso forte)

5.3 Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 97%
(consenso forte)

**INCREMENTO DEL PSA
DOPO RADIOTERAPIA
ADIUVANTE/DI
SALVATAGGIO PRECOCE**

Sintesi delle evidenze

Evidenze della letteratura

In uno studio condotto su 38 pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia di salvataggio, la PET-PSMA ha mostrato una *detection rate* del 68%, consentendo di identificare localizzazioni a carico dei linfonodi pelvici nel 47% dei casi⁵⁴. Analogamente, la PET-PSMA è risultata in grado di identificare il sito di localizzazione di malattia (prevalentemente in sede pelvica) in uno studio retrospettivo condotto su 91 pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia adiuvante o di salvataggio⁵⁵.

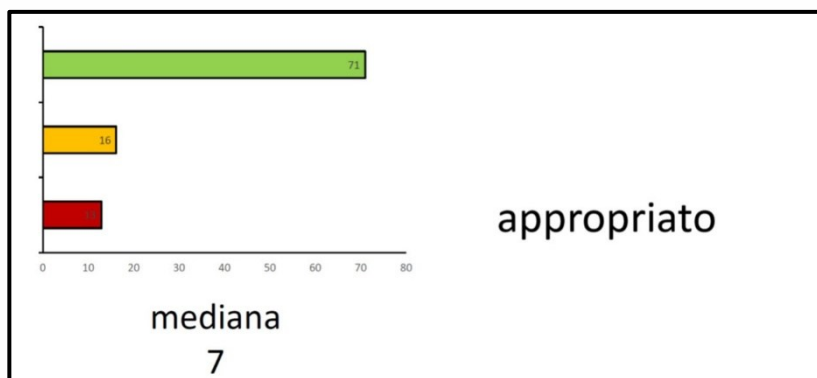
Commenti

Il *setting* dell'incremento del PSA dopo radioterapia adiuvante/di salvataggio precoce rappresenta una particolare condizione clinica nella quale l'uso della PET-PSMA ha un ruolo ancora non chiaramente definito. Sebbene promettente, l'uso della PET-PSMA in pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia adiuvante/di salvataggio non è sostenuto da evidenze scientifiche di alta qualità, in particolare non essendo disponibili dati relativi ad un beneficio in termini di *outcome* a lungo termine in seguito ad una gestione terapeutica orientata dai risultati della PET-PSMA.

Raccomandazioni

6.1 La PET-PSMA non è raccomandabile nei pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia adiuvante/di salvataggio precoce. Tuttavia, dopo valutazione multidisciplinare, la PET-PSMA può essere presa in considerazione in pazienti selezionati.

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 23%
(assenza di consenso)

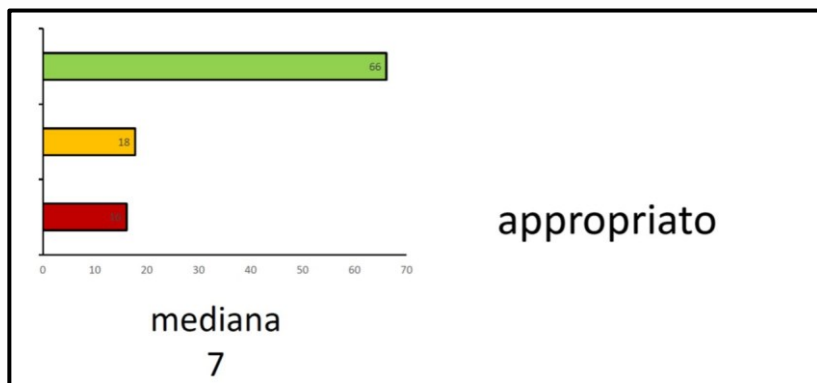
A seguito del mancato raggiungimento del consenso la raccomandazione è stata riformulata

6.1 La PET-PSMA è raccomandabile nei pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia adiuvante/di salvataggio precoce.

CONSENSO RAGGIUNTO 98%
(consenso forte)

6.2 La PET-PSMA non è raccomandabile come imaging di seconda istanza nel caso di imaging convenzionale negativo, in quanto non sono disponibili al momento evidenze che supportino un vantaggio in termini di outcome derivanti dalla possibilità di identificare focolai suscettibili di trattamento mirato. Tuttavia, dopo valutazione multidisciplinare, la PET-PSMA può essere presa in considerazione in pazienti selezionati.

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 15%
(assenza di consenso)

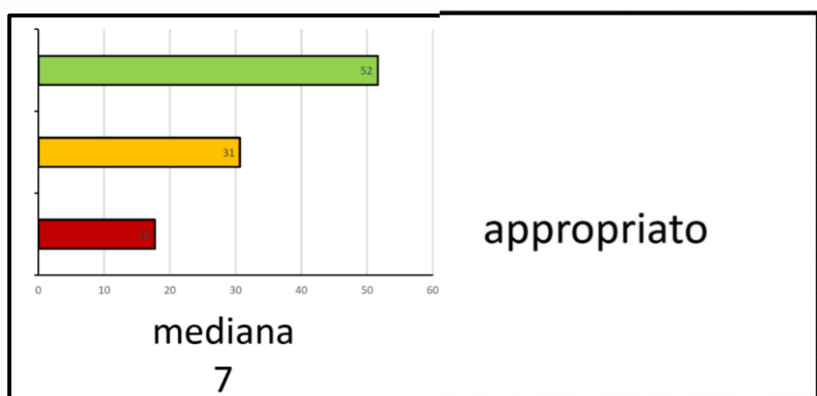
A seguito del mancato raggiungimento del consenso la raccomandazione è stata riformulata

6.2 La PET-PSMA è raccomandabile come imaging di seconda istanza nel caso di imaging convenzionale negativo.

CONSENSO RAGGIUNTO 90%
(consenso forte)

6.3 In caso di dati discordanti in paziente con PSA persistente dopo radioterapia adiuvante/ di salvataggio precoce (es. PET-PSMA positiva e imaging tradizionale negativo) non è possibile definire se l'utilizzo di trattamenti ablativi mirati sulle sedi PET positive diano un beneficio a lungo termine rispetto all'eventuale condotta clinica definita sulla base dell'imaging convenzionale.

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 10%
(assenza di consenso)

A seguito di ridiscussione, alla luce dei dati della letteratura e delle evidenze emerse, il panel SUGGERISCE l'eliminazione di questa raccomandazione, in quanto la sua formulazione non aggiunge nulla di nuovo rispetto a quanto definito nelle raccomandazioni precedenti.

**MALATTIA NON
METASTATICA
RESISTENTE ALLA
CASTRAZIONE (M0
CRPC)**

**INCREMENTO DEL PSA
IN CORSO DI ADT PER
RECIDIVA BIOCHIMICA
(M0 CRPC vs mCRPC)**

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
AIOM (2024) ¹⁶	La PET-PSMA non dovrebbe essere presa in considerazione come metodica di stadiazione alternativa alla diagnostica per immagini convenzionale, in termini di utilità clinica.
EAU (2025) ¹⁴	Non indicata. Utile per dirimere casi dubbi seppur non indicata in prima istanza. Non è chiaro se l'uso della PET-PSMA in questo contesto migliori i risultati.
NCCN (2025) ¹²	Indicata come alternativa all' <i>imaging</i> standard in particolare nei pazienti ad alto rischio di metastatizzazione. Indicata per dirimere casi dubbi

Consensus

EANM Focus 5 consensus¹⁸

Non c'è consenso unanime all'utilizzo come metodica di prima istanza pertanto non è indicata. Non è chiaro se l'uso della PET-PSMA dopo *imaging* convenzionale migliori l'*outcome* clinico.

Evidenze della letteratura

Non ci sono evidenze riguardo all'uso della PET-PSMA come indagine di prima istanza in fase di stadiazione di malattia¹. Viceversa essa può essere utile come indagine di approfondimento quando l'*imaging* convenzionale risulti dubbio o non conclusivo³. Sono disponibili studi retrospettivi osservazionali senza informazioni relativamente all'impatto della metodica su sopravvivenza libera da progressione e su quella globale⁴.

Commenti

Dalla letteratura non è evidente il ruolo della stadiazione di tutti i pazienti M0 CRPC con PET-PSMA. Diversi studi suggeriscono, tuttavia, che l'utilizzo della PET-PSMA aumenti significativamente il detection/positivity rate delle lesioni metastatiche rispetto all'*imaging* convenzionale (TC e scintigrafia ossea). Inoltre la definizione di M0 CRPC è tuttora basata sull'*imaging* convenzionale e i trials clinici (SPARTAN, ARAMIS e PROSPER) che hanno dimostrato un vantaggio significativo di sopravvivenza con l'utilizzo di ARPI (Apalutamide, Darolutamide ed Enzalutamide, rispettivamente) hanno incluso pazienti M0 CRPC sulla base dell'*imaging* convenzionale che è considerato *imaging* di prima linea nel paziente con malattia ad alto rischio (PSA doubling time ≤ 10 mesi)⁵⁶⁻⁵⁸.

Nello scenario in cui la PET-PSMA confermi il quadro di M0 CRPC evidenziato all'*imaging* convenzionale (TC e scintigrafia ossea), il trattamento non verrebbe modificato e non avrebbe alcun impatto clinico.

Tuttavia, l'utilizzo di PET-PSMA nei pazienti ad alto rischio definiti come M0 CRPC con l'*imaging* convenzionale, comporta una migrazione della stadiazione da M0 a M1 in una percentuale variabile dal 45% al 98% dei casi⁵⁹ e soprattutto consente di identificare precocemente uno stadio intermedio di malattia metastatica precoce individuando una diffusione oligometastatica o recidiva locoregionale⁶⁰. Questo comporterebbe una modifica del trattamento in una percentuale significativa di pazienti (di cui il 20% circa oligometastatici) con appropriatezza di strategia terapeutica stimato del 78%. Inoltre, l'identificazione di pazienti CRPC oligometastatici/oligorecidivi potrebbe aprire la strada a trattamenti ablativi mirati sulle metastasi o sulle recidive locoregionali identificate alla PET-PSMA in associazione ad ARPI, che secondo recenti evidenze retrospettive possono ritardare la progressione di malattia e l'utilizzo di terapie di seconda linea⁶¹, sebbene ad oggi siano considerati trattamenti sperimentali⁶². Inoltre vi è forte evidenza che utilizzo di ARPI in pazienti M0 CRPC ad alto rischio studiati con *imaging* convenzionale migliora significativamente la sopravvivenza; pertanto l'utilizzo di PET-PSMA, con cambiamento della stadiazione da M0 CRPC a M1 CRPC, comporterebbe una modifica del trattamento di cui tuttavia non sono disponibili dati che confermino un vantaggio in termini di sopravvivenza; pertanto le raccomandazioni attuali sono di non modificare il trattamento con ARPI in caso di *upstage* da M0 a M1 con PET-PSMA rispetto all'*imaging* convenzionale in quanto non è stato dimostrato alcun beneficio oncologico nell'identificare la presenza di metastasi con PET-PSMA in tutti i pazienti M0 CRPC. Inoltre, considerata la migliore performance diagnostica della PET-PSMA rispetto all'*imaging* convenzionale, ulteriori studi dedicati potrebbero estendere l'indicazione ad eseguire come *imaging* di prima istanza la PET-PSMA nei pazienti CRPC a basso rischio (PSA < 2 ng/ml e PSA doubling time > 10 mesi) nei quali la probabilità di identificazione metastasi con *imaging* convenzionale è sicuramente inferiore, mentre l'utilizzo di PET-PSMA potrebbe identificare precocemente uno stadio intermedio di malattia CRPC (malattia CRPC oligometastatica) in cui un trattamento ablativo mirato delle sedi di malattia evidenziate alla PET-PSMA potrebbe ritardare

l'evoluzione a M1 CRPC⁶³. Per quanto concerne il possibile beneficio che può derivare dall'utilizzo di terapia mirata delle metastasi evidenziate alla PET-PSMA in questo specifico setting di pazienti, non si hanno ancora evidenze robuste, anche se stanno emergendo i primi dati che suggeriscono un vantaggio in termini di PFS di un trattamento locale in aggiunta alla terapia con ARPI⁶².

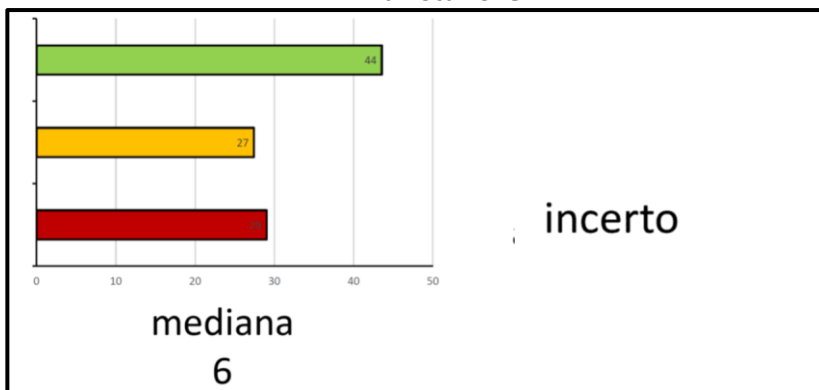
Raccomandazioni

7.1 La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di stadiazione di prima istanza nei pazienti M0 CRPC

Esito votazione panel

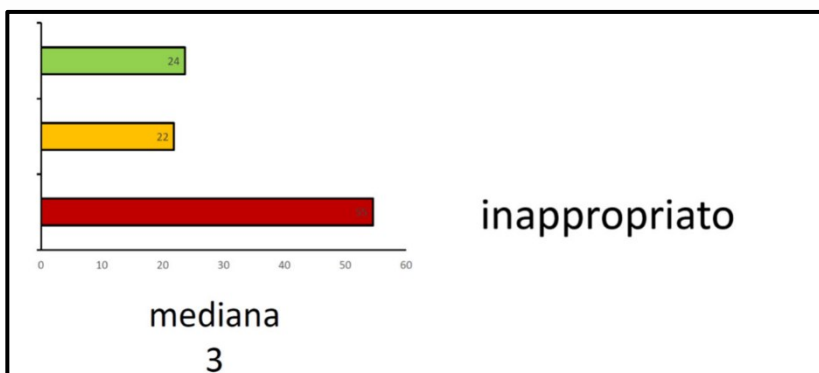
Esito consensus

Prima votazione



CONSENSO RAGGIUNTO 21%
(assenza di consenso)

Seconda votazione



NOTA METODOLOGICA

Dati i risultati della prima votazione online e sulla base dei commenti in seconda votazione, la raccomandazione era stata modificata in "La PET-PSMA non è raccomandata come metodica di stadiazione di prima istanza nei pazienti con progressione biochimica e testosterone soppresso in corso di ADT".

La seconda votazione online ha suggerito che la modifica era stata peggiorativa del grado di consenso.

In sede di consensus conference è stata, quindi, discussa la prima versione della raccomandazione.

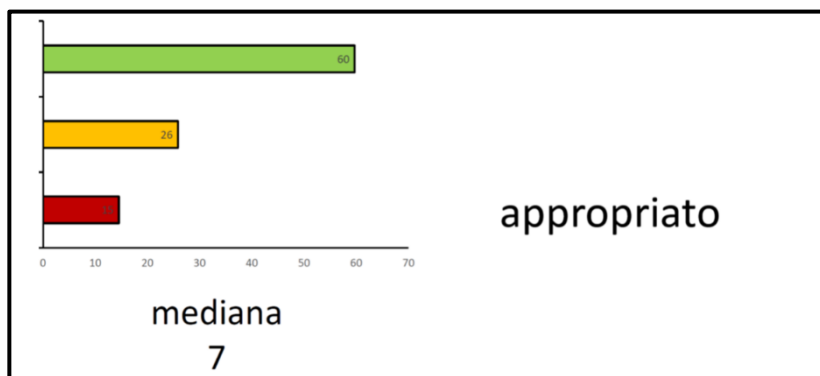
A seguito del mancato raggiungimento del consenso la raccomandazione è stata riformulata

7.1 La PET-PSMA è raccomandabile come metodica di stadiazione di prima istanza nei pazienti con progressione biochimica e testosterone soppressi in corso di ADT

CONSENSO RAGGIUNTO 69%
(consenso moderato)

7.2 La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di stadiazione di seconda istanza nella maggior parte dei casi. Può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio ed integrata all'imaging convenzionale qualora quest'ultimo risulti dubbio o non conclusivo, sempre dopo valutazione multidisciplinare.

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 60%
(area di incertezza)

NOTA METODOLOGICA

A seguito dei risultati della votazione, si discute del fatto che, per il paziente ad alto rischio, il restaging con PET-PSMA non cambierebbe la strategia terapeutica (ADT+ARPI), indipendentemente dal risultato (nmCRPC vs mCRPC), mentre avrebbe un impatto nel paziente a basso rischio, che, in caso di oligoprogressione, potrebbe giovare di un trattamento locale o di una metastasis-directed therapy (MTD). E' stato, tuttavia, sottolineato che la probabilità di un risultato non conclusivo della PET in questo setting di pazienti è più elevata e va correlata al tipo di tracciante utilizzato.

A seguito di questa discussione la raccomandazione è stata riformulata

7.2 La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di stadiazione di seconda istanza nella maggior parte dei casi. Può essere presa in considerazione nei pazienti a basso rischio ed integrata all'imaging convenzionale qualora quest'ultimo risulti dubbio o non conclusivo, sempre dopo valutazione multidisciplinare

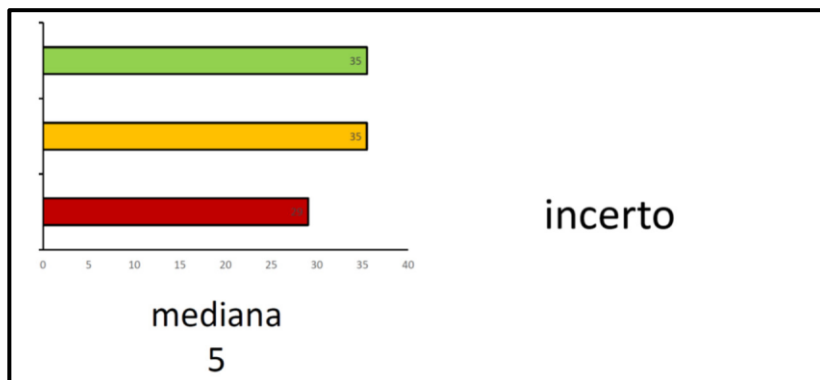
CONSENSO RAGGIUNTO 63%
(area di incertezza)

7.3 Qualora siano stati effettuati sia l'imaging convenzionale che la PET-PSMA e i loro risultati siano discordanti, in mancanza di evidenze, si raccomanda di non modificare la proposta terapeutica basata sull'imaging tradizionale

Esito votazione panel

Esito consensus

Prima votazione

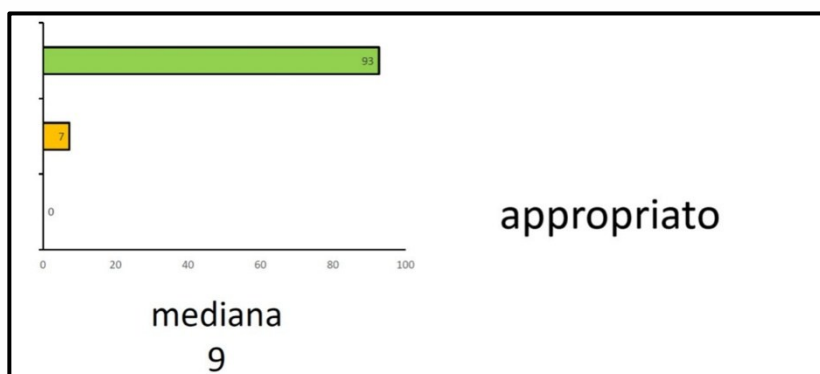


NOTA METODOLOGICA

Dati i risultati della votazione online e sulla base dei commenti espressi dal panel, la raccomandazione è stata modificata nella seguente

7.3. Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di valutare la proposta terapeutica nel team multidisciplinare

Seconda votazione



CONSENSO RAGGIUNTO 92%
(consenso forte)

**INCREMENTO DI PSA IN
CORSO DI TERAPIA CON
ARPI NELLA MALATTIA
MO CRPC**

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
AIOM (2024) ¹⁶	La PET-PSMA non ha una attuale evidenza di utilizzo per il monitoraggio della risposta alla terapia con ARPI.

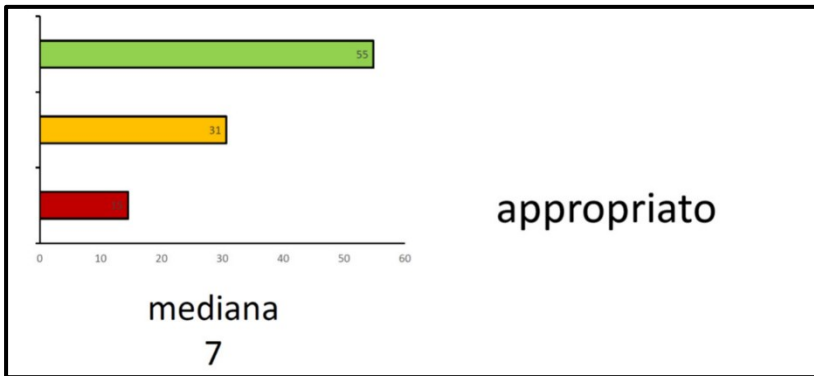
Commenti

Al momento non esistono evidenze da studi randomizzati che dimostrino come l'elevata efficacia diagnostica della metodica PET-PSMA possa impattare sull'*outcome* del paziente M0 CRPC sulla base dei risultati all'*imaging* convenzionale, considerando che, comunque, attualmente a questi pazienti viene proposto una tipologia di trattamento sistemico di salvataggio che potrebbe rimanere lo stesso anche dopo un eventuale cambio di stadio determinato dalla PET-PSMA. Non ci sono pertanto evidenze in letteratura sull'utilità della PET-PSMA per valutare la risposta alla terapia in questo *setting* di pazienti (M0 CRPC)⁶⁴ e per guidare il cambio del trattamento sistemico.

Raccomandazioni

8.1 La PET-PSMA non è raccomandabile nel monitoraggio della terapia con ARPI nel setting M0 CRPC

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 49%
(assenza di consenso)

NOTA METODOLOGICA

In assenza di evidenze sul monitoraggio in corso di terapia con ARPI, dopo discussione, il panel suggerisce di riformulare la raccomandazione nel modo seguente

8.1. La PET-PSMA è raccomandabile per la ristadiatione di un paziente in terapia con ARPI nel setting M0 CRPC

CONSENSO RAGGIUNTO 88%
(consenso forte)

**MALATTIA
METASTATICA
SENSIBILE ALLA
CASTRAZIONE (mHSPC)**

STADIAZIONE DEL PAZIENTE CON mHSPC DE NOVO

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Le principali linee guida al momento disponibili (AIOM, ESMO, EAU, NCNN, EANM) non riportano capitoli specifici per la PET-PSMA nella malattia mHSPC. In generale, esse concordano sulla maggiore accuratezza diagnostica della PET-PSMA rispetto alle metodiche tradizionali di *imaging* nell'individuare il paziente metastatico, con una visualizzazione più precoce delle lesioni e una valutazione più accurata del carico globale di malattia. Le linee guida concordano quindi nel porre attenzione "all'effetto di migrazione di stadio" (*stage migration*) in seguito all'inserimento della PET-PSMA nel percorso diagnostico/terapeutico del paziente.

Consensus

APCC 2022 Consensus¹⁷

Domanda	Risposta
In caso di malattia a basso volume con l' <i>imaging</i> convenzionale ma ad alto volume con l' <i>imaging</i> di nuova generazione, ai fini della strategia terapeutica a quale risultato bisognerebbe fare riferimento?	Nessuna opzione ha raggiunto un consenso

EANM Focus 5 consensus¹⁸

E' stato espresso consenso riguardo al fatto che la PET-PSMA possa essere usata per definire il volume di malattia (basso vs alto) secondo i criteri dello studio CHARTED.
--

Evidenze della letteratura

Autore	Anno	# pazienti	PET-PSMA stage migration
Barbato ⁶⁵	2021	105	40% upstage
Bodar ⁶⁶	2023	9	44.4% upstage - 22.2% downstage
Unterrainer ⁶⁷	2024	57	22% upstage - 22.8% downstage

Commenti

Ad oggi i pazienti mHSPC rappresentano una zona grigia nel contesto del carcinoma prostatico. L'identificazione della sede delle metastasi storicamente si basava sull'utilizzo di diagnostiche tradizionali, come la TC con mezzo di contrasto e la scintigrafia ossea. L'*imaging* molecolare con PET-PSMA ha dimostrato un'accuratezza diagnostica superiore rispetto all'*imaging* tradizionale essendo in grado di identificare le metastasi più precocemente (non-metastatico vs. metastatico) e con maggiore sensibilità (low-volume vs. high-volume). Il ricorso alla PET-PSMA per la stadiazione della malattia alla diagnosi determina, quindi, un incremento dell'incidenza di diagnosi di malattia metastatica ed evidenza di un maggiore carico di malattia.

Di fatto, nella maggior parte dei casi nei pazienti con mHSPC la diagnosi di metastasi avviene contestualmente alla diagnosi (de novo). Di conseguenza, lo scenario clinico in cui viene posta diagnosi è quello di una malattia localizzata a rischio alto o molto alto [situazione in cui la PET-PSMA è indicata (vedi paragrafo sulla malattia localizzata)] in cui la stadiazione dimostra la presenza di metastasi.

Rispetto a ciò, va sottolineato, però, che gli studi condotti nel mHSPC si sono basati sull'*imaging* convenzionale (TC e scintigrafia ossea) per la diagnosi di metastasi e, conseguentemente, della definizione del volume di malattia. In tal senso, si può porre il dubbio se in una malattia a rischio alto o molto alto con quadro clinico fortemente indicativo di malattia metastatica (ad esempio con PSA > 50 ng/ml oppure paziente fortemente sintomatico per dolore scheletrico) sia necessario ricorrere ad una metodica di *imaging* ad alta sensibilità oppure sia sufficiente ricorrere ad *imaging* convenzionale.

Sia pure eccezionalmente, la diagnosi di metastasi sincrone o de-novo può essere un riscontro inatteso in una malattia a rischio intermedio stadiata con *imaging* convenzionale.

L'identificazione di una malattia maggiormente estesa potrebbe ridefinire l'algoritmo terapeutico, in assenza tuttavia di chiare evidenze a supporto, su un eventuale incremento della sopravvivenza globale. Molteplici sono le opzioni terapeutiche in questo setting di malattia che prevedono una intensificazione del trattamento con sola ADT e il loro utilizzo potrebbe essere influenzato dal volume di malattia. Le evidenze legate agli studi clinici che hanno valutato l'aggiunta di farmaci ormonali di nuova generazione all'ADT (es. apalutamide o enzalutamide) supportano la loro efficacia indipendentemente dal volume di malattia^{68,69} e in effetti apalutamide ed enzalutamide possono essere prescritti sia in pazienti con basso carico che in pazienti con alto carico di malattia. Invece, la combinazione ADT+docetaxel+darolutamide è maggiormente efficace nei pazienti ad alto carico di malattia (indicazione per cui è rimborsata)⁷⁰. Infine la radioterapia sul tumore primitivo + ADT è risultata efficace in termini di sopravvivenza efficace solo nella malattia oligometastatica⁷¹ e, globalmente, nella prevenzione degli eventi genito-urinari severi⁷². Recenti studi multicentrici hanno confermato che l'introduzione della PET-PSMA in pazienti mHSPC determina una

significativa migrazione di stadio rispetto all'imaging convenzionale, sia in termini di upstaging che di downstaging^{73,74}.

Dati real-world confermano che l'aggiunta della PET-PSMA allo staging convenzionale può comportare una migrazione significativa di stadio, con percentuali di upstaging e downstaging consistenti e con studi che riportano variazioni di stadio in oltre il 40% dei casi⁷⁵.

In particolare, una quota rilevante di pazienti classificati come a basso volume con imaging convenzionale può essere riclassificata come ad alto volume con PET-PSMA, mentre una percentuale non trascurabile di pazienti può risultare M0 alla PET-PSMA nonostante la positività all'imaging convenzionale. Tali discrepanze riflettono la maggiore sensibilità della PET-PSMA, ma sollevano interrogativi rilevanti sulla trasferibilità delle definizioni di volume di malattia derivate da studi basati esclusivamente su imaging convenzionale.

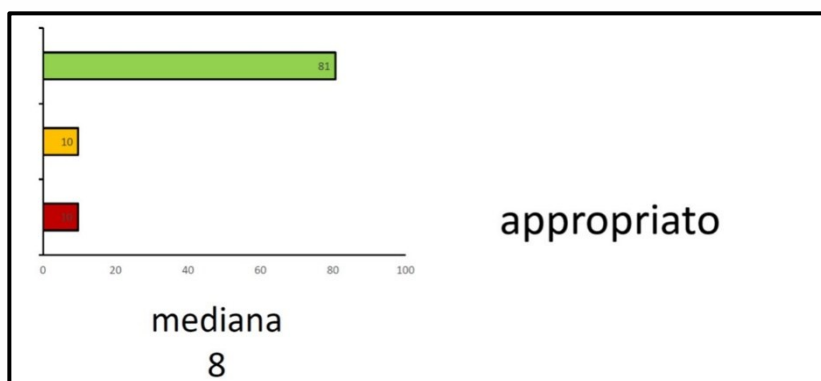
Sia pure eccezionalmente, la diagnosi di metastasi sincrone o de novo può essere un riscontro inatteso in una malattia a rischio intermedio stadiata con imaging convenzionale. In questi casi, è possibile che una malattia etichettata come a basso volume in base all'imaging convenzionale sia riclassificata come ad alto volume dopo l'esecuzione di una PET-PSMA. L'identificazione di una malattia maggiormente estesa potrebbe ridefinire l'algoritmo terapeutico, in assenza tuttavia di chiare evidenze a supporto di un incremento della sopravvivenza globale.

In questo scenario, non è noto quale sia l'impatto che la migliore definizione dell'estensione della malattia ottenibile con la PET-PSMA potrebbe avere sulla prognosi di questi pazienti come anche l'impatto della PET-PSMA abbia sull'efficacia terapeutica delle terapie nel paziente mHSPC.

Raccomandazioni

9.1 La PET PSMA è raccomandabile nella stadiazione di malattia del paziente ad alto rischio o a rischio intermedio ad andamento sfavorevole. In presenza di un quadro clinico fortemente suggestivo di stato metastatico (es. PSA > 50 ng/mL, paziente sintomatico per dolore osseo), l'imaging convenzionale (TC e scintigrafia ossea) è considerato come adeguato per stadiare la malattia

Esito votazione panel



Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 70%
(consenso moderato)**

NOTA METODOLOGICA

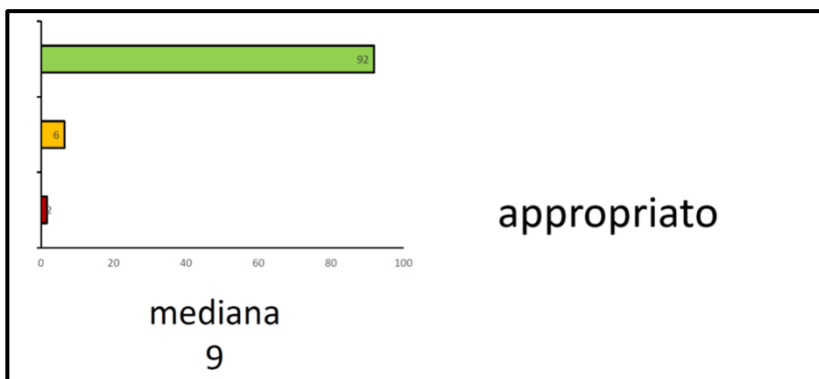
Poiché quanto riportato nella prima parte della raccomandazione è stato già oggetto di discussione e di voto nella raccomandazione 1.1, il panel suggerisce di riformulare la raccomandazione nel modo seguente

9.1. La PET PSMA non è raccomandabile nella stadiazione primaria in presenza di un quadro clinico fortemente suggestivo di stato metastatico (es. PSA >50 ng/ml, paziente sintomatico)

**CONSENSO RAGGIUNTO 70%
(consenso moderato)**

9.2 In presenza di malattia già classificata ad alto volume con imaging convenzionale, la PET-PSMA non è raccomandabile come tecnica di seconda istanza. Nei pazienti classificati come a basso volume all'imaging convenzionale la PET-PSMA è raccomandabile come indagine di seconda istanza, e integrata all'imaging tradizionale, qualora quest'ultimo risulti non conclusivo o non concordante rispetto al quadro clinico, sempre dopo valutazione multidisciplinare. Tuttavia, è necessario porre attenta valutazione rispetto alle implicazioni terapeutiche che un eventuale cambio di definizione di volume potrebbe comportare.

Esito votazione panel



Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 71%
(consenso moderato)**

NOTA METODOLOGICA

Poiché la raccomandazione risulta troppo ampia e include diversi scenari clinici, il panel suggerisce di suddividerla in base ai criteri che differenziano i pazienti ad alto e basso volume.

9.2. In presenza di malattia già classificata ad alto volume con imaging convenzionale, la PET-PSMA non è raccomandabile come tecnica di seconda istanza.

**CONSENSO RAGGIUNTO 96%
(consenso forte)**

9.3 Nei pazienti classificati come a basso volume all'imaging convenzionale la PET-PSMA è raccomandabile come indagine di seconda istanza, e integrata all'imaging tradizionale, qualora quest'ultimo risulti non conclusivo o non concordante rispetto al quadro clinico, sempre dopo valutazione multidisciplinare. Tuttavia, è necessario porre attenta valutazione rispetto alle implicazioni terapeutiche che un eventuale cambio di definizione di volume potrebbe comportare.

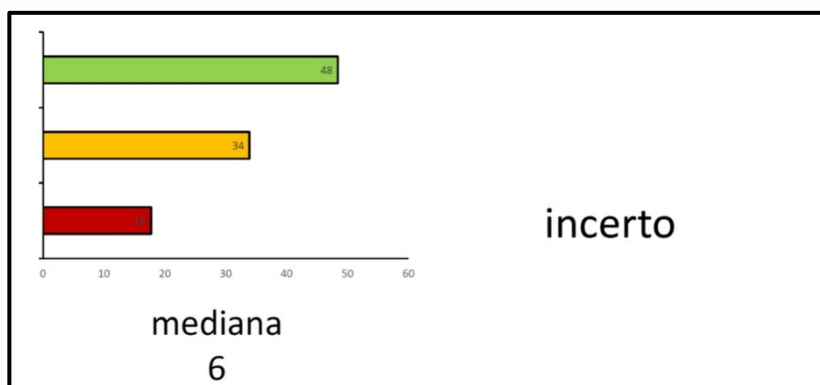
**CONSENSO RAGGIUNTO 84%
(consenso forte)**

9.4 Qualora siano stati effettuati sia l'imaging tradizionale che la PET-PSMA e i loro risultati siano discordanti, in mancanza di evidenze, si raccomanda di non modificare la proposta terapeutica basata sull'imaging tradizionale, in quanto gli studi nel setting mHSPC hanno utilizzato l'imaging tradizionale come diagnostica di stadiazione

Esito votazione panel

Esito consensus

Prima votazione

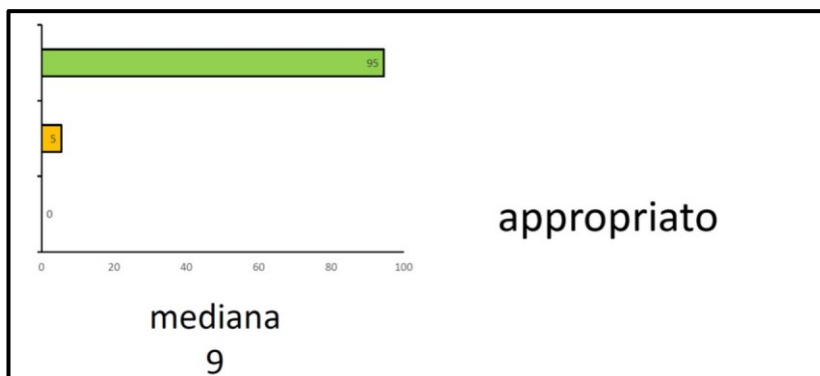


NOTA METODOLOGICA

Dati i risultati delle votazioni online e sulla base dei commenti fatti dal panel, la raccomandazione è stata modificata nel modo seguente

9.4 Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di valutare la proposta terapeutica nel team multidisciplinare

Seconda votazione



**CONSENSO RAGGIUNTO 95%
(consenso forte)**

MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Le linee guida AIOM riportano che il ruolo della PET è ancora ampiamente inesplorato, sottolineando che la terapia anti-¹⁶androgenica può comportare un up-regulation dell'espressione del PSMA, determinando un quadro di "pseudo-progression" delle lesioni metastatiche.

Consensus

APCC 2022 Consensus¹⁷

Domanda	Risposta
Qual è la modalità di <i>imaging</i> preferita per il monitoraggio dei pazienti in corso di trattamento per mHSPC?	Nessuna opzione ha raggiunto un consenso (66% del panel ha votato a favore dell' <i>imaging</i> convenzionale)

Evidenze della letteratura

Poche evidenze sono disponibili sul ruolo della PET-PSMA nel monitoraggio della risposta al trattamento nei pazienti mHSPC. In un piccolo studio su pazienti mCRPC che ha analizzato anche 8 pazienti mHSPC trattati con docetaxel c'è stata una concordanza del 100% tra la riduzione di almeno il 30% del volume tumorale alla PET-PSMA e la risposta biochimica⁷⁶.

In un altro studio, sempre su 8 pazienti mHSPC, si è osservata una rapida riduzione dell'intensità della captazione del PSMA subito dopo l'inizio dell'ADT con una potenziale sottostima del volume tumorale⁷⁷; in questo senso, l'uso dell'*imaging* molecolare potrebbe essere non ottimale per la prima valutazione della risposta al trattamento⁷⁸.

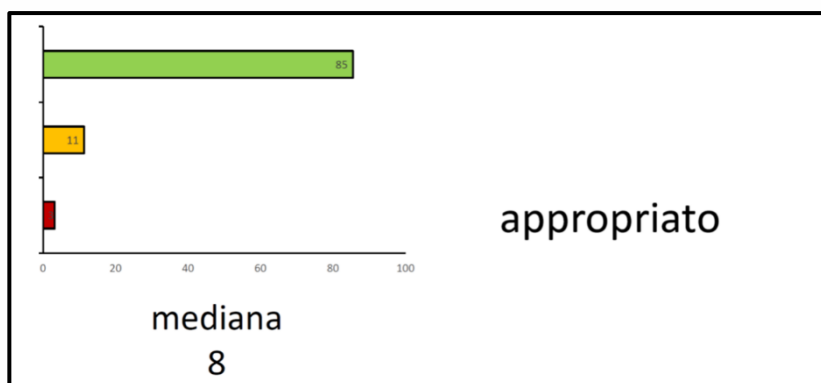
Commenti

Nel *setting* mHSPC l'andamento del PSA è sufficientemente affidabile nel monitoraggio della risposta al trattamento. Tuttavia, è raccomandabile effettuare un *imaging* in grado di descrivere la risposta strumentale alla terapia al momento del nadir biochimico per poi avere un riferimento adeguato al momento della progressione. Dal punto di vista pratico si dovrebbe fare riferimento all'*imaging* effettuato al basale per definire la tipologia di monitoraggio da utilizzare.

Raccomandazioni

10.1 Come metodica di prima istanza per il monitoraggio della risposta al trattamento, si raccomanda di utilizzare la stessa metodica di imaging utilizzata al basale. Di conseguenza la PET-PSMA è raccomandabile solo se effettuata al basale.

Esito votazione panel

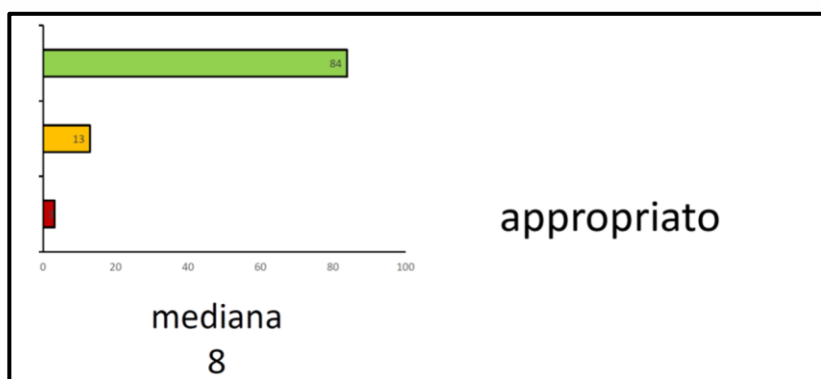


Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 74%
(consenso moderato)

10.2 La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente mHSPC in terapia per il monitoraggio della risposta al trattamento in assenza di sospetto clinico di progressione di malattia (aumento del PSA, comparsa di sintomi, ecc)

Esito votazione panel

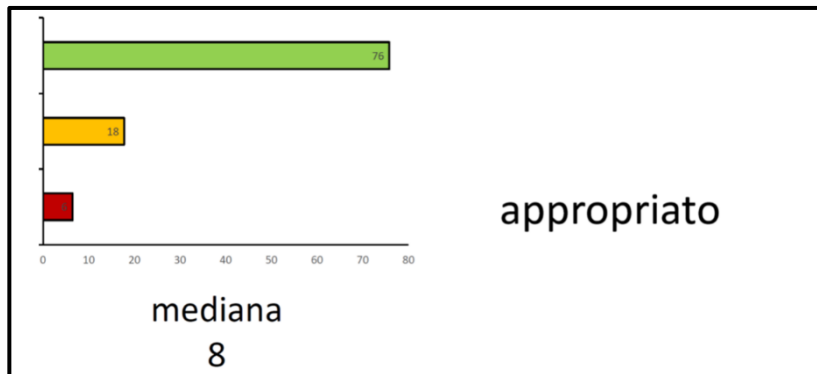


Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 89%
(consenso forte)

10.3 Qualora siano stati effettuati sia l'imaging convenzionale che la PET-PSMA e i loro risultati siano discordanti, si raccomanda di valutare la risposta al trattamento sulla base della stessa tipologia di imaging utilizzata per la stadiazione basale

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 77%
(consenso moderato)

Il panel ha suggerito la riformulazione della raccomandazione nel seguente modo

10.3 Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di valutare la proposta terapeutica nel team multidisciplinare

CONSENSO RAGGIUNTO 96%
(consenso forte)

INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ARPI

Sintesi delle evidenze

Non esistono indicazioni da parte delle linee guida riguardo all'utilizzo della PET-PSMA in presenza di progressione biochimica in corso di trattamento sistemico.

Analogamente nessuna raccomandazione è stata data da consensus.

Non sono disponibili evidenze dalla letteratura basata su studi clinici o dati real world.

Commenti

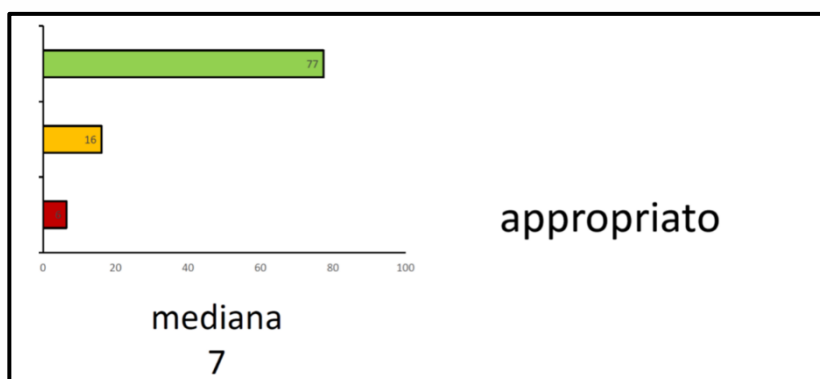
In mancanza di evidenze contrarie, si dovrebbe sempre fare riferimento all'*imaging* effettuato al basale per definire la tipologia di monitoraggio da utilizzare. Il ricorso alla PET-PSMA nei casi in cui la stadiazione basale è stata effettuata con *imaging* convenzionale dovrebbe essere effettuato in casi altamente selezionati con precisi obiettivi terapeutici perseguibili in base ai suoi risultati.

Prossimamente, con la disponibilità della terapia con radiofarmaci specifici per il PSMA (es. 177Lu-PSMA), potrebbe essere presa in considerazione l'esecuzione di una PET-PSMA in caso di incremento del PSA per valutare la candidabilità del paziente al trattamento radiorecettoriale.

Raccomandazioni

11.1 In caso di incremento del PSA (anche in corso di terapia con ARPI), si raccomanda di utilizzare come imaging di prima istanza la stessa metodica utilizzata al basale. Di conseguenza la PET-PSMA è raccomandata solo se effettuata al basale

Esito votazione panel

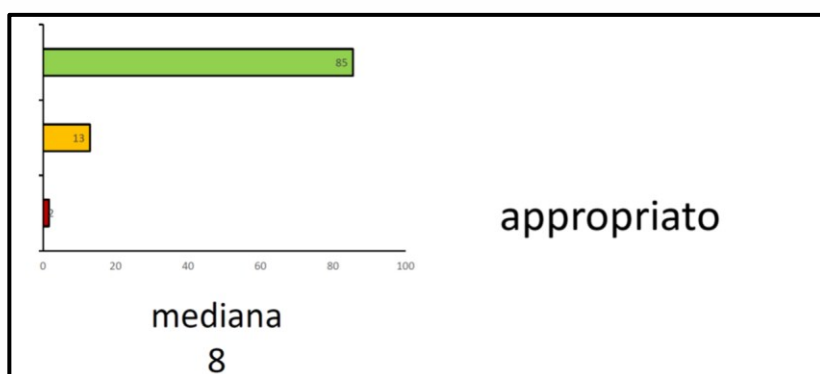


Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 90%
(consenso forte)

11.2 La PET-PSMA può essere presa in considerazione come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente mHSPC in progressione biochimica nel caso in cui l'imaging convenzionale abbia dato esito negativo per progressione di malattia e il paziente sia potenzialmente candidabile a Metastases- Directed Therapies (MDT) con radioterapia stereotassica (es. in caso di oligo-progressione). Anche in tal caso, tuttavia, in assenza di una PET-PSMA basale, l'utilità dell'esame dovrebbe essere valutata alla luce dei dati clinici relativi al paziente (insorgenza di sintomi, presenza di alternative terapeutiche, PSA_{dt}, ecc).

Esito votazione panel

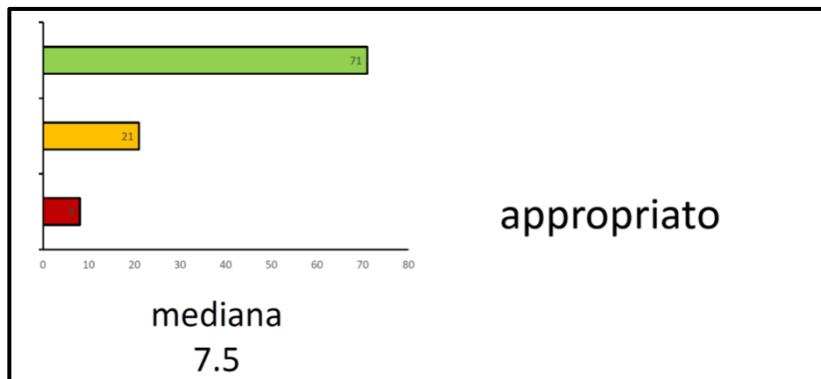


Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 95%
(consenso forte)

11.3 Qualora siano stati effettuati sia l'imaging convenzionale che la PET-PSMA e i loro risultati siano discordanti, si raccomanda di valutare la risposta al trattamento sulla base della stessa tipologia di imaging utilizzata per la stadiazione basale.

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 66%
(consenso moderato)

Il panel ha suggerito la riformulazione della raccomandazione nel seguente modo

11.3 Quando l'imaging convenzionale e la PET- PSMA sono stati effettuati ma i loro risultati sono discordanti si raccomanda di discutere il caso nel team multidisciplinare

CONSENSO RAGGIUNTO 100%
(consenso forte)

**MALATTIA
METASTATICA
RESISTENTE ALLA
CASTRAZIONE (mCRPC)**

**STADIAZIONE BASALE
ALLA PRIMA LINEA O
ALLE LINEE SUCCESSIVE**

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
EAU (2025) ¹⁴	La PET-PSMA non è indicata

Consensus

SNMMI–ACNM–AUA–ANZSNM–ASCO–EANM–ACP Consensus on PSMA PET appropriate use criteria³¹

Maggiore accuratezza dell'imaging convenzionale ma non sono disponibili sufficienti evidenze per raccomandarne l'impiego

Evidenze della letteratura

Non sono disponibili attualmente revisioni sistematiche della letteratura relativamente all'uso di PET - PSMA nella stadiazione basale alla prima linea o alle linee successive nel *setting* mCRPC. Sono disponibili pochi studi che confrontano l'accuratezza diagnostica di PET-PSMA e *imaging* convenzionale nella stadiazione basale del mCRPC. In un trial clinico di fase I/II, Pandit-Taskar e colleghi⁷⁹, hanno reclutato prospetticamente 50 pazienti mCRPC sottoposti a PET-PSMA ed *imaging* convenzionale (TC con mdc e scintigrafia scheletrica). Lo studio ha dimostrato una concordanza tra PET-PSMA ed *imaging* convenzionale pari al 89%. Rowe et al.⁸⁰ hanno reclutato pazienti con mCRPC sottoposti a PET-PSMA ed *imaging* convenzionale, dimostrando che la proporzione stimata di lesioni metastatiche rilevate da PET-PSMA che risultano negative o dubbie all'*imaging* convenzionale è pari al 31% vs. 9% delle lesioni risultate positive all'*imaging* convenzionale e negative/dubbie con PET-PSMA. Uno studio di Pyka et al.⁸¹ ha confrontato l'accuratezza di PET-PSMA ed *imaging* convenzionale nel *setting* CRPC, dimostrando la superiorità del primo rispetto al secondo metodo di *imaging* (AUC 0.99 vs. 0.94). Lo studio di Farolfi et al.⁸² ha dimostrato una concordanza tra PET-PSMA ed *imaging* convenzionale pari al 70%, da interpretarsi alla luce della superiore accuratezza diagnostica della PET-PSMA.

Commenti

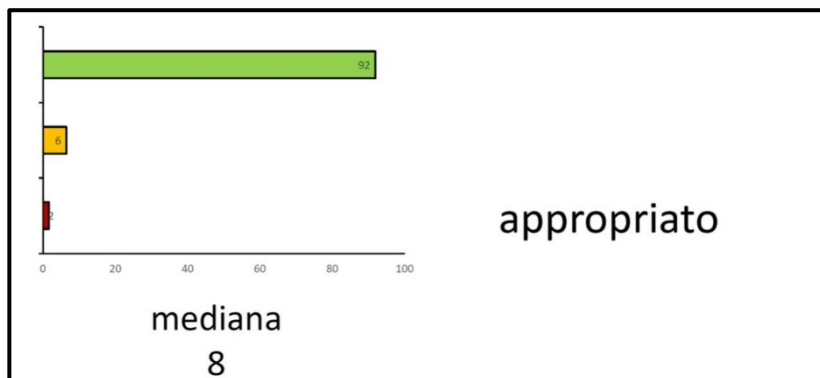
Sebbene in assenza di revisioni sistematiche, i dati disponibili in letteratura sembrano suggerire un vantaggio in accuratezza diagnostica di PET-PSMA rispetto all'*imaging* convenzionale anche nel *setting* mCRPC. Tuttavia, non è chiaro se questo miglioramento della stadiazione si traduca o meno in un vantaggio sull'*outcome* oncologico dei pazienti.

Un vantaggio dell'uso di PET-PSMA in questo *setting* potrebbe essere quello di consentire una diagnosi differenziale tra malattia CRPC oligo- e polimetastatica. Sulla base dei dati disponibili in letteratura⁸³, il trattamento MDT con radioterapia stereotassica in associazione a trattamenti sistemici della malattia CRPC oligometastatica potrebbe essere vantaggioso sull'*outcome*. In particolare, i risultati dello studio di fase II randomizzato ARTO suggeriscono che l'aggiunta di un trattamento radioterapico stereotassico ad una terapia di prima linea con ARPI in pazienti oligometastatici CRPC incrementi significativamente la risposta biochimica al trattamento, la sopravvivenza libera da progressione ed il tempo alla comparsa di nuove metastasi⁸⁴. Nell'ambito di questo studio, una significativa percentuale di pazienti era stata sottoposta a stadiazione con PET-PSMA, ed è possibile ipotizzare che l'impiego di un *imaging* maggiormente sensibile rispetto alla diagnostica convenzionale si traduca in una più corretta identificazione dei pazienti oligometastatici da sottoporre a MDT. Si rammenta tuttavia che la maggior parte degli studi ha definito la malattia oligometastatica sulla base dei risultati dell'*imaging* convenzionale. Non sono disponibili attualmente dati in letteratura che definiscano con chiarezza in quali situazioni sia giustificato sospettare la natura oligometastatica della malattia CRPC, tuttavia il valore di PSA, la cinetica del PSA, la durata della fase di malattia ormonosensibile, il numero di lesioni note e le sedi di tali lesioni potrebbero essere presi in considerazione a tal fine.

Raccomandazioni

12.1 La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di prima istanza nella rivalutazione periodica del paziente prevista dai criteri PCWG3. Essa risulta raccomandabile come imaging di prima istanza nel paziente che è stato sottoposto a PET-PSMA nelle fasi precedenti della storia naturale di malattia. Inoltre, potrebbe essere impiegata in prima istanza nel sospetto clinico di malattia oligometastatica, se il paziente è ritenuto candidabile a MDT con radioterapia stereotassica.

Esito votazione panel

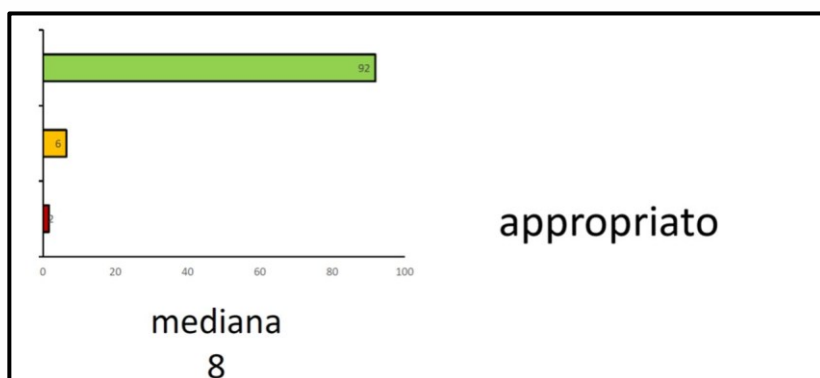


Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 98%
(consenso forte)

12.2 La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di stadiazione di seconda istanza. Tuttavia, essa può essere presa in considerazione dopo imaging convenzionale nel caso di riscontro di malattia oligometastatica con le tecniche di imaging convenzionale, se il paziente è candidabile ad eventuale MDT con radioterapia stereotassica

Esito votazione panel



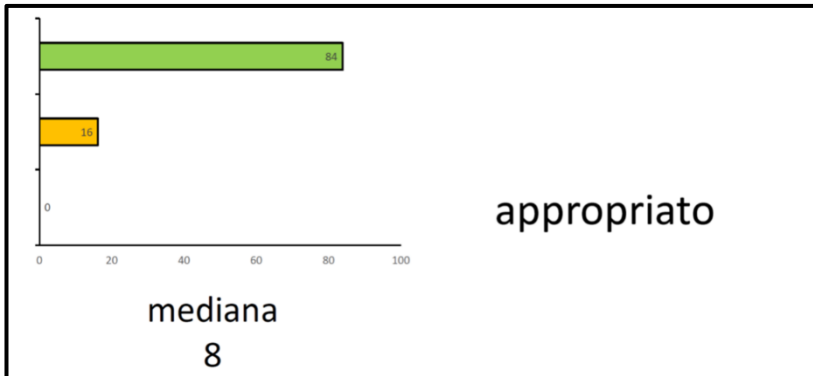
Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 93%
(consenso forte)

12.3 In caso di dati discordanti (es malattia oligo vs polimetastatica) è raccomandabile considerare la metodica descrittiva del maggior carico di malattia

Esito votazione panel

Esito consensus



**CONSENSO RAGGIUNTO 83%
(consenso forte)**

**MONITORAGGIO DELLA
RISPOSTA AL
TRATTAMENTO CON
ARPI O
CHEMIOTERAPIA**

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linee guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
AIOM 2024 ¹⁶	La PET-PSMA non è indicata
EAU 2025 ¹⁴	La PET-PSMA non è indicata

Consensus

APCC 2022 Consensus⁸⁵

Domanda	Risposta
Qual è la modalità di <i>imaging</i> preferita per il monitoraggio dei pazienti in corso di trattamento per mCRPC	Il 72% dei panelist ha indicato come preferibile l' <i>imaging</i> convenzionale.

Joint SNMMI–ACNM–AUA–ANZSNM–ASCO–EANM–ACP PSMA PET appropriate use criteria 2022³¹

L'uso della PET-PSMA potrebbe essere appropriato
--

Evidenze della letteratura

<p>Una revisione sistematica con metanalisi del 2021 ha analizzato le possibili discordanze tra risposta documentata da PET-PSMA e risposta biochimica in 10 studi condotti su una casistica complessiva di 268 pazienti con mCRPC⁶. Lo studio ha dimostrato che PET-PSMA e risposta biochimica sono tra loro concordi nel 73% dei pazienti mCRPC. La proporzione di pazienti con risposta biochimica in presenza di progressione PET e viceversa è equamente distribuita (13% vs. 12%). In 2/4 degli studi che hanno correlato la risposta documentata da PET-PSMA e <i>outcome</i> oncologico è stata dimostrata una superiore sopravvivenza globale nei pazienti PET-responders vs. non-responders. Va segnalata una notevole eterogeneità nei criteri impiegati per la valutazione della risposta nei diversi studi analizzati.</p>
--

Commenti

I criteri più consolidati e ampiamente accettati per la valutazione della risposta al trattamento nei tumori solidi sono i criteri RECIST⁸⁶. Tuttavia, i criteri RECIST hanno un'utilità limitata per il carcinoma prostatico, poiché le lesioni ossee possono essere considerate come lesioni bersaglio solo se presentano una componente di tessuto molle di > 1 cm, e i linfonodi necessitano di un diametro sull'asse corto di > 1.5 cm. Per incorporare i risultati della scintigrafia ossea, il Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) ha pubblicato una raccomandazione modificata per la valutazione della risposta che include RECIST 1.1 basata su TC o MRI e il risultato della scintigrafia scheletrica⁸⁷. I criteri PCWG3 prevedono una rivalutazione periodica (almeno semestrale) della risposta con *l'imaging* nei pazienti con mCRPC, da associarsi alla valutazione della risposta clinica e biochimica (PSA). Tale rivalutazione può essere anticipata in caso di progressione clinica, anche in presenza di risposta biochimica. Tale rivalutazione prevederebbe l'impiego dell'*imaging* convenzionale (TC + scintigrafia scheletrica). È possibile ipotizzare che nel paziente sottoposto a PET-PSMA al basale, la rivalutazione con *l'imaging* convenzionale sia meno accurata e scarsamente efficace nell'identificazione della progressione radiologica di malattia.

Inoltre, poiché è possibile che uno strumento diagnostico sensibile come la PET-PSMA incrementi l'accuratezza di tali criteri nella valutazione della risposta al trattamento sistemico, è possibile ipotizzare che l'identificazione precoce di pazienti con oligopersistenza o oligoprogressione di malattia all'*imaging* PET-PSMA in presenza di risposta biochimica potrebbe consentire la pianificazione di strategie di intensificazione del trattamento ad esempio con di MDT con radioterapia stereotassica sulle lesioni oligopersistenti/oligoprogressive, al fine di consolidare il trattamento sistemico in corso prolungandone la durata. Va sottolineato che non esistono attualmente dati in letteratura che dimostrino un vantaggio sulla sopravvivenza globale (OS) di tale strategia terapeutica. Tuttavia, lo studio di fase II MEDCARE⁸⁸, condotto su pazienti con malattia mCRPC in oligoprogressione durante trattamento sistemico trattati con *progression-directed therapy* (PDT) con radioterapia stereotassica rende possibile ipotizzare tale vantaggio. Infatti, nonostante il criterio di selezione dei pazienti dello studio sia il riscontro di oligoprogressione all'*imaging* convenzionale (≤ 3 lesioni) ed il disegno preveda la pianificazione della PDT sulla base dei risultati di TC e scintigrafia scheletrica, i pazienti reclutati sono stati sottoposti anche a PET-PSMA. Questo ha consentito agli autori di dimostrare una differenza nel tempo al cambio di trattamento sistemico (Next-line systemic treatment Free Survival, NEST-FS) tra i pazienti con localizzazioni di malattia in progressione PET nelle stesse sedi di progressione documentate dall'*imaging* convenzionale, rispetto ai pazienti con sedi di malattia in esclusiva progressione PET (mNEST-FS 30 vs. 13 mesi, $p=0.002$).

Relativamente alla modulazione dell'espressione del PSMA da parte dei trattamenti sistemici con ARPI come possibile fattore confondente in grado di indurre fenomeni *flare* o pseudoprogressioni, va segnalato

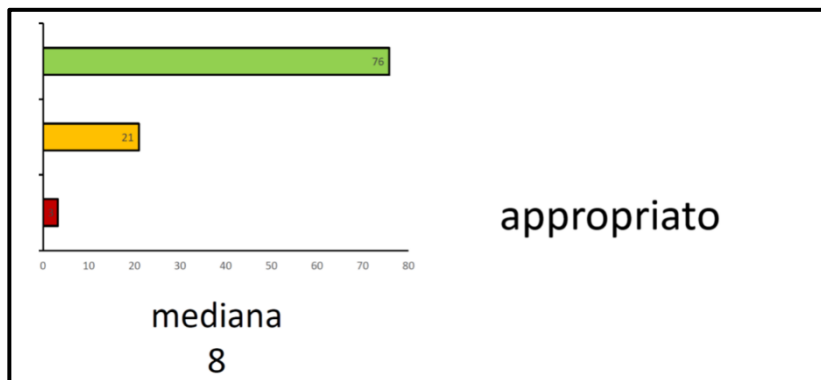
che i dati disponibili in letteratura sono ancora immaturi e che alcune evidenze preliminari suggeriscono che tale fenomeno sia solo transitorio e della durata di poche settimane ^{77,89,90}. Il *panel* ritiene che siano pertanto necessari ulteriori studi condotti su casistiche più ampie prima di escludere l'uso della PET-PSMA nella valutazione della risposta alla terapia, sulla base della modulazione dell'espressione del PSMA indotta da ARPI.

Raccomandazioni

13.1 Come metodica di prima istanza per il monitoraggio della risposta al trattamento, è raccomandabile utilizzare la stessa metodica di imaging utilizzata al basale.

Di conseguenza la PET-PSMA è raccomandabile solo se effettuata al basale

Esito votazione panel



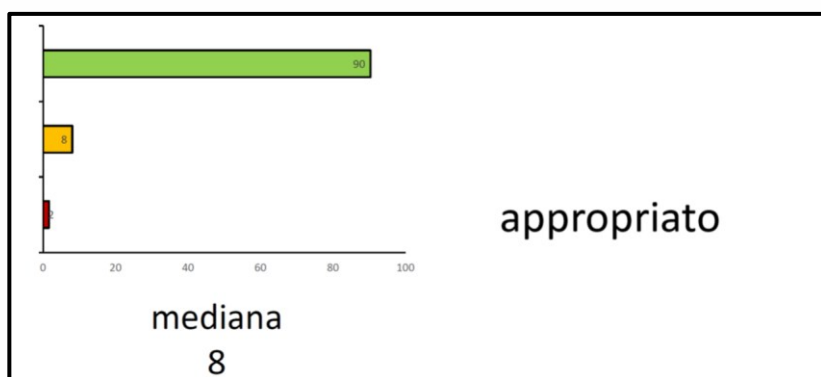
Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 81%
(consenso forte)

13.2 La PET-PSMA non è raccomandabile come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente mCRPC per il monitoraggio della risposta al trattamento con ARPI o chemioterapia.

Tuttavia può essere presa in considerazione per l'identificazione di malattia oligopersistente o oligoproggressiva, nel caso in cui, in presenza di progressione clinica e/o sintomatica, l'imaging convenzionale abbia dato esito negativo per progressione di malattia e il paziente è candidabile ad eventuale PDT con radioterapia stereotassica

Esito votazione panel



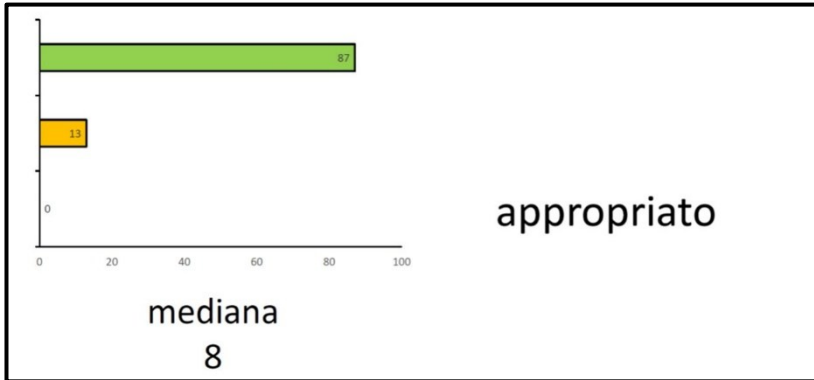
Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 95%
(consenso forte)

13.3 *In caso di dati discordanti (malattia oligoprogrediva vs poliprogrediva) è raccomandabile considerare la metodica descrittiva del maggior carico di malattia.*

Esito votazione panel

Esito consensus



**CONSENSO RAGGIUNTO 90%
(consenso forte)**

INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ARPI

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linee guida (anno di pubblicazione)	indicazione
AIOM 2024 ¹⁶	La PET-PSMA non è indicata

Consensus

Joint SNMMI-ACNM-AUA-ANZSNM-ASCO-EANM-ACP PSMA PET appropriate use criteria 2022³¹

L'uso della PET-PSMA potrebbe essere appropriato
--

Evidenze della letteratura

Non sono disponibili attualmente revisioni sistematiche della letteratura relativamente all'uso di PET-PSMA nella ristadiatione del CRPC con incremento del PSA in corso di ARPI
--

Commenti

Allo stato attuale il concetto di oligoprogressione (≤ 3 lesioni in progressione durante trattamento sistemico) è scarsamente definito e sono disponibili limitate evidenze circa il vantaggio di approcci di metastases directed therapy (MDT) nel *setting* mCRPC^{84,91-93}. Tuttavia, nel quesito 162 del APCCC 2022⁸⁵ è stato richiesto ai partecipanti al panel se nei pazienti con mCRPC in oligoprogressione ritenessero indicato l'impiego di MDT sulle sedi di oligoprogressione nel *setting* mCRPC. Sebbene non sia stato raggiunto il consenso, il 55% dei partecipanti al panel ha votato a favore dell'impiego di MDT su tutte le lesioni in progressione e continuare la terapia sistemica in corso. Esistono evidenze circa l'utilizzo di tale strategia terapeutica in pratica clinica, che si è dimostrata promettente rispetto al cambio di terapia sistemica in pazienti selezionati⁶².

Qualora il vantaggio dell'impiego di MDT nel mCRPC in oligoprogressione fosse confermato da evidenze metodologicamente appropriate, è possibile ipotizzare un ruolo della PET-PSMA nell'identificazione dei pazienti con mCRPC oligoprogressivi candidabili a MDT, in cui il vantaggio in accuratezza rispetto all'*imaging* convenzionale potrebbe tradursi in una superiore efficacia del trattamento^{2,88}.

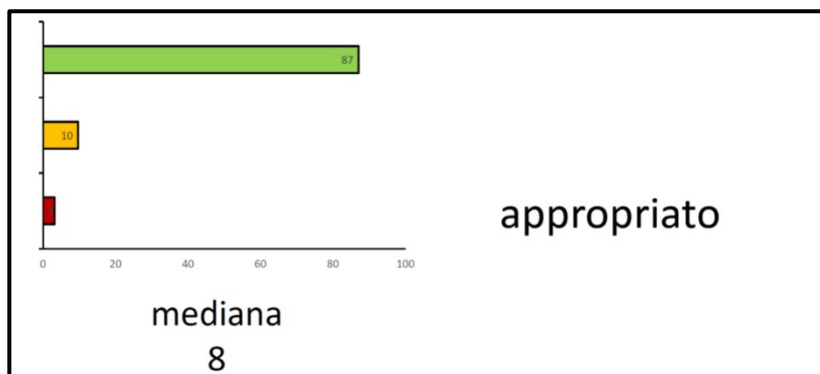
Raccomandazioni

14.1 *In caso di incremento del PSA in corso di terapia con ARPI è raccomandabile utilizzare la stessa metodica di imaging utilizzata al basale.*

Di conseguenza la PET-PSMA è raccomandabile solo se effettuata al basale.

La PET-PSMA può avere un ruolo nella selezione del paziente oligoprogressivo da sottoporre a PDT con radioterapia stereotassica

Esito votazione panel



Esito consensus

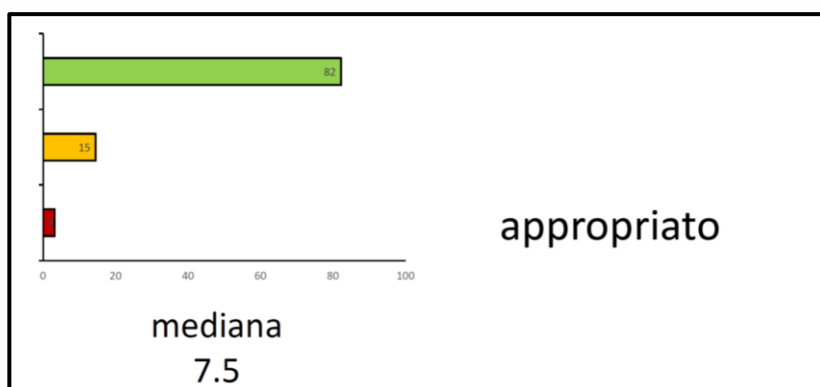
CONSENSO RAGGIUNTO 98%
(consenso forte)

14.2 *PET-PSMA può essere presa in considerazione come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente mCRPC in progressione biochimica durante trattamento sistemico, nel caso in cui l'imaging convenzionale abbia dato esito negativo per progressione di malattia.*

Anche in tal caso è tuttavia mandatoria la disponibilità di PET-PSMA al basale.

Tuttavia, l'esame dovrebbe essere valutato alla luce dei dati clinici relativi al paziente (insorgenza di sintomi, presenza di alternative terapeutiche, PSADT etc) per massimizzare il beneficio di ogni cambio di strategia terapeutica

Esito votazione panel



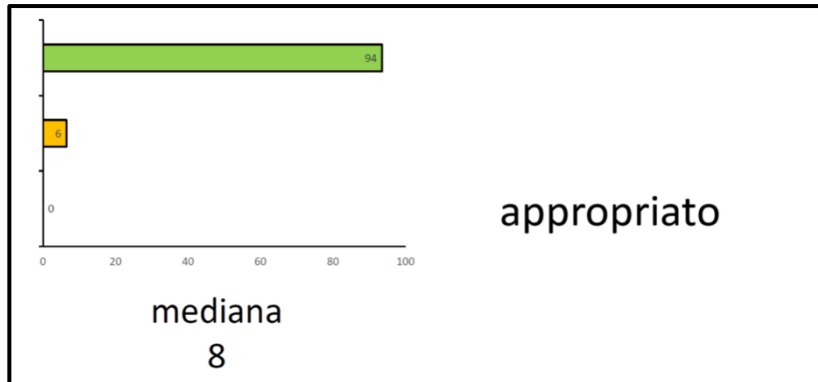
Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 95%
(consenso forte)

14.3 In caso di dati discordanti (es. malattia oligo vs. polimetastatica) è raccomandabile considerare la metodica descrittiva del maggiore carico di malattia.

Tuttavia, ogni scelta terapeutica deve essere commisurata al beneficio clinico atteso sulla base dei dati clinici e delle alternative di trattamento disponibili

Esito votazione panel



Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 98%
(consenso forte)**

**USO DELLA PET-PSMA
NELLA SELEZIONE DEI
PAZIENTI CANDIDATI A
PSMA-RLT**

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linee guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
AIOM 2024 ¹⁶	La PET-PSMA è indicata per la selezione dei pazienti candidati a Lu-PSMA
EAU 2025 ¹⁴	La PET-PSMA è indicata per la selezione dei pazienti candidati a Lu-PSMA
NCCN 2025 ¹²	La PET-PSMA è indicata per la selezione dei pazienti candidati a Lu-PSMA

Consensus

APCC 2022 Consensus⁸⁵

Domanda	Risposta
Necessità di eseguire una PET-PSMA, anche nel caso in cui i criteri di rimborsabilità per l'avvio della terapia con Lu-PSMA non richiedessero l'esecuzione di tale esame?	Forte consenso a favore (92% dei voti)

EANM Focus Meeting 5¹⁸

L'uso della PET-PSMA è indicato

Evidenze della letteratura

Tutti i trial clinici di fase III di cui sono disponibili i risultati al momento della scrittura del presente documento ^{94,95} ed i trial attualmente ongoing [NCT04647526 (SPLASH), NCT05204927(ECLIPSE), NCT04876651 (PROSTACT)] relativi all'uso di RLT con PSMA nel setting mCRPC hanno impiegato PET-PSMA nella selezione dei pazienti. Negli studi VISION e PSMAfore oltre a PET-PSMA era previsto l'impiego di TC con mdc di progressione ^{94,95}.

Commenti

Non esistono attualmente evidenze a supporto dell'impiego di metodiche di *imaging* alternative a PET-PSMA in questo *setting*. I parametri derivati dalla PET-PSMA sono marcatori prognostici per la sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale in pazienti con mCRPC trattati con RLT con [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617. Nel 2021, Gafita e colleghi hanno validato un nomogramma predittivo della sopravvivenza globale dopo il trattamento con RLT⁹⁶. Tra i fattori predittivi inclusi nel nomogramma, oltre al tempo trascorso dalla diagnosi iniziale di cancro alla prostata, la precedente somministrazione di chemioterapia e l'emoglobina basale erano inclusi alcuni parametri derivati da PET-PSMA. Rispetto ai pazienti classificati come ad alto rischio, i pazienti a basso rischio avevano una sopravvivenza globale significativamente più lunga nel gruppo di validazione (24.9 mesi vs 7.4 mesi, $p < 0.0001$) e sopravvivenza libera da progressione del PSA (6.6 mesi vs 2.5 mesi, $p = 0.022$).

Si pone l'accento sul fatto che PET-PSMA non debba essere l'unico strumento di selezione dei pazienti candidati a PSMA-RLT, essendo stata impiegata congiuntamente ad *imaging* convenzionale (TC diagnostica con mdc) nel contesto dello studio registrativo VISION⁹⁴. In accordo allo studio VISION, le localizzazioni di malattia a bassa espressione del PSMA sono infatti definite come dotate di captazione di PSMA uguale o inferiore a quella del parenchima epatico in qualsiasi linfonodo con diametro in sezione transassiale di almeno 2.5 cm, in qualsiasi lesione a carico di organi solidi con diametro in sezione transassiale di almeno 1.0 cm, o in qualsiasi lesione ossea metastatica con una componente a carico dei tessuti molli di almeno 1.0 cm in sezione transassiale.

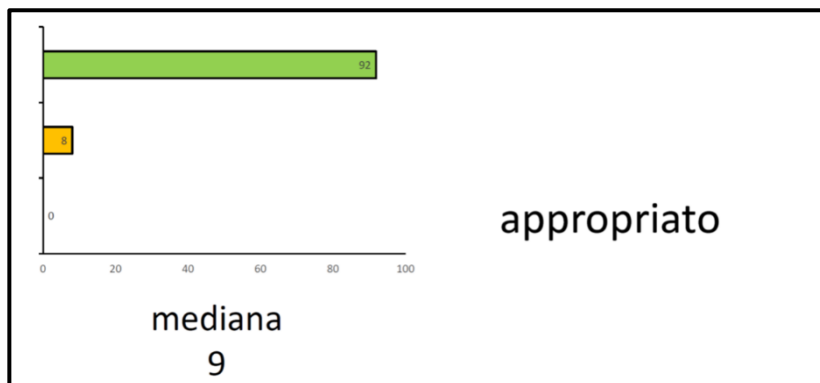
Negli studi VISION e PSMAfore l'occorrenza di lesioni PSMA-negative risultate positive alla sola scintigrafia scheletrica ma non alla TC con mdc non è indicata come possibile criterio di esclusione^{94,95}. Inoltre, uno studio multicentrico recente condotto in pazienti mCRPC sottoposti a PET-PSMA e scintigrafia ossea non ha documentato alcun caso di mismatch di questo tipo⁹⁷. Per tali ragioni, è ragionevole ritenere sufficiente l'integrazione della sola TC con mdc all'*imaging* PET-PSMA in questo *setting*.

Raccomandazioni

15.1 PET-PSMA è raccomandabile come metodica di prima istanza per la selezione dei pazienti candidati a PSMA-RLT.

La valutazione del paziente candidato a PSMA-RLT deve comprendere anche l'impiego di TC diagnostica con mdc, al fine di verificare la presenza di localizzazioni di malattia PSMA-negative

Esito votazione panel

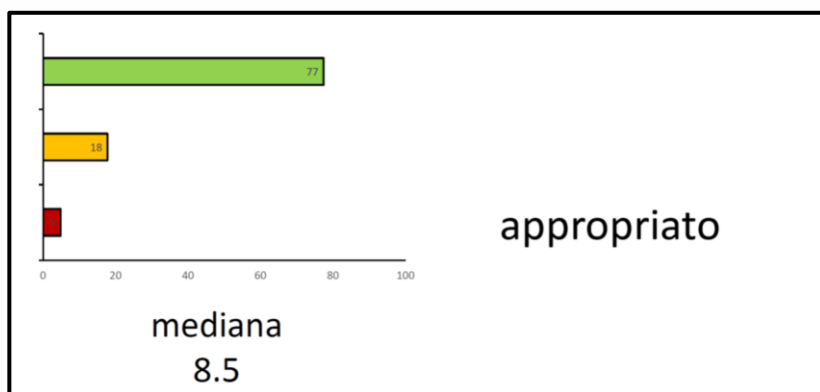


Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 88%
(consenso forte)

15.2 PET-PSMA è raccomandabile come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente in cui non sia ancora disponibile, se candidato a PSMA-RLT

Esito votazione panel

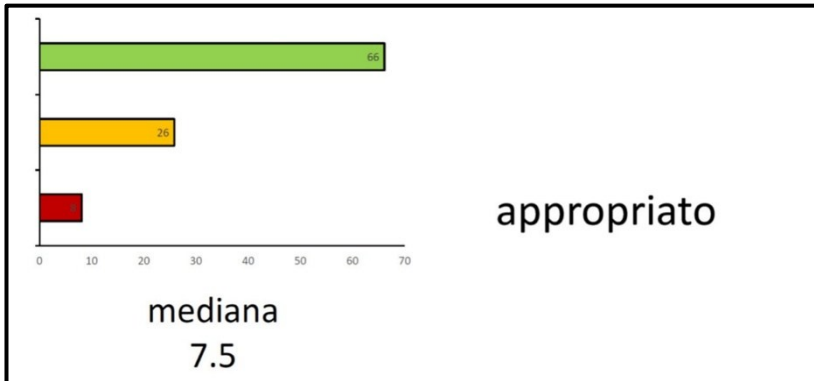


Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 96%
(consenso forte)

15.3 In caso di risultati discordanti tra PET-PSMA ed imaging convenzionale (TC con mdc), ovvero in presenza di localizzazioni di malattia PSMA-negative, il paziente non è candidabile a PSMA-RLT

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 80%
(consenso forte)

**INTEGRAZIONE DELLA
PET-FDG E DELLA PET-
PSMA NELLA SELEZIONE
DEI PAZIENTI
CANDIDATI A PSMA-RLT**

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linee guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
AIOM 2024 ¹⁶	La RLT prevede un'accurata selezione dei pazienti mediante PET-PSMA ed eventualmente FDG per identificare e misurare l'espressione del "target" molecolare (PSMA) nelle lesioni metastatiche
NCCN 2025 ¹²	Allo stato attuale, non ci sono forti evidenze a supporto per l'uso della PET-FDG in aggiunta alla PET-PSMA.

Consensus

APCC 2022 Consensus⁸⁵

Domanda	Risposta
Esame di riferimento per identificare lesioni che non esprimono PSMA	Non è stato raggiunto un consenso: il 51% dei partecipanti ha indicato l' <i>imaging</i> convenzionale e solo il 17% ha indicato la PET-FDG.

EANM Focus Meeting 5¹⁸

Non è stato raggiunto il consenso.

Joint SNMMI-ACNM-AUA-ANZSNM-ASCO-EANM-ACP PSMA PET appropriate use criteria 2022³¹

L'uso della PET-FDG potrebbe essere indicato

Evidenze della letteratura

L'*imaging* PET/TC con [¹⁸F]-Fluorodesossiglucosio (FDG) ha un comprovato significato prognostico nel *setting* mCRPC, anche in pazienti candidati a RLT con PSMA⁹⁸. In particolare, il riscontro di localizzazioni di malattia a bassa espressione del PSMA ed elevato consumo di FDG (FDG+/PSMA-) è un predittore di prognosi sfavorevole, sia in caso di trattamento con RLT⁹⁹, sia con altri regimi terapeutici¹⁰⁰. Alcuni trial clinici hanno testato l'integrazione dell'*imaging* FDG PET/TC a PET-PSMA nella selezione dei pazienti candidati a RLT. Negli studi di fase II LuPSMA e Thera-P rispettivamente il 16% e 18% dei pazienti è stato escluso dalla RLT a causa del riscontro di lesioni FDG+/PSMA-^{5,101}. Altri studi sono coerenti con questo risultato, riportando che il 18-33% dei pazienti con mCRPC mostra lesioni non corrispondenti nell'*imaging* PET con PSMA e FDG^{102,103}.

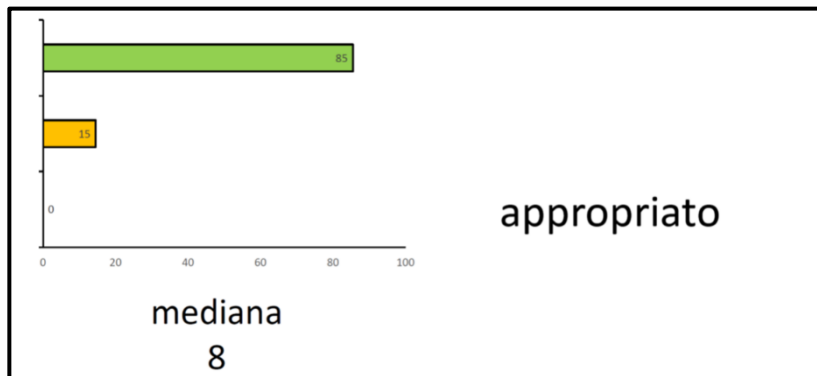
Commenti

È importante evidenziare che l'impiego su larga scala di *imaging* con doppio tracciante nella selezione dei pazienti candidati a RLT imporrebbe costi rilevanti per il SSN e che al momento non esista un'analisi di costo-efficacia in letteratura. Tali analisi non possono prescindere dalla verifica del numero di pazienti che, se sottoposti a PET FDG non riceverebbero indicazione al trattamento con RLT altrimenti prescritto sulla base della combinazione di PET-PSMA e TC con mdc. Gli *screen failure rate* dei trial clinici LuPSMA e Thera-P non definiscono infatti quanti pazienti sarebbero stati esclusi anche sulla base della combinazione di PET-PSMA e TC con mdc^{5,101}. In uno studio retrospettivo, le immagini di PET con doppio tracciante di pazienti con mCRPC sono state analizzate applicando i criteri di selezione degli studi VISION e Thera-P¹⁰². Gli autori hanno osservato che la percentuale di pazienti non candidabili a RLT per la presenza di lesioni FDG+/PSMA-, altrimenti considerati eleggibili secondo i criteri dello studio VISION erano inferiori al 5% del totale. Tale risultato suggerisce che l'integrazione dell'*imaging* FDG PET all'*imaging* PET-PSMA potrebbe essere utile in un solo sottogruppo di pazienti mCRPC¹⁰⁴ e pone l'accento sulla necessità di futuri studi sull'argomento.

Raccomandazioni

16.1 Non è raccomandabile l'impiego routinario di FDG PET in tutti i pazienti candidati a PSMA-RLT. L'utilizzo di FDG PET dovrebbe essere proposto in maniera personalizzata e dovrebbe essere valutato da un gruppo di esperti durante discussione multidisciplinare in pazienti ritenuti ad alto rischio per la presenza di mismatch PSMA-/FDG+ (es. per breve storia target naturale di malattia, breve responsività al trattamento con ARPI)

Esito votazione panel



Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 94%
(consenso forte)**

MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA A PSMA-RLT

Sintesi delle evidenze

Linee guida

Linee guida (anno di Pubblicazione)	Indicazione
NCCN 2025 ¹²	La PET-PSMA non è indicata per il monitoraggio

Evidenze della letteratura

Relativamente alla valutazione della risposta al trattamento, il trial VISION aveva come *endpoint* primari alternativi la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione radiologica di malattia (rPFS), definita con *imaging* convenzionale TC o MRI e scintigrafia ossea². Lo studio TheraP ha limitato l'*endpoint* primario al PSA50 (definita come percentuale di pazienti in cui si osserva un dimezzamento del PSA). La progressione radiografica è stata valutata utilizzando TC e scansione ossea secondo i criteri RECIST v1.1 e PCWG3⁵. Anche in questo caso, non era richiesta una PET-PSMA per definire la progressione o la risposta alla RLT con [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617.

Nella revisione sistematica con metanalisi di Han et al.⁶ sono stati inclusi 10 studi condotti su una casistica complessiva di 268 pazienti con mCRPC di cui 5 su pazienti trattati con PSMA-RLT (n= 138). La metanalisi ha dimostrato che il 78% dei pazienti ha una risposta biochimica non concorde con la risposta documentata da PET-PSMA.

Commenti

Sono stati proposti diversi criteri per valutare la risposta alla RLT con [177Lu]-PSMA-617 con PET-PSMA. I criteri di Progressione PET-PSMA (PPP) sono stati mutuati dai criteri del PCWG3¹⁰⁵. Secondo i criteri PPP la malattia in progressione è definita dalla presenza di due nuove lesioni. La progressione può anche essere considerata quando si osserva la comparsa di una singola nuova lesione in associazione alla progressione clinica o biochimica; tuttavia, in questo caso è richiesta una conferma biotica o con imaging a 3 mesi. Un altro approccio combina la PET-PSMA e le misurazioni del PSA, sulla base dei risultati dello studio RECIP v. 1.0, che ha esaminato 124 pazienti prima e dopo 2 cicli di terapia con [177Lu]-PSMA-617¹⁰⁶. Nello studio, la comparsa di nuove lesioni e i cambiamenti nel volume di malattia ad elevata espressione del PSMA (PSMA-VOL) sono stati combinati per sviluppare i criteri di risposta RECIP 1.0. I cambiamenti nei livelli di PSA venivano definiti secondo i criteri del PCWG3. I risultati di PSA + RECIP sono stati definiti come risposta (diminuzione del PSA \geq 50% o RECIP-PR/CR) o progressione (aumento del PSA \geq 25% o RECIP-PD). Nello studio la combinazione della variazione del volume di malattia ad elevata espressione del PSMA e della variazione di PSA era il miglior predittore di OS. I criteri PPP e i criteri RECIP 1.0 (+/- combinazione con la variazione di PSA) non sono attualmente validati nel contesto di trial clinici. Tuttavia, uno studio recente ha confrontato la performance dei criteri PPP e RECIP 1.0 rispetto a quella dei criteri RECIST 1.1 e PCWG3 in 124 pazienti con mCRPC sottoposti a PET-PSMA basale e dopo due cicli di terapia con [177Lu]-PSMA-617¹⁰⁵. I criteri PPP e RECIP 1.0 hanno mostrato una superiore capacità di stratificazione prognostica nella coorte di pazienti reclutati ed una superiore concordanza inter-osservatore. Infine, il 35% dei pazienti mostrava malattia non misurabile secondo i criteri RECIST 1.1. È attualmente in corso un progetto volto a validare l'impiego della PET PSMA come strumento di valutazione della risposta terapeutica nei trial clinici (Prostate Cancer Working Group 4, PCWG4), quale evoluzione dei criteri PCWG3. L'analisi dei dati del trial PRINCE (studio di fase 1b/2 su 177Lu-PSMA-617 in combinazione con Pembrolizumab), presentata al congresso ESMO 2024¹⁰⁷, ha dimostrato un'elevata riproducibilità inter-lettore dei criteri PCWG4, con concordanza quasi perfetta sia nel distinguere progressione da non-progressione (kappa 0.90) sia nel definire le categorie di risposta (CR, PR, SD). Nei criteri PCWG4, la progressione è definita dalla comparsa di almeno due nuove lesioni PSMA-positive, indipendentemente dalle variazioni di SUV, con conferma a 8-12 settimane. Rispetto ai criteri PCWG3, il metodo PCWG4 consente di identificare livelli di risposta anche nei pazienti classificati come "non-progressive disease" all'imaging convenzionale e di rilevare la progressione in modo più precoce, mantenendo una solida correlazione con la sopravvivenza globale. L'approccio rimane prevalentemente visivo e facilmente applicabile, mentre i parametri quantitativi PET sono attualmente considerati esplorativi e in fase di ulteriore validazione.

Nonostante non siano ancora stati identificati e formalmente validati nel contesto dei trial clinici i criteri ottimali per la valutazione della risposta alla terapia, la maggiore sensibilità della PET PSMA rispetto all'imaging

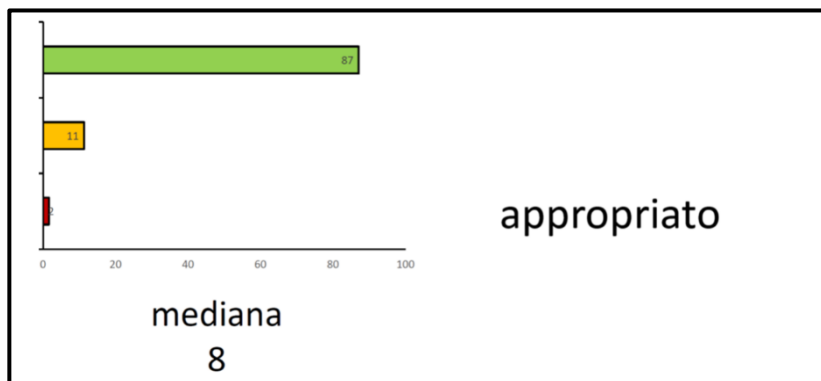
convenzionale consente di ipotizzare che una percentuale più elevata di progressioni possa essere identificata mediante l'impiego dei criteri sopra descritti rispetto a quelli esclusivamente morfologici. In virtù della maggiore sensibilità della PET-PSMA rispetto all'imaging convenzionale, è pertanto possibile ipotizzare che una percentuale più elevata di progressioni potrebbe essere diagnosticata mediante l'impiego dei criteri sovradescritti rispetto a quelli morfologici. Non sono disponibili al momento dati relativi all'eventuale impatto sulla sopravvivenza di tale vantaggio.

Nonostante i trial clinici attualmente pubblicati utilizzino il solo imaging convenzionale come strumento per la valutazione della rPFS^{5,94,95,101}, in considerazione dell'imprescindibilità della PET-PSMA basale, si ritiene utile utilizzare per la ristadiatione gli stessi esami effettuati pre-terapia. Pertanto, sebbene si ritenga fondamentale la validazione dei suddetti criteri di valutazione della risposta alla terapia, il panel ritiene comunque auspicabile l'utilizzo di PET-PSMA congiuntamente all'imaging convenzionale in questo setting.

Raccomandazioni

17.1 E' raccomandabile utilizzare la PET-PSMA congiuntamente all'imaging convenzionale nella valutazione della risposta a PSMA-RLT

Esito votazione panel



Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 77%
(consenso moderato)**

NOTA METODOLOGICA

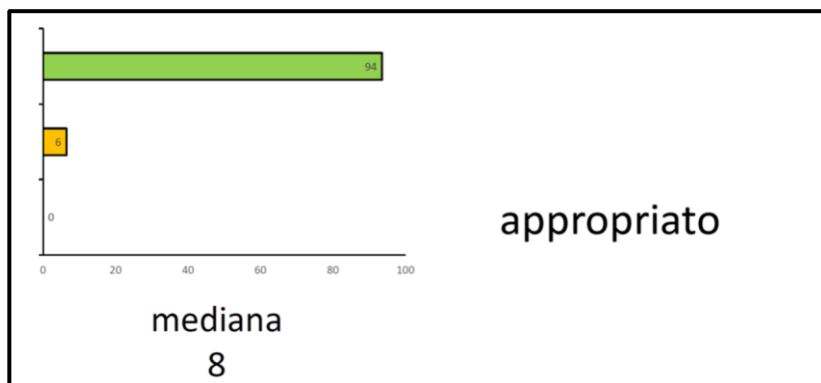
In considerazione del moderato accordo evidenziatosi, il panel ha suggerito di riformulare il quesito nel seguente modo:

17.1 E' raccomandabile utilizzare la PET-PSMA congiuntamente all'imaging utilizzato al basale nella valutazione della risposta a PSMA-RLT

**CONSENSO RAGGIUNTO 92%
(consenso forte)**

17.2 In caso di dati discordanti (es. malattia oligo vs. polimetastatica) si raccomanda di considerare la metodica descrittiva del maggiore carico di malattia

Esito votazione panel



Esito consensus

**CONSENSO RAGGIUNTO 97%
(consenso forte)**

**TEMPISTICHE TRA
ESECUZIONE DELLA PET-
PSMA DI SELEZIONE PER
RLT E AVVIO DELLA
TERAPIA**

Sintesi delle evidenze

Consensus

SNMMI ¹⁰⁸

La consensus raccomanda che la PET PSMA utilizzata per la selezione dei pazienti venga eseguita preferibilmente entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Tuttavia, poiché è essenziale che la PET PSMA basale rifletta accuratamente lo stato attuale della malattia, in caso di progressione biochimica o clinica è indicata, quando possibile, la ripetizione della PET PSMA prima dell'avvio della RLT.

Evidenze della letteratura

Per quanto riguarda l'intervallo temporale tra l'esecuzione della PET PSMA basale pre-trattamento e l'avvio della RLT, un recente studio retrospettivo di Parihar et al. ¹⁰⁹ ha valutato il grado di concordanza tra la SPECT/CT eseguita dopo il primo ciclo di terapia e la PET PSMA basale. In una coorte di 79 pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione, è stata riscontrata una discordanza PET/SPECT nel 38% dei casi, definita dalla comparsa di nuove lesioni, dall'aumento dimensionale di lesioni preesistenti o dall'emergere di reperti clinicamente rilevanti tali da richiedere una modifica della gestione terapeutica (ad esempio idronefrosi o compressione midollare). Un elemento di particolare rilievo emerso dallo studio è la significativa associazione tra il tempo intercorso tra la PET PSMA basale e l'inizio della terapia e la probabilità di riscontro di discordanza: la durata mediana di tale intervallo era di 88 giorni nei pazienti con reperti discordanti rispetto a 40 giorni in quelli con reperti concordanti, e il 93,3% delle discordanze si è verificato in pazienti che avevano eseguito la PET PSMA oltre 30 giorni prima dell'avvio della RLT. Tali risultati suggeriscono che una quota clinicamente rilevante di pazienti presenta una progressione della malattia tra la PET basale e il primo ciclo di RLT.

Commenti

Una consensus della società americana di medicina nucleare fissa il tempo massimo accettabile a 3 mesi, ma qualora ci sia evidenza clinica o biochimica di progressione di malattia impone la ripetizione dell'esame, affinché la PET-PSMA eseguita prima della RLT rappresenti fedelmente lo stato attuale di malattia ¹⁰⁸.

Qualora il paziente a progressione biochimica esegua un esame di imaging diverso dalla PET-PSMA, che documenti la presenza di una o più lesioni non presenti alla PET-PSMA eseguita precedentemente, se non ripetessimo l'esame PET-PSMA potremmo concludere per la presenza di malattia mismatched (PET-PSMA negativa ma TC/PET-FDG positiva) ed escludere il paziente da RLT. Se tuttavia le nuove lesioni evidenziate all'imaging convenzionale o alla PET-FDG risultassero presenti anche alla nuova PET-PSMA, per progressione nell'intervallo di tempo intercorso tra i due esami, il paziente sarebbe a pieno diritto candidabile a RLT.

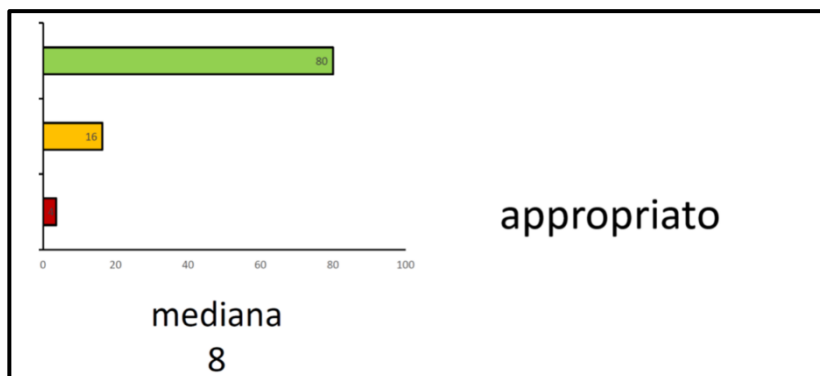
Da protocollo VISION l'esame andrebbe condotto non oltre le 4 settimane precedenti al primo ciclo di RLT, fino ad un massimo di sei giorni prima ⁹⁴.

Dal panel è emersa, inoltre, la criticità di imporre tempi troppo ridotti, poiché questi potrebbero gravare sulle liste di attesa per l'esecuzione di PET_PSMA in tutte le fasi di malattia.

Raccomandazioni

18.1 Nel caso di un paziente candidato a terapia con radio-ligandi (Radio Ligand Therapy -RLT) si raccomanda che la PET PSMA diagnostica eseguita per eleggere il paziente a tale trattamento, non superi i 60 giorni dall'inizio della RLT

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 95%
(consenso forte)

NOTA METODOLOGICA

Nella prima fase di stesura del documento di raccomandazioni non era stato affrontato l'argomento relativo alle tempistiche ritenute accettabili tra l'esecuzione della PET-PSMA di selezione dei pazienti per RLT e l'avvio della terapia. Sulla base dei suggerimenti emersi dal panel durante la prima votazione online, valutate le evidenze disponibili, è stata prodotta questa raccomandazione, che è stata sottoposta al panel durante la seconda votazione online.

**REFERTAZIONE
STRUTTURATA PER LA
PET-PSMA**

Sintesi delle evidenze

Non esistono evidenze nell'ambito di linee-guida, consensus o articoli in letteratura relative a questo argomento.

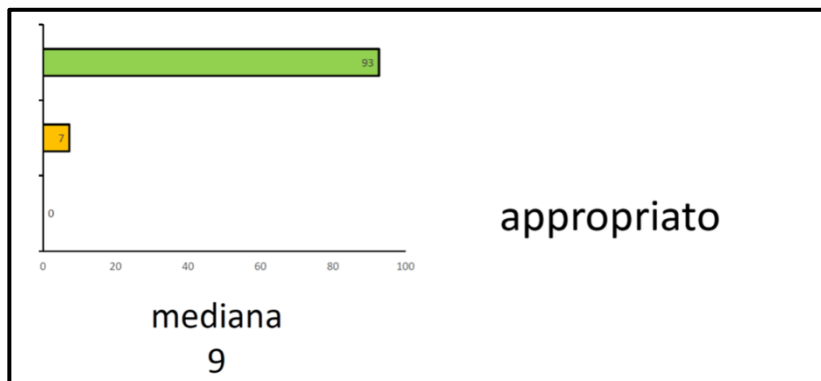
Commenti

Il panel, pur in assenza di evidenze in letteratura, ha convenuto sulla utilità di utilizzare un referto strutturato per la PET-PSMA e il ricorso al sistema PSMA-RADS al fine di massimizzare l'interpretazione dell'imaging sia a fini diagnostici sia per la selezione dei pazienti eligibili a trattamento con RLT.

Raccomandazioni

19.1 Si raccomanda l'utilizzo di un referto strutturato della PET PSMA sia a fini diagnostici che pre-RLT

Esito votazione panel



Esito consensus

CONSENSO RAGGIUNTO 98%
(consenso forte)

BIBLIOGRAFIA

1. Moran S, Cheng HH, Weg E, et al. Prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography (PSMA-PET) of prostate cancer: current and emerging applications. *Abdom Radiol (NY)* 2024;49(4):1288-1305. DOI: 10.1007/s00261-024-04188-w.
2. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2020. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.
3. Bauckneht M, Checcucci E, Cisero E, et al. The prognostic role of next-generation imaging-driven upstaging in newly diagnosed prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2024;51(3):864-870. DOI: 10.1007/s00259-023-06490-z.
4. Urso L, Filippi L, Castello A, et al. PSMA PET/CT in Castration-Resistant Prostate Cancer: Myth or Reality? *Journal of clinical medicine* 2023;12(22) (In eng). DOI: 10.3390/jcm12227130.
5. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10276):797-804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
6. Han S, Woo S, Kim YI, et al. Concordance between Response Assessment Using Prostate-Specific Membrane Antigen PET and Serum Prostate-Specific Antigen Levels after Systemic Treatment in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2021;11(4) (In eng). DOI: 10.3390/diagnostics11040663.
7. Krueger RA, Casey, M.A. . *Focus Groups: A Practical Guide for Applied Research.* . 5th ed: SAGE Publications, 2015.
8. Bezzi C. *Fare ricerca con i gruppi. Guida all'utilizzo di focus group, brainstorming, Delphi e altre tecniche.*2013.
9. K Fitch SB, MD Aguilar, B Burnand, JR LaCalle, P Lazaro, M van het Loo, J McDonnell, J Vader, JP Kahan. *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual* (https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf).
10. Kea B, Sun BC. Consensus development for healthcare professionals. *Intern Emerg Med* 2015;10(3):373-83. DOI: 10.1007/s11739-014-1156-6.
11. Lapini A, Caffo O, Pappagallo G, et al. Monitoring Patients with Metastatic Hormone-Sensitive and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multidisciplinary Consensus Document. *Cancers* 2019;11(12). DOI: 10.3390/cancers11121908.
12. NCCN Guidelines Version 2.2026 Prostate Cancer. (<https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>).
13. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *The Journal of urology* 2022;208(1):10-18. DOI: 10.1097/JU.0000000000002757.
14. Cornford P, TDi, van den Bergh R.C.N., Eberli D., De Meerleer G., De Santis M., Gillissen S., Henry A.M., van Leenders G.J.L.H., Oldenburg J., Oprea-Lager D.E., Roberts M., Rouvière O., Schoots I.G., Stranne J., Wiegel T. *EAU - EANM - ESTRO ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer.* (https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2025_updated.pdf).
15. Fizazi K, Gillissen S, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2023;34(6):557-563. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.02.015.
16. Linee guida AIOM. (https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG450+AIOM_Ca_prostata_agg2024.pdf/9fdaefbf-f211-2364-a986-080f3fb445c7?t=1727858506223).

17. Gillessen S, Bossi A, Davis ID, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Part I: Intermediate-/High-risk and Locally Advanced Disease, Biochemical Relapse, and Side Effects of Hormonal Treatment: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. *European urology* 2023;83(3):267-293. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.11.002.
18. Oprea-Lager DE, MacLennan S, Bjartell A, et al. European Association of Nuclear Medicine Focus 5: Consensus on Molecular Imaging and Theranostics in Prostate Cancer. *European urology* 2024;85(1):49-60. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.09.003.
19. Chow KM, So WZ, Lee HJ, et al. Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology* 2023;84(1):36-48. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.001.
20. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, et al. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA oncology* 2021;7(11):1635-1642. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3771.
21. Anttinen M, Ettala O, Malaspina S, et al. A Prospective Comparison of (18)F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). *European urology oncology* 2021;4(4):635-644. DOI: 10.1016/j.euo.2020.06.012.
22. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet (London, England)* 2020;395(10231):1208-1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
23. Liu C, Liu T, Zhang Z, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT Combined with PET/Ultrasound-Guided Prostate Biopsy Can Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Men with Previous Negative Biopsy Results. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2020;61(9):1314-1319. DOI: 10.2967/jnumed.119.235333.
24. Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *European urology* 2021;80(6):682-689. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.002.
25. Zhang LL, Li WC, Xu Z, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT targeted biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer compared with transrectal ultrasound guided biopsy: a prospective randomized single-centre study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2021;48(2):483-492. DOI: 10.1007/s00259-020-04863-2.
26. Bodar Y, Koene B, Meijer D, et al. Determining the diagnostic value of PSMA-PET/CT imaging in patients with persistent high prostate specific antigen levels and negative prostate biopsies. *Urologic oncology* 2022;40(2):58 e1-58 e7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.07.010.
27. Kawada T, Yanagisawa T, Rajwa P, et al. Diagnostic Performance of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-targeted biopsy for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology oncology* 2022;5(4):390-400. DOI: 10.1016/j.euo.2022.04.006.
28. Wong LM, Sutherland T, Perry E, et al. Fluorine-18-labelled Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography or Magnetic Resonance Imaging to Diagnose and Localise Prostate Cancer. A Prospective Single-arm Paired Comparison (PEDAL). *European urology oncology* 2024. DOI: 10.1016/j.euo.2024.01.002.
29. Solomonidou N, Germanou D, Strouthos I, et al. PSMA-PET/CT-guided salvage radiotherapy in recurrent or persistent prostate cancer and PSA < 0.2 ng/ml. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2023;50(8):2529-2536. DOI: 10.1007/s00259-023-06185-5.

30. Adebahr S, Althaus A, Scharl S, et al. The prognostic significance of a negative PSMA-PET scan prior to salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2024;51(2):558-567. DOI: 10.1007/s00259-023-06438-3.
31. Jadvar H, Calais J, Fanti S, et al. Appropriate Use Criteria for Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2022;63(1):59-68. DOI: 10.2967/jnumed.121.263262.
32. Pereira Mestre R, Treglia G, Ferrari M, et al. Correlation between PSA kinetics and PSMA-PET in prostate cancer restaging: A meta-analysis. *European journal of clinical investigation* 2019;49(3):e13063. DOI: 10.1111/eci.13063.
33. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic Performance of (18)F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2021;27(13):3674-3682. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4573.
34. Fendler WP, Ferdinandus J, Czernin J, et al. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET on the Management of Recurrent Prostate Cancer in a Prospective Single-Arm Clinical Trial. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2020;61(12):1793-1799. DOI: 10.2967/jnumed.120.242180.
35. Ferrari M, Treglia G. (18)F-PSMA-1007 PET in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Contrast media & molecular imaging* 2021;2021:3502389. DOI: 10.1155/2021/3502389.
36. Wu Q, Bates A, Guntur P, Shamim SA, Nabi G. Detection Rate of PSMA PET Using Different Ligands in Men with Biochemical Recurrent Prostate Cancer Following Radical Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Acad Radiol* 2024;31(2):544-563. DOI: 10.1016/j.acra.2023.08.044.
37. Mazzone E, Thomson A, Chen DC, et al. The Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for Assessment of Local Recurrence and Distant Metastases in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Definitive Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology* 2025;88(2):129-141. DOI: 10.1016/j.eururo.2025.05.006.
38. Mogensen AW, Torp-Pedersen C, Norgaard M, Petersen LJ, Moe M, Zacho HD. The Use of PSMA PET/CT Improves Overall Survival in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer Treated with Salvage Radiotherapy: Real-World Data from an Entire Country. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2025;66(8):1217-1222. DOI: 10.2967/jnumed.125.269996.
39. Belliveau C, Saad F, Duplan D, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET-Guided Intensification of Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2025. DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.3746.
40. Sadaghiani MS, Sheikhabahaei S, Al-Zaghal A, et al. Detection of Biochemically Recurrent Prostate Cancer with [(18)F]DCFPyL PET/CT: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Correlations with Serum Prostate-Specific Antigen Parameters. *Tomography (Ann Arbor, Mich)* 2023;9(4):1504-1514. DOI: 10.3390/tomography9040120.
41. Liu X, Jiang T, Gao C, et al. Detection rate of fluorine-18 prostate-specific membrane antigen-1007 PET/CT for prostate cancer in primary staging and biochemical recurrence with different serum PSA levels: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology* 2022;12:911146. DOI: 10.3389/fonc.2022.911146.
42. Ma W, Mao J, Yang J, Wang T, Zhao ZH. Comparing the diagnostic performance of radiotracers in prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *European radiology* 2022;32(11):7374-7385. DOI: 10.1007/s00330-022-08802-7.
43. Jansen BHE, van Leeuwen PJ, Wondergem M, et al. Detection of Recurrent Prostate Cancer Using Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Patients not Meeting the Phoenix Criteria for Biochemical Recurrence After Curative Radiotherapy. *European urology oncology* 2021;4(5):821-825. DOI: 10.1016/j.euo.2020.01.002.
44. Meredith G, Wong D, Yaxley J, et al. The use of (68) Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU international* 2016;118 Suppl 3:49-55. DOI: 10.1111/bju.13616.

45. Maitre P, Sood S, Pathare P, et al. Timing of Ga68-PSMA PETCT and patterns of recurrence after prostate radiotherapy: Implications for potential salvage. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2022;169:71-76. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.02.014.
46. Ilhan H, Kroenke M, Wurzer A, et al. (18)F-rhPSMA-7 PET for the Detection of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Curative-Intent Radiation Therapy: A Bicentric Retrospective Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2022;63(8):1208-1214. DOI: 10.2967/jnumed.121.262861.
47. Raveenthiran S, Yaxley J, Gianduzzo T, et al. The use of (68)Ga-PET/CT PSMA to determine patterns of disease for biochemically recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2019;22(3):385-390. DOI: 10.1038/s41391-019-0163-0.
48. Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA oncology* 2019;5(6):856-863. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0096.
49. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969.
50. Cui H, Zhang W, Zhang L, et al. Risk factors for prostate cancer: An umbrella review of prospective observational studies and mendelian randomization analyses. *PLoS Med* 2024;21(3):e1004362. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004362.
51. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36(5):446-453. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.4853.
52. van Altena EJE, Jansen BHE, Korbee ML, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Before Reaching the Phoenix Criteria for Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radiotherapy: Earlier Detection of Recurrences. *European urology oncology* 2025;8(2):417-424. DOI: 10.1016/j.euo.2024.09.015.
53. Evangelista L, Vallone C, Guglielmo P, et al. PSMA PET/CT for the detection of prostate cancer biochemical recurrence after primary radiation therapy: is it time to review the Phoenix criteria? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2025. DOI: 10.1007/s00259-025-07699-w.
54. Hsu M, Shan X, Vapiwala N, et al. Biochemical recurrence after salvage prostate bed radiotherapy captured on PSMA-PET: Patient characteristics and distribution of recurrent disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2023;41(16 suppl):e17088.
55. Mesci A, Mukherjee S, Gouran-Savadkoohi M, et al. Patterns of failure after radiotherapy (RT) in patients with prostate cancer re-staged with 18F-DCFPyL PSMA-PET: A regional cohort analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2023;41(6 suppl):45.
56. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040-1049. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342.
57. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019;30(11):1813-1820. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdz397.
58. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(23):2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892.
59. Baboudjian M, Gauthé M, Barret E, et al. How PET-CT is Changing the Management of Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer?: Comment la TEP-TDM Peut Modifier la Prise en Charge du Cancer de la Prostate Non Métastatique Résistant à la Castration ? *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Societe française d'urologie* 2022;32(6s1):6s43-6s53. (In eng). DOI: 10.1016/s1166-7087(22)00174-9.
60. Fourquet A, Aveline C, Cussenot O, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in restaging castration-resistant nonmetastatic prostate cancer: detection rate, impact on patients' disease management and adequacy of impact. *Scientific reports* 2020;10(1):2104. DOI: 10.1038/s41598-020-58975-8.

61. Bauersachs L, Beck M, Furth C, et al. Metastasis directed radiotherapy versus standard of care for PSMA-PET diagnosed oligometastatic/oligoprogressive castration resistant prostate cancer. *Scientific reports* 2025;15(1):27153. DOI: 10.1038/s41598-025-09622-7.
62. Francolini G, Allegra AG, Detti B, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy and Abiraterone Acetate for Patients Affected by Oligometastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase II Trial (ARTO). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2023;41(36):5561-5568. (In eng). DOI: 10.1200/jco.23.00985.
63. Weber M, Hadaschik B, Ferdinandus J, et al. Prostate-specific Membrane Antigen-based Imaging of Castration-resistant Prostate Cancer. *European urology focus* 2021;7(2):279-287. DOI: 10.1016/j.euf.2021.01.002.
64. Dondi F, Antonelli A, Suardi N, Treglia G, Bertagna F. The Role of PSMA PET Imaging in the Classification of the Risk of Prostate Cancer Patients: A Systematic Review on the Insights to Guide an Active Surveillance Approach. *Cancers* 2024;16(6). DOI: 10.3390/cancers16061122.
65. Barbato F, Fendler WP, Rauscher I, et al. PSMA-PET for the assessment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer volume of disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2021;62(12):1747-50. (In eng). DOI: 10.2967/jnumed.121.262120.
66. Bodar YJL, Luining WI, Keizer B, et al. A prospective, multicenter head-to-head comparative study in patients with primary high-risk prostate cancer investigating the bone lesion detection of conventional imaging and (18)F-PSMA-PET/CT. *Urologic oncology* 2023;41(4):205 e17-205 e24. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.12.006.
67. Unterrainer L, Hope TA, Ndlovu H, et al. Low- and high-volume disease in mHSPC, from CHARTED to PSMA-PET: An international multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2024.
68. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2022;40(15):1616-1622. (In eng). DOI: 10.1200/jco.22.00193.
69. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Overall Survival of Men with Metachronous Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Enzalutamide and Androgen Deprivation Therapy. *European urology* 2021;80(3):275-279. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.016.
70. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132-1142. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115.
71. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2018;392(10162):2353-2366. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
72. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, et al. Efficacy and safety of prostate radiotherapy in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet (London, England)* 2024;404(10467):2065-2076. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01865-8.
73. Kishan AU, Valle LF, Wilhalme H, et al. (177)Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Neoadjuvant to Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligorecurrent Prostate Cancer (LUNAR): An Open-Label, Randomized, Controlled, Phase II Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2025;43(36):3812-3821. DOI: 10.1200/JCO-25-01553.
74. Marvaso G, Corrao G, Zaffaroni M, et al. ADT with SBRT versus SBRT alone for hormone-sensitive oligorecurrent prostate cancer (RADIO-SA): a randomised, open-label, phase 2 clinical trial. *The Lancet Oncology* 2025;26(3):300-311. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00730-7.
75. Unterrainer LM, Hope TA, Fendler WP, et al. Low- and High-Volume Disease in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: From CHARTED to PSMA PET-An International Multicenter Retrospective Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2025;66(1):54-60. DOI: 10.2967/jnumed.124.268441.
76. Shagera QA, Artigas C, Karfis I, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for Response Assessment and Outcome Prediction in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated with Taxane-Based Chemotherapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2022;63(8):1191-1198. DOI: 10.2967/jnumed.121.263006.

77. Emmett L, Yin C, Crumbaker M, et al. Rapid Modulation of PSMA Expression by Androgen Deprivation: Serial (68)Ga-PSMA-11 PET in Men with Hormone-Sensitive and Castrate-Resistant Prostate Cancer Commencing Androgen Blockade. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2019;60(7):950-954. DOI: 10.2967/jnumed.118.223099.
78. Barbosa FG, Queiroz MA, Ferraro DA, et al. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Therapy Response Assessment in Metastatic Prostate Cancer. *Radiographics* 2020;40(5):1412-1430. DOI: 10.1148/rg.2020200058.
79. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Durack JC, et al. A Phase I/II Study for Analytic Validation of 89Zr-J591 ImmunoPET as a Molecular Imaging Agent for Metastatic Prostate Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015;21(23):5277-85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0552.
80. Rowe SP, Macura KJ, Ciarallo A, et al. Comparison of Prostate-Specific Membrane Antigen-Based 18F-DCFBC PET/CT to Conventional Imaging Modalities for Detection of Hormone-Naïve and Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2016;57(1):46-53. (In eng). DOI: 10.2967/jnumed.115.163782.
81. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2016;43(12):2114-2121. (In eng). DOI: 10.1007/s00259-016-3435-0.
82. Farolfi A, Hirmas N, Gafita A, et al. Identification of PCWG3 Target Populations Is More Accurate and Reproducible with PSMA PET Than with Conventional Imaging: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2021;62(5):675-678. (In eng). DOI: 10.2967/jnumed.120.246603.
83. Miszczyk M, Rajwa P, Yanagisawa T, et al. The Efficacy and Safety of Metastasis-directed Therapy in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *European urology* 2024;85(2):125-138. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.10.012.
84. Francolini G, Allegra AG, Detti B, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy and Abiraterone Acetate for Patients Affected by Oligometastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase II Trial (ARTO). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2023;41(36):5561-5568. DOI: 10.1200/JCO.23.00985.
85. Gillissen S, Bossi A, Davis ID, et al. Management of patients with advanced prostate cancer-metastatic and/or castration-resistant prostate cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2022. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2023;185:178-215. (In eng). DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.018.
86. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-247. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>).
87. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34(12):1402-18. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2015.64.2702.
88. Rans K, Joniau S, Berghen C, et al. Progression-directed Therapy in Oligoprogressive Castration-resistant Prostate Cancer: Final Results from the Prospective, Single-arm, Phase 2 MEDCARE Trial. *European urology oncology* 2024. DOI: 10.1016/j.euo.2024.04.003.
89. Sonni I, Gafita A, Unterrainer LM, et al. Effects of novel androgen receptor signaling inhibitors on PSMA PET signal intensity in patients with castrate-resistant prostate cancer: a prospective exploratory serial imaging study. *EJNMMI research* 2023;13(1):95. (In eng). DOI: 10.1186/s13550-023-01048-4.
90. Malaspina S, Ettala O, Tolvanen T, et al. Flare on [(18)F]PSMA-1007 PET/CT after short-term androgen deprivation therapy and its correlation to FDG uptake: possible marker of tumor aggressiveness in treatment-naïve metastatic prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2023;50(2):613-621. DOI: 10.1007/s00259-022-05970-y.

91. Patel PH, Tunariu N, Levine DS, et al. Oligoprogression in Metastatic, Castrate-Resistant Prostate Cancer-Prevalence and Current Clinical Practice. *Frontiers in oncology* 2022;12:862995. (In eng). DOI: 10.3389/fonc.2022.862995.
92. Onal C, Kose F, Ozyigit G, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive lesions in metastatic castration-resistant prostate cancer patients during abiraterone/enzalutamide treatment. *The Prostate* 2021;81(9):543-552. DOI: 10.1002/pros.24132.
93. Berghen C, Joniau S, Rans K, et al. Metastasis-directed therapy in castration-refractory prostate cancer (MEDCARE): a non-randomized phase 2 trial. *BMC cancer* 2020;20(1):457. (In eng). DOI: 10.1186/s12885-020-06853-x.
94. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091-1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
95. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al. (177)Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)* 2024;404(10459):1227-1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01653-2.
96. Gafita A, Calais J, Grogan TR, et al. Nomograms to predict outcomes after (177)Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *The Lancet Oncology* 2021;22(8):1115-1125. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00274-6.
97. Hope TA, Benz M, Jiang F, et al. Do Bone Scans Overstage Disease Compared with PSMA PET at Initial Staging? An International Multicenter Retrospective Study with Masked Independent Readers. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2023;64(11):1744-1747. DOI: 10.2967/jnumed.123.265916.
98. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, et al. Prognostic biomarkers in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving [177Lu]-PSMA-617. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2020;47(10):2322-2327. DOI: 10.1007/s00259-020-04723-z.
99. Khreish F, Ribbat K, Bartholomä M, et al. Value of Combined PET Imaging with [(18)F]FDG and [(68)Ga]Ga-PSMA-11 in mCRPC Patients with Worsening Disease during [(177)Lu]Lu-PSMA-617 RLT. *Cancers* 2021;13(16) (In eng). DOI: 10.3390/cancers13164134.
100. Thang SP, Violet J, Sandhu S, et al. Poor Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Low Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Deemed Ineligible for (177)Lu-labelled PSMA Radioligand Therapy. *European urology oncology* 2019;2(6):670-676. (In eng). DOI: 10.1016/j.euo.2018.11.007.
101. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2018;19(6):825-833. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
102. Seifert R, Telli T, Hadaschik B, Fendler WP, Kuo PH, Herrmann K. Is (18)F-FDG PET Needed to Assess (177)Lu-PSMA Therapy Eligibility? A VISION-like, Single-Center Analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2023;64(5):731-737. DOI: 10.2967/jnumed.122.264741.
103. Michalski K, Ruf J, Goetz C, et al. Prognostic implications of dual tracer PET/CT: PSMA ligand and [(18)F]FDG PET/CT in patients undergoing [(177)Lu]PSMA radioligand therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2021;48(6):2024-2030. (In eng). DOI: 10.1007/s00259-020-05160-8.
104. Pan J, Zhang T, Chen S, et al. Nomogram to predict the presence of PSMA-negative but FDG-positive lesion in castration-resistant prostate cancer: a multicenter cohort study. *Therapeutic advances in medical oncology* 2024;16:17588359231220506. (In eng). DOI: 10.1177/17588359231220506.
105. Gafita A, Rauscher I, Fendler WP, et al. Measuring response in metastatic castration-resistant prostate cancer using PSMA PET/CT: comparison of RECIST 1.1, aPCWG3, aPERCIST, PPP, and RECIP 1.0 criteria. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2022;49(12):4271-4281. (In eng). DOI: 10.1007/s00259-022-05882-x.

106. Gafita A, Rauscher I, Weber M, et al. Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2022;63(11):1651-1658. (In eng). DOI: 10.2967/jnumed.121.263072.
107. Hofman MS, Gafita A, Bressel M, et al. Prostate cancer working group 4 (PCWG4) preliminary criteria using serial PSMA PET/CT for response evaluation: Analysis from the PRINCE trial. *Annals of Oncology* 2024;35:S970. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.1689.
108. Hope TA, Antonarakis ES, Bodei L, et al. SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of (177)Lu-PSMA-617 Radionuclide Therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2023;64(9):1417-1423. DOI: 10.2967/jnumed.123.265952.
109. Parihar As, Dehdashti F, Pachynski R, et al. Clinical utility of post-therapy SPECT/CT after the 1st cycle of 177Lu-PSMA-617 therapy in detecting interim disease progression compared to pre-therapy PSMA PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine* 2025;66(supplement 1):251407-251407.

Revisione esterna

Al termine dell'intero processo di ricerca e analisi della letteratura e di formulazione e condivisione dei tavoli di lavoro delle raccomandazioni, il testo integrale, armonizzato dal coordinatore, è stato sottoposto alla revisione da parte di due esperti esterni indipendenti, con competenze cliniche e metodologiche. Il feedback dei revisori è stato condiviso con i componenti dei tavoli di lavoro e non ha comportato modifiche di rilievo al documento.

Applicabilità

Le raccomandazioni contenute nel presente documento sono indirizzate a ridurre la variabilità clinica e a ottimizzare l'utilizzo delle risorse diagnostiche in ambito medico-nucleare, in un contesto assistenziale in cui le evidenze di applicabilità clinica sono molto limitate. L'assenza di precedenti raccomandazioni sul tema in oggetto rende questo documento atteso.

Ostacoli all'applicazione

- Variabilità nei contesti organizzativi (es. differenze regionali, disponibilità di risorse, carico di lavoro).
- Complessità clinica dei pazienti affetti da neoplasia della prostata, per i quali la stretta applicazione delle raccomandazioni contenute in questo documento può risultare non semplice.
- Limitata disponibilità di sistemi strutturati per monitorare l'aderenza alle raccomandazioni.

Suggerimenti e strumenti per l'implementazione

- Pubblicazione delle raccomandazioni sui siti delle società scientifiche coinvolte nella stesura del documento
- Eventi formativi nell'ambito dei congressi nazionali delle società scientifiche coinvolte nella stesura del documento

Aggiornamento del documento

È previsto un aggiornamento del documento entro tre anni dalla sua pubblicazione sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità. Qualora, nel corso di tale periodo, emergano nuove evidenze che modifichino la forza e/o la direzione anche di una sola raccomandazione, sarà necessario procedere all'aggiornamento della stessa.