

RACCOMANDAZIONI ALL'USO APPROPRIATO DELLA PET-PSMA NEL TUMORE DELLA PROSTATA
DOCUMENTO INTERSOCIETARIO AIMN – AIOM – AIRO – AURO – SIU – SIURo – UrOP



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

1. PREMESSA.....	5
2. STRUTTURAZIONE DEL PROGETTO	6
3. METODOLOGIA.....	7
4. SCENARI DI MALATTIA	8
4.1. MALATTIA LOCALIZZATA.....	8
4.1.1. STADIAZIONE BASALE	8
4.1.1.1. Sintesi delle evidenze	8
4.1.1.2. Commenti	9
4.1.1.3. Raccomandazioni.....	9
4.1.2. RUOLO DELLA PET-PSMA, IN CASO DI RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA (mpMRI) NON DIRIMENTE O NEL CASO DI CONTROINDICAZIONI ALLA mpMRI.....	10
4.1.2.1. Sintesi delle evidenze	10
4.1.2.2. Commenti	10
4.1.2.3. Raccomandazioni.....	10
4.1.3. PERSISTENZA DI PSA DOSABILE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE	11
4.1.3.1. Sintesi delle evidenze	11
4.1.3.2. Commenti	11
4.1.3.3. Raccomandazioni.....	11
4.2. RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO TRATTAMENTO RADICALE	13
4.2.1. INCREMENTO DEL PSA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE	13
4.2.1.1. Sintesi delle evidenze	13
4.2.1.2. Commenti	13
4.2.1.3. Raccomandazioni.....	14
4.2.2. INCREMENTO DEL PSA DOPO RADIOTERAPIA RADICALE ± ADT	14
4.2.2.1. Sintesi delle evidenze	14
4.2.2.2. Commenti	15
4.2.2.3. Raccomandazioni.....	15
4.2.3. INCREMENTO DEL PSA DOPO RADIOTERAPIA ADIUVANTE/DI SALVATAGGIO PRECOCE	16
4.2.3.1. Sintesi delle evidenze	16
4.2.3.2. Commenti	16
4.2.3.3. Raccomandazioni.....	16
4.3. MALATTIA NON METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (M0 CRPC).....	18
4.3.1. INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ADT PER RECIDIVA BIOCHIMICA (M0 CRPC vs mCRPC).....	18
4.3.1.1. Sintesi delle evidenze	18
4.3.1.2. Commenti	18
4.3.1.3. Raccomandazioni.....	19

4.3.2.	INCREMENTO DI PSA IN CORSO DI TERAPIA CON ARPI NELLA MALATTIA M0 CRPC	19
4.3.2.1.	Sintesi delle evidenze	19
4.3.2.2.	Commenti	20
4.3.2.3.	Raccomandazioni.....	20
4.4.	MALATTIA METASTATICA SENSIBILE ALLA CASTRAZIONE (mHSPC).....	21
4.4.1.	STADIAZIONE DEL PAZIENTE CON mHSPC DE NOVO.....	21
4.4.1.1.	Sintesi delle evidenze	21
4.4.1.2.	Commenti	21
4.4.1.3.	Raccomandazioni.....	22
4.4.2.	MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO	23
4.4.2.1.	Sintesi delle evidenze	23
4.4.2.2.	Commenti	24
4.4.2.3.	Raccomandazioni.....	24
4.4.3.	INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ARPI	24
4.4.3.1.	Sintesi delle evidenze	24
4.4.3.2.	Commenti	24
4.4.3.3.	Raccomandazioni.....	25
4.5.	MALATTIA METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (mCRPC).....	26
4.5.1.	STADIAZIONE BASALE ALLA PRIMA LINEA O ALLE LINEE SUCCESSIVE	26
4.5.1.1.	Sintesi delle evidenze	26
4.5.1.2.	Commenti	26
4.5.1.3.	Raccomandazioni.....	27
4.5.2.	MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ARPI O CHEMIOTERAPIA.....	27
4.5.2.1.	Sintesi delle evidenze	27
4.5.2.2.	Commenti	28
4.5.2.3.	Raccomandazioni.....	29
4.5.3.	INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ARPI	29
4.5.3.1.	Sintesi delle evidenze	29
4.5.3.2.	Commenti	29
4.5.3.3.	Raccomandazioni.....	30
4.5.4.	USO DELLA PET-PSMA NELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A PSMA-RLT (RADIOLIGAND THERAPY).....	30
4.5.4.1.	Sintesi delle evidenze	30
4.5.4.2.	Commenti	31
4.5.4.3.	Raccomandazioni.....	31
4.5.5.	INTEGRAZIONE DELLA PET-FDG E DELLA PET-PSMA NELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A PSMA-RLT.	32

4.5.5.1.	Sintesi delle evidenze	32
4.5.5.2.	Commenti	33
4.5.5.3.	Raccomandazioni.....	33
4.5.6.	MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA A PSMA-RLT	33
4.5.6.1.	Sintesi delle evidenze	33
4.5.6.2.	Commenti	34
4.5.6.3.	Raccomandazioni.....	34
5.	BIBLIOGRAFIA	35
6.	TAVOLI DI LAVORO	41

1. 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 prescrittiva 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.

2. 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 Uro-Oncologia
- UrOP Urologi Ospedalità Privata

Le raccomandazioni sono state sviluppate nell'ambito di situazioni cliniche, definite e condivise tra le società scientifiche coinvolte, che riguardavano cinque scenari di malattia diversi: 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).

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-PSMA

3. METODOLOGIA

Ogni tavolo di lavoro ha valutato le informazioni presenti dalle linee guida più recenti e i documenti prodotti da *consensus conference*. Sono state, inoltre, analizzate le principali banche dati in ambito biomedico (PubMed, Embase e Cochrane) alla ricerca di articoli sull'argomento. Da queste fonti sono stati identificati studi clinici, revisioni sistematiche e meta-analisi come riferimento per le evidenze presenti in letteratura e le raccomandazioni da essi ottenibili. In mancanza di evidenze in letteratura, le raccomandazioni sono state prodotte dopo confronto tra gli esperti, valutando il rapporto costo/beneficio dell'utilizzo della PET-PSMA.

4. SCENARI DI MALATTIA

4.1. MALATTIA LOCALIZZATA

4.1.1. STADIAZIONE BASALE

4.1.1.1. 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 (2024) ¹	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) ²	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 ^{3,4} (2024)	PET-PSMA non raccomandata	PET-PSMA non raccomandata	<i>Imaging</i> convenzionale; PET-PSMA è da considerare	Dovrebbe essere eseguito l' <i>imaging</i> convenzionale. La PET-PSMA è più accurata, ma non si hanno dati sull' <i>outcome</i>
ESMO (2023) ⁵	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 (2023) ⁶	PET-PSMA non raccomandata	PET-PSMA non raccomandata	PET-PSMA non raccomandata	La PET-PSMA può essere presa in considerazione in alternativa alla diagnostica convenzionale come <i>imaging</i> di stadiazione

- Consensus

APCC 2022 Consensus ⁷	
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
Se 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
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)?	Non raccomandati

EANM Focus 5 consensus ⁸

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.

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.

• Evidenze della letteratura

Autore	Anno pubblicazione, fase studio	N pazienti	Istologia	Sensibilità	Specificità	Conclusioni
Chow ⁹	2023 (meta-analisi)	2431 (int/alto)	ND	74%* vs. 39% (mpMRI)	98% vs. 83%* (mpMRI)	La PET è più accurata della mpMRI
Hope ¹⁰	2021 (III)	764 intermedio-alto rischio	75/277 (RP)	40%	95%	Identifica N1 in modo moderato
Anttinen, ¹¹	2021 (ND)	79 alto rischio	Non disponibile	86%	90%	Identifica M1
Hofman ¹²	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)

4.1.1.2. 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 2020 ¹², 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 i 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.

4.1.1.3. Raccomandazioni

La PET-PSMA è raccomandata come tecnica di primo livello nei pazienti a rischio alto o molto alto, in sostituzione dell'*imaging* convenzionale.

La PET-PSMA è raccomandata come tecnica di secondo livello nei pazienti a rischio intermedio non favorevole.

Qualora siano stati effettuati sia l'imaging convenzionale che la PET-PSMA e i loro risultati siano discordanti, in mancanza di evidenze, la raccomandazione è quella di discutere il caso nel team multidisciplinare.

4.1.2. RUOLO DELLA PET-PSMA, IN CASO DI RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA (mpMRI) NON DIRIMENTE O NEL CASO DI CONTROINDICAZIONI ALLA mpMRI.

4.1.2.1. Sintesi delle evidenze

- Evidenze della letteratura

Autore	Anno Pub	N. pazienti	PSA mediano (ng/mL)	N positivi PET-PSMA/biopsia +va
Liu ^{13*}	2020	31	PSA = 18.0 (5.48-49.77)	18/15 (83%)
Emmett ^{14**}	2021	296	5.6 (4.2–7.5)	211/291 (73%)
Zhang ^{15***}	2021	120	28.2 ± 26.5	25/21 (84%)
Bodar ¹⁶	2022	34	22.8 (15.6-30)	22/3 (13.6%)
Kawada ¹⁷	2022	497	ND	348/497 (70%)
Wong ¹⁸	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

4.1.2.2. 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).

4.1.2.3. Raccomandazioni

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

4.1.3. PERSISTENZA DI PSA DOSABILE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

4.1.3.1. Sintesi delle evidenze

- Linee Guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
NCCN (2024) ¹	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 (2023) ³	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 Consensus ⁷	
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 ¹⁹	2023	273	118 PET-PSMA positiva (43.2%)	90.1%-2y 79.2%-3y
Adebahr ²⁰	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)

4.1.3.2. 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.

4.1.3.3. Raccomandazioni

La PET-PSMA dovrebbe essere impiegata come tecnica di primo livello nei pazienti con persistenza del

PSA dopo prostatectomia radicale.

Qualora siano stati effettuati sia l'imaging convenzionale che la PET-PSMA e i loro risultati siano discordanti, in mancanza di evidenze, l'atteggiamento più idoneo dovrebbe essere quello di discutere il caso nel team multidisciplinare.

4.2. RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO TRATTAMENTO RADICALE

4.2.1. INCREMENTO DEL PSA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

4.2.1.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
NCCN (2024) ¹	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 (2024) ^{3, 4}	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 ²¹
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 Pub	N. pazienti	PSA mediano (ng/mL)	Detection/ positivity rate
Morris ²²	2021	208	0,8	59-66%
Fendler ²³	2020	103	1,8	39%
Diverse meta-analisi hanno dimostrato un <i>detection rate</i> / positivity rate della PET-PSMA differenziato in base ai diversi valori del PSA ^{10, 24-29} .				

4.2.1.2. 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 al 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 dato. 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 non essendo ancora disponibili in letteratura evidenze relative ad un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia ³⁰.

4.2.1.3. Raccomandazioni

La PET-PSMA è raccomandata 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 raccomandato 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.

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 raccomandata come metodica di seconda istanza per l'identificazione delle localizzazioni pelviche e delle eventuali metastasi a distanza.

Qualora siano stati effettuati sia l'imaging convenzionale che la PET-PSMA e i loro risultati siano discordanti, in mancanza di evidenze, l'atteggiamento più idoneo dovrebbe essere quello di discutere il caso nel team multidisciplinare

4.2.2. INCREMENTO DEL PSA DOPO RADIOTERAPIA RADICALE $\pm$ ADT

4.2.2.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
NCCN (2024) ¹	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 (2024) ^{3,4}	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

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^{22, 23} e le revisioni sistematiche^{10, 24-29} 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 Phoenix³¹⁻³⁶. 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^{37, 38}.

4.2.2.2. 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^{37, 38}. 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^{39, 40}.

4.2.2.3. Raccomandazioni

La PET-PSMA non è raccomandata in pazienti con incremento del PSA dopo radioterapia radicale ± 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.

La PET-PSMA non è raccomandata 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.

Qualora siano stati effettuati sia l'imaging convenzionale che la PET-PSMA e i loro risultati siano discordanti, in mancanza di evidenze, l'atteggiamento più idoneo dovrebbe essere quello di discutere il caso nel team multidisciplinare

4.2.3. INCREMENTO DEL PSA DOPO RADIOTERAPIA ADIUVANTE/DI SALVATAGGIO PRECOCE

4.2.3.1. 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 casi ⁴¹. 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 salvataggio ⁴².

4.2.3.2. 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.

4.2.3.3. Raccomandazioni

La PET-PSMA non è raccomandata 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.

La PET-PSMA non è raccomandata 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.

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

4.3. MALATTIA NON METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (M0 CRPC)

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

4.3.1.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
AIOM (2023) ⁶	PET-PSMA non indicata se non integrata all' <i>imaging</i> tradizionale dopo valutazione multidisciplinare; PET-PSMA indicata per dirimere i casi dubbi all' <i>imaging</i> tradizionale.
EAU (2024) ^{3,4}	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 (2024) ¹	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 consensus ⁸

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 malattia ⁴³. Viceversa essa può essere utile come indagine di approfondimento quando l'*imaging* convenzionale risulti dubbio o non conclusivo ⁴⁴. Sono disponibili studi retrospettivi osservazionali senza informazioni relativamente all'impatto della metodica su sopravvivenza libera da progressione e su quella globale ⁴⁵

4.3.1.2. Commenti

Dalla letteratura non c'è evidenza sul ruolo della stadiazione di tutti i pazienti M0 CRPC con PET-PSMA. Diversi studi suggeriscono tuttavia come l'utilizzo della PET-PSMA aumenti in modo significativo il *detection/positivity rate* di 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) ⁴⁶⁻⁴⁸.

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 casi ⁴⁹ e soprattutto consente di identificare precocemente uno stadio intermedio di malattia metastatica precoce individuando una diffusione oligometastatica o recidiva locoregionale ⁵⁰. 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, sebbene ad oggi siano considerati trattamenti sperimentali ⁵¹. 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. 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 ARPI ⁵¹.

4.3.1.3. Raccomandazioni

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

PET-PSMA non è raccomandata 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.

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.

4.3.2. INCREMENTO DI PSA IN CORSO DI TERAPIA CON ARPI NELLA MALATTIA M0 CRPC

4.3.2.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
AIOM (2023) ⁶	La PET-PSMA non ha una attuale evidenza di utilizzo per il monitoraggio della risposta alla terapia con ARPI.

4.3.2.2. 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) ⁵² e per guidare il cambio del trattamento sistemico.

4.3.2.3. Raccomandazioni

La PET-PSMA non è raccomandata per il monitoraggio della terapia con ARPI nel setting M0 CRPC.

4.4. MALATTIA METASTATICA SENSIBILE ALLA CASTRAZIONE (mHSPC)

4.4.1. STADIAZIONE DEL PAZIENTE CON mHSPC DE NOVO

4.4.1.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Le principali linee guide al momento disponibili (AIOM, ESMO, EAU, NCCN, 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 Consensus ⁷	
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 consensus ⁸
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 CHAARTED.

- Evidenze della letteratura

Autore	Anno	# pazienti	PET-PSMA stage migration
Barbato ⁵³	2021	105	40% upstage
Bodar ⁵⁴	2023	9	44.4% upstage - 22.2% downstage
Unterrainer ⁵⁵	2024	57	22% upstage - 22.8% downstage

4.4.1.2. 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. 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, 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 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). Infine la radioterapia sul tumore primitivo + ADT è risultata efficace in termini di sopravvivenza efficace solo nella malattia oligometastatica e, globalmente, nella prevenzione degli eventi genito-urinari severi.

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.

4.4.1.3. Raccomandazioni

La PET PSMA è raccomandata 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 stadare la malattia.

In presenza di malattia già classificata ad alto volume con imaging convenzionale, la PET-PSMA non è raccomandata come tecnica di seconda istanza. Nei pazienti classificati come a basso volume all'imaging convenzionale la PET-PSMA è raccomandata 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.

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.

4.4.2. MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

4.4.2.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
AIOM (2023) ⁶	In pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali (inclusa la PET) sono superflui (essendo molto poco probabile, anche se non impossibile, che la progressione di malattia avvenga senza un concomitante rialzo anche del PSA, per quanto possano fare eccezione le forme di alto grado)

- Consensus

APCC 2022 Consensus ⁷	
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 biochimica⁵⁶.

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 tumorale ⁵⁷; in questo senso, l'uso dell'*imaging* molecolare potrebbe essere non ottimale per la prima valutazione della risposta al trattamento ⁵⁸.

4.4.2.2. 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.

4.4.2.3. Raccomandazioni

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 raccomandata solo se effettuata al basale.

La PET-PSMA non è raccomandata 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).

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.

4.4.3. INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ARPI

4.4.3.1. 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.

4.4.3.2. 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.

4.4.3.3. Raccomandazioni

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.

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).

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.

4.5. MALATTIA METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (mCRPC)

4.5.1. STADIAZIONE BASALE ALLA PRIMA LINEA O ALLE LINEE SUCCESSIVE

4.5.1.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linea guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
EAU 2023 ⁴	La PET-PSMA non è indicata

- Consensus

SNMMI–ACNM–AUA–ANZSNM–ASCO–EANM–ACP Consensus on PSMA PET appropriate use criteria ²¹
Maggiore accuratezza dell' <i>imaging</i> 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 <i>setting</i> mCRPC. Sono disponibili pochi studi che confrontano l'accuratezza diagnostica di PET-PSMA ed <i>imaging</i> convenzionale nella stadiazione basale del mCRPC. In un trial clinico di fase I/II, Pandit-Taskar e colleghi ⁵⁹ , hanno reclutato prospetticamente 50 pazienti mCRPC sottoposti a PET-PSMA ed <i>imaging</i> convenzionale (TC con mdc e scintigrafia scheletrica). Lo studio ha dimostrato una concordanza tra PET-PSMA ed <i>imaging</i> convenzionale pari al 89%. Rowe et al. ⁶⁰ hanno reclutato pazienti con mCRPC sottoposti a PET-PSMA ed <i>imaging</i> convenzionale, dimostrando che la proporzione stimata di lesioni metastatiche rilevate da PET-PSMA che risultano negative o dubbie all' <i>imaging</i> convenzionale è pari al 31% vs. 9% delle lesioni risultate positive all' <i>imaging</i> convenzionale e negative/dubbie con PET-PSMA. Uno studio di Pyka et al. ⁶¹ ha confrontato l'accuratezza di PET-PSMA ed <i>imaging</i> convenzionale nel <i>setting</i> CRPC, dimostrando la superiorità del primo rispetto al secondo metodo di <i>imaging</i> (AUC 0.99 vs. 0.94). Lo studio di Farolfi et al. ⁶² ha dimostrato una concordanza tra PET-PSMA ed <i>imaging</i> convenzionale pari al 70%, da interpretarsi alla luce della superiore accuratezza diagnostica di PET-PSMA.
--

4.5.1.2. 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 letteratura ⁶³, 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 metastasi ⁶⁴. 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.

4.5.1.3. Raccomandazioni

PET-PSMA non è raccomandata come metodica di prima istanza nella rivalutazione periodica del paziente prevista dai criteri PCWG3. Essa risulta raccomandata 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.

La PET-PSMA non è raccomandata 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.

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

4.5.2. MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON ARPI O CHEMIOTERAPIA

4.5.2.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linee guida (anno di pubblicazione)	indicazione
AIOM 2023 ⁶	La PET-PSMA non è indicata
EAU 2023 ⁴	La PET-PSMA non è indicata

- Consensus

APCC 2022 Consensus ⁷	
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 2022 ²¹
L'uso della PET-PSMA potrebbe essere appropriato

- Evidenze della letteratura

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 mCRPC ⁶⁵. 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 *outcome* 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.

4.5.2.2. Commenti

I criteri più consolidati e ampiamente accettati per la valutazione della risposta al trattamento nei tumori solidi sono i criteri RECIST⁶⁶. 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 scheletrica⁶⁷. 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 MEDCARE⁶⁸, 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 pseudoprogessioni, 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^{57, 69, 70}. 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.

4.5.2.3. Raccomandazioni

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 raccomandata solo se effettuata al basale.

PET-PSMA non è raccomandata 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 oligoprogressiva, 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 MDT con radioterapia stereotassica.

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

4.5.3. INCREMENTO DEL PSA IN CORSO DI ARPI

4.5.3.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linee guida (anno di pubblicazione)	indicazione
AIOM 2023 ⁶	La PET-PSMA non è indicata

- Consensus

Joint SNMMI–ACNM–AUA–ANZSNM–ASCO–EANM–ACP PSMA PET appropriate use criteria 2022²¹
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 stadiazione del CRPC con incremento del PSA in corso di ARPI.

4.5.3.2. 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* mCRPC⁷¹⁻⁷⁴. Tuttavia, nel quesito 162 del APCCC 2022⁷⁵ 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 selezionati ⁷⁴.

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 ^{39, 68}.

4.5.3.3. Raccomandazioni

In caso di incremento del PSA in corso di terapia con ARPI si raccomanda di utilizzare la stessa metodica di imaging utilizzata al basale. Di conseguenza la PET-PSMA è raccomandata solo se effettuata al basale. La PET-PSMA può avere un ruolo nella selezione del paziente oligoprogressivo da sottoporre ad MDT con radioterapia stereotassica.

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.

In caso di dati discordanti (es. malattia oligo vs. polimetastatica) si raccomanda di 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.

4.5.4. USO DELLA PET-PSMA NELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A PSMA-RLT (RADIOLIGAND THERAPY)

4.5.4.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linee guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
Linee guida AIOM 2023 ⁶	La PET-PSMA è indicata per la selezione dei pazienti candidati a Lu-PSMA
EAU 2023 Guidelines ⁴	La PET-PSMA è indicata per la selezione dei pazienti candidati a Lu-PSMA
NCCN 2024 Guidelines ¹	La PET-PSMA è indicata per la selezione dei pazienti candidati a Lu-PSMA

- Consensus

APCC 2022 Consensus ⁷	
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 5 ⁸

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 ^{76, 77} 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 ^{76, 77}.

4.5.4.2. 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 RLT ⁷⁸. 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 VISION ⁷⁶. 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 ^{76, 77}. 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 tipo ⁷⁹. Per tali ragioni, è ragionevole ritenere sufficiente l'integrazione della sola TC con mdc all'*imaging* PET-PSMA in questo *setting*.

4.5.4.3. Raccomandazioni

PET-PSMA è raccomandata 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.

PET-PSMA è raccomandata come metodica di seconda istanza dopo imaging convenzionale nel paziente

in cui non sia ancora disponibile, se candidato a PSMA-RLT.

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.

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

4.5.5.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linee guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
Linee guida AIOM 2023 ⁶	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 2024 Guidelines ¹	Allo stato attuale, non ci sono forti evidenze a supporto per l'uso della PET-FDG in aggiunta alla PET-PSMA.

- Consensus

APCC 2022 Consensus ⁷	
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'imaging convenzionale e solo il 17% ha indicato la PET-FDG.

EANM Focus Meeting 5 ⁸
Non è stato raggiunto il consenso.

Joint SNMMI-ACNM-AUA-ANZSNM-ASCO-EANM-ACP PSMA PET appropriate use criteria 2022 ²¹
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 PSMA ⁸⁰. 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 RLT ⁸¹, sia con altri regimi terapeutici ⁸². 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- ^{83, 84}. 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 ^{85, 86}.

4.5.5.2. 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^{83, 84}. 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-P⁸⁵. 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 mCRPC⁸⁷ e pone l'accento sulla necessità di futuri studi sull'argomento.

4.5.5.3. Raccomandazioni

Non è raccomandato l'impiego routinario di FDG PET in tutti i pazienti candidati a PSMA-RLT. L'utilizzo di FDG PET deve essere proposto in maniera personalizzata e deve essere valutata 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 naturale di malattia, breve responsività al trattamento con ARPI).

4.5.6. MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA A PSMA-RLT

4.5.6.1. Sintesi delle evidenze

- Linee guida

Linee guida (anno di pubblicazione)	Indicazione
NCCN 2024 Guidelines ¹	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 ossea³⁹. 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 PCWG3⁸⁴. 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.⁶⁵ 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.

4.5.6.2. 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 PCWG3⁸⁸. 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 bioptica 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-617⁸⁹. 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-617⁸⁸. 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. 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^{76, 77, 83, 84}, 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*.

4.5.6.3. Raccomandazioni

Si raccomanda di utilizzare la PET-PSMA congiuntamente all'imaging convenzionale nella valutazione della risposta a PSMA-RLT.

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

5. BIBLIOGRAFIA

1. NCCN Guidelines Version 3.2024 Prostate Cancer 2024 [Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>.]
2. Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, 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):10-8.
3. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2024.
4. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *European urology*. 2024.
5. Fizazi K, Gillessen 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):557-63.
6. Linee guida AIOM 2023 [Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/>.]
7. Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, 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):267-93.
8. Oprea-Lager DE, MacLennan S, Bjartell A, Briganti A, Burger IA, de Jong I, 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.
9. Chow KM, So WZ, Lee HJ, Lee A, Yap DWT, Takwoingi Y, 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.
10. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, 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):1635-42.
11. Anttinen M, Ettala O, Malaspina S, Jambor I, Sandell M, Kajander 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):635-44.
12. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, 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):1208-16.
13. Liu C, Liu T, Zhang Z, Zhang N, Du P, Yang Y, 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):1314-9.
14. Emmett L, Buteau J, Papa N, Moon D, Thompson J, Roberts MJ, 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):682-9.
15. Zhang LL, Li WC, Xu Z, Jiang N, Zang SM, Xu LW, 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):483-92.

16. Bodar Y, Koene B, Meijer D, van Leeuwen PJ, Nadorp S, Donswijk ML, 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- e7.

17. Kawada T, Yanagisawa T, Rajwa P, Sari Motlagh R, Mostafaei H, Quhal F, 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.

18. Wong LM, Sutherland T, Perry E, Tran V, Spelman T, Corcoran N, 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.

19. Solomonidou N, Germanou D, Strouthos I, Karagiannis E, Farolfi A, Koerber SA, 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):2529-36.

20. Adebahr S, Althaus A, Scharl S, Strouthos I, Farolfi A, Serani F, 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):558-67.

21. Jadvar H, Calais J, Fanti S, Feng F, Greene KL, Gulley JL, 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.

22. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, Saperstein L, Pouliot F, Josephson D, 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):3674-82.

23. Fendler WP, Ferdinandus J, Czernin J, Eiber M, Flavell RR, Behr SC, 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):1793-9.

24. 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):544-63.

25. Sadaghiani MS, Sheikhabahaei S, Al-Zaghal A, Solnes LB, Pomper MG, Oldan JD, 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):1504-14.

26. Liu X, Jiang T, Gao C, Liu H, Sun Y, Zou Q, 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.

27. 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.

28. 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):7374-85.

29. Pereira Mestre R, Treglia G, Ferrari M, Pascale M, Mazzara C, Azinwi NC, 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.

30. Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NG. Randomized prospective phase III trial of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT]. *BMC cancer*. 2019;19(1):18.

31. Jansen BHE, van Leeuwen PJ, Wondergem M, van der Sluis TM, Nieuwenhuijzen JA, Knol RJJ, 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):821-5.

32. Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, Gianduzzo T. 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.

33. Maitre P, Sood S, Pathare P, Krishnatry R, Agrawal A, Rangarajan V, Murthy V. 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;169:71-6.

34. Ilhan H, Kroenke M, Wurzer A, Unterrainer M, Heck M, Belka C, 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):1208-14.

35. Raveenthiran S, Yaxley J, Gianduzzo T, Kua B, McEwan L, Wong D, 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):385-90.

36. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, 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):856-63.

37. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, 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.

38. Cui H, Zhang W, Zhang L, Qu Y, Xu Z, Tan Z, et al. Risk factors for prostate cancer: An umbrella review of prospective observational studies and mendelian randomization analyses. *PLoS Med*. 2024;21(3):e1004362.

39. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2020.

40. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, 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):446-53.

41. Hsu M, Shan X, Vapiwala N, Zhang R, Pantel A, Berlin E, 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.

42. Mesci A, Mukherjee S, Gouran-Savadkoohi M, Kapoor A, Bauman G, Lukka H, 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.

43. Moran S, Cheng HH, Weg E, Kim EH, Chen DL, Iravani A, Ippolito JE. Prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography (PSMA-PET) of prostate cancer: current and emerging applications. *Abdom Radiol (NY)*. 2024;49(4):1288-305.

44. Bauckneht M, Checcucci E, Cisero E, Rizzo A, Racca M, De Cillis S, 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):864-70.

45. Urso L, Filippi L, Castello A, Marzola MC, Bartolomei M, Cittanti C, et al. PSMA PET/CT in Castration-Resistant Prostate Cancer: Myth or Reality? *Journal of clinical medicine*. 2023;12(22).

46. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):5514-.

47. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, 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):1813-20.
48. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2197-206.
49. Baboudjian M, Gauthé M, Barret E, Brureau L, Rocchi P, Créhange G, 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 Société française d'urologie*. 2022;32(6s1):6s43-6s53.
50. Fourquet A, Aveline C, Cussenot O, Crehange G, Montravers F, Talbot JN, Gauthé M. (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.
51. Francolini G, Di Cataldo V, Garlatti P, Detti B, Caini S, Bruni A, et al. ARTO trial: Overall survival analysis from a randomized phase II trial testing the benefit of adding stereotactic body radiotherapy to abiraterone acetate in patients with oligometastatic castrate-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2024;42(4 suppl):132.
52. 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).
53. Barbato F, Fendler WP, Rauscher I, Herrmann K, Wetter A, Ferdinandus J, 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.
54. Bodar YJL, Luining WJ, Keizer B, Meijer D, Vellekoop A, Schaaf M, 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-e24.
55. Untcherrainer L, Hope TA, Ndlovu H, Barbato F, Sathekge M, Herrmann K, et al., editors. Low- and high-volume disease in mHSPC, from CHAARTED to PSMA-PET: An international multicenter retrospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 2024.
56. Shagera QA, Artigas C, Karfis I, Critchi G, Chanza NM, Sideris S, 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):1191-8.
57. Emmett L, Yin C, Crumbaker M, Hruby G, Kneebone A, Epstein R, 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):950-4.
58. Barbosa FG, Queiroz MA, Ferraro DA, Nunes RF, Dreyer PR, Zaniboni EC, et al. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Therapy Response Assessment in Metastatic Prostate Cancer. *Radiographics*. 2020;40(5):1412-30.
59. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Durack JC, Lyashchenko SK, Cheal SM, Beylertgil V, 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.
60. Rowe SP, Macura KJ, Ciarallo A, Mena E, Blackford A, Nadal R, 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.
61. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck 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):2114-21.

62. Farolfi A, Hirmas N, Gafita A, Weber M, Barbato F, Wetter 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):675-8.
63. Mischczyk M, Rajwa P, Yanagisawa T, Nowicka Z, Shim SR, Laukhtina E, 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):125-38.
64. Francolini G, Allegra AG, Detti B, Di Cataldo V, Caini S, Bruni A, 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):5561-8.
65. Han S, Woo S, Kim YI, Lee JL, Wibmer AG, Schoder H, 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).
66. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
67. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, 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.
68. Rans K, Joniau S, Berghen C, Goffin K, Dumez H, Haustermans K, De Meerleer G. Progression-directed Therapy in Oligoprogressive Castration-resistant Prostate Cancer: Final Results from the Prospective, Single-arm, Phase 2 MEDCARE Trial. *European urology oncology*. 2024.
69. Sonni I, Gafita A, Unterrainer LM, Alano RM, Lira S, Shen J, 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.
70. Malaspina S, Ettala O, Tolvanen T, Rajander J, Eskola O, Bostrom PJ, Kempainen J. 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):613-21.
71. Patel PH, Tunariu N, Levine DS, de Bono JS, Eeles RA, Khoo V, et al. Oligoprogression in Metastatic, Castrate-Resistant Prostate Cancer-Prevalence and Current Clinical Practice. *Frontiers in oncology*. 2022;12:862995.
72. Onal C, Kose F, Ozyigit G, Aksoy S, Oymak E, Muallaoglu S, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive lesions in metastatic castration-resistant prostate cancer patients during abiraterone/enzalutamide treatment. *The Prostate*. 2021;81(9):543-52.
73. Berghen C, Joniau S, Rans K, Devos G, Poels K, Slabbaert K, et al. Metastasis-directed therapy in castration-refractory prostate cancer (MEDCARE): a non-randomized phase 2 trial. *BMC cancer*. 2020;20(1):457.
74. Francolini G, Di Cataldo V, Detti B, Garlatti P, Caini S, Bruni A, et al. (ARTO trial-NCT03449719): Role of local treatment after progression in patients with castrate-resistant prostate cancer undergoing first-line abiraterone treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2024;42(4 suppl):130.
75. Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, 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.
76. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-103.
77. Sartor O, Castellano Gauna DE, Herrmann K, de Bono JS, Shore ND, Chi KNN, et al. LBA13 Phase III trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Annals of Oncology*. 2023;34:S1324-S5.

78. Gafita A, Calais J, Grogan TR, Hadaschik B, Wang H, Weber M, 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):1115-25.
79. Hope TA, Benz M, Jiang F, Thompson D, Barbato F, Juarez R, 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):1744-7.
80. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, Hicks RJ, Ravi Kumar AS, Iravani A, 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):2322-7.
81. Khreish F, Ribbat K, Bartholomä M, Maus S, Stemler T, Hierlmeier I, 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).
82. Thang SP, Violet J, Sandhu S, Iravani A, Akhurst T, Kong G, 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):670-6.
83. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, 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):825-33.
84. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, 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.
85. 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):731-7.
86. Michalski K, Ruf J, Goetz C, Seitz AK, Buck AK, Lapa C, Hartrampf PE. 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):2024-30.
87. Pan J, Zhang T, Chen S, Bu T, Zhao J, Ni X, 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.
88. Gafita A, Rauscher I, Fendler WP, Murthy V, Hui W, Armstrong WR, 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):4271-81.
89. Gafita A, Rauscher I, Weber M, Hadaschik B, Wang H, Armstrong WR, 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):1651-8.

6. TAVOLI DI LAVORO

- Malattia localizzata

Estensori: Laura Evangelista (AIMN), Umberto Basso (AIOM), Roberta Gunelli (AURO), Alberto Lapini (SIURO), Andrea Mari (SIU), Giulia Marvaso (AIRO), Alessandro Mistretta (UrOP).

- Recidiva biochimica dopo trattamento radicale

Estensori: Luca Filippi (AIMN), Simone Albisinni (SIU), Alessio Bruni (SIURO), Luigi Castorina (UrOP), Eugenia Fragalà (AURO), Rosario Mazzola (AIRO), Elisa Zanardi (AIOM)

- Malattia non metastatica resistente alla castrazione (M0 CRCP).

Estensori: Stefano Panareo (AIMN), Lorenzo Bianchi (SIU), Fabio Calabrò (AIOM), Giario Conti (AURO), Giorgio Gandaglia (UrOP), Marco Roscigno (SIURO), Luca Trodella (AIRO),

- Malattia metastatica sensibile alla castrazione (mHSPC)

Estensori: Francesco Ceci (AIMN), Raffaele Baio (AURO), Niccolò Borsellino (AIOM), Paolo Castellucci (SIURO), Ciro Franzese (AIRO), Martina Maggi (SIU), Antonio Tufano (UrOP).

- Malattia metastatica resistente alla castrazione (mCRCP).

Estensori: Matteo Bauckneht (AIMN), Giario Conti (AURO), Fabrizio Di Maida (SIU), Giulio Francolini (AIRO), Cinzia Ortega (SIURO), Marcello Scarcia (UrOP), Marcello Tucci (AIOM)