



**Revue systématique de la littérature**  
**Recommandations de bonne pratique**

**Comité des Pratiques Professionnelles de l'AFU**  
**Sous-comité « Prostate » du Comité de Cancérologie de l'AFU**

**Biomarqueurs diagnostiques dans la prise en charge initiale  
du cancer de la prostate intégrant l'imagerie**

**Biomarqueurs pronostiques dans la prise en charge  
thérapeutique du cancer de la prostate**

*Mise à jour 2020 du rapport « AFU-SFBC-SFMN-SFP de 2017 »*

**Argumentaire**

**Mars 2021**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFU	Association française d'urologie
ANAMACAP	Association nationale des malades du cancer de la prostate
ASA	Amélioration du service attendu
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AUC-ROC	Aire sous la courbe ROC
CCAFU	Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CE	Commission européenne
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendment
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEDiMST	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CNBH	Collège national de biochimie des hôpitaux
CNP	Conseil national professionnel
CPP-AFU	Comité des pratiques professionnelles de l'AFU
DPI	Déclaration publique d'intérêts
EAU	European association of urology
EGAPP	Evaluation of genomic applications in practice and prevention
FDA	Food and drug administration
FRANCIM	Réseau français des registres de cancer
GETUG	Groupe d'études des tumeurs uro-génitales
GFCO	Groupe francophone de cytogénomique oncologique
HAS	Haute autorité de santé
HIFU	Ultrasons focalisés de haute intensité
HR [95% IC	Hazard Ratio et intervalle de confiance à 95%
INCa	Institut national du cancer
InVS	Institut national de veille sanitaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRM-mp	Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique
LOE	Level of evidence
NABC	National biomarkers consortium
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NCCN	National comprehensive cancer network
NICE	National institute for health and care excellence
OBSERVAPUR <sup>1</sup>	OBSERVatoire des Pratiques en Urologie
OPEPS	Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé
OR [95% IC]	Odds Ratio et intervalle de confiance à 95%

<sup>1</sup> Extraction (depuis janvier 2004) des pathologies de la prostate identifiées dans la base de données SNIIRAM (PMSI, consommation de soins en ville, ALD, statut vital Cépi-DC). ObservaPur permet des analyses de pratiques très précises.

PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	Prostate specific antigen
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RRC	Réseau régional de cancérologie
SEAP-HAS	Service évaluation des actes professionnels de la HAS
SFBC	Société française de biologie clinique
SFMN	Société française de médecine nucléaire
SFP	Société française de pathologie
SFRO	Société française de radiothérapie oncologique
SFR – SIGU	Société française de radiologie – Société d'imagerie génito-urinaire
SNIIRAM <sup>2</sup>	Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie
START	STAndards of Reporting for MRI-Targeted biopsy studies
STHLM3	Stockholm 3
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
WW	« Watchful Waiting » ou abstention surveillance clinique

<sup>2</sup> Base de données nationale médico-administrative dont les objectifs sont de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels de santé les informations pertinentes sur leurs activités. La base de données renseigne sur toutes les hospitalisations, les prestations remboursées, la déclaration en Affection Longue Durée (ALD) et le statut vital des patients.

# Sommaire

<b>1</b>	<b>Synthèse des objectifs de cette expertise</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Les acteurs de cette expertise</b>	<b>12</b>
2.1	Les sociétés savantes	12
•	L'association française d'urologie (AFU)	12
•	La société française de biologie clinique (SFBC)	12
•	La société française de pathologie (SFP)	12
•	La société française de radiologie (SFR)	12
•	La Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)	12
•	Le Groupe d'études des tumeurs uro-génitales (GETUG)	13
•	Le Groupe GETUG-AFU-Alliance	13
•	Le Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO)	13
2.2	Les CNP	14
•	Conseil National Professionnel d'Urologie	14
•	Conseil National Professionnel de Biologie Médicale (Conseil Professionnel de la Biologie Française)	14
•	Conseil National Professionnel de Radiologie (Conseil Professionnel de la Radiologie Française)	14
•	Conseil National Professionnel des pathologistes (CNPath)	15
2.3	Les représentants des patients	15
•	La Ligue nationale contre le Cancer	15
•	ANAMACaP : Association Nationale des malades du cancer de la Prostate	15
<b>3</b>	<b>Les demandes de labellisation</b>	<b>15</b>
3.1	Auprès des sociétés savantes et CNP concernés par le thème	15
3.2	Auprès des agences de santé et tutelles	15
3.3	Auprès des Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC)	16
<b>4</b>	<b>Présentation du thème</b>	<b>17</b>
4.1	Saisine	17
4.2	Contexte du thème	17
•	Epidémiologie du cancer de la prostate	17
•	Actualisation du référentiel du CCAFU	17
4.3	Préconisations nationales	18
•	OPEPS	18
•	Les Plans Cancer dont le Plan Cancer 2014-2019	19
4.4	Recommandations françaises du CCAFU « Prostate »	19
4.5	Enjeux / justification du projet	21
•	Probabilité de biopsie positive et de détection de cancers significatifs	22
•	Pronostic du cancer confirmé de la prostate	26
4.6	Objectifs	27
•	Délimitation du thème	27
•	Biomarqueurs évalués dans le cadre de cette actualisation	28
	Mise à jour du rapport LOE2 de 2017	28
	Nouveaux biomarqueurs considérés dans le cadre de cette actualisation	30
4.7	Professionnels cibles	36
4.8	Patients concernés par le thème	36
<b>5</b>	<b>Mise en œuvre du projet</b>	<b>37</b>
5.1	Méthode d'actualisation	37
5.2	Etapes et calendrier prévisionnel	37
5.3	Stratégie de recherche et de sélection bibliographiques	39
5.4	Données disponibles	41
	Recommandations françaises ou internationales existantes	41
	Les principales recommandations européennes et américaines sur la place des biomarqueurs et de l'imagerie dans la prise en charge du cancer de la prostate	43
	EAU 2018	43

EAU 2019.....	43
NCCN - avril 2019 .....	45
NCCN - janvier 2019 .....	47
Biomarqueurs recommandés .....	47
PHI .....	48
PCA3.....	48
Densité de PSA .....	48
ASCO - décembre 2019 .....	49
Méta-analyses, revues systématiques ou autres publications internationales .....	50
5.5 Construction de l'argumentaire.....	50
5.6 Organisation de l'expertise .....	51
Groupe de pilotage.....	51
Groupe de travail.....	52
Dispositif de prévention des conflits d'intérêt .....	52
Rôle des membres du groupe de pilotage et du groupe de travail dans le projet.....	53
Financement des acteurs .....	54
5.7 Relecture nationale .....	54
5.8 Synthèse de l'avis des professionnels et des patients et usagers.....	55
Parties prenantes consultées.....	55
Préoccupations des professionnels, des patients et usagers .....	55
5.9 Productions prévues - Outils d'implémentation et mesures d'impact envisagés .....	55
Productions prévues .....	55
Communication et diffusion.....	56
Outils d'implémentation.....	56
Indicateurs et critères de suivi de l'adhésion à la RBP – Étude d'impact.....	56
<b>6 Argumentaire.....</b>	<b>58</b>
6.1 Rappel des conclusions du rapport LOE1 2014 « Les niveaux de preuve des biomarqueurs utilisés pour la détection précoce des cancers de la prostate » (Lamy et al. 2016) 59	
6.2 Rappel des conclusions du rapport LOE2 2016 « Biomarqueurs pronostiques sériques, urinaires et tissulaires dans la prise en charge du cancer de la prostate » (Lamy et al. 2017)60	
6.3 Rappel des conclusions et recommandations de 2019 sur la place de l'IRM et des biopsies ciblées dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate .....	64
Synthèse Q1 : .....	64
Conclusion des données de la littérature .....	64
Discussion – avis d'experts.....	64
Recommandation du groupe de travail .....	64
Synthèse Q2 : .....	65
Conclusion des données de la littérature .....	65
Discussion – avis d'experts.....	65
Recommandation du groupe de travail .....	66
Synthèse Q3 : .....	66
<b>Quelle est la place des biopsies ciblées (fusion mentale ou fusion d'images par recalage informatique ou sous IRM-mp ) vs les biopsies systématisées dans la détection des cancers de la prostate ?</b> .....	66
Conclusion des données de la littérature .....	66
Synthèse Q4 : .....	66
<b>En cas d'IRM douteuse ou suspecte, peut-on se limiter à des biopsies ciblées dans les seules zones IRM positives (PI-RADS ≥ 3) ; ou doit-on continuer à réaliser des biopsies systématisées à 12 prélèvements en plus des biopsies ciblées ?</b> .....	66
Conclusion des données de la littérature .....	66
Synthèse Q3 et Q4 : .....	67

Quelle est la place des biopsies ciblées (fusion mentale ou fusion d'images par recalage informatique ou sous IRM-mp) vs les biopsies systématisées dans la détection des cancers de la prostate ? .....	67
En cas d'IRM douteuse ou suspecte, peut-on se limiter à des biopsies ciblées dans les seules zones IRM positives (PI-RADS $\geq$ 3) ; ou doit-on continuer à réaliser des biopsies systématisées à 12 prélèvements en plus des biopsies ciblées ? .....	67
Discussion – avis d'experts.....	67
Recommandation du groupe de travail .....	67
Synthèse Q5 : .....	68
<b>La fusion d'images échographie-IRM avec recalage informatique est-elle plus performante que la fusion mentale ?</b> .....	68
Conclusion des données de la littérature .....	68
Discussion – avis d'experts.....	68
Recommandation du groupe de travail .....	68
6.4 Mise à jour de l'analyse des 3 biomarqueurs diagnostiques et pronostiques précédemment évalués dans le rapport de 2017 : PHI, PCA3/MiPS, 4Kscore .....	71
• Études évaluant plusieurs biomarqueurs.....	72
Études retenues pour analyse .....	72
Analyse des données de la littérature.....	72
Q1. PHI .....	75
Études retenues pour analyse .....	75
Analyse des données de la littérature.....	75
Avant 1 <sup>ère</sup> biopsie (dans un contexte n'intégrant pas l'IRM).....	75
Avant biopsie répétée (dans un contexte n'intégrant pas l'IRM).....	76
Population hétérogène (biopsie initiale ou répétée, dans un contexte n'intégrant pas l'IRM).....	76
Avant 1 <sup>ère</sup> biopsie (dans un contexte intégrant l'IRM) .....	77
Avant biopsie répétée (dans un contexte intégrant l'IRM) .....	78
Population hétérogène (biopsie initiale ou répétée, dans un contexte intégrant l'IRM) .....	79
Avant prostatectomie .....	81
Synthèse Q1 : Valeur de l'index PHI .....	82
Conclusion des données de la littérature .....	82
Discussion – avis d'experts.....	83
Q2. 4Kscore .....	85
Études retenues pour analyse .....	85
Analyse des données de la littérature.....	85
Synthèse Q2 : Valeur du test 4Kscore.....	86
Conclusion des données de la littérature .....	86
Discussion – avis d'experts.....	86
Q3. PCA3 ou association PCA3 + T2score (MiPS ou Mi-Prostate Score).....	87
Études retenues pour analyse .....	87
Analyse des données de la littérature.....	87
Données pré-analytiques et analytiques – PCA3 .....	88
PCA3 en tant que critère de sélection avant première biopsie (sans contexte d'IRM) .....	89
PCA3 en tant que critère de sélection après série.s précédente.s de biopsie.s négative.s (sans contexte d'IRM).....	90
PCA3 en tant que critère de sélection avant biopsie (initiale ou répétée, sans contexte d'IRM).....	91
PCA3 en tant que critère de sélection avant biopsie initiale (dans un contexte d'IRM) .....	92
PCA3 en tant que critère de sélection avant biopsie répétée (dans un contexte d'IRM).....	94
PCA3 en tant que critère de sélection avant surveillance active .....	97

Synthèse Q3 : Valeur du test PCA3 ou du test MiPS.....	100
Conclusion des données de la littérature .....	100
Discussion – avis d’experts.....	102
6.5 Mise à jour de l’analyse des 3 signatures moléculaires : Oncotype DX, Prolaris,	
Decipher .....	103
• Études évaluant plusieurs signatures moléculaires .....	103
Études retenues pour analyse.....	103
Analyse des données de la littérature.....	103
Q4. Oncotype DX .....	104
Études retenues pour analyse.....	104
Analyse des données de la littérature.....	104
Prédiction de pathologie défavorable (pSG $\geq$ 4+3 et/ou $\geq$ pT3) sur pièce opératoire	
(patients candidats à la SA) .....	104
Prédiction de pathologie défavorable sur biopsie de SA (patients sous SA).....	107
Prédiction de métastases et de mortalité .....	108
Analyse de décision thérapeutique – impact sur l’indication de la surveillance active	
.....	109
Synthèse Q4 : Valeur de la signature Oncotype DX .....	113
Conclusion des données de la littérature .....	113
Q5. Prolaris .....	115
Études retenues pour analyse.....	115
Analyse des données de la littérature.....	115
Prédiction de cancer agressif avant prostatectomie .....	115
Prédiction de la progression biologique après prostatectomie.....	117
Prédiction de métastases.....	118
Synthèse Q5 : Valeur de la signature Prolaris .....	120
Conclusion des données de la littérature .....	120
Discussion – avis d’experts.....	121
Q6. Decipher .....	122
Études retenues pour analyse.....	122
Analyse des données de la littérature.....	122
Validation analytique sur biopsie.....	123
Reclassification de l’agressivité tumorale.....	123
Prédiction de récurrence ou de métastases après prostatectomie .....	126
Prédiction de métastases après radiothérapie .....	132
Prédiction de la mortalité .....	135
Synthèse Q6 : Valeur de la signature Decipher .....	138
Conclusion des données de la littérature .....	138
Discussion – avis d’experts.....	139
6.6 Evaluation de nouveaux biomarqueurs.....	141
• Q7. SelectMDx.....	141
Études retenues pour analyse.....	142
Analyse des données de la littérature.....	143
Développement du test .....	143
La validation analytique du test.....	143
La valeur indépendante .....	144
La définition d’un modèle optimal.....	144
La valeur ajoutée du test.....	145
L’utilité clinique .....	146
Synthèse Q7 : Valeur du test SelectMDx.....	148
Conclusion des données de la littérature .....	148
Q8. Densité de PSA .....	150
Études retenues pour analyse.....	150
Analyse des données de la littérature.....	150

PSAD en tant que critère de sélection avant IRM .....	150
PSAD en tant que critère de sélection si IRM est normale (PI-RADS 1-2) .....	150
PSAD en tant que critère de sélection si IRM est douteuse (PI-RADS 3).....	154
PSAD en tant que critère de sélection si IRM est suspecte (PI-RADS 4-5) .....	155
PSAD en tant que critère de sélection avant biopsie (sans contexte d'IRM) .....	156
PSAD en tant que critère de sélection avant la surveillance active .....	161
PSAD en tant que critère de suivi chez les patients sous surveillance active (SA) ..	165
PSAD en tant que critère de sélection avant prostatectomie.....	166
PSAD en tant que facteur pronostique de progression après prostatectomie.....	166
Synthèse Q8 : Valeur de la « Densité de PSA » .....	171
Q9. STHLM3 .....	174
Études retenues pour analyse .....	174
Analyse des données de la littérature.....	174
Développement du test et validité clinique .....	174
Validation d'un seuil optimal du STHLM3 en fonction de celui du PSA pour détecter un score de Gleason $\geq 7$ .....	175
Utilité clinique dans un contexte de dépistage organisé (par invitation) par comparaison à la pratique actuelle chez les patients âgés de 50 à 69 ans .....	175
Validation indépendante .....	175
Utilité clinique dans un contexte de biopsies ciblées guidées par l'IRM-mp .....	177
Synthèse Q9 : Valeur du test STHLM3.....	179
Conclusion des données de la littérature .....	179
Discussion – avis d'experts.....	180
Q10. Nomogrammes .....	181
Études retenues pour analyse .....	181
Analyse des données de la littérature.....	181
ERSPC / PCPT en tant que critères de sélection avant première biopsie .....	181
ERSPC / PCPT en tant que critères de sélection avant biopsies (initiale ou répétée) .....	183
ERSPC / PCPT / RPCRC en tant que critère de sélection avant biopsies ciblées..	185
ERSPC / PCPT en tant que critère de sélection avant biopsies couplées à l'index PHI .....	188
RPCRC en tant que critère de sélection avant biopsies couplées au 4Kscore .....	188
Synthèse Q10 : Place des nomogrammes .....	190
Conclusion des données de la littérature .....	190
Discussion – avis d'experts.....	191
<b>7 Place des biomarqueurs dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate intégrant l'imagerie de diagnostic – Recommandations du groupe de travail .....</b>	<b>192</b>
<b>Q1. Biomarqueurs dans un contexte n'intégrant pas l'IRM (A) .....</b>	<b>192</b>
<b>Q2. Biomarqueurs vs IRM (B).....</b>	<b>193</b>
<b>Q3. Biomarqueurs avec IRM (C) et (D) – biopsie initiale .....</b>	<b>194</b>
PI-RADS 1-2 (C) .....	194
PI-RADS 3 (C) .....	195
PI-RADS 4-5 (D).....	195
• Modalités des biopsies (ciblées $\pm$ systématisées) (E) .....	196
<b>Q4. Biomarqueurs avec IRM (F) et (G) – biopsie précédente négative .....</b>	<b>196</b>
PI-RADS 1-2 (F).....	196
PI-RADS 3 (F).....	197
PI-RADS 4-5 (G).....	197
Les nomogrammes .....	197
Recommandations du groupe de travail (Q3 et Q4).....	197
<b>Q5. Biomarqueurs dans la personnalisation des soins .....</b>	<b>198</b>
Décision d'une surveillance active vs traitement (H).....	198
Décision de sortie de SA (I) .....	199



	<b>Désescalade vs escalade (J)</b> .....	200
<b>8</b>	<b>Relecture nationale</b> .....	<b>204</b>
<b>9</b>	<b>Annexes</b> .....	<b>206</b>
9.1	Annexe 1 : Groupe de pilotage et groupe de travail .....	206
	Groupe de pilotage .....	206
	Groupe de travail .....	206
	Groupe de relecture nationale .....	206
9.2	Annexe 2 : Grille d'analyse des études .....	208
9.3	Annexe 3. Grille de Simon .....	211
9.4	Annexe 4. Classifications .....	213
	• Classification de Gleason .....	213
	• Classification de d'Amico .....	213
	• Classification ISUP 2016 .....	213
9.5	Annexe 5. Références bibliographiques des études qui ont été évaluées dans le cadre du premier rapport de 2016 (Lamy et al. 2017) .....	214
	• PHI : références bibliographiques .....	214
	• 4Kscore : références bibliographiques .....	217
	• MiPS : références bibliographiques .....	219
	• Oncotype DX : références bibliographiques .....	220
	• Prolaris : références bibliographiques .....	221
	• Decipher : références bibliographiques .....	222
9.6	Annexe 6. Recherche bibliographique .....	223
	PHI .....	223
	OPKO .....	224
	MiPS .....	225
	ONCOTYPE DX .....	226
	PROLARIS .....	227
	DECIPHER .....	228
	SelectMDx .....	229
	Densité de PSA .....	230
	STHLM3 .....	231
	Nomogrammes .....	232
<b>10</b>	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>233</b>

## 1 Synthèse des objectifs de cette expertise

La valeur **diagnostique** de plusieurs biomarqueurs urinaires et sériques, PSA, PCA3, index PHI, 4Kscore, a fait l'objet de deux expertises successives sous l'égide de l'AFU et de la SFBC avec la contribution de plusieurs partenaires (cf. rapport LOE1 (Level Of Evidence 1) (Lamy et al. 2016) et rapport LOE2, Tableau 1 (Lamy et al. 2017)). Tous les documents (note de cadrage synthèse, argumentaire, etc.) sont accessibles sur le site Internet de l'AFU [urofrance](http://urofrance.fr).

D'autres biomarqueurs, notamment des signatures moléculaires telles que Oncotype DX, Prolaris et Decipher, ont également été évalués dans le cadre de l'expertise LOE2 pour leur valeur **pronostique** et non pour leur valeur diagnostique ou de prédiction de l'existence d'un cancer de la prostate sur les biopsies ou de son agressivité.

Aujourd'hui, ces deux rapports font l'objet d'une expertise complémentaire pour actualiser les données sur les biomarqueurs précédemment analysés mais aussi pour considérer d'autres marqueurs qui semblent présenter un intérêt dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate tels que la densité de PSA, le STHLM3 (Stockholm 3) et le test urinaire SelectMDx. L'analyse concerne également les modèles statistiques prédictifs du risque individuel comme les nomogrammes combinant les paramètres cliniques, biologiques et radiologiques pour calculer pour un patient donné la probabilité de diagnostic ou d'extension de sa maladie.

Cette expertise a pour objectif :

- d'actualiser, sur la base d'une revue systématique des données scientifiques, les recommandations du CCAFU relatives à la place des biomarqueurs dans le diagnostic du cancer de la prostate et l'estimation de son risque évolutif.
- de fournir à la HAS et à l'INCa les arguments scientifiques sur les conditions de l'utilisation de ces biomarqueurs.
- de déposer auprès de la HAS une demande de forfait innovation pour l'évaluation de l'utilité de certains de ces biomarqueurs dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.
- de discuter le volet organisationnel de la stratégie diagnostique optimale du cancer de la prostate et de définir son impact en termes de coût/efficacité. Pour ce faire, une évaluation médico-économique sera définie.
- d'identifier les perspectives en termes de recherche clinique, notamment par le développement d'une base de données, clinique, biologique, radiologique et anatomopathologique issue des différentes techniques de biopsies (systématisées, ciblées sous IRM, ciblées avec fusion d'images mentale ou logicielle) et des traitements induits des cancers de la prostate révélés (registre AFU - FSM<sup>3</sup>).

Les objectifs de ce travail sont :

- de préciser les arguments de pertinence permettant d'éviter la réalisation ou la répétition de certains actes ou tests potentiellement « inutiles » (marqueurs, biopsies, IRM,...).
- de réduire les complications potentielles inhérentes aux IRM, biopsies, traitements induits, en réduisant leur nombre.

<sup>3</sup> Fédération des spécialités médicales

- d'améliorer la caractérisation des cancers révélés en vue d'une prise en charge personnalisée des patients.

Au total, ce travail devra donc permettre de :

- améliorer la qualité des pratiques et ses soins rendus
- réduire les hétérogénéités et inégalités de prise en charge, les disparités territoriales dans la pratique diagnostique du cancer de la prostate et l'orientation des prises en charge thérapeutiques pour une meilleure qualité des soins.
- améliorer la qualité de vie des patients et le service médical rendu aux patients.

## 2 Les acteurs de cette expertise

### 2.1 Les sociétés savantes

- **L'association française d'urologie (AFU)**

- le **CC-AFU** (Comité de Cancérologie de l'AFU) : est le comité de l'AFU dont le champ d'activité concerne la cancérologie urologique. C'est un groupe coopérateur multidisciplinaire d'Onco-Urologie associant des membres de plusieurs autres sociétés savantes (SFP, SFR, GETUG, SFRO, ...) dont l'exercice médical s'effectue dans un cadre public ou libéral. Le CC-AFU est organisé en 4 sous-comités d'organes (rein, tumeurs urothéliales, prostate, organe génitaux externe et rétro-péritone). Ils assurent la démarche scientifique des projets de référentiels / recommandations chacun pour son organe ou groupe d'organes.
- le **CPP-AFU** (Comité des Pratiques Professionnelles de l'AFU) : assume la définition et le contrôle de la méthodologie mise en œuvre à chaque étape de la démarche. Le CPP-AFU est subdivisé en 8 commissions pour développer la politique globale de qualité et de sécurité des soins et d'amélioration des pratiques en urologie (Nomenclature, PMSI, T2A / Méthodologie des recommandations / Ambulatoire et RAAC<sup>4</sup> / fiches d'information patients / pertinence des soins / évaluation des pratiques professionnelles / Géroto-Urologie / etc....).

- **La société française de biologie clinique (SFBC)**

- le **groupe LOE<sup>5</sup>** (AFU – SFBC – SFP - SFMN) : a contribué notamment aux revues de la littérature sur les biomarqueurs dans le cancer de la prostate.

- **La société française de pathologie (SFP)**

- le « **Club d'uropathologie** : a contribué notamment aux recommandations SFP-AFU sur les standards de pratique, les données minimales exigibles et les « comptes-rendus fiches standardisés » en onco-urologie, relecture de lames, tumorothèques associées aux Tumorothèques Virtuelles Nationale (INCa).

- **La société française de radiologie (SFR)**

- le **SIGU** (Société d'imagerie Génito-Urinaire) : société savante, membre de la Société Française de Radiologie (SFR) a pour but de :
  - promouvoir l'enseignement et faire progresser la recherche en imagerie médicale dans le domaine de la pathologie génito-urinaire,
  - favoriser les échanges entre les différentes disciplines contribuant à la progression des connaissances en imagerie génito-urinaire.

- **La Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)**

La Société Française de Radiothérapie Oncologique a été créée en 1990. Elle regroupe la quasi-totalité des radiothérapeutes français et les professionnels de la radiothérapie, médecins, physiciens, biologistes, dont l'activité principale est l'oncologie et la

<sup>4</sup> Réhabilitation améliorée après chirurgie

<sup>5</sup> LOE =Level Of Evidence

radiothérapie. La SFRO est en relation avec les autres sociétés européennes. Des actions communes ont été menées présentant le point de vue commun des radiothérapeutes: Livre Blanc, Livret de présentation de la radiothérapie du patient irradié, communication sur les progrès de la discipline. La SFRO associe toutes les conditions d'exercice de la radiothérapie, pour promouvoir et développer la discipline via la diffusion des connaissances, et les transferts de technologie. Elle contribue à améliorer le niveau technique, les connaissances scientifiques de ses membres.

- **Le Groupe d'études des tumeurs uro-génitales (GETUG)**

Le groupe coopérateur français GETUG-AFU développe des programmes de recherche en cancérologie dans les diverses localisations de l'appareil urologique et génital masculin. Il s'appuie sur un groupe multidisciplinaire d'experts nationaux qui définit les axes de recherche et développe les essais cliniques correspondants. Ce groupe coopérateur dispose d'un très large réseau de centres investigateurs oncologues médicaux, radiothérapeutes et urologues (>100, CHU, CHG, CLCC, établissements privés) couvrant l'ensemble du territoire français. Il développe des projets de recherche de dimension internationale en établissant des liens avec des établissements en Europe ou aux Etats-Unis (EORTC, Allemagne, Espagne, Italie, MD Anderson, etc). Le GETUG a pour ambition de renforcer sa visibilité nationale et internationale en développant plus avant les partenariats avec les groupes étrangers, et en développant des task-forces sur de nouveaux axes stratégiques comme la biologie et la médecine personnalisée.

- **Le Groupe GETUG-AFU-Alliance**

Le groupe GETUG-AFU-Alliance a été labellisé par l'INCa en 2018 comme intergroupe coopérateur français de dimension internationale dans le domaine des cancers urologiques. Il est constitué des membres suivants: Unicancer, l'Association Française d'Urologie et le CeRePP (Centre de recherche sur les pathologies prostatiques et urologiques).

- **Le Groupe francophone de cytogénomique oncologique (GFCO)**

L'association Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique (GFCO) a été créée en 2001. Cette Association a pour but de favoriser le développement de la cytogénétique, de la génétique et de la génomique en oncologie et en génétique somatique. Elle comprend tous les domaines d'application de ces disciplines. Le GFCO a pour but de favoriser le développement de ces disciplines allant de la génétique moléculaire au chromosome. Il diffuse des recommandations de bonnes pratiques et organise des réunions pour améliorer les pratiques professionnelles. Il organise des contrôles externes de qualité pour améliorer les analyses. Depuis 2014, le GFCO forme le groupe Gen&tiss avec l'AFAQAP, Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique. Ce groupe coordonne les actions d'assurance qualité des analyses moléculaires en France. Le GFCO représente Gen&tiss au sein du consortium international IQNPath qui rassemble tous les intervenants des programmes d'évaluation externe de la qualité concernant la pathologie moléculaire (ESP, UKNEQUAS, QUIP, AIOM, EMQN). Les membres du GFCO participent aux groupes

de travail de l'ACLF, Association des Cytogénéticiens en Langue Française. Il peut aussi réaliser des études scientifiques dans les domaines de la cytogénétique, de la génomique et de la génétique oncologiques et somatiques pour répondre à des questions spécifiques. Il peut organiser aussi des bases de connaissance, dans le cadre par exemple de l'Atlas de Génétique et de Cytogénétique en Oncologie et en Hématologie.

Les sociétés savantes produisent les documents scientifiques d'aide à la décision clinique.

## 2.2 Les CNP

Les CNP sont des structures fédératives régies par une gouvernance scientifique et professionnelle qui réunissent des professionnels issus des différents organismes représentatifs de la spécialité : sociétés savantes, collèges, syndicats, structures universitaires ... Il existe un seul CNP par spécialité médicale. Les CNP ont ainsi la capacité à représenter tous les médecins de la spécialité, publics ou privés. Seul un CNP (Conseil National Professionnel) est habilité à déposer une saisine auprès de la HAS. Les CNP concernés par la thématique de ce travail sont :

- **Conseil National Professionnel d'Urologie**

- **AFU : Association Française d'Urologie**
- SNCUF : Syndicat National des Chirurgiens Urologues Français
- CFU : Collège Français des Urologues

- **Conseil National Professionnel de Biologie Médicale (Conseil Professionnel de la Biologie Française)**

- **SFBC : Société Française de Biologie Clinique**
- BLEFCO (Fédération Nationale des Biologistes des Laboratoires d'Etudes de la Fécondation et de la Conservation de l'œuf)
- CNBBMM (Collège National de Biochimie Biologie Moléculaire Médicale)
- CNBH (Collège National de Biochimie des Hôpitaux)
- FNSPBHU (Fédération Nationale des Syndicats de Praticiens Biologistes Hospitaliers et Hospitalo-universitaires)
- SDB (Syndicat Des Biologistes)
- SJBM (Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux)
- SLBC (Syndicat des Laboratoires de Biologie Clinique)
- SNBH (Syndicat National des Biologistes des Hôpitaux)
- SNMB (Syndicat National des Médecins Biologistes)
- SNMBCHU (Syndicat National des Médecins Biologistes des CHU)

- **Conseil National Professionnel de Radiologie (Conseil Professionnel de la Radiologie Française)**

- **SFR : Société Française de Radiologie**
- Collège des Enseignants en radiologie de France
- Fédération Nationale des Médecins Radiologues
- Syndicat des Radiologues Hospitaliers

- **Conseil National Professionnel des pathologistes (CNPath)**

- ADICAP : Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologiques
- AFAQAP : Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique
- AIP : Académie Internationale de Pathologie – division française
- CNPHG : Collège National des Pathologistes des Hôpitaux Généraux
- CUFP : Collège Universitaire Français des Pathologistes
- FCRISAP : Fédération des Centres de Regroupement Informatique et Statistique en Anatomie et Cytologie Pathologiques
- GPL : Groupe des Pathologistes Libéraux
- SFCC : Société Française de Cytologie Clinique
- **SFP : Société Française de Pathologie**
- SMPF : Syndicat des Médecins Pathologistes Français

## 2.3 Les représentants des patients

- **La Ligue nationale contre le Cancer**

a pour missions la prévention et la promotion des dépistages des cancers, l'accompagnement des personnes malades et de leurs proches et le soutien financier de la recherche publique dans tous les domaines touchant à la cancérologie.

- **ANAMACaP : Association Nationale des malades du cancer de la Prostate**

a pour mission d'éclairer ses membres sur les traitements disponibles ainsi que sur l'état de la recherche. Elle apporte son aide à la défense générale des Malades du Cancer de la Prostate en participant au débat national sur l'évolution de la santé publique et en comparant leur situation sur le plan international.

## 3 Les demandes de labellisation

### 3.1 Auprès des sociétés savantes et CNP concernés par le thème

Ce travail porte sur l'actualisation de recommandations ciblées du groupe coopérateur multidisciplinaire CCAFU sur les biomarqueurs du cancer de la prostate.

### 3.2 Auprès des agences de santé et tutelles

Ce travail devra permettre de

- préparer les arguments scientifiques sur l'évolution des biomarqueurs du cancer de la prostate en vue de déposer auprès de la HAS, pour certains d'entre eux, une saisine pour inscription à son programme de travail ou une demande de forfait innovation selon leur utilité évaluée dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.

- répondre aux critères de recevabilité et de faisabilité de la Haute Autorité de Santé (HAS), en vue d'une demande d'évaluation par la HAS de certains nouveaux biomarqueurs.
- de discuter le volet organisationnel de la stratégie diagnostique optimale du cancer de la prostate et de définir son impact en termes de coût/efficacité.

### **3.3 Auprès des Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC)**

La note de cadrage sera adressée aux RRC pour la sollicitation de relecteurs potentiels et envisager les modalités d'implémentation à l'échelle régionale.



## 4 Présentation du thème

### 4.1 Saisine

Le conseil d'administration de l'AFU, sous couvert du CNP d'urologie, souhaite déposer auprès de la HAS une demande de forfait innovation pour l'évaluation de certains biomarqueurs potentiellement utiles dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.

Dans ce contexte, le comité des pratiques professionnelles de l'AFU (CPP-AFU) et le sous-comité prostate du comité de cancérologie de l'AFU (CCAFU) ont été saisis afin d'analyser la littérature selon les règles de l'art (revue systématique) et d'élaborer des recommandations sur la place des biomarqueurs potentiellement utiles dans la stratégie de prise en charge du cancer de la prostate, en mettant en exergue le service médical rendu aux patients.

### 4.2 Contexte du thème

- **Epidémiologie du cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France (environ 48 430 cas/an) (Institut national du cancer 2017). Il se situe en incidence pour les hommes devant le cancer colorectal et celui du poumon. L'âge médian au diagnostic se situe juste avant 70 ans (Institut national du cancer 2016).

Avec environ 8500 décès par an, le cancer de la prostate se situe au 5<sup>ème</sup> rang des décès par cancer tous sexes confondus. Il représente 7,5% de l'ensemble des décès par cancer et se situe au 3<sup>ème</sup> rang de décès par cancer chez l'homme (Institut national du cancer 2016).

Avec une survie nette à 5 ans de 94%<sup>6</sup>, le cancer de la prostate est un cancer de bon pronostic. L'évolution de la maladie est le plus souvent lente ; il peut être ainsi discuté avec le patient de ne pas réaliser de biopsie diagnostique dans certaines situations cliniques de suspicion d'un cancer de la prostate<sup>7</sup> ou en cas de biopsie positive, de mettre en perspective des options de surveillance active, abstention surveillance clinique (watchful waiting) ou la mise en route d'un traitement local.

- **Actualisation du référentiel du CCAFU**

En France, les pratiques actuelles (au moment de l'initiation de ce projet) s'appuient sur les recommandations de bonne pratique actualisées fin 2018 par le comité

---

<sup>6</sup> Institut national du cancer - Survie nette, survie nette standardisée sur l'âge et survie observée à 5 ans des hommes diagnostiqués entre 2005 et 2010 pour 41 localisations <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/survie/Survie-a-1-3-et-5-ans-des-personnes-diagnostiquees-entre-2005-et-2010/Survie-nette-nette-standardisee-sur-l-age-observee-a-5-ans-des-hommes-diagnostiques-entre-2005-et-20103#donnees>

<sup>7</sup> Ces situations seront discutées dans le cadre de cette expertise ; elles ont aussi été identifiées dans le cadre d'une autre expertise complémentaire « IRM et biopsies par fusion d'images » qui est aujourd'hui en cours de finalisation.

multidisciplinaire de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU)<sup>8</sup> associant AFU, SFRO, GETUG, SFP, AFCE et SFR/SIGU (Rozet et al. 2018). **Le référentiel du CCAFU** sur le cancer de la prostate dresse un état des lieux exhaustif et actualisé des connaissances sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques et les modalités d'application des techniques impliquées dans la prise en charge de ce cancer. Il est le support de la plupart des réunions de concertations pluri-disciplinaires d'uro-oncologie (RCP) en France. Les premières recommandations du CCAFU ont été validées et publiées en 1998, mises à jour intégralement en 2001, 2002, 2004, 2007, 2010, 2013, 2016 et 2018 (Rozet et al. 2016; Rozet et al. 2018).

D'après les règles méthodologiques adoptées (Kassab-Chahmi D. & Méjean A. et al. 2016), les recommandations sont actualisées dès que de nouvelles données pouvant entraîner un changement dans les pratiques sont identifiées. Pour ce faire, une veille bibliographique et/ou des enquêtes de pratiques sont conduites par le CCAFU; les questions pour lesquelles de nouvelles données publiées pourraient entraîner une modification des conclusions ou une augmentation du niveau de preuve sont identifiées pour mise à jour.

À ce jour, ce processus a abouti à l'identification de plusieurs questions cliniques ciblées nécessitant une actualisation dont deux questions sur l'étape de détection et diagnostic du cancer de la prostate :

1. la « place de l'IRM-mp et des biopsies ciblées par fusion d'images dans le diagnostic du cancer de la prostate » : revue systématique en cours de finalisation mais dont l'argumentaire a contribué à l'inscription par la HAS de ce sujet à son programme de travail pour 2019, suite à la saisine des CNP d'urologie et de radiologie.
2. la « place des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques dans la prise en charge du cancer de la prostate » et donc la mise à jour du rapport « biomarqueurs – LOE2 » de 2017, objet de ce dossier.

### 4.3 Préconisations nationales

- **OPEPS**

L'étude scientifique réalisée pour le compte de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) (rapport OPEPS) faisait le point en 2009<sup>9</sup> sur l'état des pratiques et les coûts en France du dépistage individuel et sur les modalités des traitements précoces du cancer de la prostate. Treize recommandations OPEPS avaient été formulées, dont deux portaient sur la détection des cancers agressifs et les biomarqueurs :

- Mettre en place et généraliser des instruments d'évaluation de l'agressivité des cancers dès le stade de dépistage ;
- Développer la recherche et l'expérimentation sur les marqueurs moléculaires dans des centres de référence.

<sup>8</sup> Progrès en Urologie, novembre 2013, vol24 (suppl2), recommandations 2013-2016 en onco-urologie, cancer de la prostate, pp 69-102.

<sup>9</sup> <http://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf>

### • Les Plans Cancer dont le Plan Cancer 2014-2019

Plusieurs actions dont l'objectif est « d'identifier de nouvelles opportunités de **diagnostics précoces** » sont préconisées dans le plan cancer 2014-2019 :

- **Axe 1** : Identifier les populations les plus susceptibles d'être exposées au risque de cancer pour adapter et personnaliser les stratégies de prévention et de détection précoce. Cette recherche s'appuie sur la génétique, l'épidémiologie notamment moléculaire et génétique permettant de mieux comprendre les interactions entre les individus et leur environnement, la **recherche de biomarqueurs sensibles et spécifiques**, la toxicologie, la recherche en sciences humaines et sociales pour la compréhension des addictions et des comportements.
- **Action 6.6** : Développer de nouveaux modèles expérimentaux pour valider les données de génomique, développer de nouveaux marqueurs dérivés de la protéomique, tester le criblage de nouveaux médicaments et valoriser ces programmes..... Développer de nouveaux biomarqueurs utiles à la prévention, au **diagnostic précoce** et au suivi thérapeutique.

## 4.4 Recommandations françaises du CCAFU « Prostate »

En France, les pratiques actuelles s'appuient sur les recommandations de bonne pratique qui ont été actualisées en novembre 2018 par le comité multidisciplinaire de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU) (Rozet et al. 2018). D'après ces recommandations, la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer de la prostate s'appuie, au-delà de l'estimation de l'espérance de vie liée à la morbidité compétitive, sur les facteurs suivants :

- cliniques : toucher rectal ;
- biologiques : la valeur du PSA total principalement ; la densité du PSA peut aider à poser l'indication d'une première série de biopsies de la prostate.
- anatomopathologiques : biopsies préalables négatives
- l'IRM est désormais recommandée avant réalisation de biopsies diagnostiques de la prostate ; elle permet d'augmenter le taux de détection des cancers cliniquement significatifs. La place des biopsies ciblées sous IRM ou par fusion d'images (mentale ou logicielle) est en cours d'évaluation (relecture nationale en cours) ; les recommandations sur cette question ciblée seront disponibles au 2<sup>nd</sup> semestre 2019.

S'agissant des autres marqueurs biologiques, urinaires ou sanguins, leur valeur diagnostique/pronostique a fait l'objet de deux expertises successives sous l'égide de l'AFU et de la SFBC avec la contribution de plusieurs autres partenaires (cf. rapport LOE 1 (Lamy et al. 2016) et rapport LOE2 (Lamy et al. 2017)). Tous les documents (note de cadrage, synthèse, argumentaire, etc.) sont accessibles sur le site de l'AFU : [urofrance](http://urofrance.fr). Ces conclusions (cf. Tableau 1) ont été reprises dans les recommandations de bonne pratique actualisées en novembre 2018 par le CCAFU (Rozet et al. 2018).

De nouveaux marqueurs sont régulièrement proposés dont le positionnement doit être précisé (ex : Select MDx, STHLM3, ...). De nouvelles études d'évaluation de plusieurs des biomarqueurs du cancer de la prostate ont été publiées, pouvant modifier leurs indications et leur place dans la stratégie diagnostique et leur utilité.

TABLEAU 1 : CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL LOE2 (LAMY ET AL. 2017)

Biomarqueur	Description technique	Conclusions du rapport LOE2
<b>PHI</b>	<p>Test sanguin</p> <p>PHI = (-2)pro-PSA / PSA libre x <math>\sqrt{\text{PSA total}}</math></p> <p>Approbation : EMA et FDA</p> <p>Marquage CE - 2009</p>	<p>Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie prostatique (BP), à une surveillance active ou à une prostatectomie totale (PT) (niveau de preuve élevé).</p> <p>Valeur ajoutée par rapport aux paramètres conventionnels (PSA, cliniques) (niveau de preuve élevé). Intérêt pronostique dans la pratique clinique à considérer au regard de sa valeur discriminante (OR : 3 - 5)</p>
<b>4Kscore</b>	<p>Test sanguin</p> <p>Combinaison dans un algorithme de résultats de 4 kallikréines et de données cliniques</p> <p>En attente d'accréditation CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment)</p>	<p>Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une BP (niveau de preuve élevé). Permettrait la prédiction de l'agressivité tumorale sur pièce de PT (niveau de preuve intermédiaire).</p> <p>Pouvoir discriminant similaire à celui de l'index PHI et supérieur à celui du PSA total. Intérêt en pratique clinique limité en raison de l'absence de données suggérant l'indépendance du 4Kscore par rapport aux variables clinico-pathologiques conventionnelles.</p> <p>Chez les patients candidats à une PT : valeur pronostique de métastases tardives, supérieure au PSA total (niveau de preuve faible).</p>
<b>MiPS (PCA3 + T2 score)</b>	<p>Test urinaire (massage prostatique)</p> <p>Score PCA3 : concentration de l'ARN du PCA3 / PSA</p> <p>T2 score : concentrations des ARNm TMPRSS2:ERG / PSA</p> <p>PCA3 : approbation FDA</p> <p>T2 score : accréditation CLIA</p>	<p>Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une BP (niveau de preuve faible). Valeur discriminante élevée et valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles (niveau de preuve faible). Impact clinique limité car le caractère « indépendant » par rapport aux autres variables conventionnelles n'a pas été évalué.</p> <p>Chez les patients potentiellement candidats à une PT: prédiction de cancer agressif, sans que le caractère « indépendant » de cette valeur soit démontré.</p>
<b>Oncotype DX (GPS)</b>	<p>Test tissulaire (PT ou BP)</p> <p>Signature moléculaire de 17 gènes (12 spécifiques du cancer et 5 de référence)</p> <p>Accréditation CLIA et CAP (College of American Pathologists). Non approuvé par la FDA</p>	<p>Permettrait la reclassification des patients candidats à une surveillance active (SA). Cette valeur discriminante est indépendante des variables cliniques conventionnelles (niveau de preuve intermédiaire) et pourrait conférer une valeur ajoutée à ces mêmes variables (niveau de preuve faible).</p> <p>Valeur pronostique de la progression biologique après prostatectomie totale (niveau de preuve faible).</p>
<b>Prolaris</b>	<p>Test tissulaire (PT ou BP)</p> <p>Signature moléculaire de 46 gènes (31 spécifiques du cancer et 15 de référence)</p> <p>Accréditation CLIA et CAP</p> <p>Marquage CE</p>	<p>Permettrait de prédire la progression biologique à 10 ans après prostatectomie, chez les patients à risque clinique faible (niveau de preuve intermédiaire).</p> <p>Valeur pronostique de la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans après traitement conservateur.</p>

<b>Decipher</b>	Test tissulaire (PT) Signature moléculaire de 22 gènes Accréditation CLIA	Valeur pronostique indépendante en termes de survenue de métastases après PT ou après progression biologique ou après radiothérapie adjuvante (niveau de preuve faible). Permettrait de prédire la progression biologique et la mortalité spécifique du cancer de la prostate (niveau de preuve faible). L'impact clinique est toutefois limité par la faible amplitude de cette discrimination et par l'absence de données ayant démontré sa valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles et par rapport aux nomogrammes existants.
<i>Nouveaux biomarqueurs traités dans le cadre de la mise à jour de 2019, objet de cette expertise</i>		
<b>SelectMDX</b>	Test urinaire (biopsie liquide) fondé sur l'analyse des mRNA de 3 gènes (DLX1/KLK3+ HOXC6/KLK3) intégrés dans un algorithme.	<i>D'après le fabricant, ce test pourrait contribuer à estimer le risque de détecter un cancer de la prostate avant une première série de biopsies de la prostate ou après une biopsie négative.</i>
<b>Densité de PSA</b>	PSA / volume échographique de la prostate	D'après le CCAFU 2018 : « Améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/ml »
<b>Nomogrammes</b>	PCPT ERSPC RPCRC	

## 4.5 Enjeux / justification du projet

De nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer, au sein d'une population atteinte de cancer de la prostate, les formes non agressives des formes agressives. Leur niveau d'évaluation est variable ; des résultats encourageants ont été observés pour certains. Il est donc important d'émettre un avis quant au niveau de preuve de ces biomarqueurs (**validité clinique**) avant de soutenir ou non la prise en charge de ces nouveaux tests (**utilité clinique**) si le rapport coût-efficacité de leur utilisation était démontré.

**Validité clinique** : capacité du test ou sa valeur discriminante permettant de prédire la présence, l'absence ou le risque de survenue d'une maladie donnée

**Utilité clinique**: capacité d'un test dans la prévention ou dans la réduction des effets indésirables tels que la mortalité ou la morbidité.

De façon générale, les marqueurs biologiques sont mesurés par des méthodes anatomopathologiques, biochimiques ou par biologie moléculaire. Ils sont produits aussi bien par la tumeur que par l'organisme en réponse au développement d'une tumeur. Ils permettent d'estimer le risque de présence ou non d'un cancer et déterminer le degré d'agressivité de la tumeur et donc de mieux identifier les populations présentant :

- un cancer de bon pronostic, voire un cancer latent à très faible risque de progression immédiate pour lesquels pourraient être limités :

- l'usage des méthodes diagnostiques invasives (biopsies), et leurs éventuelles morbidités -> Valeur diagnostique
- les risques de sur-traitement, et leurs effets indésirables potentiels -> Valeur pronostique
- ou *a contrario* des populations avec un pronostic péjoratif pour lesquelles la surveillance active serait contre-indiquée
- une réponse favorable, ou *a contrario* non favorable, à certains traitements (valeur prédictive de réponse au traitement).

**Biomarqueur diagnostique** : confère une information concernant la détection, ou non, d'une maladie.

**Biomarqueur pronostique** : confère une information sur le niveau du risque du cancer détecté (ex : récurrence, progression, mortalité), et ce indépendamment du traitement reçu.

**Biomarqueur prédictif** : confère une information relative à la réponse vis-à-vis d'un traitement spécifique.

Notons que d'autres catégories de biomarqueurs sont à distinguer<sup>10</sup> notamment les biomarqueurs de susceptibilité, les biomarqueurs théranostiques, ....

#### ● Probabilité de biopsie positive et de détection de cancers significatifs

Aujourd'hui, la détection d'un cancer de la prostate avant une première série de biopsies se fonde principalement sur le toucher rectal et la valeur du PSA. La stratégie communément proposée de détection précoce du cancer de la prostate par dosage du PSA aboutit à une diminution de la mortalité de 20% (essai ERSPC), mais induit une augmentation du nombre de patients à bas risque, potentiellement candidats à une Surveillance Active (Schröder et al. 2014). Ces cancers à faible risque évolutifs représenteraient plus de 30% des cancers diagnostiqués par des biopsies systématisées dans ce contexte de protocole de dépistage organisé par dosage du PSA (Haas et al. 2007). La pratique large du PSA dans un objectif de dépistage du cancer de la prostate induit le diagnostic de cancers jugés cliniquement peu significatifs. Le diagnostic de ces cancers dits « non significatifs » (qualifié parfois de sur-diagnostic<sup>11</sup>) peut entraîner un risque de sur-traitement<sup>12</sup>.

A noter que **la définition de la significativité clinique d'un cancer de la prostate varie d'une étude à une autre**. A ce jour, il n'existe pas de consensus sur les critères histologiques pouvant différencier les cancers cliniquement significatifs des cancers indolents (cf. Tableau 2).

<sup>10</sup> [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/pdf/Bookshelf\\_NBK326791.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/pdf/Bookshelf_NBK326791.pdf)

<sup>11</sup> Surdiagnostic : diagnostic d'un cancer qui ne se serait jamais révélé du vivant de la personne

<sup>12</sup> Surtraitement : traitement d'un cancer sans impact sur le pronostic de la maladie

**TABLEAU 2 : DEFINITIONS DES CANCERS SIGNIFICATIFS SUR BIOPSIES RAPPORTEES DANS LES ETUDES**

Référence	Définition du cancer cliniquement significatif tel que considéré dans les différentes études
(Rouvière et al. 2018)	1- ISUP grade $\geq 2$ 2- ISUP grade 1 avec lésion $\geq 6$ mm ou grade $\geq 2$ 3- ISUP grade $\geq 3$
(van der Leest et al., 2018) (Wegelin et al., 2018)	Grade ISUP 2014 $\geq 2$ (score de Gleason $\geq 3+4$ )
(Kasivisvanathan et al. 2018b)	Gleason 7
(Borkowetz et al. 2018)	Gleason $\geq 7$
(Barnett et al. 2018)	Score de Gleason $\geq 7$
(Fourcade et al. 2018)	longueur maximale d'une carotte positive $\geq 4$ mm ou score de Gleason $\geq 7$
(Porpiglia et al. 2018)	sur PR = volume tumoral $>0,5$ mL ou score de Gleason $\geq 7$ Index tumoral = lésion la plus volumineuse avec le plus haut grade
(Tang et al. 2018)	Score de Gleason $\geq 4+3$ OU $\geq 7$ OU score de Gleason=6 et longueur maximale lésion $>5$ mm
(Elkjaer et al. 2018)	Gleason 7 Gleason 6 avec LTM $\geq 6$ mm
(Ahmed et al. 2017)	Score de Gleason 4+3 ou lésion $\geq 6$ mm avec score de Gleason 3+3
(Furuya et al. 2017)	Score de Gleason $\geq 7$
(Costa et al. 2017)	critères du NCCN (très faible risque, faible, intermédiaire, élevé)
(Moldovan et al., 2017)	Score de Gleason $\geq 7$ (pour la MA)
(Haider et al. 2016)	Score de Gleason $\geq 4+3$ ou lésion $\geq 5$ mm Score de Gleason $\geq 7$ et/ou lésion $\geq 4$ mm Score de Gleason $\geq 7$
(Baco et al. 2016)	Score de Gleason $\geq 7$ ou Gleason 6 et $\geq 5$ mm sur les biopsies Score de Gleason $\geq 7$ ou Gleason 6 et $\geq 0,5$ mL sur la pièce
(Baur et al. 2017)	Score de Gleason $\geq 3+4$
(Thompson et al. 2016)	Gleason 7-10 avec $\geq 5\%$ de grade 4 $\geq 15\%$ de longueur de BP + $\geq 7$ mm
(Tonttila et al. 2016)	Gleason $>7$ $> 2$ BP + $\geq 3$ mm de longueur de cancer sur un prélèvement
(Mozer et al. 2015) (Shoji et al., 2015)	Au moins, une carotte d'un score de Gleason de 3+4 ou 6 avec une longueur maximale de lésion $\geq 4$ mm
(Peltier et al. 2015)	Gleason $>6$ et/ou cancer $\geq 6$ mm sur la biopsie, et/ou 2 biopsies systématisées positives
(Peng et al., 2015)	Gleason $\geq 7$
(Renard-Penna et al. 2015)	Gleason $\geq 7$ Grade Gleason primaire $\geq 3$ CCP score $>0$ OU Grade 4 ; $\geq 3$ mm de longueur de cancer sur un prélèvement
(Siddiqui et al., 2015)	Score de Gleason $\geq 4+3$ ou $\geq 3+4$ ou $\geq 7$ ou $\geq 8$
(Acar et al. 2015)	<b>BP systématisées / cognitives</b> : PSA $>10$ ng/mL et densité de PSA $>0,15$ ng/mL ; $\geq T2b$ ; grade de Gleason 4 ou 5 ; plus de 2 carottes positives avec $>30\%$ dans chaque carotte <b>BP in-bore IRM</b> : PSA $>10$ ng/mL et densité de PSA $>0,15$ ng/mL ; $\geq T2b$ ; grade de Gleason 4 ou 5 ; longueur totale de la lésion par carotte $\geq 10$ mm <b>PR</b> : $\geq 0,5$ mL ou $\geq pT3$ ou grade de Gleason 4 or 5
(Cool et al. 2015)	Gleason $\geq 7$ ou plus de 50% de la tumeur dans la biopsie



(Boesen et al. 2015)	> 5 mm
(Wu et al. 2015)	Critères d'Epstein Critères du NCCN Score de Gleason $\geq 3+4$ ou taille lésion $\geq 10$ mm Score de Gleason $\geq 3+4$ ou taille lésion $\geq 5$ mm Score de Gleason $\geq 3+4$ ou taille lésion $\geq 4$ mm Score de Gleason $\geq 3+4$ ou taille lésion $\geq 3$ mm
(Kim et al. 2015)	Gleason $\geq 7$
(de Rooij et al. 2014)	Score de Gleason 3+3 ou lésion relativement volumineuse OU Score de Gleason $\geq 3+4$
(Petrillo et al. 2014)	Grade de Gleason $\geq 4$
(Quentin et al. 2014)	Grade > 3 OU > 5 mm
(Styles et al. 2014)	> 0,5 mL
(Delongchamps et al., 2013)	Tous les cancers à l'exception des cancers micro focaux, définis par une carotte unique de moins de 5 mm d'un Gleason de 6
(Fiard et al., 2013)	PSA total > 10 ng/mL ou stade clinique $\geq T2b$ ou grade de Gleason $\geq 4$ ou taille totale de la lésion sur biopsie $\geq 10$ mm
(Franiel et al. 2013)	Score de Gleason $\geq 3+4$
(Kasivisvanathan et al. 2013)	Gleason $\geq 3+4$ et/ou cancer $\geq 4$ mm sur biopsie Les auteurs testent aussi: Gleason $\geq 4+3$ et/ou $\geq 6$ mm Gleason $\geq 3+4$ et/ou $\geq 3$ mm Gleason $\geq 3+4$ et/ou $\geq 2$ mm
(Komai et al. 2013)	Gleason $\geq 4+3$ , plus de 20% de biopsies positives et/ou longueur maximale de cancer de 5 mm
(Kuru et al. 2013) (Mohler et al., 2010)	Critères NCCN
(Moore et al. 2013)	sur critères histologiques : lésion >5 mm et/ou score de Gleason >3 selon la classification de D'Amico
(Puech et al. 2013)	$\geq 3$ mm OU Grade de Gleason > 3 pour les biopsies systématisées OU toute taille de lésion sur les biopsies ciblées
(Sciarra et al., 2010) (Sciarra et al. 2012)	lésion de 7 mm d'un score de Gleason 3+4 score de Gleason $\geq 7$ (4+3)

A l'inverse, **les modalités actuelles de réalisation des biopsies de la prostate peuvent ne pas révéler certains foyers significatifs** (lésion index<sup>13</sup>) (Bjurlin et al. 2014). La pratique actuelle des biopsies diagnostiques repose sur les biopsies « systématisées » ou non ciblées qui échantillonnent surtout la partie postérieure de la zone périphérique de la prostate. Elles exposent donc à un double risque : **une sous-détection de tumeurs agressives**, notamment en position antérieure dans environ 20% - 30% des cas (Scattoni et al. 2010) (Franiel et al. 2011) (Ukimura et al. 2013) (Panebianco et al. 2015), et **un sur-diagnostic fortuit de foyers de cancers indolents** dont certains pourraient ne pas nécessiter d'être traités (Rouvière 2016) (Fourcade et al. 2018). Les biopsies systématisées restent insuffisantes dans la localisation de la tumeur et dans l'appréciation du volume tumoral et de l'agressivité du cancer de prostate.

<sup>13</sup> Lésion index : foyer cancéreux principalement responsable du risque de progression de la maladie et de décès dans des tumeurs multifocales.



De plus, **la biopsie de la prostate est un acte invasif potentiellement responsable de complications**<sup>14</sup>. La morbidité est variable de 3 à 20 %. Les complications infectieuses sont présentes dans 2 à 5 % des cas, principalement sous forme de prostatites, parfois dans un contexte septicémique. Les complications hémorragiques graves sont très rares. La mortalité n'est pas nulle bien que tout à fait rare. Elle est liée le plus souvent à une prise en charge trop tardive ou inadaptée des premiers signes des complications infectieuses. Elles nécessitent une prise en charge en hospitalisation par bithérapie. La prévention des complications des biopsies nécessite une organisation permettant la gestion du risque ; elle est considérée dans le cadre des programmes de l'OA-accréditation de l'AFU<sup>15</sup>.

**L'un des enjeux actuels reste donc d'améliorer les critères (1) de sélection des patients à qui proposer une biopsie diagnostique et (2) d'évaluation du risque évolutif du cancer (biologiques, IRM-mp)** pour ne pas faire perdre une chance de guérison à des patients dont le cancer aurait été sous-estimé, en volume ou en agressivité, par les biopsies systématisées.

De nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et distinguer au sein d'une population atteinte de cancer de la prostate les formes agressives des formes peu ou non agressives (Lamy et al. 2017). L'objectif commun de ces outils (clinique, biologique, imagerie, nomogrammes) et des stratégies les combinant est d'éviter de proposer des biopsies qui pourraient être considérées comme « inutiles » si elles avaient une très haute probabilité de s'avérer négatives, sans pour autant manquer la détection de cancers significatifs.

Ces biomarqueurs auraient une place

- avant une première série de biopsies
- avant la décision de prescrire une IRM-mp
- dans le suivi après une biopsie ciblée par fusion d'images s'avérant négative (cf. Figure 2).

Cette optimisation de la prise en charge vise à **épargner au patient les risques encourus** lors de la pratique de biopsies (infections, hémorragies, etc. voire mortalité), tout en maintenant une stratégie diagnostique de qualité.

Au total, ce travail devra donc permettre d'évaluer la validité et l'utilité clinique de ces outils, permettant :

- d'éviter le surdiagnostic : la VPP (valeur prédictive positive) du PSA (4-10 ng/mL) est faible (25-40%). Près d'un tiers des cancers nouvellement diagnostiqués sont considérés comme peu significatifs (indolents) (cT1 et Gleason score à 6 (3+3)) et pourraient ne pas être candidats à un traitement curatif ;
- d'éviter les biopsies négatives dont certaines pourraient être considérées comme « inutiles » : 65-75% des biopsies initiales et 10-35% des biopsies répétées sont négatives ;

<sup>14</sup> <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/la-biopsie-de-prostate.html>

<sup>15</sup> <http://www.urofrance.org/pratique-professionnelle/accréditation-des-medecins/oa-accréditation-afu.html>

- d'éviter les effets collatéraux et complications des biopsies : douleur, anxiété et infections dont 2% nécessitent une hospitalisation ;
- de réduire le nombre des différentes procédures diagnostiques (IRM-mp, biopsie, autres biomarqueurs,..) en apportant un argument de non-pertinence, ou précisant la séquence de prescription respective optimale.

- **Pronostic du cancer confirmé de la prostate**

Aujourd'hui, les **formes localisées** du cancer de la prostate sont classées en fonction de leur risque évolutif selon la classification de d'Amico (cf. Classification de d'Amico). Cette classification s'appuie sur le stade clinique T, la valeur du PSA et le score de Gleason. Elle établit 3 sous-groupes de cancers localisés de la prostate selon le risque de rechute biologique à 10 ans après un traitement local (prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie). Au sein du groupe de risque évolutif faible a été isolé un groupe de cancer « latents » ou « insignifiants » de très faible risque, intégrant le nombre de carottes biopsiques positives et la longueur tumorale mesurée sur ces carottes.

Il est utile de classer les cancers de la prostate selon leur pronostic afin d'orienter la prise en charge après confirmation du diagnostic. Les caractéristiques propres du patient (antécédents, comorbidités, souhaits personnels, ...) sont prises en compte :

- la surveillance active implique des modalités de suivi strictes fondées sur la clinique, le PSA, des biopsies répétées ; la place de l'IRM est en cours d'évaluation.
- l'abstention-surveillance clinique, dans certaines situations cliniques particulières propres au patient (âge, état général, comorbidités,...), suivie parfois d'un traitement différé (le plus souvent hormonal en cas de progression métastatique : watchful waiting). Elle permet d'éviter la morbidité liée aux biopsies itératives (infections, ...) potentiellement associée à la surveillance active ;
- les traitements (radiothérapie, hormonothérapie, ...) peuvent être associés à la survenue d'effets indésirables.

L'objectif final réside donc dans l'identification de sous-groupes de population, suffisamment larges et de bon pronostic, qui pourraient bénéficier avec un moindre risque d'une abstention surveillance clinique ou de toute autre désescalade thérapeutique.

**Cette expertise devra permettre de contribuer à la modification des stratégies diagnostique, thérapeutique et de suivi du patient avec plusieurs impacts :**

- Amélioration de la sécurité de la prise en charge
- Optimisation de l'organisation des soins / pratiques professionnelles
- Accès pour les patients à une technologie de santé innovante (actes biologiques innovants)
- Optimisation du panier de soins remboursables (pertinence des soins) : moindre utilisation d'autres actes (biologie, IRM, biopsie)
- Propositions de lancement d'un protocole « forfait innovation<sup>16</sup> » pour certains biomarqueurs ou stratégies.

<sup>16</sup> Le RIHN (Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature) constituait un soutien à l'innovation » par une prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomo cytopathologie. Il était conditionné à la réalisation d'un recueil prospectif et comparatif de données pour valider leur efficacité, utilité clinique et médico-économique et faciliter leur évaluation

## 4.6 Objectifs

### • Délimitation du thème

Concernant ces biomarqueurs, cette expertise devra permettre d'identifier, sur la base d'une revue systématique des données scientifiques de la littérature, les informations susceptibles :

- de modifier les recommandations établies ou leur niveau de preuve / gradation,
- d'analyser leur impact sur ces recommandations
- d'informer les utilisateurs sur la validité des anciennes recommandations et sur un éventuel changement de leur niveau de preuve
- de fournir à la HAS les arguments scientifiques nécessaires permettant l'inscription d'un de ces actes à son programme de travail en vue de l'obtention d'un code d'acte.
- ce code permettra le suivi des conditions de son utilisation sur les bases de consommation de soins de l'assurance maladie (SNIIRAM) et la base ObservaPur (SNIIRAM prostate depuis 2004)
- et la mesure de son impact en termes de prise en charge médicale induite et son éventuelle prise en charge par l'Assurance maladie.

Avant d'être utilisé dans la pratique clinique, un biomarqueur doit franchir un certain nombre d'étapes de validations analytiques, cliniques et réglementaires, notamment :

- la disponibilité d'un échantillon collecté, acheminé et conservé selon des méthodes standardisées et reproductibles (données pré-analytiques) ;
- la standardisation et le contrôle qualité de la méthode d'analyse qui doit garantir reproductibilité et précision (données analytiques) ;
- la production de données cliniques pertinentes, de préférence prospectives, incluant des populations indépendantes (validation interne et validation externe), montrant que le biomarqueur évalué est lié à un critère de jugement (outcome) donné (ex : progression biologique), de manière statistiquement indépendante des autres marqueurs (en analyse multivariée incluant les facteurs cliniques et pathologiques standards) et suffisamment discriminante (odds ratio ou hazard ratio), avec une valeur ajoutée par rapport à un ou plusieurs des marqueurs précédemment validés dans la même indication (aire sous la courbe : AUC-ROC) et un bénéfice clinique net (ex : biopsies évitées / nombre de cancers agressifs manqués)

Ce rapport aura donc pour objectif **d'actualiser les connaissances** sur les biomarqueurs diagnostiques et pronostiques impliqués dans la prise en charge diagnostique du cancer de la prostate qui ont été précédemment évalués (Lamy et al. 2017). Cette revue de la littérature devra permettre, pour les marqueurs d'intérêts sélectionnés, de mettre à jour :

- la description des techniques d'analyse sous leurs aspects pré-analytiques, analytiques et post-analytiques ;
- l'évaluation du niveau de preuve pour leur valeur diagnostique de cancers agressifs et pour leur valeur pronostique ;

---

ultérieure par la Haute Autorité de Santé (HAS), en vue de leur valorisation. Le RIHN a été supplanté par le « forfait innovation » (article L.165-1-1 du code de la sécurité sociale, pour les dispositifs médicaux et les actes).

A l'issue de cette mise à jour, sera identifié le type d'études cliniques à promouvoir afin de conduire à une amélioration du niveau de validation de chacun de ces biomarqueurs.

La note de cadrage de ce travail a été dès sa rédaction présentée à la HAS, à l'INCa, à la CNAM et à la DGOS pour les informer de l'initiation de ce **travail d'actualisation**. La proposition leur a été faite d'y contribuer de la façon qui leur conviendrait (participation au groupe de travail, observateur, mise à disposition de moyens, etc...).

Au terme de ce travail, une synthèse des conclusions leur sera proposée afin d'engager une réflexion autour de l'intégration de ces biomarqueurs dans des arbres décisionnels et produire des recommandations de prise en charge permettant ainsi l'inscription des biomarqueurs d'intérêt dans les indications spécifiées à la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale) ou à défaut l'inscription de l'accès à certains en RIHN ou forfait innovation.

Cette revue de la littérature sera la base de plusieurs actions :

- le dépôt auprès de la HAS d'une demande de forfait innovation pour l'évaluation de l'utilité de certains de ces biomarqueurs dans la stratégie diagnostique du cancer de la prostate.
- la communication à la HAS et à l'INCa des arguments scientifiques sur les conditions de l'utilisation de ces biomarqueurs.
- une évaluation médico-économique afin de définir l'impact en termes de coût / efficacité et de discuter le volet organisationnel de la stratégie diagnostique optimale du cancer de la prostate.
- l'usage de la "base de données Prostate" actuellement développée par l'AFU et la FSM (fédération des spécialités médicales) collectant les données cliniques d'indication, de modalités techniques de biopsies de la prostate (systématisées, ciblées sous IRM, ciblées avec fusion d'images mentale ou logicielle), de résultat de ces biopsies de la prostate, des tests biologiques, et examens d'imagerie ainsi que les modalités du suivi ou des traitements induits. Cette base produira des informations « de vraie vie » sur les tests réalisés et leur utilité respective.
- la constitution de documents d'information destinés aux médecins généralistes et aux patients ainsi qu'à l'ensemble des co-intervenants dans la prise en charge du cancer de la prostate.

- **Biomarqueurs évalués dans le cadre de cette actualisation**

#### **Mise à jour du rapport LOE2 de 2017**

Une revue systématique conduite sous l'égide de l'AFU, de la SFBC et de l'ICFuro en 2016-2017 a évalué selon la méthodologie spécifique développée par Simon (Simon et al. 2009), la valeur de ces tests biologiques dans la détection des cancers agressifs de la prostate notamment dans l'aide à l'indication d'une biopsie (Lamy et al. 2017). Les auteurs rapportent une hétérogénéité dans la validation pré-analytique et analytique des tests évalués mais aussi en termes d'indications cliniques. A partir des questions cliniques étudiées, l'usage optimal de ces biomarqueurs dans la trajectoire évolutive du cancer de la prostate est décrit dans le Tableau 3. Aucun des tests étudiés dans des

grandes séries pour la prédiction du diagnostic ou de l'agressivité tumorale n'ayant été étudié en évaluant parallèlement l'apport de l'IRM-mp, le groupe de travail conclut que l'utilité de ces biomarqueurs devrait être considérée en association avec cette technique d'imagerie ; cette question sera donc traitée dans le cadre de cette actualisation. De même l'apport des nomogrammes sera pris en compte.

**TABLEAU 3. PLACE DES BIOMARQUEURS ET DES PARAMETRES CONVENTIONNELS DANS LA DECISION DE PRISE EN CHARGE DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE (LAMY ET AL. 2017)**

Marqueurs	Aide à l'indication d'une 1 <sup>ère</sup> série de biopsie	Aide à l'indication d'une biopsie répétée	Aide au choix thérapeutique : surveillance ou traitement à visée curative	Aide à l'évaluation pronostique post-traitement (post PT ou post RT)
Toucher rectal anormal	Oui	Oui	Oui	Non applicable
Données anatomopathologiques	Non applicable	ASAP	Gleason ; longueur tumorale/longueur biopsie ; nombre de biopsies positives	Oui Stade pathologique Gleason
PSA total	Oui	Oui	Oui	Oui
PSA total + libre	Non	Oui	Non	Non
Densité de PSA	Oui	Oui	Non	Non
Vélocité PSA	Non	Non	Oui	Non
Temps de doublement du PSA (Td)	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Biomarqueurs évalués dans la revue de la littérature LOE 2 (Lamy et al. 2017)</b>				
<i>En rouge : les évaluations issues des conclusions de cette revue de la littérature</i>				
Valeur ajoutée des biomarqueurs	Diminuer le nombre de biopsies inutiles	Diminuer le nombre de biopsies inutiles	Re-classifier les tumeurs à faible risque et à risque intermédiaire	Indication d'un traitement adjuvant
PHI	Oui	Oui	Oui	Non
4Kscore	Oui	Oui	Non	Oui
PCA3	Non	Oui	Non	Non
PCA3 + T2erg	Oui	Oui	Oui	Non
Oncotype DX (GPS, Genomic Prostate Score)	Non applicable	Non	Oui	Oui
Prolaris (CCP, Cell Cycle Progression)	Non applicable	Non	Oui	Oui
Decipher (GC, Genomic Classifier)	Non applicable	Non	Non	Oui

### Nouveaux biomarqueurs considérés dans le cadre de cette actualisation

**PCA3<sup>17</sup>** : Ce test est fondé sur le dosage d'un ARN messenger non codant spécifique du cancer de la prostate (Day et al. 2011). Le test a été développé en 2006 par l'équipe de Groskopf (Groskopf et al. 2006) selon la technique TMA (Transcription Mediated Amplification), une technique de biologie moléculaire permettant la quantification de l'ARN. Bien que le PCA3 ne code pas pour une protéine, les ARNm transcrits sont détectables et quantifiables dans les urines (Salagierski and Schalken 2012) après massage prostatique. Le score PCA3 est établi en faisant le rapport de la concentration de l'ARN non codant du gène *PCA3* exprimé par le cancer de la prostate et la concentration de l'ARN du *PSA* :

$$\{\text{PCA3 (copies/mL) / PSA (copies/mL)}\} \times 1000.$$

Un score supérieur à 35 serait prédictif du cancer de la prostate sur les biopsies. Le test ProgenSA PCA3 (Hologic, Marlborough, MA, USA) a reçu en 2012 **l'approbation de l'EMA** (European Medicines Agency) **et de la FDA** (Food and drugs administration) pour son utilisation chez les patients âgés de 50 ans ou plus ayant eu une biopsie ou plusieurs biopsie(s) préalable(s) négative(s) malgré un PSA persistant élevé et chez lesquels une biopsie répétée ne serait pas recommandée (Marks et al. 2007).

**SelectMDx** : Il s'agit d'un test urinaire semi-quantitatif d'amplification d'acides nucléiques conçu comme un test **RT-qPCR** en une étape. Ce test génère une valeur d'ARN en utilisant une analyse  $\Delta\Delta C_p$  afin de déterminer la somme des niveaux d'expression d'ARNm de *DLX1* et de *HOXC6* par rapport à une référence (*KLK3*) dans les échantillons issus du premier jet d'urine, obtenus chez l'homme après un toucher rectal. La somme des rapports et les données clinico-biologiques du patient (âge, TR, antécédents familiaux, densité de PSA) sont intégrées dans un algorithme de probabilité permettant de calculer un score pour estimer le risque de détecter un cancer de la prostate chez le patient (Score de Gleason sur biopsie  $\geq 6$ ), ainsi que le risque que ce cancer soit agressif (Score de Gleason sur biopsie  $\geq 7$ ). Ce test urinaire aurait un rôle dans la sélection de candidats à une première biopsie, ou à des biopsies répétées en cas d'une première biopsie négative. Il pourrait contribuer à une meilleure stratification par comparaison aux autres biomarqueurs et à l'IRM-mp. La réalisation d'une biopsie au vu des résultats d'un dosage du PSA sérique peut entraîner la détection de cancers indolents et donc un risque de surtraitement. Le test SelectMDx est développé par la même équipe que le PCA3 urinaire, qui, bien qu'il permette une amélioration de la détection du cancer de la prostate, présente une valeur de détection des cancers agressifs / cancers à bas risque qui reste limitée. Les VPN/VPP (valeur prédictive négative/positive) d'un test dépendent de plusieurs facteurs dont la prévalence de la pathologie. Cette variabilité peut être réduite par une stratification du risque en amont de l'IRM-mp ou après l'IRM-mp par la stratification des PI-RADS 3 par le test Select MDx qui permettrait de sélectionner les patients à haut risque candidats à une biopsie. Ainsi, la diminution du surdiagnostic et du surtraitement grâce à la

<sup>17</sup> ou DD3, APTIMA® ou ProgenSA™ (GenProbe, San Diego, CA) - HOLOGIC : <http://www.hologic.com/products/physicians-office-testing/prostate-health>



stratification du risque par le test SelectMDx peut contribuer à préciser l'indication des biopsies diagnostiques de la prostate ou des examens biologiques ou IRM complémentaires et par là-même, à l'amélioration de la qualité de vie en limitant le recours aux examens.

**STHLM3** : ce test associe, comme le 4Kscore, dans un algorithme des données biologiques (PSA, PSA libre, intact PSA, human kallikrein 2, betamicroseminoprotein, macrophage inhibitory cytokine 1, 232 single-nucleotide polymorphisms) et des variables cliniques (âge, antécédents familiaux, biopsie(s) de la prostate préalable(s) négative(s), et données du toucher rectal). Il permettrait de réduire significativement le nombre de biopsies non nécessaires sans diminuer le diagnostic des cancers à haut risque. Le test STHLM3 a été utilisé sur une cohorte de 56 000 patients évaluée selon les pratiques actuellement disponibles ; il aurait permis de réduire le nombre de biopsies de 55%.

### **Optimisation des performances du PSA : densité de PSA, cinétique du PSA**

Le dosage de PSA présente une spécificité trop faible pour les valeurs comprises entre 3 et 20 ng/mL. Certaines combinaisons du PSA ont successivement été utilisées pour affiner la suspicion de cancer de la prostate et l'indication de biopsie. Au-delà du PSA libre et du PSA ultra-sensible (PSA US), on utilise les combinaisons suivantes : vélocité de PSA (PSAV), densité du PSA (PSAD), PSA lié à l'âge, PSAT complexé et PSA libre, PSA US (ultra-sensible), cinétique d'évolution du PSA (ajustement monoexponentiel ou temps de doublement). Parmi ceux-ci, la densité du PSA peut aider à poser l'indication d'une première série de biopsies de la prostate ; la cinétique du PSA est utile au suivi des patients après traitement.

### **Les calculateurs de risque et nomogrammes**

Plusieurs types de calculateurs ou échelles de risque constituent des outils de prédiction. Il s'agit de classifications en groupes de risque (« groupes de d'Amico » (D'Amico et al. 2001), tables de prédiction (Eifler et al. 2013), scores de risque (ex CAPRA (Cooperberg et al. 2005)), ou nomogrammes<sup>18</sup>, etc... Les grilles de saisie varient selon les outils présentés et l'objet de la prédiction :

- **Avant diagnostic** pour estimer la probabilité de positivité des biopsies selon différentes situations :
  - Risque de positivité des biopsies en cas de PSA bas entre 0 et 2,5 ng/mL,
  - Risque de positivité des biopsies selon le schéma de biopsies (sextant, 10-12 biopsies, biopsies de saturation, seconde série de biopsies),
  - Risque de révéler une tumeur non significative à faible agressivité immédiate
- Calculateurs SWOP<sup>19</sup>, ERSPC (Kranse et al. 2008), PCPT (Thompson et al. 2006),
- ...
- **Avant le choix du traitement** du cancer de la prostate
  - Risque de sous-estimation du score de Gleason biopsique (Gleason score upgrading)
  - Risque d'extension extra capsulaire
  - Risque d'invasion des vésicules séminales

<sup>18</sup> <https://www.mskcc.org/nomograms/prostate>

<sup>19</sup> <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/>

- Risque d'envahissement ganglionnaire
  - Risque de cancer prédominant dans la zone de transition
  - Risque de survie dans la période post-opératoire immédiate (30 jours)
  - Risque de survie à 10 ans
- **Après traitement**
- Après prostatectomie
    - Risque de récurrence biologique
    - Risque de récurrence locale
    - Risque de métastase à distance
    - Survie spécifique
  - Après radiothérapie
    - Risque de métastase à 5 ans après radiothérapie conformationnelle
    - Survie sans récurrence à 5 ans après curiethérapie
  - Après hormono-suppression
    - Survie médiane après hormono-suppression
- **Après récurrence biologique**
- Risque de progression métastatique
  - Risque de mortalité après traitement hormonal d'une récurrence biologique après prostatectomie
    - Risque de mortalité après récurrence biologique
    - Temps de doublement du PSA
    - Survie en cas de cancer de la prostate résistant à la castration

Ces outils sont regroupés sur différents sites et régulièrement actualisés : **MSKCC Calculators**<sup>20</sup>, **University of Montreal Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, Prostate Cancer Research Institute (PCRI)**<sup>21</sup>, etc... :

Concernant les marqueurs diagnostiques, seuls les tests évaluant la probabilité de positivité des biopsies et l'agressivité du cancer au diagnostic (score de Gleason, stade clinique) seront étudiés dans cette revue systématique de la littérature.

**Les caractéristiques techniques de chacun des biomarqueurs** sont reportées dans le Tableau 4.

**TABLEAU 4 : BIOMARQUEURS SELECTIONNES**

BIOMARQUEUR	LABORATOIRE	PRELEVEMENT	METHODE DE MESURE	DONNEES REGLEMENTAIRES	PRIX
PHI (Prostate Health Index)  (Saad et al. 2016)	<b>Beckman Coulter</b> <sup>24</sup>	Sang	Immunoenzyme assay (EIA)	CE FDA (juin 2012)	

<sup>20</sup> <http://www.nomograms.org>

<sup>21</sup> <https://pcri.org/>

<sup>24</sup> <http://prostatehealthindex.org/>



proPSA <sup>22</sup> / fPSA <sup>23</sup> ) x √PSA					
OPKO 4Kscore Prostate cancer Test® (4 kallikreins Panel)	<b>OPKO Diagnostics<sup>25</sup></b>	Sang	Combinaison dans un algorithme de résultats de 4 kallikréines <sup>26</sup> et de données cliniques	Prochainement CLIA  Accréditation CAP	
MIPS : PCA3 <sup>27</sup> +T2 <sup>28</sup> score (gènes de fusion) + PSA sérique	<b>MLabs<sup>29</sup></b>	Urine	Transcription Mediated Amplification (TMA) + Hybrid Protection Assay (HPA)	PCA3 : FDA (février 2012 <sup>30</sup> )  T2 score : CLIA	
Oncotype DX (Genomic Prostatic Score)  Signature de 17 gènes dont 12 gènes spécifiques du cancer et 5 gènes de référence	<b>Genomic Health (Redwood City, CA)<sup>31</sup></b>	Tissu prostatique obtenu par biopsie puis fixé sous paraffine	Real time - Reverse transcription PCR (mRNA on FFPE tissue) - centralisé USA  Méthode quantitative	Accréditation CLIA et CAP <sup>32</sup> et dispose de licences de 6 états qui nécessitent leur propre audit avant de valider un test <sup>33</sup>	4520 \$
Prolaris (Cell Cycle Progression ou CCP score)  Signature de 46 gènes dont 31 gènes spécifiques du cancer et 15 gènes de référence	<b>Myriad Genetics (Salt Lake City, UT)</b>	Tissu prostatique obtenu par biopsie ou par prostatectomie puis fixé sous paraffine	Expression ARN (sélectionnés sur Puce) centralisé USA  Méthode semi- quantitative	Accréditation CLIA et CAP  N° marquage CE: 00085261, obtenu fin mars 2015 pour la collecte de l'échantillon et fin novembre 2015 pour le test en entier	3900 \$

<sup>22</sup> proPSA : comprend 7 acides aminés

<sup>23</sup> free PSA

<sup>25</sup> <http://clinical.opko.com/how-does-4kscore-test-work>

<sup>26</sup> Sous-groupe de Sérine protéases : PSA total, PSA libre, PSA intact et hK2 (human kallikrein-related peptide 2)

<sup>27</sup> ou DD3, APTIMA® ou Progenesa™ (Gene-Probe, San Diego, CA) - HOLOGIC : <http://www.hologic.com/products/physicians-office-testing/prostate-health>

<sup>28</sup> TMPRSS2:ERG score

<sup>29</sup> <http://www.pathology.med.umich.edu/handbook/#/term/MIPS> - Contact : [jsica@umich.edu](mailto:jsica@umich.edu)

<sup>30</sup> [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/p100033a.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100033a.pdf)

<sup>31</sup> <http://www.genomichealth.com/en-US/OncotypeDX.aspx#.VPbweEZbKvU>

<sup>32</sup> College of American Pathologists

<sup>33</sup> <http://www.genomichealth.com/en-US/GlobalPages/Licenses.aspx#.VgvTEmC-M2Y>

Decipher (Genomic score) Signature de 22 gènes	<b>GenomeDx (San Diego, CA)</b>	Tissu prostatique obtenu par biopsie ou par prostatectomie	Expression ARN (sélectionnés sur Puce) centralisé USA Méthode semi-quantitative	Accréditation CLIA	5150 \$
SelectMDX	<b>MDx Health, Pays-Bas</b>	Urine	Test urinaire (biopsie liquide) fondé sur l'analyse des mRNA de 3 gènes (DLX1/KLK3+ HOXC6/KLK3) intégrés dans un algorithme.	Non approuvé par la FDA	
STHLM3	Sans objet	Sans objet	Données biologiques (PSA, PSA libre, intact PSA, human kallikrein 2, betamicroseminoprotéine, macrophage inhibitory cytokine 1, 232 single-nucleotide polymorphisms) et des variables cliniques (âge, antécédents familiaux, biopsie(s) de la prostate préalable(s) négative(s), et données du toucher rectal).	Sans objet	
Densité de PSA	Sans objet	Sang	PSA / volume échographique de la prostate	Sans objet	
Nomogrammes	ERSPC, PCPT, CAPRA-S, ...en priorité ceux qui intègrent l'IRM	NA	NA	Sans objet	

Les critères PICO sont reportés dans le Tableau 5.

**TABLEAU 5 : CRITERES PICO**

Biomarqueur	Population	intervention et intervention comparée	Outcomes (critère de jugement)
Biomarqueurs diagnostiques évalués dans le rapport LOE2			

PHI	Suspicion de cancer de la prostate	En association avec les autres biomarqueurs ou en complément des autres biomarqueurs	Performances diagnostiques (Se, Sp, VPP, VPN)  HR en analyse multivariée  AUC-ROC ; bénéfice clinique net
4Kscore	- avant ou après IRM,		
MiPS	- avant ou après première série de biopsie		
Nouveaux biomarqueurs diagnostiques			
SelectMDx	Suspicion du cancer de la prostate : - avant une première série de biopsies, - en amont de l'IRM-mp - en cas d'IRM-mp douteuse ou suspecte (PI-RADS 3) - en cas de biopsie négative	En association avec les autres biomarqueurs ou en complément des autres biomarqueurs	Performances diagnostiques (Se, Sp, VPP, VPN)  HR en analyse multivariée  AUC-ROC ; bénéfice clinique net
STHLM3	Suspicion du cancer de la prostate : - avant une première série de biopsies, - en cas de biopsie négative	Idem	
Densité de PSA	Avant une première série de biopsies Notamment en cas de PSA entre 2,5 et 10 ng/mL	Idem	
Nomogrammes	Avant une première ou <sup>nième</sup> biopsie Après biopsie Après traitement	Idem	
Biomarqueurs pronostiques évalués dans le rapport LOE2			

Oncotype DX (GPS, Genomic Prostate Score)	Cancer localisé de la prostate	En association avec les autres biomarqueurs ou en complément des autres biomarqueurs	Performances diagnostiques (Se, Sp, VPP, VPN)
Prolaris (CCP, Cell Cycle Progression)			HR en analyse multivariée
Decipher (GC, Genomic Classifier)			AUC-ROC ; bénéfice clinique net

Enfin, les actualités en termes de recherche clinique et technologique seront identifiées et discutées.

Seront exclus de cette expertise certains nouveaux biomarqueurs notamment les cellules tumorales circulantes (CTC), les analyses de l'ADN libre circulant (cell-free DNA) et les variants du récepteur aux androgènes (AR-V7) qui feront l'objet d'une analyse ultérieure.

#### 4.7 Professionnels cibles

Les documents produits par ce projet s'adressent principalement aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du cancer de la prostate et particulièrement au moment de la détection et du diagnostic notamment les urologues, les biologistes, les radiologues et les pathologistes.

Les « médecins spécialistes en médecine générale » sont aussi identifiés comme cible de cette expertise des biomarqueurs pour la question portant sur la prédiction de biopsie positive, puisque les questions de la place des biomarqueurs et de leur positionnement par rapport à l'IRM-mp et à la biopsie se pose à eux en cas de suspicion d'un cancer de la prostate suite à une augmentation de la valeur du PSA.

En revanche, ils ne sont pas directement concernés par la question relative à la valeur pronostique de ces tests. Cette question du pronostic se pose en premier lieu aux médecins spécialistes lors de l'orientation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de la prise en charge d'un patient s'étant vu révéler un cancer de la prostate.

#### 4.8 Patients concernés par le thème

Les patients concernés sont (1) l'ensemble des hommes adultes chez qui est suspecté un cancer de la prostate (examen clinique ou paramètres biologiques ou imagerie) candidats à des tests biologiques ou radiologiques de dépistage et, une biopsie diagnostique ou (2) les hommes atteints d'un cancer localisé de la prostate dont le dossier doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'onco-urologie pour déterminer s'ils sont susceptibles de bénéficier d'une prise

en charge par surveillance active ou d'une abstention surveillance clinique ou d'un traitement par chirurgie, radiothérapie, curiethérapie ou ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU).

## 5 Mise en œuvre du projet

### 5.1 Méthode d'actualisation

A l'issue du processus de veille scientifique et des retours du terrain, les questions ont été retenues pour une éventuelle actualisation si la confrontation des nouvelles et des anciennes données a permis d'identifier les études susceptibles de modifier les recommandations existantes ; elles correspondent aux études :

- dont les conclusions sont cohérentes avec les conclusions initiales mais concernant une recommandation dont le niveau de gradation était moyen ou faible ;
- dont les conclusions sont incohérentes avec les conclusions initiales ;
- portant sur au moins un critère de jugement ou question ou biomarqueur pour lequel l'impact de l'intervention n'a pas été démontré dans la dernière actualisation.
- portant sur les comparaisons entre la prédiction des biomarqueurs et les données de l'imagerie par IRMmp ou celle des nomogrammes

Ces études ont été analysées.

A noter que les études, non susceptibles de modifier les recommandations existantes, correspondent aux études :

- dont les conclusions sont cohérentes avec les conclusions du document initial et pour lesquelles la gradation de la recommandation était la plus élevée ;
- incluses dans les méta-analyses et les synthèses méthodiques retrouvées ;
- incluses dans les synthèses méthodiques des RBP retrouvées.

Ces études n'ont pas été pas analysées.

### 5.2 Etapes et calendrier prévisionnel

Ce calendrier a été adapté en fonction du volume de la littérature qui a été retenu par la stratégie bibliographique et en fonction de la disponibilité des membres du groupe de travail. Les réunions du groupe de travail ont été réalisées à la Maison de l'Urologie (MUR) – 11 rue Viète – Paris XVII<sup>ème</sup>. Le calendrier qui suit avait été proposé aux membres du groupe de pilotage qui l'avaient validé (cf. Tableau 6).

**TABLEAU 6. ETAPES ET CALENDRIER DU PROJET**

Etapes	Livrables	Dates
Identification du besoin et initiation du projet	note de cadrage	Novembre 2018

Réunion pilotage (coordonnateurs, chargés de projet et méthodo)	Note de cadrage validée	<b>Janvier 2019</b>
Recherche et sélection bibliographiques	Corpus documentaire	Janvier 2019
Constitution de l'expertise - Analyse des DPI	Groupe de travail pluridisciplinaire	Janvier 2019
Construction de l'argumentaire	1 <sup>ère</sup> version de l'analyse des données	Février à avril 2019
1 <sup>ère</sup> réunion du groupe de travail	note de cadrage validée : validation de la méthode de travail, des questions cliniques, du plan de l'argumentaire, de la stratégie bibliographique, du calendrier du projet ; communication sur le rôle des participants	<b>25 avril 2019</b>
Construction de l'argumentaire	2 <sup>nd</sup> e version de l'analyse des données	Avril à juin 2019
2 <sup>nd</sup> e réunion du groupe de travail	Validation de l'argumentaire et rédaction des conclusions	<b>20 juin 2019</b>
Construction de l'argumentaire	3 <sup>ème</sup> version de l'analyse des données	Juillet - août 2019
3 <sup>ème</sup> réunion du groupe de travail	Validation de l'argumentaire et rédaction des conclusions	<b>26 septembre 2019</b>
Relectures par le groupe de travail	Rédaction d'une synthèse	Octobre - Novembre 2019
4 <sup>ème</sup> réunion du groupe de travail	Validation de l'argumentaire et rédaction des conclusions	<b>9 janvier 2020</b>
Projet en « stand-by » compte tenu de la crise sanitaire		
Relecture nationale	Commentaires colligés	Décembre 2020
5 <sup>ème</sup> réunion du groupe de travail	Intégration des retours de la relecture nationale, finalisation des conclusions	<b>Janvier 2021</b>

Publication – Diffusion	Présentation du travail terminé lors des congrès respectifs des partenaires	1 <sup>er</sup> trimestre 2021
	Articles	

### 5.3 Stratégie de recherche et de sélection bibliographiques

Cette recherche devait permettre de sélectionner les données publiées en privilégiant les résultats comparatifs et de haut niveau de preuve. Ce type de données était en effet nécessaire à la définition du service attendu (SA) et à celle de l'amélioration du service attendu (ASA) de l'acte évalué.

**La recherche documentaire** a porté sur les points suivants :

- La consultation, en décembre 2018, de plusieurs sites « *Evidence Based Medicine* » (EBM) présentant des recommandations pour la pratique clinique ou des revues systématiques de la littérature publiées depuis moins de 3 ans (cf. Tableau 9) :
  - recommandations des principales agences d'évaluation, notamment Haute Autorité de Santé (HAS), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM), National Institute for Clinical Excellence (NICE), revue Cochrane, etc.,
  - recommandations des sociétés savantes, en particulier françaises, européennes et nord-américaines ;
  - recommandations des organisations professionnelles.
  
- L'interrogation, en décembre 2018, de la base de données Medline. Les équations de recherche explicitaient :
  - la population concernée
  - l'intervention
  - la période de recherche : depuis la dernière date de recherche bibliographique relative au rapport LOE 2 de 2015 (27/04/2015) et sur les 10 dernières années concernant la recherche sur les nouveaux biomarqueurs ou nomogrammes
  - le type d'études : seront recherchés dans un premier temps les études de haut niveau de preuve (SM, MA, études prospectives randomisées ou non) ; les revues générales, les éditoriaux, les lettres et les communications à des congrès ne seront pas recherchés.
  
- La stratégie de la recherche bibliographique, limitée aux publications de langues française et anglaise.
- Le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données Medline entre janvier 2019 et le 17 février 2021.

Les membres du groupe de travail ont complété le corpus documentaire par les études qui sont notamment non indexées sur Medline® à la date de la conduite de la recherche bibliographique.

**Les critères d'inclusion et d'exclusion** des études ont été définis *a priori* puis affinés à la lecture des abstracts.

Les recommandations, synthèses méthodiques sélectionnées devaient comporter :

- une description précise de la méthode utilisée pour leur élaboration ;
- une recherche documentaire systématique ;
- une analyse critique de la littérature ;
- une gradation des recommandations suivant les niveaux de preuve, explicitée et valide ;
- la description des liens d'intérêts des auteurs.

Les études originales sélectionnées devaient évaluer, pour chacune des questions cliniques, la population, l'intervention et l'intervention de comparaison tel que décrit dans le Tableau 5.

Les études étaient exclues sur la base des critères suivants :

- Études médico-économiques
- Études pharmacologiques
- Études des mécanismes moléculaires, in vivo chez l'animal ou in vitro
- Études évaluant la pratique
- Études n'évaluant pas le critère de jugement d'intérêt qui étaient, pour rappel :
  - le taux de changement dans la décision clinique
  - la diminution du nombre de biopsies « évitables »
  - la diminution ou augmentation du traitement
  - la reclassification du risque (upgrading ou downgrading)
  - la prédiction de métastases, de mortalité après traitement adjuvant, ...
- Études évaluant les biomarqueurs de susceptibilité (pas de suspicion de cancer sur la base du PSA ou TR)
- Études évaluant les biomarqueurs prédictifs de réponse à un traitement
- Études employant un comparateur alternatif (ex : échographie de contraste)

Le résultat de la recherche du 05/12/2018 (+veille jusqu'au 17/02/2021) et de la sélection est reporté au Tableau 7. Les « flow-chart » sont reportés en Annexe 6. Recherche bibliographique.

**TABLEAU 7 : RESULTAT DE LA STRATEGIE BIBLIOGRAPHIQUE**

Biomarqueurs	Études retrouvées par la première recherche / littérature grise / veille	Études retenues après lecture des abstracts
PHI	22 / 2 / 3	14
OPKO	39 / 0 / 1	2
MIPS	45 / 3 / 0	24
Oncotype DX	40 / 0 / 6	17
Prolaris	37 / 0 / 4	12
Decipher	102 / 1 / 11	24
SelectMDx	84 / 0 / 1	6



Densité de PSA	67 / 11 / 3	38
STHLM3	20 / 0 / 4	10
Nomogrammes (ERSPC, PCPT, RPCRC)	340 / 0 / 2	21

## 5.4 Données disponibles

### Recommandations françaises ou internationales existantes

Une recherche a été effectuée le 20/12/2018 au niveau des sites internet des organismes suivants :

- AUA<sup>34</sup> :
  - Early Detection of Prostate Cancer – 2013 : [http://www.auanet.org/guidelines/early-detection-of-prostate-cancer-\(2013-reviewed-and-validity-confirmed-2015\)](http://www.auanet.org/guidelines/early-detection-of-prostate-cancer-(2013-reviewed-and-validity-confirmed-2015))
  - Prostate MRI and MRI-Targeted Biopsy in Patients with Prior Negative Biopsy – 2016 : <http://www.auanet.org/guidelines/prostate-mri-and-mri-targeted-biopsy>
  - MRI of the Prostate, Standard Operating Procedure (SOP) : <http://www.auanet.org/guidelines/mri-of-the-prostate-sop>
  - Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline – 2017 [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-\(2017\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-(2017))
- ASCO<sup>35</sup> : Clinically Localized Prostate Cancer – 2017
  - <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/genitourinary-cancer#/32796>
- CCAFU 2018 (Rozet et al. 2018)
- EAU<sup>36</sup> : « Prostate cancer », 2014 et mise à jour 2018 (Mottet et al. 2017)
  - <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5>
  - Mise à jour de 2019 : <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=summary-of-changes>
- EGAPP<sup>37</sup> - 2013 : donnée relative à l'évaluation de la **valeur pronostique de PCA3**
- INCa<sup>38</sup> :
  - Cancers urologiques : démarche diagnostique, traitement et suivi (2012)
  - Guide ALD INCa/HAS « cancer de la prostate » (janvier 2012)
- KCE<sup>39</sup> : aucun
- NCCN : Prostate Cancer early detection– Version 2.2018 – 5 avril 2018
  - [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
- NICE<sup>40</sup> : Assessing suspected prostate cancer:
  - <https://pathways.nice.org.uk/pathways/prostate-cancer#path=view%3A/pathways/prostate-cancer/assessing-suspected-prostate-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-diagnosis>

<sup>34</sup> <http://www.auanet.org/guidelines?q=&ContentType=&filters=785>

<sup>35</sup> <http://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/genitourinary-cancer#/9336>

<sup>36</sup> <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

<sup>37</sup> <http://www.nature.com/gim/journal/v16/n4/pdf/gim2013141a.pdf>

<sup>38</sup> <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-uronephrologiques>

<sup>39</sup> <https://kce.fgov.be/https://kce.fgov.be/publication/report/national-practice-guideline-on-the-treatment-of-localised-prostate-cancer-%E2%80%93-part-#.V9l1HI9OJPb>

<sup>40</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175>

- Diagnosing prostate cancer: PROGENSA PCA3 assay and Prostate Health Index: <https://www.nice.org.uk/Guidance/DG17>

TABLEAU 8 : PRINCIPALES RECOMMANDATIONS RETROUVEES

ORGANISME	DONNEES - RECOMMANDATIONS
EAU2018	"In order to avoid unnecessary biopsies, offer further risk-assessment to asymptomatic men with a normal digital rectal examination (DRE) and a prostate-specific antigen (PSA) level between 2-10 ng/mL prior to performing a prostate biopsy. Use one of the following tools: risk-calculator; an additional serum or urine-based test (e.g. Prostate Health Index test (Rouvière et al. 2018), four kallikrein [4K]score, Prostate cancer gene 3 [PCA3], HOXC6/DLX1) or; imaging (niveau de preuve : 3, grade de la recommandation : fort)"
EAU2014	« PCA3 is an increasingly studied new biomarker that is detectable in urine sediments obtained after three strokes of prostatic massage during DRE. The costly ProgenSA urine test for PCA3 is now commercially available. The amount of the prostate-specific non-coding mRNA marker PCA3 normalized against PSA mRNA (urine sediment) gives a PCA3 score <sup>41</sup> ».  « The PCA3 score increases with PCa volume, but <b>there is conflicting data</b> about whether the PCA3 score independently predicts the Gleason score, and <b>its use as a monitoring tool in active surveillance has not been confirmed ...</b> ».
EGAPP2013	<u>ANALYTIC VALIDITY</u> : « Assay-related evidence was deemed <b>adequate</b> for the PROGENSA PCA3 assay approved by the US Food and Drug Administration, available from Gen-Probe. <b>Very few studies were available that investigated preanalytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy of other quantitative assays for PCA3.</b> »  <u>CLINICAL VALIDITY</u> : « ... there was <b>little evidence</b> to derive any conclusions about performance of PCA3 testing in men with cancer-positive biopsies <b>to determine if the disease is indolent or aggressive in order to develop an optimal treatment plan</b> ».  <u>CLINICAL UTILITY</u> : « <b>No studies were available</b> to provide direct evidence on the balance of benefits and harms related to PCA3 testing for diagnosis and <b>management</b> in the general male population. Evidence for other populations (e.g., high risk) was not evaluated in the review ».
NICE	"The PROGENSA PCA3 assay and the Prostate Health Index are not recommended for use in people having investigations for suspected prostate cancer, who have had a negative or inconclusive transrectal ultrasound prostate biopsy."  Novembre 2018 <sup>42</sup> "The update to the NICE guideline on prostate cancer is in development and includes a review of the evidence on whether multiparametric/functional MRI before TRUS biopsy increases diagnostic yield of initial biopsy in men with suspected prostate cancer. The outcome of this review could change the diagnostic pathway in which the tests, ProgenSA PCA3 assay and the Prostate Health Index, are used. Also, new evidence suggests that using Prostate Health Index in combination with MRI could improve predictive performance for overall cancer detection and for detection of significant cancers. This new evidence and a change in the costs of biopsy could have a material effect on the guidance recommendations. As the NICE guideline is in development, updating this diagnostics guidance within the guideline update would be timely and the most effective use of NICE resources."

<sup>41</sup> PCA3 score : (RNA PCA3/mRNA PSA) x 1000 ; Cut-off difficile à établir : 10, 20 ou 35

<sup>42</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/dg17/evidence/review-decision-november-2018-pdf-6600946573>

## Les principales recommandations européennes et américaines sur la place des biomarqueurs et de l'imagerie dans la prise en charge du cancer de la prostate

### EAU 2018<sup>43</sup>

"In order to avoid unnecessary biopsies, offer further risk-assessment to asymptomatic men with a normal digital rectal examination (DRE) and a prostate-specific antigen (PSA) level between 2-10 ng/mL prior to performing a prostate biopsy. Use one of the following tools: risk-calculator; an additional serum or urine-based test (e.g. Prostate Health Index test, four kallikrein [4K]score, Prostate cancer gene 3 [PCA3], HOXC6/DLX1) or; imaging (niveau de preuve : 3, grade de la recommandation : fort)"

### EAU 2019<sup>44</sup>

#### 5.2.2.6. Guidelines for risk-assessment of asymptomatic men

Recommendation	LE	Strength rating
To avoid unnecessary biopsies, offer further risk-assessment to asymptomatic men with a normal digital rectal examination (DRE) and a prostate-specific antigen (PSA) level between 2-10 ng/mL prior to performing a prostate biopsy. Use one of the following tools: <ul style="list-style-type: none"> <li>• risk-calculator;</li> <li>• imaging;</li> <li>• an additional serum or urine-based test.</li> </ul>	3	Strong

<sup>43</sup> <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5>

<sup>44</sup> <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=summary-of-changes>

## 5.2.4.4. Summary of evidence and guidelines for imaging

Summary of evidence	LE
Systematic biopsy is an acceptable approach if mpMRI is unavailable.	3

Recommendations for all patients	LE	Strength rating
Do not use mpMRI as an initial screening tool.	3	Strong
Adhere to PI-RADS guidelines for mpMRI acquisition and interpretation.	3	Strong

Recommendations in biopsy naïve patients	LE	Strength rating
Perform mpMRI before prostate biopsy.	1a	Weak
When mpMRI is positive (i.e. PI-RADS $\geq$ 3), combine targeted and systematic biopsy.	2a	Strong
When mpMRI is negative (i.e. PI-RADS $\leq$ 2), and clinical suspicion of prostate cancer is low, omit biopsy based on shared decision making with the patient.	2a	Weak

Recommendations in patients with prior negative biopsy	LE	Strength rating
Perform mpMRI before prostate biopsy.	1a	Strong
When mpMRI is positive (i.e. PI-RADS $\geq$ 3), perform targeted biopsy only.	2a	Weak
When mpMRI is negative (i.e. PI-RADS $\leq$ 2), and clinical suspicion of prostate cancer is high, perform systematic biopsy based on shared decision making with the patient.	2a	Strong

## 6.2.1.1.3.3. Guidelines for imaging in men on active surveillance

Recommendations in men on active surveillance	LE	Strength rating
Perform mpMRI before confirmatory prostate biopsy if not done before the first biopsy.	1a	Strong
Perform the combination of targeted biopsy (of any PI-RADS $\geq$ 3 lesion) and systematic biopsy at confirmatory biopsy.	2a	Weak

## 6.2.1.4. Guidelines for the treatment of low-risk disease

Recommendations	Strength rating
<b>Watchful waiting (WW)</b>	
Offer a WW policy to asymptomatic patients with a life expectancy < ten years (based on comorbidities).	Strong
<b>Active surveillance (AS)</b>	
Offer AS to patients suitable for curative treatment but with low-risk PCa.	Strong
Perform multiparametric magnetic resonance imaging before a confirmatory biopsy.	Strong
During confirmatory biopsy include systematic and targeted biopsies.	Strong
Base follow up on digital rectal examination, prostate-specific antigen and repeated biopsies.	Strong
Counsel patients about the possibility of needing further treatment in the future.	Strong

6.3.4.4. Guidelines for imaging in patients with biochemical recurrence

Prostate-specific antigen (PSA) recurrence after radical prostatectomy	LE	Strength rating
Perform prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) computed tomography (CT) if the PSA level is > 0.2 ng/mL and if the results will influence subsequent treatment decisions.	2b	Weak
In case PSMA PET/CT is not available, and the PSA level is ≥ 1 ng/mL, perform fluciclovine PET/CT or choline PET/CT imaging if the results will influence subsequent treatment decisions.		Weak
PSA recurrence after radiotherapy		
Perform prostate multiparametric magnetic resonance imaging to localise abnormal areas and guide biopsies in patients fit for local salvage therapy.	3	Strong
Perform PSMA PET/CT (if available) or fluciclovine PET/CT or choline PET/CT in patients fit for curative salvage treatment.	2b	Strong

NCCN<sup>45</sup> - avril 2019

INITIAL RISK STRATIFICATION AND STAGING WORKUP FOR CLINICALLY LOCALIZED DISEASE

Risk group	Clinical/pathologic features		Imaging <sup>h,i</sup>	Germline testing	Molecular and biomarker analysis of tumor <sup>r</sup>	Initial therapy	
Very low <sup>f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1c AND</li> <li>• Grade Group 1 AND</li> <li>• PSA &lt;10 ng/mL AND</li> <li>• Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core<sup>9</sup> AND</li> <li>• PSA density &lt;0.15 ng/mL/g</li> </ul>		Not indicated	Recommended if family history positive or intraductal histology <a href="#">See PROS-1</a>	Not indicated	<a href="#">See PROS-4</a>	
Low <sup>f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1-T2a AND</li> <li>• Grade Group 2 AND</li> <li>• PSA &lt;10 ng/mL</li> </ul>		Not indicated	Recommended if family history positive or intraductal histology <a href="#">See PROS-1</a>	Consider if life expectancy ≥10y <sup>m</sup>	<a href="#">See PROS-5</a>	
Intermediate <sup>f</sup>	Has no high- or very-high-risk features and has one or more intermediate risk factors (IRF): • T2b-T2c • Grade Group 2 or 3 • PSA 10–20 ng/mL	Favorable intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 IRF and</li> <li>• Grade Group 1 or 2 and</li> <li>• &lt;50% biopsy cores positive<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>g</sup>: not recommended for staging</li> <li>• Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts &gt;10% probability of pelvic lymph node involvement</li> <li>• <a href="#">If regional or distant metastases are found, see PROS-9</a></li> </ul>	Recommended if family history positive or intraductal histology <a href="#">See PROS-1</a>	Consider if life expectancy ≥10y <sup>m</sup>	<a href="#">See PROS-6</a>
		Unfavorable intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 or 3 IRFs and/or</li> <li>• Grade Group 3 and/or</li> <li>• ≥50% biopsy cores positive<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>g</sup>: recommended if T2 and PSA &gt;10 ng/mL</li> <li>• Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts &gt;10% probability of pelvic lymph node involvement</li> <li>• <a href="#">If regional or distant metastases are found, see PROS-9</a></li> </ul>	Recommended if family history positive or intraductal histology <a href="#">See PROS-1</a>	Not routinely recommended	<a href="#">See PROS-7</a>
High	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a OR</li> <li>• Grade Group 4 or Grade Group 5 OR</li> <li>• PSA &gt;20 ng/mL</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>g</sup>: recommended</li> <li>• Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts &gt;10% probability of pelvic lymph node involvement</li> <li>• <a href="#">If regional or distant metastases are found, see PROS-9</a></li> </ul>	Recommended <sup>c,k</sup>	Not routinely recommended	<a href="#">See PROS-8</a>	
Very high	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3b-T4 OR</li> <li>• Primary Gleason pattern 5 OR</li> <li>• &gt;4 cores with Grade Group 4 or 5</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>g</sup>: recommended</li> <li>• Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts &gt;10% probability of pelvic lymph node involvement</li> <li>• <a href="#">If regional or distant metastases are found, see PROS-9</a></li> </ul>	Recommended <sup>c,k</sup>	Not routinely recommended	<a href="#">See PROS-8</a>	

<sup>45</sup> <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=summary-of-changes>



INITIAL RISK STRATIFICATION AND STAGING WORKUP FOR CLINICALLY LOCALIZED DISEASE  
FOOTNOTES

- <sup>c</sup> Family history for known germline variants and genetic testing for germline variants should include *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, and *PMS2* (for Lynch syndrome) and homologous recombination genes *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, and *CHEK2*. Consider cancer predisposition NGS panel testing, which includes *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, and *PMS2*. Additional genes may be appropriate depending on clinical context. For example, *HOXB13* is a prostate cancer risk gene that does not have clear therapeutic implications in advanced disease, but testing may be valuable for family counseling.
- <sup>f</sup> For asymptomatic patients in very-low-, low-, and intermediate-risk groups with life expectancy  $\leq 5$  years, no further workup or treatment is indicated until the patient becomes symptomatic.
- <sup>g</sup> An ultrasound- or MRI- or DRE-targeted lesion that is biopsied more than once and demonstrates cancer (regardless of percentage core involvement or number of cores involved) counts as a single positive core.
- <sup>h</sup> See [Principles of Imaging \(PROS-B\)](#).
- <sup>i</sup> Bone imaging should be performed for any patient with symptoms consistent with bone metastases.
- <sup>j</sup> Plain films, CT, MRI, F-18 sodium fluoride PET/CT or PET/MRI, C-11 choline PET/CT or PET/MRI, or F-18 fluciclovine PET/CT or PET/MRI can be considered for equivocal results on initial bone scan. See [PROS-B](#).
- <sup>k</sup> The prevalence of inherited (germline) DNA repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer, unselected for family history (n = 692), was found to be 11.8% (*BRCA2* 5.3%, *ATM* 1.6%, *CHEK2* 1.9%, *BRCA1* 0.9%, *RAD51D* 0.4%, and *PALB2* 0.4%), and 6% in the localized high-risk population in the TCGA cohort (Cancer Genome Atlas Research Network). The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163:1011-25; Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443-453. Germline genetic testing is recommended for all men with high-risk, very-high-risk, regional, or metastatic prostate cancer. Genetic counseling resources and support is critical and pre-test counseling is preferred when feasible. Post-test genetic counseling is recommended if a mutation is identified.
- <sup>l</sup> Patients should be informed that somatic tumor sequencing has the potential to uncover germline findings. However, virtually no NGS tests are designed or validated for germline assessment. Therefore, overinterpretation of germline findings should be avoided. If a germline mutation is suspected, the patient should be recommended for genetic counseling and follow-up dedicated germline testing.
- <sup>m</sup> Men with low or favorable intermediate-risk disease may consider the use of the following tumor-based molecular assays: Decipher, Oncotype DX Prostate, Prolaris, and ProMark. Retrospective studies have shown that molecular assays performed on prostate biopsy or radical prostatectomy specimens provide prognostic information independent of NCCN or CAPRA risk groups. These include, but are not limited to, likelihood of death with conservative management, likelihood of biochemical progression after radical prostatectomy or external beam therapy, and likelihood of developing metastasis after radical prostatectomy or salvage radiotherapy. See [Discussion](#).

Table 1. Available Tissue-Based Tests for Prostate Cancer Risk Stratification/Prognosis

Test	Platform	Populations Studied	Outcome(s) Reported (Test independently predicts)	Selected References	Molecular Diagnostic Services Program (MoDX) Recommendations
Decipher	Whole-transcriptome 1.4M RNA expression (44,000 genes) oligonucleotide microarray optimized for FFPE tissue	Post radical prostatectomy (RP), adverse pathology/high-risk features	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastasis</li> <li>Prostate cancer-specific mortality</li> <li>Postoperative radiation sensitivity (PORTOS)</li> </ul>	140,143,144,243,671,731-743	Cover post-biopsy for NCCN very-low- and low-risk prostate cancer in patients with at least 10 years life expectancy who have not received treatment for prostate cancer and are candidates for active surveillance or definitive therapy  Cover post-RP for 1) pT2 with positive margins; 2) any pT3 disease; 3) rising PSA (above nadir)
		Post RP, biochemical recurrence	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastasis</li> <li>Prostate cancer-specific mortality</li> <li>PORTOS</li> </ul>		
		Post RP, adjuvant, or salvage radiation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastasis</li> <li>Prostate cancer-specific mortality</li> <li>PORTOS</li> </ul>		
		Biopsy, localized prostate cancer post RP or EBRT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastasis</li> <li>Prostate cancer-specific mortality</li> <li>Gleason grade <math>\geq 4</math> disease at RP</li> <li>Adverse pathologic features at RP</li> </ul>		
Ki-67	IHC	Biopsy, intermediate- to high-risk treated with EBRT Biopsy, conservatively managed (active surveillance)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastasis</li> <li>Prostate cancer-specific mortality</li> </ul>	744-747	Not recommended
Oncotype Prostate	Quantitative RT-PCR for 12 prostate cancer-related genes and 5 housekeeping controls	Biopsy, low- to intermediate-risk treated with RP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-organ-confined pT3 or Gleason grade 4 disease on RP</li> </ul>	138,748-751	Cover post-biopsy for NCCN very-low-, low-risk, and favorable intermediate-risk prostate cancer in patients with at least 10 years life expectancy who have not received treatment for prostate cancer and are candidates for active surveillance or definitive therapy
Prolaris	Quantitative RT-PCR for 31 cell cycle-related genes and 15 housekeeping controls	Transurethral resection of the prostate (TURP), conservatively managed (active surveillance)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prostate cancer-specific mortality</li> </ul>	135-138,752-754	Cover post-biopsy for NCCN very-low-, low-risk, and favorable intermediate-risk prostate cancer in patients with at least 10 years life expectancy who have not received treatment for prostate cancer and are candidates for active surveillance or definitive therapy
		Biopsy, conservatively managed (active surveillance)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prostate cancer-specific mortality</li> </ul>		
		Biopsy, localized prostate cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biochemical recurrence</li> <li>Metastasis</li> </ul>		
		Biopsy, intermediate-risk treated with EBRT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biochemical recurrence</li> </ul>		
		RP, node-negative localized prostate cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biochemical recurrence</li> </ul>		
ProMark	Multiplex immunofluorescent staining of 8 proteins	Biopsy, Gleason grade 3+3 or 3+4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-organ-confined pT3 or Gleason pattern 4 disease on RP</li> </ul>	755	Cover post-biopsy for NCCN very-low- and low-risk prostate cancer in patients with at least 10 years life expectancy who have not received treatment for prostate cancer and are candidates for active surveillance or definitive therapy.
PTEN	Fluorescence in situ hybridization or IHC	TURP, conservatively managed (active surveillance)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prostate cancer-specific mortality</li> </ul>	756-760	Not recommended
		Biopsy, Gleason grade 3+3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upgrading to Gleason pattern 4 on RP</li> </ul>		
		RP, high-risk localized disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biochemical recurrence</li> </ul>		

**INITIAL RISK STRATIFICATION AND STAGING WORKUP FOR CLINICALLY LOCALIZED DISEASE  
FOOTNOTES**

- <sup>c</sup> Family history for known germline variants and genetic testing for germline variants should include *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, and *PMS2* (for Lynch syndrome) and homologous recombination genes *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, and *CHEK2*. Consider cancer predisposition NGS panel testing, which includes *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, and *PMS2*. Additional genes may be appropriate depending on clinical context. For example, *HOXB13* is a prostate cancer risk gene that does not have clear therapeutic implications in advanced disease, but testing may be valuable for family counseling.
- <sup>f</sup> For asymptomatic patients in very-low-, low-, and intermediate-risk groups with life expectancy  $\leq 5$  years, no further workup or treatment is indicated until the patient becomes symptomatic.
- <sup>g</sup> An ultrasound- or MRI- or DRE-targeted lesion that is biopsied more than once and demonstrates cancer (regardless of percentage core involvement or number of cores involved) counts as a single positive core.
- <sup>h</sup> See [Principles of Imaging \(PROS-B\)](#).
- <sup>i</sup> Bone imaging should be performed for any patient with symptoms consistent with bone metastases.
- <sup>j</sup> Plain films, CT, MRI, F-18 sodium fluoride PET/CT or PET/MRI, C-11 choline PET/CT or PET/MRI, or F-18 fluciclovine PET/CT or PET/MRI can be considered for equivocal results on initial bone scan. See [PROS-B](#).
- <sup>k</sup> The prevalence of inherited (germline) DNA repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer, unselected for family history (n = 692), was found to be 11.8% (*BRCA2* 5.3%, *ATM* 1.6%, *CHEK2* 1.9%, *BRCA1* 0.9%, *RAD51D* 0.4%, and *PALB2* 0.4%), and 6% in the localized high-risk population in the TCGA cohort (Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163:1011-25; Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:443-453). Germline genetic testing is recommended for all men with high-risk, very-high-risk, regional, or metastatic prostate cancer. Genetic counseling resources and support is critical and pre-test counseling is preferred when feasible. Post-test genetic counseling is recommended if a mutation is identified.
- <sup>l</sup> Patients should be informed that somatic tumor sequencing has the potential to uncover germline findings. However, virtually no NGS tests are designed or validated for germline assessment. Therefore, overinterpretation of germline findings should be avoided. If a germline mutation is suspected, the patient should be recommended for genetic counseling and follow-up dedicated germline testing.
- <sup>m</sup> Men with low or favorable intermediate-risk disease may consider the use of the following tumor-based molecular assays: Decipher, Oncotype DX Prostate, Prolaris, and ProMark. Retrospective studies have shown that molecular assays performed on prostate biopsy or radical prostatectomy specimens provide prognostic information independent of NCCN or CAPRA risk groups. These include, but are not limited to, likelihood of death with conservative management, likelihood of biochemical progression after radical prostatectomy or external beam therapy, and likelihood of developing metastasis after radical prostatectomy or salvage radiotherapy. See [Discussion](#).

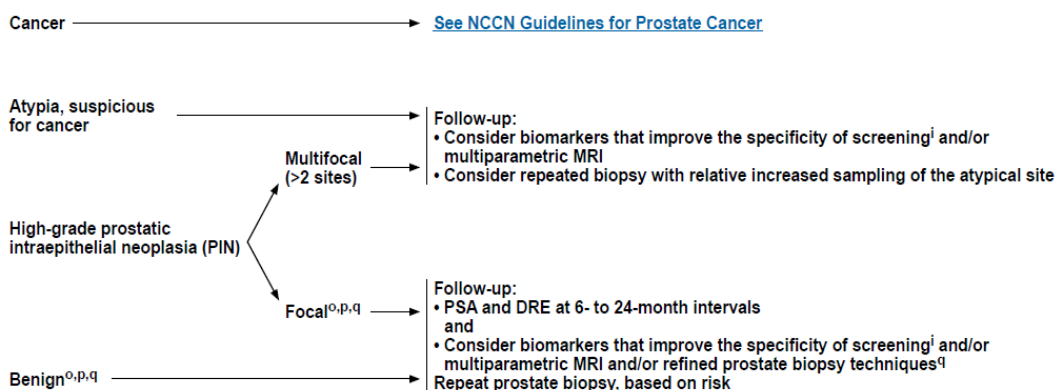
## NCCN - janvier 2019

### *Biomarqueurs recommandés*

“Biomarkers that improve the specificity of detection are not, as yet, recommended as first line screening tests. However, there may be some patients who meet PSA standards for consideration of prostate biopsy, but for whom the patient and/or the physician wish to further define the probability of high-grade cancer. A percent-free PSA <10%, **PHI > 35**, or **4Kscore** (which provides an estimate of the probability of high-grade prostate cancer) are potentially informative in patients who have never undergone biopsy or after a negative biopsy; a **PCA3** score > 35 is potentially informative after a negative biopsy. The predictive value of the serum biomarkers discussed above has not been correlated with that of MRI. Therefore, it is not known how such tests could be applied in optimal combination.”

“The panel recommends that consideration may be given to biomarkers that improve biopsy specificity such as %fPSA, **4Kscore**, and **PHI** before biopsy in men with serum PSA levels of > 3 ng/mL who desire more specificity. These tests, ConfirmMDx, and **PCA3** are also options in men being considered to repeat after an initially benign result. Multiparametric MRI may be of similar value in both situations.”

**MANAGEMENT OF BIOPSY RESULTS**



<sup>o</sup> It is well known that a negative prostate biopsy does not preclude a diagnosis of prostate cancer on subsequent biopsy. Those patients with negative prostate biopsies should be followed with DRE and PSA. Tests that improve specificity in the post-biopsy setting—including percent-free PSA, 4Kscore, PHI, PCA3, and ConfirmMDx—should be considered in patients thought to be higher risk despite a negative prostate biopsy (See PROSD-3).

<sup>p</sup> PSA testing may be discontinued at certain ages and PSA cutpoints. See Discussion.

<sup>q</sup> Emerging evidence suggests that use of multiparametric MRI and/or use of refined prostate biopsy techniques (image guidance using MRI/ultrasound fusion, transperineal, or saturation prostate biopsies) may be of value. These techniques may help identify regions of cancer missed on prior prostate biopsies and should be considered in selected cases after at least 1 negative prostate biopsy. Multiparametric MRI followed by lesion targeting may maximize the detection of higher-risk disease and limit the detection of lower risk disease.

<sup>1</sup> Biomarkers that improve the specificity of detection are not, as yet, mandated as first-line screening tests in conjunction with serum PSA. However, there may be some patients who meet PSA standards for consideration of prostate biopsy, but for whom the patient and/or the physician wish to further define the probability of high-grade cancer. A percent-free PSA <10%, PHI >35, EPI score greater than 15.6, or 4Kscore (which provides an estimate of the probability of high-grade prostate cancer) are potentially informative in patients who have never undergone biopsy or after a negative biopsy; a PCA3 score >35 is potentially informative after a negative biopsy. The predictive value of the serum biomarkers discussed above has not been correlated with that of MRI. Therefore, it is not known how such tests could be applied in optimal combination.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2019, 01/31/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PROSD-4

**PHI**

The panel consensus is that the test can be considered for patients prior to biopsy and for those with prior negative biopsy who are thought to be at higher risk for clinically significant prostate cancer. It is important for patients and their urologists to understand, however, that no optimal cut-off threshold has been established for the 4Kscore. If a 4Kscore test is performed, the patient and his urologist should discuss the results to decide whether to proceed with a biopsy.

**PCA3**

The FDA has approved the PCA3 assay to help decide, along with other factors, whether a repeat biopsy in men aged 50 years or older with one or more previous negative prostate biopsies is necessary. This assay is recommended for men with previous negative biopsy in order to avoid repeat biopsy by the Molecular Diagnostic Services Program (MoIDX) and is therefore covered by CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) in this setting.

**Densité de PSA**



While the panel recognizes that PSAD may explain an elevated PSA value considered after negative biopsies, it has not incorporated PSAD into the early detection guidelines as a baseline measure because PSAD alone may offer little added benefit over other tests and requires US. Still, the panel agrees that PSAD has been clinically under-utilized and may be considered in evaluating patients, especially those who have had prior US-determined measurements of prostate volume.

ASCO - décembre 2019<sup>46</sup>

MOLECULAR BIOMARKERS IN LOCALIZED PROSTATE CANCER: ASCO GUIDELINE		
Clinical Question	Recommendation	Evidence Rating
Are there molecular biomarkers to identify prostate cancer patients most likely to benefit from active surveillance?	Commercially available molecular biomarkers (i.e., Oncotype Dx Prostate, Prolaris, Decipher, ProMark) may be offered in situations where the assay result, when considered as a whole with routine clinical factors, is likely to impact management. Routine ordering of molecular biomarkers is not recommended.	Type: Evidence-based Evidence quality: Intermediate Strength of recommendation: Moderate
	Any additional molecular biomarkers evaluated do not have sufficient data to be clinically actionable or are not commercially available, thus should not be offered.	Type: Evidence-based Evidence quality: Insufficient Strength of recommendation: Moderate
Are there molecular biomarkers to diagnose clinically significant prostate cancer?	Commercially available molecular biomarkers (i.e., Oncotype Dx Prostate, Prolaris, Decipher, ProMark) may be offered in situations where the assay result, when considered as a whole with routine clinical factors, is likely to impact management. Routine ordering of molecular biomarkers is not recommended.	Type: Evidence-based Evidence quality: Intermediate Strength of recommendation: Moderate
	Any additional molecular biomarkers evaluated do not have sufficient data to be clinically actionable or are not commercially available, thus should not be offered.	Type: Evidence-based Evidence quality: Insufficient Strength of recommendation: Moderate

MOLECULAR BIOMARKERS IN LOCALIZED PROSTATE CANCER: ASCO GUIDELINE		
Clinical Question	Recommendation	Evidence Rating
Are there molecular biomarkers to guide the decision of post-prostatectomy adjuvant versus salvage radiation?	The Expert Panel recommends consideration of a commercially available molecular biomarker (e.g., Decipher Genomic Classifier) in situations where the assay result, when considered as a whole with routine clinical factors, is likely to impact management. In the absence of prospective clinical trial data, routine use of genomic biomarkers in the post-prostatectomy setting to determine adjuvant versus salvage radiation or to initiate systemic therapies should not be offered.	Type: Evidence-based Evidence quality: Intermediate Strength of recommendation: Moderate
	Any additional molecular biomarkers evaluated do not have sufficient data to be clinically actionable or are not commercially available, thus should not be offered.	Type: Evidence-based Evidence quality: Insufficient Strength of recommendation: Moderate
What are the comparative strengths and weakness of genomics versus MRI in identifying clinically significant prostate cancer?	In men with newly diagnosed prostate cancer eligible for active surveillance, both MRI and genomics intend to identify clinically significant cancers. The Expert Panel endorses their use only in situations where the result, when considered with routine clinical factors, is likely to impact management. This may include, for instance, in the initial management of men potentially eligible for active surveillance, where each of these approaches may provide clinically relevant and actionable information. These tests may provide information independent of routine clinical parameters and independent of one another.	Type: Informal consensus; Benefits/harms ratio unknown Evidence quality: Low Strength of recommendation: Weak

<sup>46</sup> <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/genitourinary-cancer#/142256>

**Méta-analyses, revues systématiques ou autres publications internationales**

Seules les revues systématiques, publiées depuis la dernière revue systématique (2015), évaluant la validité et l'utilité clinique des biomarqueurs sont retenues (cf. Tableau 9). Ne sont pas retenues les revues non systématiques (narratives).

**TABLEAU 9. SYNTHESSES IDENTIFIEES**

BIOMARQUEUR	REFERENCE
Tous	
(Olleik et al. 2018) (Chu et al. 2018)	
Biomarqueurs sanguins et urinaires	
Tous	aucun
PHI	aucun
4Kscore	aucun
MIPS	aucun
Select MDX	aucun
STHLM3	
Densité de PSA	
Signatures moléculaires	
Tous	(Cucchiara et al. 2018)
Oncotype DX	(Brand et al. 2016)
Prolaris	(Ontario 2017) (NICE 2018) (Sommariva et al. 2016)
Decipher	(Dalela et al. 2016) (Spratt et al. 2017)
Nomogrammes	
Tous	

**5.5 Construction de l'argumentaire**

Le rapport a été établi sur la base :

- d'une revue des « nouvelles données » scientifiques de la littérature permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- de l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Ce travail a complété une revue de littérature sur la place de l'IRM et des biopsies ciblées dans le diagnostic du cancer de la prostate.

Les grilles d'analyse des données analytiques et des données cliniques sont rapportées en Annexe 2 : Grille d'analyse des études.

Les niveaux de preuve des conclusions s'appuieront sur la grille de Simon<sup>47</sup> (cf. Annexe 3. Grille de Simon). Cette dernière correspond à la mise à jour de la grille de Hayes<sup>48</sup>. En effet, dans la nouvelle version de la grille, la définition des types d'études a été affinée. La particularité réside dans l'attribution d'un niveau de preuve LOE IB à des études rétrospectives s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce marqueur.

Sur la base de ces niveaux de preuve (validité clinique), l'implémentation de ces biomarqueurs dans la pratique clinique se fera après évaluation de leur utilité clinique (valeur ajoutée par rapport à d'autres marqueurs existants avec une validité clinique acceptable) et de leur acceptabilité par les patients.

## 5.6 Organisation de l'expertise

Le travail sera réalisé de façon multidisciplinaire dans le cadre du groupe LOE « Biologie de la Prostate ». Ce groupe comprend des représentants :

- du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CC-AFU)
  - Association Française d'Urologie (AFU)
  - Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-génitales (GETUG)
  - Société Française de Pathologie (SFP)
  - Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO)
  - Société Française de Radiologie (SFR)
- de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC),
- du groupe de biologie de la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN)
- des représentants de patients (ANAMACaP).

### Groupe de pilotage

La coordination scientifique du projet sera assurée par un représentant de chacune des sociétés savantes suivantes :

- AFU : Xavier Rébillard (Montpellier)
- SFBC : Pierre-Jean Lamy (Montpellier)
- SFR-SIGU : Olivier Rouvière (Lyon)
- SFP : Gaëlle Fromont-Hankard (Tours)

Les chargés de projet sont :

- Jérôme Denis, biologiste, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- Jean-Philippe Dimier, urologue, CHU Montpellier
- Mathieu Roumigié, urologue, CHU Toulouse

<sup>47</sup> R. Simon, S Paik, D. Hayes. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. JNCI, vol.101 (21), 2009.

<sup>48</sup> Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche HJr, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. J Natl Cancer Inst 1996;88(20):1456-66.

La gestion du projet, l'analyse méthodologique des études et la rédaction des versions intermédiaires de l'argumentaire ont été assurées par Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste, chef de projet à l'AFU.

### Groupe de travail

En plus des sociétés savantes promotrices du projet (AFU, SFBC, SFP, SFR-SIGU), d'autres sociétés savantes impliquées dans la prise en charge du cancer de la prostate ont été sollicitées : le Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-génitales (GETUG), la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et le Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique (GFCO) (cf. Tableau 10).

Les membres du groupe de travail ont été recrutés sur propositions de chaque société savante sollicitée. Ont été pris en compte la connaissance de la pratique urologique (urologie, biologie clinique, anatomo-pathologie, chirurgie, radiothérapie, ...), la capacité à juger de la pertinence analytique et/ou clinique des études publiées, l'équilibre des modes d'exercice (libéral, public, universitaire ou non) et la répartition géographique.

Des représentants de patients (Ligue et ANAMACAP) et des représentants d'agences publiques (INCa, HAS, UNCAM) ont été associés.

**TABLEAU 10 : GROUPE DE TRAVAIL**

AFU	SFBC	GFCO	SFR-SIGU	SFP	GETUG	SFRO	Représentant patients
François Rozet (Paris - administrateur AFU, CCAFU prostate)	Pierre-Jean Lamy (Montpellier)	Jacqueline Lehmann-Che (Paris)	Olivier Rouvière (Lyon)	Gaëlle Fromont-Hankard (Tours)	Guilhem Roubaud (Bordeaux)	Christophe Hennequin (Paris, CCAFU)	Guy Volk (ANAMACaP)
Bernard Malavaud (Toulouse)	Jérôme Denis (Paris)						
Xavier Rébillard (Montpellier - bureau AFU, CPP-AFU)							
Mathieu Roumiguié (Toulouse, CCAFU)							
Jean Philippe Dimier (Montpellier)							

### Dispositif de prévention des conflits d'intérêt

Le comité d'Éthique de l'AFU a été chargé de collecter et analyser les Déclarations Publiques d'Intérêt (DPI) et repérer les éventuels liens d'intérêts. Le comité d'éthique est en charge de la relation avec les patients et les partenaires industriels ainsi que de

la gestion des éventuels liens d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts sont saisies en ligne sur le site de la FSM (fédération des spécialités médicales) ou récupérées par le comité d'éthique pour analyse selon la grille de dépistage des liens d'intérêts de l'INCa ou celle de la HAS.

Collecte systématique des DPI : respect de la loi du 29 décembre 2011, dite de transparence, sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et du décret du 21 mai 2013 approuvant la charte de l'expertise sanitaire. Les DPI sont collectées préalablement à la participation aux divers groupes de travail et analysées par le Comité d'Éthique. Les éventuels liens d'intérêts ont été recherchés. En cas de liens d'intérêts majeurs pouvant représenter un conflit déontologique, les experts auraient été recusés. Le groupe de pilotage et les coordonnateurs scientifiques du projet sont restés vigilants, au cours de la mise en œuvre du projet, et ce aussi bien sur les interventions écrites que sur les interventions orales.

Il a été admis par le Comité d'Éthique de l'AFU que les liens d'intérêt mineurs ne représentaient pas un motif automatique d'exclusion de la liste des experts. Une transparence totale a été imposée. Les remises à jour ont été demandée chaque année ou en cas de modification significative des liens d'intérêt.

### Rôle des membres du groupe de pilotage et du groupe de travail dans le projet

Acteurs	Missions
Coordonnateurs - groupe de pilotage	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mettre en place la convention de partenariat entre les sociétés savantes promotrices</li> <li>Proposer des membres pour le groupe de travail</li> <li>Définir le projet (cadrage)</li> <li>Coordonner le projet et assurer son bon déroulement</li> <li>Assurer la cohérence scientifique du projet</li> <li>Animer le groupe de travail et assurer sa cohésion</li> <li>Organiser et gérer les réunions de travail</li> <li>Réaliser la recherche bibliographique</li> <li>Effectuer la sélection bibliographique</li> <li>Effectuer l'analyse critique et l'extraction des données</li> <li>Rédiger les différents documents de travail</li> <li>Valider la version finale du document avant publication</li> <li>Gérer et contrôler les épreuves avant publication</li> <li>Animer la diffusion nationale</li> <li>Participer en tant qu'expert au groupe de travail (voir ci-dessous)</li> </ul>
Groupe de travail	<ul style="list-style-type: none"> <li>Participer aux réunions prévues (engagement préalable)</li> <li>Émettre un avis critique sur la sélection bibliographique (sur proposition du groupe de pilotage)</li> <li>Compléter la bibliographie le cas échéant</li> </ul>

Chargés de  
projet

Emettre un avis critique sur la synthèse de la littérature (sur proposition du groupe de pilotage)  
Proposer des conclusions adaptées aux données analysées  
Participer à la construction du plan de communication  
Coordonner les enquêtes  
Participer à la sélection des études  
Rédiger la première version des argumentaires  
Participer à la rédaction et publication des articles  
Diffuser par leurs présentations lors de congrès  
Contribuer à la coordination d'éventuels projets de recherche ou études d'impact issus des recommandations

Groupe de  
lecture

### Financement des acteurs

Chaque société savante a assumé les coûts de déplacement et d'hébergement éventuel de ses membres participant aux divers groupes de travail. Néanmoins l'AFU en a pris quelques-uns en charge pour certaines sociétés savantes qui ne remplissaient pas ce rôle.

L'AFU a mis à disposition des experts pour les réunions ses salles de travail de la Maison de l'Urologie, 11 rue Viète, Paris 17<sup>ème</sup>.

## 5.7 Relecture nationale

L'étape de la relecture nationale permet :

- de recueillir les avis d'experts potentiellement divergents pour s'assurer de la qualité du document ;
- d'anticiper des éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Dans ce cadre de la relecture nationale, le travail devra impliquer des collaborations internes et externes à l'AFU. Ces professionnels sont identifiés avec l'appui des **sociétés savantes** impliquées dans le projet et des **25 réseaux régionaux de cancérologie** (RRC) via les représentants de la Commission C3R de l'ACORESCA.

Pour ce faire, les présidents de chacune des sociétés savantes collaboratrices (SFR/SIGU, SFP, SFBC, SFRO, GETUG, GFCO) ou associations partenaires (La Ligue, ANAMACaP) sont contactés pour propositions de représentants-relecteurs (environ 5 à 10 personnes / structure).

L'INCa, l'ANSM et la HAS, voire d'autres agences nationales de santé concernées, peuvent si elles le souhaitent suggérer le nom de relecteurs potentiels.

Le document présentant les recommandations est soumis pour avis à un groupe de professionnels représentatif des spécialités médicales impliquées dans la prise en

charge de cette étape diagnostique du cancer de la prostate, des modes d'exercice (public, libéral, ESPIC) et des répartitions géographiques.

Les retours sont analysés puis discutés par le groupe de travail dans le cadre d'une réunion dédiée. La traçabilité des retours et des décisions sera assurée.

Le document final sera relu par le conseil scientifique de l'AFU, le bureau de l'AFU et le président de l'AFU avant publication.

## 5.8 Synthèse de l'avis des professionnels et des patients et usagers

### Parties prenantes consultées

Le sous-comité prostate du CCAFU a procédé à des consultations externes de « parties prenantes » (professionnels, patients, industriels,...), d'experts et d'institutions ; ces consultations se conformant aux exigences réglementaires et déontologiques s'appliquant à la HAS.

Le comité de pilotage s'est réuni en septembre 2018 pour :

- délimiter les objectifs et questions auxquels pourraient répondre cette évaluation
- recueillir les besoins et attentes des professionnels et des usagers sur le thème. Les profils des patients concernés ont été définis
- établir la trame de la note de cadrage (enjeux, questions cliniques, constitution de l'expertise, modalités de mise en œuvre, ....).

Le groupe de travail s'est réuni en janvier 2019 afin de valider les objectifs et questions préalablement établis par le groupe de pilotage. Cette réunion a permis de définir la méthodologie choisie pour cette évaluation. Les différents sous-groupes de travail et les rôles des participants ont été précisés.

### Préoccupations des professionnels, des patients et usagers

La réunion de cadrage a permis de recueillir les besoins et attentes des professionnels et des usagers sur le thème (Ligue et ANAMACaP). Les profils des hommes et patients concernés ont été définis. L'information du patient est un des points essentiels de la prise en charge.

## 5.9 Productions prévues - Outils d'implémentation et mesures d'impact envisagés

### Productions prévues

- **Note de cadrage** : elle a été diffusée aux représentants de certaines tutelles et agences de santé qui ont été ainsi sollicitées pour, si elles le souhaitent, participer au travail proposé
- **Argumentaire** scientifique



- **Synthèse** (4 pages ou 1 page par biomarqueur)
- **Articles** dans des revues à comité de lecture
- Note médico-économique

### Communication et diffusion

Ces conclusions seront :

- présentées lors du
  - **congrès** français d'urologie en novembre 2021 et différentes autres réunions organisées préalablement ou labellisées AFU, aux urologues, ...
  - congrès de la SFBC, aux biologistes,
  - Carrefour Pathologie, aux anatomopathologistes.
- publiées dans des revues de langue française
  - Progrès en Urologie,
  - le Bulletin du cancer,
  - les Annales de biologie clinique,
  - les Annales de pathologie,
- publiées dans une revue internationale : European Urology, etc...
- accessibles au format électronique sur le site Urofrance et les sites Internet des sociétés savantes partenaires, permettant non seulement un accès aux urologues, mais aussi aux autres spécialités médicales dont la médecine générale ainsi qu'au grand public. Un lien permettant l'accès le site de l'AFU pourra être ajouté au niveau des sites Internet de chacune des sociétés savantes et partenaires impliqués dans le projet.
- diffusées sur modèle électronique à tous les membres des groupes de travail pour ce projet, à ceux des associations partenaires impliquées.

### Outils d'implémentation

- Les recommandations seront présentées lors de réunions régionales et lors des EPU par les spécialistes en onco-urologie. Un jeu de diapositives sera mis à disposition pour pouvoir aborder tous les thèmes de la prise en charge.
- Rédaction et diffusion d'avis d'experts destinés à la HAS et autres agences de santé concernées;

### Indicateurs et critères de suivi de l'adhésion à la RBP – Étude d'impact

- La conduite d'**enquêtes de pratiques** via le logiciel Survey Monkey® auprès des urologues, biologistes, radiologues, pathologistes et des médecins généralistes, principaux intervenants médicaux à cette étape de dépistage – diagnostic du cancer de la prostate ;
- La **contribution aux registres de la spécialité** qui proposent un retour d'information structuré, collectif pour l'AFU et à titre individuel pour les équipes d'urologues. Ces registres sont issus d'une collaboration entre l'AFU et la FSM (fédération des spécialités médicales). Un registre « biopsie de la prostate et traitements induits » est ouvert (coordination Dr Roumiguié et Beauval (Toulouse), Dr Poinas (Montpellier)) permettant de regrouper les données cliniques et pathologiques



concernant la totalité des biopsies de la prostate pratiquées par une centaine de centres experts d'urologie.

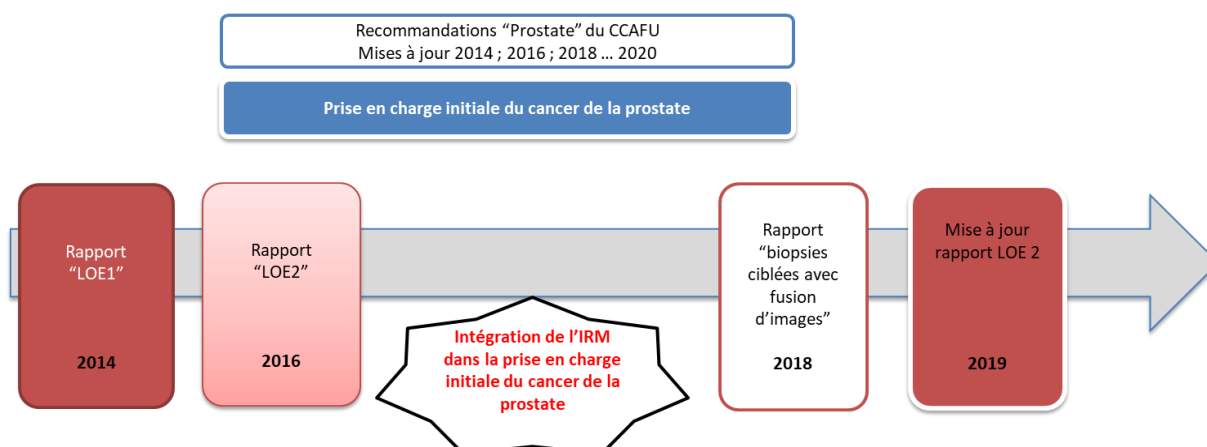
Le projet d'évaluation des pratiques proposé par l'AFU et le SNCUF aux urologues et radiologues dans le cadre des démarches en vue d'obtenir (1) la valorisation des biomarqueurs du cancer de la prostate et (2) la valorisation de l'acte de biopsie de la prostate réalisé avec ciblage par fusion d'images IRM-mp / échographie. La participation à cette étude impose de transmettre au registre AFU-FSM un ensemble de données minimales concernant l'ensemble de toutes leurs biopsies de prostate réalisées.

## 6 Argumentaire

**Cette expertise de 2019 - 2020 fait suite à 3 autres expertises complémentaires qui ont été justifiées par les nouvelles données de la littérature et par les avancées technologiques notamment la place de l'imagerie dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate (cf. Figure 1) :**

- *LOE1 2014 « Les niveaux de preuve des biomarqueurs utilisés pour la détection précoce des cancers de la prostate »*
- *LOE2 2016 « Biomarqueurs pronostiques sériques, urinaires et tissulaires dans la prise en charge du cancer de la prostate »*
- *Recommandations de 2019 « Place de l'IRM et des biopsies ciblées dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate »*

**FIGURE 1 : LES DIFFERENTES EXPERTISES ELABOREES SUR LA PLACE DES BIOMARQUEURS ET DE L'IMAGERIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE**



**Les conclusions de ces 3 expertises sont rappelées ci-après.**

## 6.1 Rappel des conclusions du rapport LOE1 2014 « Les niveaux de preuve des biomarqueurs utilisés pour la détection précoce des cancers de la prostate » (Lamy et al. 2016)

Le groupe français de biologie de la prostate, a réalisé en 2014 une revue de la littérature sur le PSA et les autres biomarqueurs utilisés pour la détection précoce du cancer de la prostate.

Le groupe de travail a attribué un niveau de preuve (« Level Of Evidence », LOE) IA pour le PSA dans l'indication de détection précoce du cancer de la prostate. Toutefois, il ne recommande pas son utilisation dans le dépistage de masse. Les biomarqueurs émergents (PCA3, kallikréines, PHI et gènes de fusion) ont été évalués dans des études cas-témoins et des cohortes prospectives. Le niveau de preuve attribué à ces biomarqueurs émergents est III-C. Le test PCA3 et le PHI (prostate health index) sont les marqueurs dont le niveau de validation est actuellement le plus élevé. Ils ont obtenu l'agrément FDA dans l'indication de seconde biopsie pour des patients présentant des valeurs modérément élevées de PSA, mais dont la première biopsie n'a pas révélé de cellules cancéreuses. Ces nouveaux marqueurs sont souvent utilisés associés au PSA. Dans les études de cohorte ou les études cas-témoins chez des hommes n'ayant pas eu de biopsies, ces marqueurs présentent des capacités de détection du cancer de la prostate supérieures à celles du PSA isolé (AUC-ROC aux alentours de 0,7). Cependant, ces études sont difficilement extrapolables pour un dépistage de masse ; le taux de cancer retrouvé dans ces études est supérieur à celui que l'on retrouve dans la population générale. La plupart des études n'incluent que des patients avec une valeur de PSA dans la zone « grise » comprise entre 3-4 et 10 ng/mL, ce qui est un autre biais. Actuellement, on peut simplement dire que ces biomarqueurs pourraient être une aide à la sélection de patients pouvant bénéficier d'une seconde biopsie (patients ayant une probabilité élevée d'avoir une biopsie positive). Mais l'utilité clinique (rapport bénéfice/risque), même dans cette indication, est encore à démontrer par des études prospectives dédiées.

Le manque de spécificité du PSA dans les valeurs basses et l'utilisation actuelle non encadrée génèrent un sur-diagnostic. La prise en charge des patients à risque de cancer ne peut se limiter à un dosage isolé de PSA, pour lequel toute élévation doit être contrôlée à distance. La fréquence de répétition du PSA dépend de sa valeur initiale. Une élévation confirmée de PSA doit être intégrée aux autres données clinico-biologiques pour proposer une biopsie, définir un pronostic et adapter la prise en charge du patient qui peut aller de l'abstention-surveillance au traitement curatif en passant par la surveillance active quand un cancer à faible risque est détecté. Le groupe de travail a conclu qu'il était donc urgent de pouvoir bénéficier de biomarqueurs prédictifs d'agressivité, particulièrement pour les patients dont les taux de PSA sont compris entre 4 et 10 ng/mL, permettant de différencier les cancers à évolution lente des cancers à potentiel métastatique élevé. Le pronostic mieux défini permettra d'éviter le sur-diagnostic tout en diminuant la mortalité due aux cancers agressifs.

## 6.2 Rappel des conclusions du rapport LOE2 2016 « Biomarqueurs pronostiques sériques, urinaires et tissulaires dans la prise en charge du cancer de la prostate » (Lamy et al. 2017)

Une expertise de l'ICFuro<sup>49</sup> (AFU, SFBC, SFP, SFR-SIGU, ...) a évalué en 2016 deux tests sanguins (PHI et 4Kscore), un test urinaire (MiPS) et trois signatures moléculaires (Oncotype DX GPS, Prolaris et Decipher) (Lamy et al. 2017) pour leur valeur de détection de cancer agressif de la prostate. Les études qui ont été retenues et analysées dans le cadre de cette première expertise sont consultables en Annexe 5. Références bibliographiques des études qui ont été évaluées dans le cadre du premier rapport de 2016 (Lamy et al. 2017).

**L'index PHI** présente une bonne validité analytique et clinique. Il pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie, à une surveillance active ou à une prostatectomie totale (niveau de preuve élevé<sup>50</sup>). Il présente une valeur ajoutée par rapport aux paramètres conventionnels (PSA, cliniques) (**niveau de preuve élevé**) ; son intérêt pronostique dans la pratique clinique est à considérer au regard de sa valeur discriminante (OR entre 3 et 5).

**Le 4KScore** présente une bonne validité analytique et clinique. Il pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie (niveau de preuve élevé). Il permettrait aussi la prédiction de l'agressivité tumorale estimée selon les critères d'Epstein sur pièce de prostatectomie totale, en particulier lorsque le risque préopératoire est faible (**niveau de preuve intermédiaire**). Son pouvoir discriminant semble similaire à celui de l'index PHI et reste supérieur à celui du PSA total. Toutefois, son intérêt dans la pratique clinique reste limité en raison de l'absence de données suggérant l'indépendance du 4Kscore par rapport aux variables clinico-pathologiques conventionnelles. Enfin, chez les patients potentiellement candidats à une prostatectomie totale, en termes de valeur pronostique de métastases tardives, le 4Kscore aurait une valeur ajoutée par rapport au PSA total (**niveau de preuve faible**).

**Le score PCA3** présente une validité pré-analytique et analytique prouvée. Le test PCA3 n'a pas démontré de validité clinique pour la détection des cancers agressifs de la prostate. Sa valeur ajoutée par rapport aux paramètres cliniques et son utilité clinique restent à confirmer.

**Le score MiPS (PCA3 + T2 score)** présente une bonne validité analytique. Ce score pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie (niveau de preuve faible). Il présente une valeur discriminante élevée et une valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles (**niveau de preuve faible**). Toutefois, l'impact clinique du score MiPS reste limité puisque le caractère « indépendant » par rapport aux autres variables conventionnelles n'a pas été évalué. Chez les patients potentiellement candidats à une prostatectomie totale, le score MiPS

<sup>49</sup> Intergroupe Coopérateur Francopne de Recherche en onco-urologie labellisé par l'institut national du cancer en 2015-2017.

<sup>50</sup> niveau de preuve élevé : LOE IA, LOE IB ; niveau de preuve intermédiaire : LOE IIB, LOE IIC ; niveau de preuve faible : LOE IIIC, LOE IV-VD.

est associé à la prédiction de cancer agressif selon les critères cliniques d'Epstein sans que le caractère « indépendant » de cette valeur de prédiction ne soit démontré.

**Oncotype DX (GPS)** présente une validité analytique qui a été évaluée dans une étude dédiée. Elle pourrait cependant être complétée par des données sur l'impact des méthodes de fixation des tissus et sur l'efficacité de PCR. Sa validité clinique s'appuie sur deux études. Ce test permettrait la reclassification des patients à risque clinique faible ou intermédiaire potentiellement candidats à une surveillance active. Cette valeur discriminante est indépendante des variables cliniques conventionnelles (**niveau de preuve intermédiaire**) et pourrait conférer une valeur ajoutée à ces mêmes variables (**niveau de preuve faible**). Des résultats préliminaires rapportent une valeur pronostique de la progression biologique après prostatectomie totale (**niveau de preuve faible**).

**Prolaris** présente une validité analytique qui nécessite d'être complétée par la démonstration du non impact sur le test de la prise en compte d'un nombre variable de gènes choisis en fonction de la qualité de leur amplification, et ce en fonction des échantillons. Les données relatives à la validité clinique sont limitées. Le test, évalué sur pièce de prostatectomie totale, permet de prédire la progression biologique à 10 ans après prostatectomie, chez les patients à risque clinique faible (**niveau de preuve intermédiaire**). Le test présente une valeur pronostique de la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans après traitement conservateur. Parmi un groupe de patients classés en risque intermédiaire selon les critères cliniques, il permettrait ainsi d'identifier un sous-groupe de patients à faible risque prédit par le score chez lesquels une indication d'une radiothérapie avec ou sans hormonothérapie est discutée (**niveau de preuve intermédiaire**).

**Decipher** présente une validité analytique qui reste à confirmer. Les données relatives à la validité clinique sont limitées. Il présente une valeur pronostique indépendante en termes de survenue de métastases après prostatectomie totale ou après progression biologique ou après radiothérapie adjuvante (**niveau de preuve faible**). Le test permettrait de prédire la progression biologique et la mortalité spécifique du cancer de la prostate (**niveau de preuve faible**). L'impact clinique est toutefois limité par la faible amplitude de cette discrimination et par l'absence de données ayant démontré sa valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles et par rapport aux nomogrammes cliniques existants.

Dans cette expertise, le groupe de travail avait conclu que l'usage optimal de ces biomarqueurs dans la trajectoire évolutive du cancer de la prostate peut être déterminé comme suit, en fonction de leur réponse aux questions cliniques posées (cf. Tableau 11 et Figure 2). A noter que cette expertise n'a pas évalué la valeur de ces biomarqueurs en complément ou en association avec l'IRM-mp.

Au total, toutes les études analysées comparent les biomarqueurs par rapport aux critères clinico-pathologiques conventionnels ou aux nomogrammes cliniques (CAPRA, Steyerberg, Eggener). Aucune de ces études n'intègre l'imagerie par résonance magnétique comme une référence dans l'évaluation de la valeur discriminante ou de la valeur ajoutée de ces biomarqueurs. Compte-tenu de l'apport de l'IRM, le groupe de

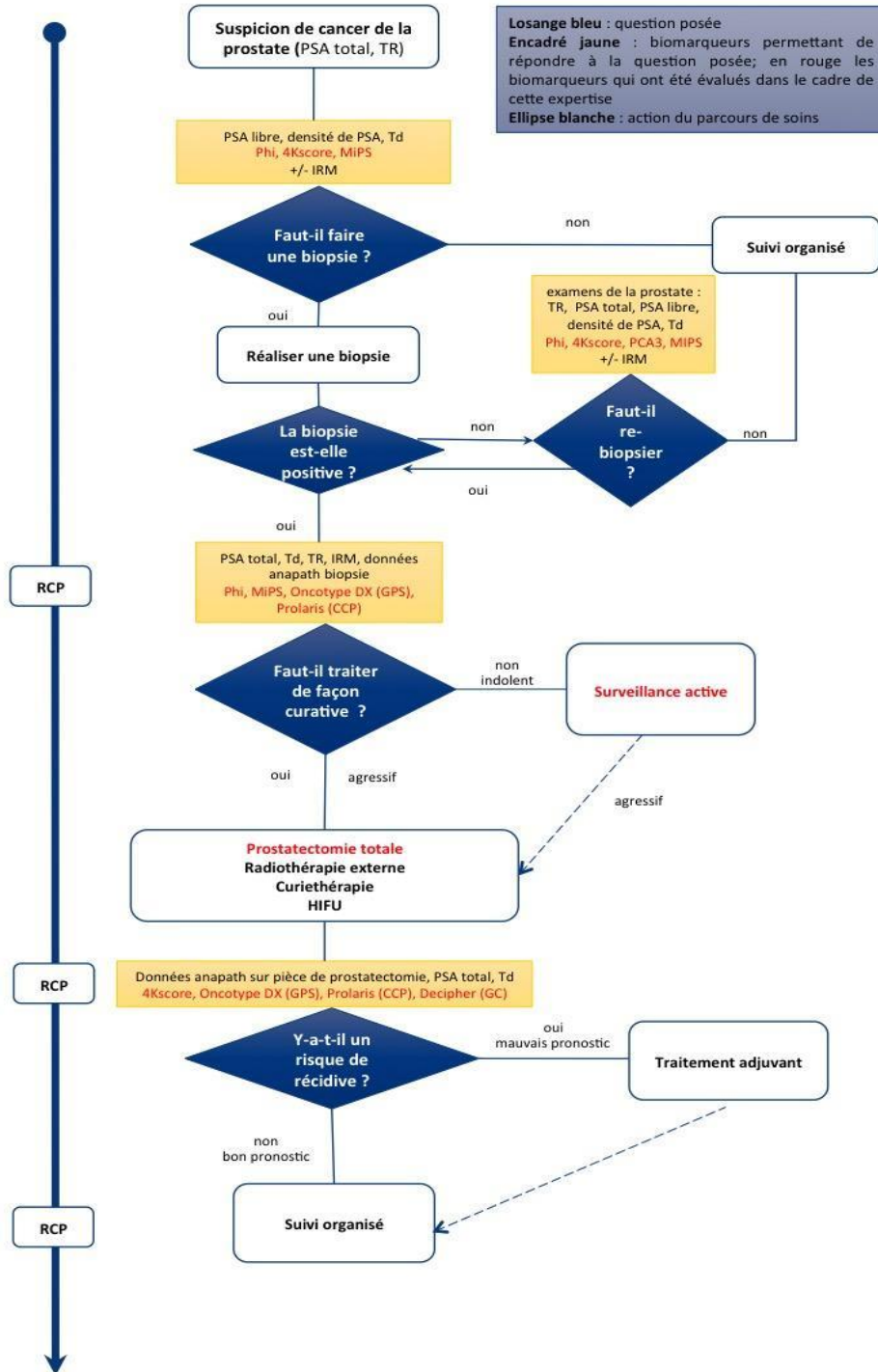
travail considère que la place de ces biomarqueurs devra être désormais considérée en association avec cette technique d'imagerie. Le groupe de travail souligne l'importance de la mise en œuvre d'un contrôle qualité au niveau des différentes étapes des tests. Ce contrôle est parfois insuffisant pour les tests moléculaires ; ce qui pourrait limiter leur applicabilité en pratique clinique.

**TABLEAU 11 : PLACE DES BIOMARQUEURS DANS LA DECISION DE PRISE EN CHARGE DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE (LAMY ET AL. 2017)**

Marqueurs	Aide à l'indication d'une 1 <sup>ère</sup> biopsie	Aide à l'indication d'une biopsie répétée	Aide au choix thérapeutique : surveillance ou traitement à visée curative	Aide à l'évaluation pronostique post-traitement (post PT ou post RT)
Toucher rectal anormal	Oui	Oui	Oui	Non applicable
Données anatomopathologiques	Non applicable	ASAP	Gleason ; longueur tumorale/longueur biopsie ; nombre de biopsies positives	Oui Stade pathologique Gleason
PSA total	Oui	Oui	Oui	Oui
PSA total + libre	Non	Oui	Non	Non
Densité de PSA	Oui	Oui	Non	Non
Vélocité PSA	Non	Non	Oui	Non
Temps de doublement du PSA (Td)	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Biomarqueurs évalués dans la revue de la littérature LOE 2 de 2016</b>				
<i>En rouge : les évaluations issues des conclusions de cette revue de littérature</i>				
Valeur ajoutée des biomarqueurs évalués dans le cadre de cette revue de la littérature	Diminuer le nombre de biopsies « inutiles »	Diminuer le nombre de biopsies « inutiles »	Re-classifier les tumeurs à faible risque et à risque intermédiaire	Indication d'un traitement adjuvant
PHI	Oui	Oui	Oui	Non
4Kscore	Oui	Oui	Non	Oui
PCA3	Non	Oui	Non	Non
PCA3 + T2erg	Oui	Oui	Oui	Non
Oncotype DX (GPS, Genomic Prostate Score)	Non applicable	Non	Oui	Oui
Prolaris (CCP, Cell Cycle Progression)	Non applicable	Non	Oui	Oui
Decipher (GC, Genomic Classifier)	Non applicable	Non	Non	Oui

**FIGURE 2 : PLACE DES BIOMARQUEURS DANS LA DECISION DE PRISE EN CHARGE DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE**

**Ce schéma permettait de positionner la place potentielle de chacun des biomarqueurs ; il ne correspond pas à des recommandations d'usage ni d'actualité intégrant les nomogrammes, l'IRM et la place des biopsies ciblées.**



### 6.3 Rappel des conclusions et recommandations de 2019 sur la place de l'IRM et des biopsies ciblées dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate

L'AFU et ses partenaires (SFR-SIGU, SFP et SFBC) associés à des associations de patients (ANAMACaP) ont élaboré des recommandations de bonne pratique fondées sur une revue systématique de la littérature sur les conditions de réalisation et l'indication de l'IRM-mp, avant une biopsie diagnostique de la prostate et celles des biopsies ciblées par fusion d'images. Ces deux thèmes sont déclinés chacun en questions cliniques Q1 à Q5 (cf. Figure 3).

#### Synthèse Q1 :

##### **L'IRM-mp de la prostate a-t-elle sa place avant la première série de biopsies ?**

###### *Conclusion des données de la littérature*

###### Validité clinique

L'IRM présente une bonne sensibilité avec un faible taux de faux négatifs pour la recherche d'un cancer de la prostate cliniquement significatif (niveau de preuve 1). L'IRM peut apporter des éléments de prédiction sur l'agressivité tumorale attendue sur par l'analyse ACP des biopsies de la prostate.

###### Utilité clinique

Avant une première série de biopsies de la prostate, l'IRM-mp (niveau de preuve 1) :

- améliore la détection des cancers de la prostate cliniquement significatifs ;
- permet de réduire la fréquence de répétition des biopsies de la prostate ;
- améliore la stadification des cancers de la prostate.

###### *Discussion – avis d'experts*

L'échange d'information (demande d'examen, compte-rendu,...) entre les différents professionnels (urologue, biologiste, radiologue, pathologiste,...) devra préciser les informations minimales nécessaires permettant de comprendre l'indication et d'interpréter le résultat. Les conditions techniques de réalisation de chacun des examens devront être respectées et reportées :

- **clinique** : données du TR, antécédents familiaux, traitements antérieurs ou concomitants (type et date), biopsies préalables et leur résultat
- **biologique** : PSA et autres biomarqueurs évalués, ainsi que leur valeur
- **IRM** : champ magnétique (1,5 ou 3 T) et séquences réalisées, acquisition d'une séquence pondérée T2, une imagerie de diffusion à haute valeur de b (>1400 s/mm<sup>2</sup>) et d'une acquisition dynamique avec injection de produit de contraste.
- **biopsie** : type de biopsie (voie d'abord ; systématisée ou ciblée ; fusion d'images ou non, fusion mentale ou informatique), identification et localisation précise de chaque carotte).
- **anatomopathologie** : nombre de carottes étudiées (ciblées vs systématisées), groupe ISUP par biopsie, engainement péri-nerveux, franchissement capsulaire, longueur maximale tumorale par carotte de biopsie, situation de la zone cancéreuse sur chaque carotte biopsique positive.

###### *Recommandation du groupe de travail*



Une IRM-mp est recommandée avant biopsie diagnostique en cas de suspicion d'un cancer de la prostate, chez les patients pouvant relever d'un traitement curatif (niveau de preuve 1, grade A).

L'IRM de la prostate doit être multiparamétrique ; elle doit être réalisée selon un cahier des charges bien défini (Weinreb et al. 2016) répondant aux indicateurs de qualité de réalisation et d'interprétation de l'IRM-mp (niveau de preuve 1, grade A).

Si les critères préconisés dans le cahier des charges ne sont pas remplis, il peut être discuté de proposer une relecture de l'IRM (accord d'experts).

A ce jour, il n'existe pas de consensus sur la définition de cancer cliniquement significatif (accord d'experts).

Une réflexion doit être menée sur une éventuelle restriction de la prescription de l'IRM-mp qui doit se fonder sur l'analyse d'un certain nombre d'éléments cliniques et paracliniques et non sur une seule élévation de la valeur du PSA ; la prescription d'une IRMmp de la prostate doit donc faire l'objet d'une consultation spécialisée (accord d'experts). L'ordonnance pour cet examen devra comporter les éléments fondant la suspicion d'un cancer de la prostate (valeur et cinétique du PSA, résultat du TR, antécédents familiaux de cancer de prostate ou antécédents infectieux, ...).

Le compte-rendu de l'IRM devra comporter le rappel de renseignements cliniques indiqués par le prescripteur, la description de la technique mise en œuvre et un schéma topographique des lésions révélées (accord d'experts).

## Synthèse Q2 :

### **En cas d'IRM jugée « non suspecte » avant une première série de biopsies, (PI-RADS<3), peut-on se dispenser de proposer des biopsies systématisées ?**

#### *Conclusion des données de la littérature*

En cas de suspicion d'un cancer de la prostate (PSA ou TR) et IRM-mp jugée « non suspecte » (PI-RADS < 3), environ 10% des cancers cliniquement significatifs seraient manqués par l'IRM-mp, tel que confirmé sur biopsies systématisées ou sur biopsies par cartographie transpérinéale (TTPM) (niveau de preuve 1).

#### *Discussion – avis d'experts*

Le groupe de travail souligne l'hétérogénéité des études qui ont considéré :

- 1- plusieurs types de population (biopsie initiale, biopsie précédente négative ou population mixte incluant aussi les patients avec un cancer confirmé en surveillance) ;
- 2- différents comparateurs (biopsies systématisées, cartographie transpérinéale/TTPM, ...) ;
- 3- différentes définitions du cancer de la prostate cliniquement significatif ;
- 4- différentes modalités de biopsies diagnostiques (écho-guidée, 10-12 prélèvements, fusion mentale ou fusion avec recalage informatique, cartographie périnéale)
- 5- différentes caractéristiques techniques de l'IRM

La VPN de l'IRM-mp est variable ; elle dépend de la prévalence du cancer.

*Recommandation du groupe de travail*

En cas d'IRMmp jugée « non suspecte » avant une première série de biopsies, (PI-RADS<3), l'indication d'une biopsie de la prostate est maintenue (niveau de preuve 1, grade A).

**Synthèse Q3 :**

**Quelle est la place des biopsies ciblées (fusion mentale ou fusion d'images par recalage informatique ou sous IRM-mp) vs les biopsies systématisées dans la détection des cancers de la prostate ?**

*Conclusion des données de la littérature*

En cas d'IRMmp suspecte avant une première série de biopsies, les biopsies ciblées avec fusion d'images, associées ou non aux biopsies systématisées, présentent de meilleures performances diagnostiques que les biopsies systématisées seules, notamment en termes de détection de cancers cliniquement significatifs (niveau de preuve 1).

L'IRMmp améliore la détection des lésions antérieures, localisations non couvertes par les biopsies systématisées, permettant ainsi de cibler cette zone dès la première série en cas d'anomalie signalée à l'IRMmp et donc d'éviter de devoir envisager une 2<sup>ème</sup> série de biopsie (niveau de preuve 4).

De manière générale, les biopsies ciblées ont une meilleure efficacité clinique ; l'efficacité clinique étant définie par le nombre médian de carottes biopsiques nécessaires pour diagnostiquer un cancer cliniquement significatif (niveau de preuve 1).

En cas de biopsies précédentes négatives, la valeur ajoutée des biopsies ciblées est plus importante que pour une première série de biopsies (niveau de preuve 1).

*Recommandation* : cf. synthèse ci-après Q3+Q4

**Synthèse Q4 :**

**En cas d'IRM douteuse ou suspecte, peut-on se limiter à des biopsies ciblées dans les seules zones IRM positives (PI-RADS  $\geq$  3) ; ou doit-on continuer à réaliser des biopsies systématisées à 12 prélèvements en plus des biopsies ciblées ?**

*Conclusion des données de la littérature*

Indépendamment du score PI-RADS, l'adjonction de biopsies systématisées aux biopsies ciblées entraîne une augmentation de la détection des cancers de la prostate (niveau de preuve 1).

Chez les patients adressés pour une première série de biopsie, la valeur ajoutée des biopsies systématisées en termes de détection des cancers du groupe ISUP  $\geq 2$  n'est pas négligeable ; elle est presque équivalente à celle des biopsies ciblées (niveau de preuve 1).

En cas de biopsie(s) précédente(s) négative(s), la valeur ajoutée des biopsies systématisées est plus faible que pour une première série de biopsies (niveau de preuve 1).

Par comparaison aux biopsies ciblées, les biopsies systématisées permettent de rattraper moins de cancers non révélés par la première série de biopsies (niveau de preuve 1).

*Recommandation* : cf. synthèse ci-après Q3+Q4

### Synthèse Q3 et Q4 :

**Quelle est la place des biopsies ciblées (fusion mentale ou fusion d'images par recalage informatique ou sous IRM-mp) vs les biopsies systématisées dans la détection des cancers de la prostate ?**

**En cas d'IRM douteuse ou suspecte, peut-on se limiter à des biopsies ciblées dans les seules zones IRM positives (PI-RADS  $\geq 3$ ) ; ou doit-on continuer à réaliser des biopsies systématisées à 12 prélèvements en plus des biopsies ciblées ?**

#### *Discussion – avis d'experts*

La valeur ajoutée des biopsies ciblées à celle des biopsies systématisées dépend de la définition du cancer cliniquement significatif employée dans les différentes études.

Les biopsies systématisées ont un rôle pour compléter la détection de cancers qui auraient été manqués par les seules biopsies ciblées ou par l'IRM. A noter que l'apport des biopsies systématisées se fait au prix d'une augmentation de la détection de cancers cliniquement non significatifs.

Le nombre optimal de biopsies ciblées à réaliser par cible n'est pas connu, mais la littérature semble suggérer qu'une augmentation du nombre de biopsies ciblées améliore les performances (Kasivisvanathan et al. 2018a) (Rouviere et al. 2018). D'autres facteurs comme la taille de la lésion cible et l'utilisation d'une plateforme – ou non - d'un logiciel de fusion d'images sont probablement à prendre à compte.

#### *Recommandation du groupe de travail*

En cas d'IRM douteuse ou suspecte (PI-RADS  $\geq 3$ ), la réalisation des biopsies ciblées est recommandée (grade A).

En cas d'IRM douteuse ou suspecte (PI-RADS  $\geq 3$ ) :

- pour une première série de biopsies, il est recommandé d'associer les biopsies systématisées aux biopsies ciblées (grade A).
- pour des biopsies répétées, il peut être proposé de ne réaliser que des biopsies ciblées (grade B).

Il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander un nombre minimal de prélèvements ciblés (accord d'experts).

### Synthèse Q5 :

#### **La fusion d'images échographie-IRM avec recalage informatique est-elle plus performante que la fusion mentale ?**

##### *Conclusion des données de la littérature*

Certaines études, dont des méta-analyses, suggèrent une supériorité de la fusion d'images avec recalage informatique par rapport à la fusion mentale, notamment en termes de détection de cancers significatifs (niveau de preuve 2).

Cependant, d'autres études réalisant une comparaison directe entre les techniques, n'ont pas montré de différence significative entre les techniques de fusion d'images (niveau de preuve 2).

Cette différence entre les biopsies avec recalage informatique et les biopsies avec fusion mentale est d'autant plus importante que l'opérateur est inexpérimenté ou lorsque la « zone de transition » est considérée (niveau de preuve 2).

##### *Discussion – avis d'experts*

L'absence de différence significative entre les 2 types de fusion d'images rapportées dans certaines études peut être expliquée par la sensibilité relativement élevée des biopsies systématisées dans ces études qui peut être parfois expliquée par la réalisation de ces biopsies en connaissance des résultats de l'IRM, et non en aveugle. De plus, la précision des biopsies avec fusion mentale varie en fonction des études ; elle dépend notamment de la taille des lésions et de l'expérience de l'opérateur. A noter que la plupart de ces études ont été conduites dans des centres experts.

La fusion d'images avec recalage informatique apporte par ailleurs la possibilité d'un contrôle qualité sur la position réelle des biopsies pratiquées par rapport à la cible, la possibilité de consulter les données acquises lors des biopsies précédentes et la réalisation d'une cartographie des prélèvements positifs et négatifs, qu'il existe une cible IRM ou non.

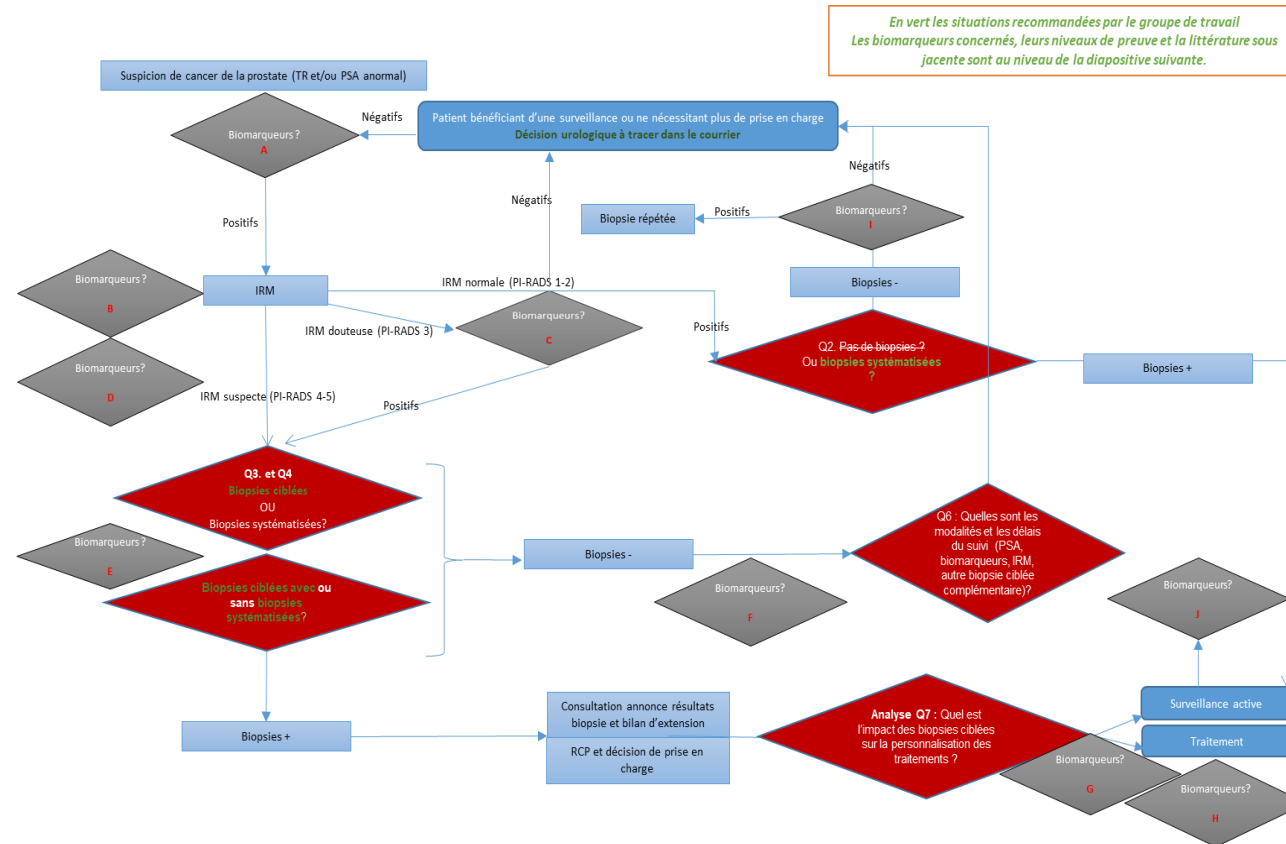
##### *Recommandation du groupe de travail*

En cas d'IRM douteuse ou suspecte (PI-RADS  $\geq$  3), il est proposé de réaliser des biopsies ciblées avec recalage informatique pour améliorer la standardisation des biopsies, le contrôle qualité et diminuer le nombre de biopsies itératives (grade B).

En cas d'IRM non suspecte (PI-RADS  $<$  3), il est évoqué de réaliser les biopsies en utilisant l'appareillage de fusion d'images pour disposer d'une cartographie des biopsies, positives ou négatives.

**FIGURE 3 : LES QUESTIONS CLINIQUES POSEES ET LES RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LA « PLACE DES BIOPSIES CIBLEES PAR FUSION D'IMAGES DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE »**

Il s'agit d'un schéma issu du premier travail sur "la place des biopsies par fusion d'images". Cet arbre décisionnel a été mis à jour après le travail sur les biomarqueurs, objet de cette expertise (cf. Figure 8).



## **6.4 Mise à jour de l'analyse des 3 biomarqueurs diagnostiques et pronostiques précédemment évalués dans le rapport de 2017 : PHI, PCA3/MiPS, 4Kscore**

*Dans l'analyse ci-après de l'ensemble des biomarqueurs, le principal point critique est le comparateur pris comme référence et les modalités techniques de réalisation de la biopsie puisque les études s'appuyant sur les biopsies systématisées sans guidage par l'IRM sous estiment le taux de cancers significatifs manqués.*

*La plupart des études sont rétrospectives, s'appuient sur une valeur seuil non valide, emploient un critère de jugement intermédiaire (ex : prédiction de pathologie défavorable) ou évaluent uniquement la population d'origine caucasienne.*

*Des études prospectives sont nécessaires pour valider l'utilisation des biomarqueurs dans la pratique clinique mais aussi pour documenter leur impact en termes d'amélioration de critères de jugement pertinents cliniquement tels que la réduction de la morbidité spécifique de la maladie et/ou du traitement.*

*Pour qu'un biomarqueur soit utilisé en pratique clinique, il faut qu'il soit validé sur le plan pré-analytique (ex : optimisation de la sélection de la tumeur) et analytique (ex : reproductibilité de la technique, qualité du prélèvement, hétérogénéité tumorale). A titre d'exemple, pour la signature moléculaire Prolaris, une contamination de l'ARN analysé par de l'ADN peut altérer le résultat et impacterait par là-même la décision clinique. En effet, dans une étude monocentrique, parmi 2134 cas analysés, une contamination a été détectée dans 49 cas (2,3%) (Wojno et al. 2018). Lorsque 5/49 cas ont été ré-analysés, la moyenne absolue du score CCP a été modifiée de 0,48 [0,1 – 1,0] unités, ce qui est significativement suffisant pour altérer par exemple la prédiction de la mortalité à 10 ans et la décision clinique qui en découle.*

*Un consensus d'experts, réuni à San Francisco en 2018, a émis les préconisations suivantes permettant la validation d'un biomarqueur (Cooperberg et al. 2019) ; ces préconisations complètent celles de Simon (Simon et al. 2009).*

**Table 1 – San Francisco Consensus statements**

1. To be clinically useful, a putative biomarker must be shown to improve on an existing, validated, multivariable model reflecting all available clinical information—not simply on a single variable or nonlinear risk grouping.
2. Biomarker study endpoints should be tailored to the disease state of interest, and should capture clinically meaningful changes that ultimately impact a patient's quantity and/or quality of life.
3. Current postdiagnosis biomarkers were developed and validated mostly in men who underwent prostatectomy or other active treatments, complicating efforts to extrapolate these results to untreated, contemporary men.
4. Randomized controlled trials specifically designed to answer the key clinical questions are a critical and necessary companion to ongoing observational studies that use prospectively collected and carefully annotated biospecimens. More randomized trials of markers and imaging tests should be prioritized and funded, and must recruit diverse populations of men.
5. Clinicians ordering biomarker studies for men with prostate cancer must be prepared to discuss the results in the context of the individual's medical situation with patients from a wide range of health literacy and numeracy levels.

- **Études évaluant plusieurs biomarqueurs**

#### Études retenues pour analyse

**SM/MA** : (Russo et al. 2017) (Olleik et al. 2018) (Cucchiara et al. 2018)

#### Analyse des données de la littérature

Trois synthèses méthodiques récentes, évaluant plusieurs biomarqueurs, ont été identifiées (Nicholson et al. 2015) (Olleik et al. 2018) (Cucchiara et al. 2018).

Les auteurs concluent que les biomarqueurs PHI et 4Kscore ainsi que l'IRM avant biopsie initiale ou avant biopsie répétée et le PCA3 avant biopsie répétée permettent d'améliorer la prédiction de détection de cancer sur biopsie voire de cancer agressif sur biopsie répétée (Cucchiara et al. 2018).et donc la diminution du nombre des "biopsies évitables" (Olleik et al. 2018) (Cucchiara et al. 2018).

*Commentaire du groupe LOE : Dans la première synthèse méthodique, la recherche bibliographique est exhaustive entre 2001 et février 2017 mais les mots clés paraissent restreints (pas d'accès à l'algorithme complet). La sélection des études est effectuée par 2 évaluateurs et la qualité des études est reportée mais l'extraction des données n'est pas détaillée dans des tableaux dédiés (Cucchiara et al. 2018; Olleik et al. 2018).*

*Dans la deuxième synthèse méthodique, la recherche bibliographique s'appuie sur des mots clés élargis mais la sélection des études n'a pas été réalisée par 2 évaluateurs.*



*Nous notons l'absence d'évaluation de la qualité des études ; l'extraction des données n'est pas retrouvée dans des tableaux dédiés (Cucchiara et al. 2018).*

Toutefois, une 3<sup>ème</sup> synthèse méthodique rapporte que la valeur ajoutée des tests PCA3 et PHI par rapport aux paramètres cliniques n'était pas claire (Nicholson et al. 2015). L'adjonction de ces tests aux résultats de l'IRM-mp ne semble pas améliorer la discrimination (détection ou non de cancer cliniquement non significatif). Dans cette revue systématique, la valeur diagnostique des biomarqueurs urinaires et plasmatiques PCA3 et PHI a été évaluée en complément des paramètres classiques (interrogatoire clinique, valeur du PSA, TR) et des résultats de l'IRM-mp. Ont été identifiées 6 études évaluant la validité analytique et 31 études évaluant la validité clinique ; aucune étude relative à l'utilité clinique n'a pu être retenue. D'après l'analyse, aucun seuil n'a pu être établi.

*A noter que les cohortes dans les différentes études ne sont pas indépendantes. Or, la multiplicité des analyses à partir de mêmes cohortes de patients, pour différentes questions cliniques, induit des limites méthodologiques à l'interprétation des données. De plus, les analyses ont considéré différentes valeurs de seuil. Le test de référence (biopsie) n'est pas optimal puisque la sensibilité et la spécificité des biopsies n'atteignent pas les 100% (Nicholson et al. 2015).*

Enfin, une seule méta-analyse a été identifiée ; elle rapporte que les 2 biomarqueurs PHI et 4Kscore présentent de bonnes performances diagnostiques pour la détection de cancer de la prostate et de ses formes agressives (score de Gleason  $\geq 7$ ), avec un léger avantage de l'index PHI par rapport au 4Kscore (Russo et al. 2017).

En termes de détection de cancer sur biopsie (PHI vs 4Kscore) :

- sensibilité : 0,89 ; 95%IC [0,88-0,90] vs 0,74 ; 95%IC [0,72-0,76]
- spécificité : 0,34 ; 95%IC [0,32-0,35] vs 0,60 ; 95%IC [0,59-0,61]
- AUC-ROC : 0,76 $\pm$ 0,06 vs 0,72 $\pm$ 0,02 (valeur ajoutée par rapport au modèle de base : âge et PSA)
- VPN : 0,15 à 0,63 vs 0,28 à 0,64
- VPP : 0,76 à 0,98 vs 0,59 à 0,92

En termes de détection de cancer agressif (score de Gleason  $\geq 7$ ) sur biopsie (PHI vs 4Kscore) :

- sensibilité : 0,93 ; 95%IC [0,90-0,95] vs 0,87 ; 95%IC [0,85-0,89]
- spécificité : 0,26 ; 95%IC [0,25-0,28] vs 0,61 ; 95%IC [0,60-0,62]
- AUC-ROC : 0,82 $\pm$ 0,06 vs 0,81 $\pm$ 0,02 (valeur ajoutée par rapport au modèle de base : âge et PSA)
- VPN : 0,05 à 0,31 vs 0,08 à 0,43
- VPP : 0,88 à 0,99 vs 0,95 à 0,99

**Commentaires du groupe LOE :** *Il s'agit d'une méta-analyse sur données publiées de 16 762 patients inclus dans 33 études (23 études sur PHI ; 10 études sur 4Kscore). La recherche bibliographique s'étend jusqu'en juillet 2016 (notre recherche dans LOE2 s'étant arrêtée, avant cette mise à jour, au 6 juillet 2015). La sélection des études a été effectuée par 2 évaluateurs, puis un 3<sup>ème</sup> en cas de discordance ; l'extraction des données est reportée dans des tableaux dédiés. La qualité des études a été analysée*

*selon la grille QUADAS-2<sup>51</sup>. Nous notons une hétérogénéité parmi les études : certaines considèrent les valeurs de sensibilité les plus élevées, d'autres s'appuient sur la précision fondée sur la meilleure combinaison entre sensibilité et spécificité, ce qui engendre une variabilité dans les seuils employés (PHI entre 20,89 et 38,7 ; 4Kscore entre 12% et 20%) (Russo et al. 2017).*

---

<sup>51</sup> Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155:529-536.

## Q1. PHI

Dans cette analyse, ont été exclues les études évaluant uniquement :

- la « détection de tout cancer » (Fossati et al. 2015) (Lazzeri et al. 2016) (Al Saidi et al. 2017)
- la « prédiction de progression après traitement, la survenue de métastases ... » (Chiu et al. 2016) (Dolejsova et al. 2018) (Friedersdorff et al. 2017)

### Études retenues pour analyse

(Druskin et al. 2018) (Park et al. 2018) (Sanchis-Bonet et al. 2018) (Furuya et al. 2017) (Tosoian et al. 2017c) (Vukovic et al. 2017) (Morote et al. 2016) (Yu et al. 2016) (Wei et al. 2015)

Autres études retrouvées dans la littérature grise : (Gnanapragasam et al. 2016) (Tosoian et al. 2017b)

Études retenues par la mise à jour de février 2021 : (Novak et al. 2020) (Lopes Vendrami et al. 2019) (Kim et al. 2020)

### Analyse des données de la littérature

#### *Avant 1<sup>ère</sup> biopsie (dans un contexte n'intégrant pas l'IRM)*

En analyse multivariée, l'index PHI était significativement pronostique du score de Gleason (HR=1,008 ; p=0,023) ; il en était de même pour le PSA total (HR=1,02 ; p=0,012), le score PCA3 (HR=0,715 ; p=0,016) et le stade clinique avancé, mais les intervalles de confiance étaient à la limite de la significativité (Wei et al. 2015). L'index Phi n'était pas significativement corrélé au pourcentage de biopsies positives.

*Commentaire du groupe LOE : En l'absence de suivi des patients, nous ne pouvons pas lever le doute entre les vrais et faux négatifs. L'étude est difficilement exploitable compte tenu du HR du PCA3 qui était inférieur à 1 (Wei et al. 2015) (LOE A) mais limite, donc inexploitable.*

Chez les patients candidats à une biopsie initiale, l'index PHI a été évalué chez des populations de différentes origines ethniques.

Chez la population coréenne, les performances diagnostiques de l'index PHI dans la prédiction de CaP ont été comparées aux critères habituels (âge, prostate volume, tPSA, %fPSA) (Park et al. 2018). Le taux de détection de CaP était de 51% (n=125 patients) dont 85 étaient de score de Gleason  $\geq 7$ . L'index PHI était un facteur indépendant permettant de prédire le SG  $\geq 7$  (AUC 0,97 vs 0,83 pour le PSA vs 0,63 pour le %fPSA ; p NP). L'ajout de l'index PHI dans un modèle incluant le %fPSA, tPSA et l'âge entraîne une augmentation de la précision de prédiction de la maladie significative de 0,857 à 0,977 (p<0,001) (Park et al. 2018).

*Commentaire du groupe LOE : Dans cette étude, nous notons que la prévalence des cancers significatifs était relativement élevée (34,7%) pour une population de patients sans antécédent de biopsie. De la même façon, les performances diagnostiques du tPSA sont tout à fait surprenantes et inhabituelles témoignant probablement d'une*

*cohorte de patients à risque élevé de cancer marqué par le PSA. De fait, la particularité de la cohorte doit faire considérer les résultats avec prudence (Park et al. 2018) (LOE A) mais avec des limites -> LOE B.*

Chez la population serbe, les performances de l'index PHI dans la prédiction d'un CaP significatif (SG  $\geq 7$ ) ont été évaluées en cas de PSA compris entre 2 et 10 ng/mL (Vukovic et al. 2017). Le taux de détection des cancers était de 50,4% (65 /129 patients). Malgré l'absence d'information sur la population de patients atteints d'un CaP score de Gleason  $\geq 7$ , les auteurs ont cherché au sein des 65 patients ayant un cancer les facteurs associés à la découverte d'une maladie significative, SG  $\geq 7$ . Les résultats montraient que seul le %p2PSA était associé à ce diagnostic (HR=1,88 ; 95%IC [1,086-3,256] ; p=0,024 vs pour PHI HR=1,021 ; 95%IC [1,00-1,042] ; p=0,052 vs pour PSA HR=1,058 ; 95%IC [0,820-1,367] ; p=0,663

*Commentaire du groupe LOE: Les résultats de cette étude sont à considérer avec précautions car l'analyse statistique des facteurs associés à la maladie agressive a été réalisée au sein du groupe de patients ayant un cancer (n=65) et non pas sur la population totale de l'étude groupant les patients ayant des biopsies négatives et un cancer de score de Gleason =6 ; ce qui ne permet pas de répondre à la question posée. Ainsi, d'après les résultats de cette étude, le %p2PSA permettrait d'identifier les patients avec des scores de Gleason  $\geq 7$  au sein d'un groupe de patients ayant un cancer diagnostiqué (Vukovic et al. 2017) (LOE B).*

#### *Avant biopsie répétée (dans un contexte n'intégrant pas l'IRM)*

Dans une étude rétrospective portant sur 168 patients ayant eu une première biopsie de la prostate négative, l'AUC était la plus élevée pour l'index PHI (0,792 vs densité PSA 0,719 vs %fPSA 0,689 vs tPSA 0,590) ; la différence statistiquement significative a été retrouvée uniquement entre l'index Phi et le tPSA (p=0,035) (Morote et al. 2016). Les taux de détection des cancers de la prostate et des cancers significatifs (SG $\geq 7$ /cT3) étaient de 37,2% (n=68) et de 24,6% (n=45), respectivement. L'âge (OR=1,080 ; 95%IC [1,003-1,162] ; p=0,041), le toucher rectal (OR=3,952 ; 95%IC [1,613-9,7] ; p=0,003) et l'index PHI (OR=1,057 ; 95%IC [1,028-1,088] ; p=0,001) étaient des facteurs prédictifs du diagnostic de CaP significatif. Les seuils de 17,8 et 27,9 permettaient d'obtenir, respectivement, 95% et 100% de spécificité pour le diagnostic des CaP significatifs (Morote et al. 2016) (LOE D).

#### *Population hétérogène (biopsie initiale ou répétée, dans un contexte n'intégrant pas l'IRM)*

Une étude prospective récente a évalué les performances de l'index PHI et celles de la densité de l'index PHI dans le diagnostic de CaP significatifs (ISUP $\geq 2$ , 2 biopsies positives d'ISUP=1 ; tout cancer envahissant plus de 50% d'une biopsie) (Druskin et al. 2018). Parmi les 241 patients inclus (34% avec biopsie précédente négative), 91 patients (37,8%) présentaient un CaP significatif (CaPs). Les facteurs prédictifs de diagnostic de CaPs étaient l'âge, les antécédents de biopsies, le PSA et la densité PSA, le PSA libre, l'index PHI, la densité de PHI. La précision diagnostique du modèle « âge, antécédents de biopsies » (AUC 0,68) était améliorée par l'ajout du % PSA (AUC 0,70), de la densité du PSA (AUC 0,76), du « %fPSA, %fPSAd et PHI » (AUC 0,79), et de la

densité de PHI (AUC 0,82). Un seuil de la densité de PHI de 0,44 permettait d'éviter 35,3% des biopsies tout en manquant 7,7% de cancer significatif.

Dans une étude prospective dont l'objectif était d'évaluer les performances de l'index PHI dans le diagnostic du cancer de la prostate, nous rapportons les résultats de l'analyse en sous-groupe des formes agressives définies par l'existence d'un grade 4 de Gleason (Sanchis-Bonet et al. 2018). Parmi 197 patients, 85 cancers (n=43%) étaient diagnostiqués dont 44 formes agressives. L'index PHI permettait de prédire correctement la présence de cancer dans 82% des cas. Par contre concernant la prédiction des formes agressives au sein de la population diagnostiquée, la précision était bien moindre à 66%. Le meilleur modèle de prédiction dans cette étude concernant les formes agressives était l'association  $PSA + \%fPSA + \%p2PSA = 0,73$ .

*Commentaire du groupe LOE: Cette étude est négative puisqu'elle ne permet pas de montrer une valeur prédictive suffisante de PHI dans cette indication. Notons dans cette étude une proportion importante de patients ayant un toucher rectal anormal (43%) ainsi qu'un faible taux d'antécédent de biopsies prostatiques dans la population globale (13%) (Sanchis-Bonet et al. 2018) (LOE A).*

Chez la population chinoise, l'adjonction de l'index PHI au modèle de prédiction de base (âge + PSA + %fPSA) entraîne une amélioration de l'AUC de 0,025 ;  $p=0,034$  (Yu et al. 2016). Les résultats suggèrent que l'index PHI aurait un intérêt lorsque le PSA est compris entre 10 et 20 ng/mL mais l'analyse du sous-groupe des maladies significatives n'ayant pas été faite, les résultats ne sont pas rapportés.

*Commentaire du groupe LOE: Nous notons que les résultats proviennent d'une analyse en sous-groupe de 30 patients seulement (Yu et al. 2016) (LOE B) mais avec des limites -> LOE C.*

#### *Avant 1<sup>ère</sup> biopsie (dans un contexte intégrant l'IRM)*

L'index PHI a été comparé à l'IRM-mp chez 50 patients candidats à une biopsie initiale pour suspicion de cancer de la prostate (PSA entre 2 et 10 ng/mL) (Furuya et al. 2017). Le score PHI était significativement plus élevé en cas de cancer détecté sur biopsie (47,1 vs 32,6 ;  $p<0,001$ ) ; il en est de même pour le p2PSA (16,6% vs 11,9% ;  $p<0,001$ ). De même, PSA, PHI, p2PSA étaient significativement plus élevés en cas de cancer détecté sur IRM (29 pts) vs IRM négative (21 patients) :

- PSA : 7,49 vs 5,81 ng/mL ;  $p<0,001$
- PHI : 49,9 vs 34,0 ;  $p=0,006$
- p2PSA : 18,5 vs 13,9 ;  $p=0,072$

En termes de prédiction de cancer, p2PSA et PHI présentent une valeur ajoutée par rapport

- au PSA (AUC) :
  - p2PSA vs PSA : 0,811 vs 0,554 ;  $p=0,016$
  - PHI vs PSA : 0,795 vs 0,554 ;  $p=0,002$
- au PSA libre
  - p2PSA vs PSA libre : 0,811 vs 0,593 ;  $p=0,043$
  - PHI vs PSA libre : 0,795 vs 0,593 ;  $p=0,041$
- à l'IRM
  - p2PSA vs IRM : 0,811 vs 0,583 ;  $p=0,011$

- PHI vs IRM : 0,795 vs 0,583 ; p=0,012

A l'inverse, l'IRM semble plus performante que le p2PSA et l'index PHI pour la détection de cancers significatifs.

La valeur ajoutée de l'index PHI rapportée au volume prostatique (densité de PHI) a été évaluée dans une étude de 118 patients ayant une valeur de PSA > 2 ng/ml et un toucher rectal normal (Tosoian et al. 2017c). L'objectif principal était d'évaluer les performances de la densité de PHI dans le diagnostic des cancers cliniquement significatifs (score de Gleason  $\geq 7$  (3+4), grade ISUP  $\geq 2$  ou plus de 2 biopsies positives de score de Gleason 6 ou une biopsie envahie à plus de 50% de score de Gleason 6). Les biopsies transrectales échoguidées ont permis de détecter 39,8% de cancers cliniquement significatifs. Parmi les paramètres clinico-biologiques étudiés, le volume prostatique, le PSA libre, la densité de PSA, l'index PHI et la densité de PHI étaient associés au diagnostic de CaPs en analyse univariée. L'AUC de l'index PHI était améliorée (0,76 ; 95%IC [0,68-0,85]) lorsque la valeur du marqueur était rapportée au volume prostatique (densité de PHI 0,84 ; 95%IC [0,77-0,91]). Dans cette étude prospective monocentrique comparative, l'utilisation d'un seuil de densité de PHI à 0,43 permettait d'éviter la réalisation de 38% de biopsies. En contrepartie, avec ce seuil, 2% de CaPs n'étaient pas détectés

*Commentaires du groupe LOE: A Noter la multiplicité des analyses malgré le faible effectif ainsi que le scoring de l'IRM selon une classification non approuvée (Furuya et al. 2017) (LOE B) (Tosoian et al. 2017c) (LOE A).*

Une étude récente a évalué l'index Phi dans des scénarios de diagnostic différents incluant Phi, IRM et densité de PSA (Kim et al. 2020). Les résultats confirment que l'index Phi est associé au diagnostic de CaPs et que l'association avec l'IRM permet une amélioration de ses performances de prédiction (AUC-ROC=0,81 vs PSA 0,70 vs PSAD 0,79 vs IRM 0,63 vs IRM+PSA 0,76). Il en était de même pour l'association IRM+PSAD (AUC-ROC : 0,81). L'utilisation d'un seuil de Phi à 30 permettrait de diminuer le nombre d'IRM non nécessaires de 25%, les biopsies non nécessaires de 40% pour un taux de cancer GG2 manqués de 8%. Par ailleurs ce scénario serait le plus coût/efficace selon le modèle anglais (965 Livres vs 774).

*Commentaires du groupe LOE : il s'agit d'une étude intéressante en termes de valeur ajoutée de l'index Phi par rapport à l'IRM dans un contexte de 1<sup>ère</sup> biopsie (LOE A). Dans le cadre de cette étude, l'index Phi présente une AUC > IRM mais pas de comparaison statistique.*

#### *Avant biopsie répétée (dans un contexte intégrant l'IRM)*

L'index PHI semble conférer une valeur prédictive uniquement en termes de détection de cancer cliniquement significatif (score de Gleason  $\geq 7$ ) permettant ainsi d'éviter à certains patients une re-biopsie lorsque l'IRM-mp est négative tel que rapporté dans une étude évaluant chez 279 hommes (94 patients avaient une IRM négative) la valeur ajoutée du test PHI par rapport à l'IRM-mp dans un contexte de re-biopsie guidée par l'imagerie (Gnanapragasam et al. 2016) :

- prédiction de détection de tout cancer : AUC (PHI+IRM-mp vs IRM-mp) = 0,71 vs 0,64



- prédiction de détection de cancers significatifs (Gleason  $\geq 7$ ) : AUC (PHI+IRM-mp vs IRM-mp) = 0,75 vs 0,64
  - sous-groupe avec IRM-mp négative (97 pts) : AUC (PHI+IRM-mp vs IRM-mp) = 0,76 vs 0,63
  - sous-groupe avec IRM-mp négative, après exclusion des patients avec un cancer précédemment confirmé : AUC (PHI+IRM-mp) était de 0,79.

A noter que les résultats ne rapportent pas de comparaison par rapport à l'index PHI seul. Il est admis que son AUC-ROC est de 70 à 75%, ce qui est donc semblable à celle de « PHI + IRM ».

Lorsque le seuil PHI était fixé à 35, la valeur discriminante était la plus élevée avec une VPN de 97% (pour l'exclusion de cancers significatifs) ; la sensibilité de 95%. Seulement 1/21 cancers significatifs étaient manqués par le test et 31/73 (42%) hommes ont pu éviter une re-biopsie. L'analyse des courbes DCA suggère un bénéfice net du test PHI uniquement dans la prédiction des cancers significatifs, et ce lorsque les seuils entre 5 et 30% sont considérés.

*Commentaire du groupe LOE: Cette étude a considéré l'approche transpérinéale pour les biopsies. Elle a impliqué une équipe multidisciplinaire pour l'interprétation des résultats de l'IRM-mp et des données histologiques. A noter que 65/279 patients (23%) avaient un diagnostic confirmé de cancer de la prostate avant la re-biopsie et 94 patients (34%) avaient une IRM-mp négative ou PI-RADS 1-2 parmi lesquels 52 cancers diagnostiqués sur re-biopsie dont 21 Gleason  $\geq 7$ . La nouvelle classification PI-RADS-v2 n'avait pas été employée. Les critères de jugement n'ont pas été mesurés en aveugle (reviewer indépendant, sans connaissance des autres données) (Gnanapragasam et al. 2016) (LOE C).*

#### *Population hétérogène (biopsie initiale ou répétée, dans un contexte intégrant l'IRM)*

Une étude prospective récente a évalué les performances de l'index PHI et celles de la densité de l'index PHI dans le diagnostic de CaP significatifs (ISUP  $\geq 2$ , 2 biopsies positives d'ISUP=1 et tous cancer envahissant plus de 50% d'une biopsie (Druskin et al. 2018). Parmi les 241 patients inclus (34% avec biopsie précédente négative), 91 patients (37,8%) présentaient un CaP significatif. Les facteurs de prédiction de CaPs étaient l'âge, les antécédents de biopsies, le PSA et la densité du PSA, le PSA libre, l'index PHI, la densité de PHI. La précision diagnostique du modèle « âge, antécédents de biopsies » (AUC 0,68) était améliorée par l'ajout du % PSA (AUC 0,70), de la densité du PSA (AUC 0,76), du « %fPSA, %fPSAd et PHI » (AUC 0,79), et de la densité de PHI (AUC 0,82). Un seuil de la densité de PHI de 0,44 permettait d'éviter 35,3% des biopsies tout en manquant 7,7% de cancer significatif. L'analyse en sous-groupe des 104 patients ayant eu **IRM multiparamétrique** de la prostate avec interprétation selon la classification PI-RADS-v2, rapporte une précision diagnostique du modèle de base combinant l'âge, les antécédents de biopsies et le statut PI-RADS-v2 de 0,83. L'AUC de ce modèle était améliorée par l'ajout du PSA 0,85, PSAd 0,88, %fPSA 0,86, %fPSAd 0,87, PHI 0,88 et densité de PHI 0,90 (Druskin et al. 2018).

*Commentaire du groupe LOE: Il existe un biais de sélection puisque la décision de réalisation de l'IRM était clinicien-dépendante (Druskin et al. 2018) (LOE C).*



Dans une étude de données de vie réelle, les taux de biopsies positives ont été comparés à ceux d'une autre cohorte dans laquelle le test PHI n'a pas été considéré. Il en ressort une réduction du nombre de biopsies dans la cohorte PHI+ (39% vs 48% ;  $p < 0,001$ ) à laquelle est ajoutée la diminution du taux de biopsies négatives (8%) et des biopsies avec un cancer non significatif (1%) alors que le taux de GG $\geq$ 2 sur biopsie demeure similaire à celui détecté en l'absence de test PHI) (Tosoian et al. 2017b). Dans cette large étude prospective monocentrique comparative incluant 345 patients, l'index PHI semble conférer une valeur ajoutée au PSA et à l'IRM-mp et améliorer la détection d'un cancer de haut grade sur la pièce opératoire. En effet, parmi les 30 patients qui ont eu une prostatectomie, l'augmentation du score PHI était associée à une augmentation du grade pathologique ( $p=0,002$ ) et du stade ( $p=0,001$ ) (Tosoian et al. 2017b). Les résultats indiquent une supériorité de l'index PHI par rapport au PSA dans la prédiction de tout cancer sur biopsie (AUC : 0,72 vs 0,47) et de cancer avec un GC  $\geq$  2 (AUC : 0,77 vs 0,53). Aucun patient avec un score PHI  $<$  27 et un score PI-RADS  $\leq$  3 n'avait un cancer dont le grade GG était  $\geq$  2 par comparaison à 29% de détection en cas de PHI  $>$  27 malgré un score PI-RADS  $\leq$  3. En revanche, lorsqu'un seuil plus élevé de l'index PHI était considéré, il a été montré que ce dernier manquait 57,7% des cancers sur biopsie répétée alors que l'IRM-mp en manquait 9,6% (Porpiglia et al. 2014) suggérant une meilleure performance de PHI dans les valeurs basses pour éviter des biopsies (Tosoian et al. 2017b) (LOE C).

*Commentaire du groupe LOE: A noter que le faible nombre d'évènements (biopsies réalisées, biopsies positives, IRM-mp réalisées, IRM-mp suspecte, ...) nécessitent une confirmation des résultats à plus grande échelle. Il existe un biais de sélection puisque l'index PHI et l'IRM-mp n'ont pas été réalisés pour tous les patients. La détection de cancers était confirmée sur biopsies systématisées ou ciblées avec ou sans fusion d'images (Tosoian et al. 2017b) (LOE C).*

Chez les patients avec IRM douteuse ou suspecte (PIRADS  $\geq$  3), l'index Phi et la densité Phi (PHID) semblent présenter une meilleure prédiction de cancer de la prostate par comparaison au PSA et à la densité de PSA (AUC-ROC : 0,78 ; 95%IC [0,67-0,88] et 0,82 ; 95%IC [0,73-0,91], respectivement), et ce aussi bien sur biopsies par fusion d'images IRM-TRUS que par biopsies systématisées TRUS seule (Lopes Vendrami et al. 2019).

Dans le sous-groupe de patients qui ont eu des biopsies systématisées, en termes de détection de cancer sur biopsies, l'index Phi présentait de meilleures performances que le PSA, la PSAD ou de la densité de Phi (PHID). A contrario, dans le sous-groupe de patients qui ont eu des biopsies avec fusion d'images, la densité de Phi (PHID) l'emportait sur l'index Phi, le PSA ou la PSAD.

Un seuil de Phi de 45,9 (sur biopsies non systématisées) et de PHID de 0,64 (sur biopsies avec fusion d'images) permet de réduire le nombre de biopsies négatives de 77,3% et de 63,4%, respectivement mais au risque de manquer 19% et 12% de cancers significatifs ( $\geq$ GG2), respectivement. Ainsi, **l'utilité clinique d'un biomarqueur donné semble dépendre des modalités de prélèvements biopsiques qu'il conviendrait donc de considérer lors de la prise de décision relative au choix entre différents biomarqueurs.**

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de faible effectif (90 patients avaient eu des biopsies avec fusion d'images vs 121 sous TRUS seule). La population est hétérogène (biopsie initiale et répétée) (LOE D).*

*Avant prostatectomie*

Une étude récente a évalué la précision de l'index PHI pour prédire la présence d'un csPCa sur pièce de prostatectomie (Novak et al. 2020). En termes de prédiction de pathologie favorable sur pièce opératoire, en analyse multivariée, Phi était associé à la présence de score de Gleason  $\geq 7$  et au risque d'upstaging du score de Gleason mais aussi au risque de pT3 et de marges positives sur pièce de prostatectomie. L'aire sous la courbe ROC de l'index Phi était proche de 0,65 ; elle est significativement meilleure que celle du PSA dans ces 2 critères ( $p=0,05$  et  $p<0,05$ ).

*Commentaire du groupe LOE : La cohorte est discutable : plus de 60% de patients SG 6 opérés, pas d'information sur IRM ni sur la technique de biopsie. Il n'y a pas non plus de seuil donné pour utiliser PHI dans la prédiction d'upstaging. Le seul intérêt serait de sélectionner les patients pour la surveillance active mais l'étude est désuète par rapport aux standards actuels de diagnostic (IRM biopsies ciblées) entraînant beaucoup de biais (LOE A mais rétrogradé en LOE B car limites méthodologiques).*

**TABLEAU 12 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE**

Référence	Cohorte d'origine	Patients inclusion	Echantillons - type de collecte et de mesure	Design analyse et statistique	Niveau de preuve
(Druskin et al. 2018)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
(Furuya et al. 2017)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Rétrospectif	B
(Gnanapragasam et al. 2016)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
(Morote et al. 2016)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Park et al. 2018)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A -> B
(Sanchis-Bonet et al. 2018)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A
(Tosoian et al. 2017b)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
(Tosoian et al. 2017c)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP -	Design écrit avant la	A

			Mesures dans le cadre de l'étude	conduite des mesures	
<b>(Vukovic et al. 2017)</b>	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B
<b>(Yu et al. 2016)</b>	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B -> C

### Synthèse Q1 : Valeur de l'index PHI

**Des données préliminaires suggèrent que l'index Phi et l'IRM sont complémentaires, et ce indépendamment du statut biopsique ; la prise en compte du volume prostatique améliore légèrement la précision en termes de détection des cancers significatifs.**

#### Conclusion des données de la littérature

**D'après le rapport LOE2 de 2016**, l'index PHI présente une bonne validité analytique et clinique. Il pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie, à une surveillance active ou à une prostatectomie totale (niveau de preuve élevé). Il présente une valeur ajoutée par rapport aux paramètres conventionnels (PSA, cliniques) (niveau de preuve élevé) ; son intérêt pronostique dans la pratique clinique est à considérer au regard de sa valeur discriminante (OR entre 3 et 5).

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un **contexte n'intégrant pas l'imagerie**, et compte tenu du niveau de preuve initialement élevé de l'index PHI, l'analyse des nouvelles études n'apporte pas de nouvelles conclusions. Lorsque le marqueur était pondéré par le volume prostatique (densité de PHI), sa précision dans la prédiction des formes significatives se trouve améliorée (Tosoian et al. 2017c) (LOE A).

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un **contexte intégrant l'imagerie**, l'analyse des nouvelles études apporte de nouveaux arguments suggérant que :

- chez les patients candidats à une **biopsie initiale**, l'index PHI présente une valeur ajoutée en termes de prédiction de cancer, par rapport au PSA, au PSA libre et à l'IRM. En revanche, en termes de prédiction des formes significatives, l'IRM paraît supérieure à l'index PHI (Tosoian et al. 2017b) (LOE C). Une étude récente de meilleur niveau de preuve (LOE A) rapporte que l'index Phi aurait une valeur ajoutée par rapport à l'IRM en termes de prédiction des cancers significatifs (AUC-ROC Phi+IRM = 0,81 vs IRM 0,63 vs Phi 0,82) (Kim et al. 2020).

- chez les patients avec une biopsie précédente négative, l'index PHI permettrait de prédire la détection de cancer cliniquement significatif (score de Gleason  $\geq 7$ ) et ainsi

d'éviter à certains patients une re-biopsie lorsque l'IRM-mp est négative (Gnanapragasam et al. 2016) (LOE C).

- indépendamment du statut biopsique, l'index PHI (seuil à 27) semble conférer une valeur ajoutée au PSA et à l'IRM-mp et améliorer la détection de cancer de haut grade sur pièce opératoire (Tosoian et al. 2017b) (LOE C). La densité de PHI semble conférer une meilleure précision de détection des cancers significatifs par comparaison à l'index PHI et aux autres dérivés du PSA (Druskin et al. 2018) (LOE C). Chez les patients avec IRM douteuse ou suspecte (PIRADS  $\geq$  3), l'index Phi et la densité Phi (PHID) semblent présenter une meilleure prédiction de cancer de la prostate par comparaison au PSA et à la densité de PSA et ce aussi bien sur biopsies par fusion d'images IRM-TRUS que par biopsies systématisées TRUS seule (Lopes Vendrami et al. 2019).

#### *Discussion – avis d'experts*

Le groupe de travail souligne qu'en amont de l'IRM, le critère de jugement "détection tout cancer" était le seul analysé.

En association avec l'IRM ou après l'IRM, 2 études de haut niveau de preuve suggèrent que l'index PHI confère une valeur ajoutée à l'IRM. Toutefois, le seuil était variable en fonction des études (cf. Tableau 13).

**TABLEAU 13 : DIFFERENTS SEUILS DE L'INDEX EMPLOYES DANS LES ETUDES**

Référence	Seuil	Sensibilité et Spécificité
(Tosoian et al. 2017c)	<u>CaPs</u> Densité de PHI (volume sur TRUS) : 0,43	Se 97,9% et Sp 38,0%
(Morote et al. 2016)	<u>CaP</u> 28,98	Se 90% et Sp 27,8%
	<u>CaP</u> 23,33	Se 95% et Sp 20,9%
	<u>CaPs</u> 17,83	Se 95% et Sp 24,4%
	<u>CaPs</u> 27,99	Se 100% et Sp 6,5%
(Furuya et al. 2017)	<u>CaP</u> 38,7	Se 63,6% et Sp 76,5 %
	<u>CaPs</u> 30,7	Se 85,7% et Sp 62,1%
(Yu et al. 2016)	<u>CaP</u> 38,59	Se 91% et Sp 56%
(Park et al. 2018)	<u>CaP</u> 22,9	Se 90% et Sp 68,3%
(Friedersdorff et al. 2017)	NA, variable continue	NA
(Vukovic et al. 2017)	<u>CaP</u> 27,480	Se 90,6% et Spe 26,6%
	<u>CaP</u> 41,670	Se 64,1% et Spe 62,5%

	<u>CaP</u> 61,015	Se 28,1% et Spe 90,6%
	<u>CaPs</u> 31,33	Se 91,7% et Spe 22,5%
	<u>CaPs</u> 49,13	Se 66,7% et Spe 60,0%
	<u>CaPs</u> 76,38	Se 25,0% et Spe 90,0%

## Q2. 4Kscore

### Etudes retenues pour analyse

(Lin et al. 2017)

Etude retenue par la mise à jour de février 2021 : (Punnen et al. 2018)

### Analyse des données de la littérature

*Dans le premier rapport LOE2, le **4KScore** avait été évalué pour sa validité clinique chez les patients candidats à une biopsie, en termes de prédiction de l'agressivité tumorale ainsi que chez les patients candidats à une prostatectomie totale, en termes de valeur pronostique du risque de survenue de métastases tardives.*

Dans le cadre de cette mise à jour, une étude évalue la validité clinique du 4Kscore dans la prédiction de l'agressivité tumorale chez les patients avec un score de Gleason de 6, sous surveillance active inclus dans une cohorte multicentrique de l'essai Canary PASS (Lin et al. 2017). En termes de reclassification vers un score de Gleason  $\geq 7$ , le 4Kscore présente une valeur pronostique discriminante (OR=1,54 ; 95%IC [1,31-1,81]). Il en est de même pour les marqueurs suivants (nous notons toutefois l'absence d'une analyse multivariée) :

- PSA : OR=2,11 ; 95%IC [1,53-2,91] ;  $p < 0,001$
- $\geq 20\%$  de carottes positives : OR=2,10 ; 95%IC [1,33-3,32] ;  $p = 0,001$
- $\geq 2$  biopsies précédentes négatives : OR=0,19 ; 95%IC [0,04-0,85] ;  $p = 0,029$
- volume prostate : OR=0,47 ; 95%IC [0,31-0,70] ;  $p < 0,001$
- IMC : OR=1,09 ; 95%IC [1,04-1,14] ;  $p < 0,001$

Le 4Kscore semble conférer une valeur ajoutée au modèle de base incluant les paramètres ci-dessus notamment en termes de reclassification de la biopsie diagnostique de la surveillance active (AUC-ROC : 0,78 vs 0,74). Il n'y avait pas de valeur ajoutée du 4Kscore dans un contexte de biopsies itératives de surveillance active (AUC-ROC : 0,75 vs 0,76). A noter l'absence de comparaison statistique entre les AUC.

En termes de bénéfice clinique net, chez les patients avec un risque de détection de cancer agressif  $> 10\%$ , le modèle incluant le 4Kscore permettrait d'éviter 252 biopsies (191-324)/1000 patients parmi lesquelles 19 (6-54) cancers agressifs seraient manqués dont aucun cancer de grade 4.

*Commentaire du groupe LOE: Il s'agit d'une étude prospective sur des échantillons collectés prospectivement selon les SOP et archivés dans le cadre d'une étude non dédiée à l'étude du marqueur. Même si la cohorte représente des données de « vraie vie », nous notons que la limite inférieure de la période d'inclusion n'est pas définie ( ? -> février 2015) avec un risque d'hétérogénéité en termes de prise en charge, notamment pour les modalités de biopsies et l'indication de la surveillance active non préconisée dans les années 90. La définition du 4Kscore dans cette étude considère les données cliniques après le diagnostic alors qu'initialement le 4Kscore était calibré pour inclure les données cliniques disponibles avant le diagnostic de cancer. Pour ce nouveau modèle, la cohorte expérimentale et la cohorte de validation ne sont pas indépendantes mais les patients sont représentatifs des patients sous surveillance active étant donné le caractère multicentrique de l'étude PASS. L'inclusion d'autres paramètres, tels que le stade clinique, le risque NCCN ou CAPRA, la densité de PSA ou les résultats de l'IRM-mp, permettrait de conférer une valeur ajoutée à (Lin et al. 2017) (LOE B).*

Une étude rétrospective suggère que l'association de 4Kscore avec l'IRM présente une valeur ajoutée par comparaison à chacun des 2 paramètres considéré seul avec un risque de cancer agressif manqués < 2% (Punnen et al. 2018) (LOE D).

**TABLEAU 14 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE**

Référence	Cohorte d'origine : essai clinique /registre/ autre	Patients	Echantillons	Design analyse statistique	et	Niveau de preuve
(Lin et al. 2017)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Design écrit avant la conduite des mesures		B

### Synthèse Q2 : Valeur du test 4Kscore

#### Conclusion des données de la littérature

**D'après le rapport LOE de 2016**, le 4Kscore présente une bonne validité analytique et clinique. Il pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie (niveau de preuve élevé). Il permettrait aussi la prédiction de l'agressivité tumorale estimée selon les critères d'Epstein sur pièce de prostatectomie totale, en particulier lorsque le risque préopératoire est faible (niveau de preuve intermédiaire). Son pouvoir discriminant semble similaire à celui de l'index PHI et reste supérieur à celui du PSA total. Toutefois, son intérêt dans la pratique clinique reste limité en raison de l'absence de données suggérant l'indépendance du 4Kscore par rapport aux variables clinico-pathologiques conventionnelles. Enfin, chez les patients potentiellement candidats à une prostatectomie totale, en termes de valeur pronostique de métastases tardives, le 4Kscore aurait une valeur ajoutée par rapport au PSA total (niveau de preuve faible).

#### Dans le cadre de cette mise à jour,

- dans un contexte n'intégrant pas l'imagerie, l'analyse des nouvelles études n'entraîne pas de modification par rapport aux conclusions de LOE2 2016 mais apporte de nouvelles conclusions relatives aux patients sous surveillance active. En effet, le 4Kscore semble conférer une valeur ajoutée en termes de reclassification à la première biopsie de la surveillance active et permettrait d'éviter certaines biopsies qui s'avèreraient négatives (252 biopsies/1000 patients et 19 cancers agressifs manqués).

- dans un contexte intégrant l'imagerie, aucune nouvelle étude n'a été identifiée.

#### Discussion – avis d'experts

Le groupe de travail souligne l'absence d'évaluation au regard de l'IRM, ainsi que le manque d'analyse multivariée et de comparaison statistique des courbes ROC.



### Q3. PCA3 ou association PCA3 + T2score (MiPS ou Mi-Prostate Score)

#### Etudes retenues pour analyse

**SM/MA** : (Olleik et al. 2018) (Cucchiara et al. 2018) cf. Etudes évaluant plusieurs biomarqueurs)

**PCA3** : (Rodon et al. 2019) (Perlis et al. 2018) (Li et al. 2018) (Chunhua et al. 2018) (Wang et al. 2017) (Hegde et al. 2017) (Fenstermaker et al. 2017) (Tosoian et al. 2017d) (Porpiglia et al. 2016) (Nygard et al. 2016) (Kaufmann et al. 2016) (De Luca et al. 2016) (Cantiello et al. 2016) (Roberts et al. 2016) (Feibus et al. 2016) (Wei et al. 2015) (Vlaeminck-Guillem et al. 2015) (Rubio-Briones et al. 2015)

**MiPS** : (Sanda et al. 2017) (O'Malley et al. 2017) (Merdan et al. 2015)

Autres études retrouvées dans la littérature grise : (Sciarra et al. 2012) (Leyten et al. 2013) (Porpiglia et al. 2014)

Aucune étude n'a été retenue par la mise à jour de février 2021.

Ont été exclues après lecture du texte intégral, les études :

- évaluant uniquement la détection de « tout cancer » : (Zhou et al. 2017) (Bernardeau et al. 2017) (Mao et al. 2018) (Okcelik et al. 2016) (Busetto et al. 2013) rapportant la « prédiction de progression après traitement, la survenue de métastases ... »
- avec de faibles effectifs ; ex : présence de PCA3 et T2:ERG RNA dans 15 échantillons tissulaires de 3 patients en zones non tumorales (Vaananen et al. 2015) (Wittig et al. 2016) (O'Malley et al. 2017)
- dans un contexte de dépistage (Rubio-Briones et al. 2017)
- avec en objectif principal autre pathologie ; ex : distinction d'une prostatite d'un PCa ou d'autres lésions non néoplasiques (De Luca et al. 2015) ou prédiction parmi les HGPIN (High-grade prostatic intraepithelial neoplasia) de ceux qui sont indolents et de ceux qui se transformeront en PCa (Sequeiros et al. 2015)
- intégrant PCA3 pour évaluer un autre biomarqueur ; ex : EXO106 score (the sum of normalized PCA3 and ERG RNA levels)" (Donovan et al. 2015)
- qui intègrent le PCA3 dans des « nomogrammes » ; ex : développement d'un nomogramme (Elshafei et al. 2015) ou validation externe du nomogramme développé par Elshafei.2015 (Greene et al. 2016)
- évaluant une technique non validée pour le dosage du test ; ex : « mise au point d'une méthode d'extraction de l'ARN basée sur les billes magnétiques et mise en application dans le dépistage et diagnostic du CaP (Zheng et al. 2015)
- évaluant le PCA3 tissulaire (Alshalalfa et al. 2017) (Huang et al. 2015)
- sous population, ex : recevant 5 alpha réductase (Fradet et al. 2018)

#### Analyse des données de la littérature

*Données pré-analytiques et analytiques – PCA3*

PCA3 est fondé sur le dosage d'un ARN messager non codant spécifique du cancer de la prostate (Day et al. 2011). Le test a été développé en 2006 par l'équipe de Groskopf (Groskopf et al. 2006) selon la technique TMA (Transcription Mediated Amplification), une technique de biologie moléculaire permettant la quantification de l'ARN. Les ARNm transcrits du PCA3 sont détectables et quantifiables dans les urines (Salagierski and Schalken 2012) après massage prostatique.

Environ 25-30 mL d'urines sont collectés dans un tube puis conservés à -20°C pour un dosage ultérieur ou utilisés immédiatement en vue de l'extraction de l'ARN et de son amplification (Groskopf et al. 2006).

Les urines peuvent aussi être centrifugées ; le substrat obtenu est conservé à -80°C en vue de l'extraction de l'ARN et de son amplification par RT-PCR mais cette dernière technique n'est pas validée à ce jour (Li et al. 2018). Avec la RT-PCR, le dosage de l'expression des ARNm du PCA3 dans les urines présente une sensibilité de détection de cancer de la prostate de 87,5% et une spécificité de 79,2% suggérant une efficacité de la méthode en termes de détection du cancer de la prostate (Li et al. 2018).

Il a été rapporté une surexpression du PCA3 dans les tissus atteints par comparaison avec les prélèvements prostatiques non atteints (Hessels et al. 2003) (Hessels and Schalken 2009) (Coelho et al. 2015). A la différence du PSA, l'expression du PCA3 semble peu modifiée par l'âge, le volume de la prostate, l'inflammation ou par le nombre de biopsies antérieures (Kirby et al. 2009) (Salagierski and Schalken 2012) (Truong et al. 2013).

Lorsque les performances diagnostiques du PCA3 ont été comparées à celles du PSA, sur l'éjaculat et sur les urines post éjaculation (Roberts et al. 2016), il en ressort que les ARN contenus dans l'éjaculat pourraient être des biomarqueurs du cancer de la prostate. Le PCA3 était significativement davantage retrouvé chez les patients ayant un cancer de la prostate :

- détection de CaP : sérum PSA AUC=0,617 ; urine post éjaculation PCA3 AUC=0,569 ; éjaculat PCA3 AUC=0,717
- détection de sCaP : sérum PSA AUC=0,64 ; urine post éjaculation PCA3 AUC=0,608 ; éjaculat PCA3 AUC=0,667

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude préliminaire sur une petite cohorte mais ouvrant des perspectives sur l'utilisation d'échantillons de sperme pour rechercher des biomarqueurs du cancer de la prostate. Le nombre de patients est de seulement 38 patients, dont 25 ont un cancer et 21 patients avec un cancer significatif (Roberts et al. 2016), Roberts et al. 2016) (LOE A mais avec des limites).*

***Nous présenterons ci-après les études évaluant les performances du PCA3 et du PCA3 :T2:ERG, successivement chez les patients candidats à une biopsie initiale ou à une biopsie répétée ou dans la population hétérogène (initiale ou répétée), et ce en distinguant le contexte sans IRM de celui incluant l'IRM. La valeur de ces biomarqueurs est aussi évaluée dans un contexte de surveillance active.***

*PCA3 en tant que critère de sélection avant première biopsie (sans contexte d'IRM)*

Le PCA3 aurait une valeur de prédiction du cancer de la prostate sur première biopsie tel que rapporté dans une étude de 115 patients. L'expression du gène PCA3 était significativement plus élevée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate par comparaison aux patients atteints dont la biopsie était négative ( $2,43 \pm 0,69$  vs  $1,53 \pm 0,54$  ;  $p < 0,01$ ) (Chunhua et al. 2018). L'aire sous la courbe ROC du PCA3 était plus élevée que celle du PSA et celle du PSA libre ( $0,790$  vs  $0,606$  vs  $0,620$ ) sans que la significativité statistique de cette comparaison ne soit rapportée. De même, une différence significative a été notée entre le taux de PCA3 pour les faibles scores de Gleason et les hauts scores de Gleason ( $\leq 7$  vs  $\geq 8$  ;  $p < 0,01$ ).

*Commentaire du groupe LOE : Nous notons le faible effectif de patients, le caractère rétrospectif de l'étude ainsi que l'absence d'analyse multivariée incluant les paramètres clinico-biologiques pertinents. Dans chaque groupe, le PSA moyen était relativement élevé par rapport à une population diagnostique habituelle : 28,51 (Pca) ; 18,36 (BPH) (Chunhua et al. 2018) (LOE D).*

Le score PCA3 semble non seulement associé à la prédiction de la détection du cancer de la prostate mais aussi du stade clinique, du score de Gleason et du pourcentage de biopsies envahies ( $p < 0,05$ ) (Wei et al. 2015). En analyse multivariée, le PSA total ( $HR = 1,02$  ;  $p = 0,012$ ), l'index PHI ( $HR = 1,008$  ;  $p = 0,023$ ) et le score PCA3 ( $HR = 0,715$  ;  $p = 0,016$ ) étaient pronostiques du score de Gleason ; il en était de même pour le stade clinique avancé mais les intervalles de confiance étaient à la limite de la significativité. Le score PCA3 était le seul paramètre corrélé au pourcentage de biopsies positives ( $HR = 0,881$  ;  $95\%IC [0,811-0,959]$  ;  $p = 0,009$ ).

*Commentaire du groupe LOE : En l'absence de suivi des patients, nous ne pouvons pas lever le doute entre les vrais et faux négatifs. Nous notons l'absence de seuil défini par les auteurs tout comme l'absence de corrélation du PCA3 aux résultats définitifs de la prostatectomie. L'étude est difficilement exploitable compte tenu du HR du PCA3 qui était inférieur à 1 (Wei et al. 2015) (LOE A) mais limite, donc inexploitable.*

Cette valeur du PCA3 en termes de prédiction du cancer de la prostate après première biopsie est aussi retrouvée dans la population chinoise avec PSA entre 4 et 10 ng/mL (Wang et al. 2017). Toutefois, dans cette population, le PCA3 ne semble pas prédictif de la détection de cancers significatifs sur première biopsie (score de Gleason  $\geq 7$ ). En termes de prédiction du CaP ou du CaPs, l'AUC du PCA3 n'était pas significativement plus importante que celle de la densité de PSA, et ce aussi bien pour les PSA entre 4 et 10 ng/mL que pour les PSA  $> 10$  ng/mL. Lorsque le PCA3 était inclus dans un modèle de prédiction incluant aussi l'âge, le PSA, le fPSA et le volume de prostate, son AUC était améliorée de 0,788 à 0,819 ;  $p = 0,009$ . Dans ce modèle, le nombre de biopsies était réduit de 40%.

*Commentaire du groupe LOE : Nous retiendrons la technique de dosage du PCA3 par RT-qPCR non validée à ce jour contrairement au test Progenza ou technique TMA (Wang et al. 2017) (LOE A).*

Le PCA3, intégré au nomogramme de Hansen<sup>52</sup>, aurait une valeur ajoutée par rapport aux modèles cliniques en termes de prédiction de cancer de la prostate (PCa) et de cancer de haut grade PCa (HGPCa) sur biopsie initiale (Rubio-Briones et al. 2015). Nous rappelons que le nomogramme intègre l'âge, le PSA, le TR, le volume de la prostate et le score PCA3. Avec un cut-off de 30%, il manquait uniquement 2% de haut grade avec une prévalence de 20% de cancers de haut grade dans cette population. L'étude de Rubio-Briones (Rubio-Briones et al. 2015) cherchait à valider ce nomogramme chez 401 patients avec une prévalence de 11% de cancer de haut grade. En analyse univariée, le PCA3 (valeur continue) est le facteur le plus discriminant en termes de prédiction de cancer de la prostate (CaP) (AUC=0,736 ; 95%IC [0,68-0,79]) et de cancer agressif (hgCaP) (AUC=0,786 ; 95%IC [0,71-0,87]). Les auteurs ont choisi un seuil optimal du nomogramme à 40% qui permettait d'éviter 53,4% des biopsies mais qui entraînait un taux de 24,3% et de 5,9% de CaP et hgCaP manqués, respectivement. Le bénéfice clinique net serait de 6,31%.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude de validation indépendante du nomogramme. A 30%, 2% des sPCa manqués dans l'étude de HANSEN vs 13% dans cette étude, ce qui ne permet pas de valider le nomogramme (Rubio-Briones et al. 2015) (LOE B).*

### **MiPS**

Un algorithme combinant les informations du PCA3 et de T2:ERG chez les patients candidats à une 1<sup>ère</sup> série de biopsies permettrait d'éviter que ces premières biopsies puissent s'avérer négatives ou retrouver un cancer indolent, tout en manquant un taux faible de cancers significatifs (Sanda et al. 2017). En termes de détection de cancer avec un score de Gleason  $\geq 7$ , lorsque le T2:ERG (seuil à 8), le PCA3 (seuil à 20) et le PSA (seuil à 10 ng/mL) sont associés, la VPP était de 33,2% ; la VPN était de 92,6%.

*Commentaire du groupe LOE : Nous notons l'absence de suivi des biopsies négatives. Cette étude ne permet pas de conclure sur la valeur discriminante, ni sur la valeur ajoutée du biomarqueur (Sanda et al. 2017) (LOE B).*

*PCA3 en tant que critère de sélection après série.s précédente.s de biopsie.s négative.s (sans contexte d'IRM)*

### **MiPS**

Chez des patients aux antécédents de biopsies négatives, l'association du score PCA3 et du score T2:ERG permettrait de diminuer le nombre de nouvelles biopsies pouvant s'avérer négatives avec un impact  $< 2\%$  sur la survie à 10 ans et sur la survie spécifique du cancer de la prostate à 15 ans (Merdan et al. 2015). En effet, l'utilisation de PCA3 (seuil  $\geq 35$ ) et de T2:ERG (seuil  $\geq 10$ ) permettrait d'éviter de re-biopsier 54,4% et 63,2%, respectivement des patients avec une perte de 0,9% et 1,4% de survie globale à 10 ans, respectivement. La survie spécifique à 15 ans était diminuée de 1,5% et 2,5%, respectivement.

<sup>52</sup> Eur Urol. 2013 Feb;63(2):201-9. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.030. Epub 2012 Jul 20.

Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay.

**Commentaire du groupe LOE :** Cette étude est relativement originale dans son approche avec tout de même une limite sur la précision des calculs de survie ; ils sont effectués à partir de tables dont certaines informations requises sont manquantes. Il s'agit d'une étude de modélisation ; la survie a été comparée à celle qui est rapportée dans la littérature (Merdan et al. 2015) (LOE NA car étude de modélisation).

**PCA3 en tant que critère de sélection avant biopsie (initiale ou répétée, sans contexte d'IRM)**

Une équipe française rapporte que le PCA3 médian était significativement plus élevé chez les patients dont les biopsies étaient positives (initiales ou répétées) (Vlaeminck-Guillem et al. 2015). L'AUC était significativement plus élevée que celle du PSA (0,76 ; 95%IC [0,73-0,79] vs 0,55 ; 95%IC [0,51-0,58]). Au seuil de 20, 33% des biopsies auraient été évitées, tout en ayant ignoré 7% des cancers avec un score de Gleason  $\geq$  7. Le score PCA3 n'apparaissait pas corrélé au score de Gleason, mais était bien corrélé au volume tumoral (évalué par la proportion de carottes envahies) (Vlaeminck-Guillem et al. 2015).

**Commentaire du groupe LOE :** Cette étude prospective a l'avantage d'inclure un nombre relativement élevé de patients (1015) et de comparer les performances du PCA3 en termes de prédiction du cancer sur première biopsie et sur biopsie répétée. Mais cette analyse en sous-groupes nécessite d'être confirmée dans une étude dédiée (Vlaeminck-Guillem et al. 2015) (LOE A).

**La valeur du PCA3 a été évaluée chez les afro-américains (AA) et les non afro-américains (Feibus et al. 2016).**

Dans la population afro-américaine, l'analyse des courbes DCA montre un bénéfice net apporté par le PCA3 en termes de réduction du nombre des biopsies qui auraient pu être évitées ; ce bénéfice semble absent chez les non-AA (Feibus et al. 2016). Le PCA3 confère une valeur ajoutée aux variables conventionnelles (âge, origine ethnique, histoire familiale, biopsie antérieure, TR) + PSA :

- en termes de détection de cancer dans
  - la cohorte entière (0,747 vs 0,677 ;  $p < 0,0001$ ),
  - la cohorte AA (0,711 vs 0,638 ;  $p = 0,0002$ ) et
  - la cohorte non AA (0,781 vs 0,732 ;  $p = 0,0016$ ).
- en termes de détection de cancer de haut grade dans
  - la cohorte entière (0,804 vs 0,78 ;  $p = 0,0002$ ) et
  - la cohorte AA (0,759 vs 0,717 ;  $p = 0,0003$ )

Ceci n'était pas le cas pour la cohorte non-AA.

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une large étude prospective qui a l'avantage d'inclure un nombre plus important de patients AA par comparaison aux non-AA (Feibus et al. 2016) (LOE A).

**Le PCA3 a été évalué en association avec d'autres biomarqueurs ou paramètres ou nomogrammes validés.**



L'adjonction du PCA3 et/ou du T2:ERG au calculateur de risque PCPT-RC<sup>53</sup> permettrait d'améliorer les performances diagnostiques de ce dernier chez les « non afro-américains » (O'Malley et al. 2017).

- Détection de CaP / AUC :
  - PCPT-RC=0,64 vs PCPT-RC+PCA3=0,75 ; p<0,001
  - PCPT-RC=0,64 vs PCPT-RC+T2:ERG=0,74 ; p<0,001
- Détection de CaP significatif (score de Gleason ≥7) / AUC :
  - PCPT-RC=0,69 vs PCPT-RC+PCA3=0,77 ; p<0,001
  - PCPT-RC=0,69 vs PCPT-RC+PCA3=0,77 ; p<0,001

Ceci n'était pas le cas chez les afro-américains.

*Commentaire du groupe LOE : A noter que l'AUC du PCPT chez les afro-américains est étrangement élevée à 0,75, ce qui est difficilement améliorable par les biomarqueurs. L'apport du PCA3 dans la cohorte globale n'est pas précisé. Seulement 10% de la population est afro-américaine (O'Malley et al. 2017) (LOE B).*

Lorsque les biomarqueurs T2:ERG et PCA3 ont été tous les deux ajoutés au nomogramme PCPT-RC, les performances diagnostiques de ce dernier en termes de prédiction d'un cancer présentant un score de Gleason ≥7, ont été améliorées de 7,1% (PCPT-RC+PCA3+T2 :ERG 77,1% ; 95%IC [73,6-80,6] vs PCPT-RC 70% ; 95%IC [66,0-74,0] ; p NP) (Ankerst et al. 2018). Nous notons l'apport négligeable du T2:ERG puisque l'AUC du PCPT-RC+PCA3 était de 76,4% ; 95%IC [72,8-80,0]. L'AUC du PCA3 et du T2:ERG était respectivement de 62,8% et de 71,3%.

*Commentaire du groupe LOE : Ce nouveau nomogramme « PCPT-RC+PCA3+T2 :ERG » a été développé chez une cohorte de 1225 patients, puis validé sur une autre cohorte dont 20% appartenaient à la cohorte de développement (indépendance partielle des cohortes). Nous notons l'absence de seuil pour le PCA3 et pour le T2:ERG ainsi que l'absence de définition du « high grade PCPT-RC » (Ankerst et al. 2018) (LOE C).*

Le PCA3 (seuil de 35) et l'élastométrie (seuil non précisé) permettraient d'améliorer la précision de prédiction du cancer de la prostate de 3,9% (Nygard et al. 2016) :

- modèle clinique seul vs élastométrie + PCA3 : AUC=0,787 vs 0,826 ; p NP.

Après un suivi sur 3 ans, 8 « faux négatifs » sur biopsies ont été reclassifiés.

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude est relativement robuste car prospective mais le nombre de patients reste limité. A noter le caractère opérateur dépendant de l'élastométrie ainsi que l'absence de définition de l'élastométrie positive (Nygard et al. 2016) (LOE B).*

#### *PCA3 en tant que critère de sélection avant biopsie initiale (dans un contexte d'IRM)*

Le score PCA3 (seuil 20 ou 35) semble prédictif du résultat sur biopsie systématisée (p<0,001), mais **non corrélé au score de Gleason sur biopsie** (≥7 vs ≤6 et score PCA3 68 vs 56 ; p=0,194) (Leyten et al. 2013). Dans cette étude, il est rapporté que le score PCA3 était significativement corrélé au résultat de l'IRM-mp : PCA3 significativement élevé en cas de région suspecte sur IRM-mp vs absence de région suspecte (54 vs 29 ;

<sup>53</sup> Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator

$p=0,002$ ). Il est à noter qu'un PCA3 négatif ( $<35$ ) ne permet pas de se passer de l'IRM car 25% des cancers significatifs sont manqués ; de même, pour un seuil à 20,8% de ces cancers seraient manqués.

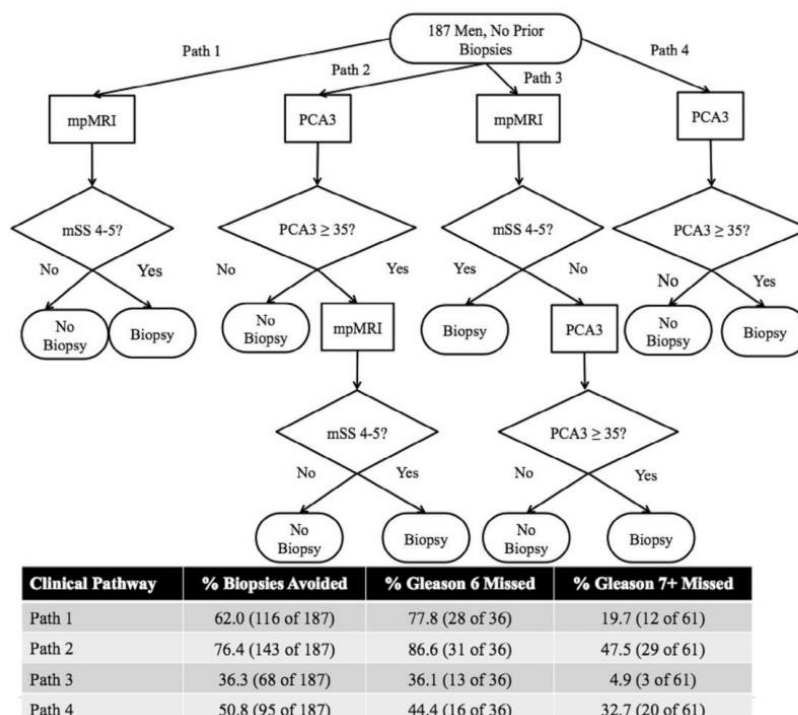
*Commentaire du groupe LOE : Cette étude rétrospective observationnelle a l'avantage d'inclure un nombre relativement élevé de patients ; toutefois, il existe un biais de sélection puisque seuls les patients dont le score PCA3 était disponible sont inclus sans qu'une comparaison ne soit faite entre la population incluse à celle qui est exclue pour cette raison. L'IRM-mp était réalisée par plusieurs radiologues expérimentés ; la classification PI-RADS n'a pas été employée ; il n'est pas précisé si le radiologue avait connaissance ou non des données biologiques, voire des biopsies (Leyten et al. 2013) (LOE D).*

Chez les patients candidats à une biopsie initiale, le PCA3 semble prédire la présence de cancer sur biopsie ciblée avec fusion d'images par recalage informatique (AUC : 0,67; 95%IC [0,59-0,76]), et ce de manière comparable à celle sur biopsies systématisées (AUC : 0,69) (Fenstermaker et al. 2017). Cette similitude est aussi observée en termes de sensibilité (66,7% vs 62,0%) et de spécificité (62,5% vs 62%) suggérant que les performances du PCA3 ne sont pas majorées par l'ajout de biopsies ciblées avec fusion d'images. Pour un seuil  $\geq 35$ , le PCA3 était associé à la détection de cancer chez les patients avec un score de suspicion à l'IRM (mSS) de 2-3 ;  $p=0,004$ . En revanche, en cas de forte suspicion à l'IRM-mp (mSS de 4-5), PCA3 ne permettait pas de prédire la détection de cancer sur biopsie ciblée avec fusion d'images ( $p=0,340$ ). L'association du PCA3 et du mSS était significativement plus discriminante que le mSS seul (AUC : 0,831 vs 0,793 ;  $p=0,0434$ ). A noter que le mSS seul présentait une meilleure performance que le PCA3 seul (0,815 vs 0,690 ;  $p=0,0013$ ). Dans cette étude, les auteurs ont cherché la séquence optimale PCA3/IRM ; les résultats sont résumés dans la Figure 4.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 187 patients avec biais de sélection car tous les patients n'ont pas eu le test PCA3. Les résultats de l'IRM-mp sont rapportés selon la classification le Likert (Rosenkrantz et al. 2013) et non pas selon celle de PI-RADS v2 (Weinreb et al. 2016). Le PSA médian est relativement faible (3,2 [IQR 2,0-4,8]). Cette étude considère l'IRMmp comme étant la référence puisque les patients mSS1 (aucune zone suspecte à l'IRMmp) n'étaient pas candidats à la biopsie ciblée alors que l'IRM-mp peut avoir manqué la détection de certains cancers. Enfin, du fait de la diversité des traitements reçus par les hommes, les biopsies n'ont pas toutes été confirmées sur pièce de prostatectomie (Fenstermaker et al. 2017) (LOE D).*

**FIGURE 4 : DIFFÉRENTES STRATÉGIES POUR L'INDICATION D'UNE BIOPSIE : BIOPSIES ÉVITÉES VS CANCERS MANQUÉS (FENSTERMAKER ET AL. 2017)**





*PCA3 en tant que critère de sélection avant biopsie répétée (dans un contexte d'IRM)*

**En cas de score PI-RADS 3, le PCA3 permettrait d'éviter la réalisation de biopsies répétées tel que suggéré dans 2 études (De Luca et al. 2016) (Kaufmann et al. 2016).**

Une première étude de 282 hommes candidats à une biopsie ciblée avec fusion d'images (par recalage informatique), confirme que le PCA3 (AUC 0,82) permettrait de prédire la présence d'un cancer de la prostate sur les biopsies (De Luca et al. 2016). Dans une population de patients avec PI-RADS  $\geq 3$ , la positivité des biopsies ciblées est corrélée à un score PCA3 élevé. Le PCA3 est également directement corrélé au score de Gleason et au PI-RADS (les scores PCA3 médians pour les PI-RADS 3, 4 and 5 étaient de 58, 104 et 146, respectivement ;  $p = 0,006$ ). Si les patients de score PCA3  $< 80$  n'étaient pas biopsiés, 15,8% des cancers significatifs détectés seraient manqués. Dans cette étude rétrospective après une précédente biopsie systématisée négative, le score PCA3 était significativement plus élevé chez les patients ayant une biopsie ciblée positive par comparaison à ceux ayant une biopsie ciblée négative (121 vs 56 ;  $p < 0,001$ ) (De Luca et al. 2016). De même, un score PCA3 élevé était associé à un score de Gleason péjoratif sur biopsie ciblée (scores PCA3 médians pour les scores de Gleason 3+4, 4+3, 4+4, 4+5, 5+4 et 5+5 étaient de 62, 105, 132, 153, 203 et 322, respectivement ;  $p < 0,001$ ). Mais le score PCA3 reste peu discriminant entre les groupes « pas de CaP » (score médian 56) et « CaP 3+4 » (score médian 62).

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une étude rétrospective qui a l'avantage d'évaluer les performances diagnostiques du PCA3 avec le moyen de vérification le plus performant : l'IRMmp et les biopsies ciblées. Nous notons la prévalence relativement élevée de patients avec un score PCA3 fort (médiane : 90) ; le seuil ainsi employé était supérieur au standard (80 vs 35). Tous les paramètres pertinents ne sont

pas considérés dans l'analyse multivariée (ex : localisation de la lésion, volume de la prostate, expérience de l'opérateur, nombre de carottes ciblées, etc...). Les auteurs ont déterminé un seuil optimal de PCA3 à 80 qui est totalement différent de celui de la littérature. La version V1 de la classification PI-RADS a été employée ; seuls les patients avec un score PI-RADS  $\geq 3$  ont été inclus dans l'analyse (De Luca et al. 2016) (LOE D).

L'équipe de Kaufmann rapporte que la précision diagnostique serait améliorée uniquement en cas de PI-RADS 3 (jusqu'à 91,2% de prédiction) par l'adjonction du score PCA3 (seuil 35), permettant ainsi d'éviter des biopsies (Kaufmann et al. 2016). Dans cette étude, le taux de détection de cancer par les **biopsies ciblées guidées par l'IRM-mp** était de 45% (22/49 patients) dont 19 patients (86%) présentant un cancer significatif selon les critères de D'Amico, parmi lesquels :

- 15 patients avec PI-RADS 3 dont 5/15 avec un cancer confirmé sur biopsie ; tous les 5 avaient un score PCA3 > 35. Sur les 15 patients avec PI-RADS 3, aucun cancer n'a été confirmé, parmi lesquels 6 patients avec un PCA3 < 35 ;
- 17 patients avec PI-RADS 4 ; tous avec un cancer confirmé sur biopsie

Les performances diagnostiques du PCA3 dans la prédiction de cancer sur biopsie dépendent du seuil PCA3 identifié (25 vs 35) ; cf. Tableau 15.

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive incluant un faible effectif de patients. Deux seuils du PCA3 ont été employés (25 et 35). La version V2 de la classification PI-RADS a été considérée ; et seuls les patients avec un PI-RADS  $\geq 3$  ont été inclus dans l'analyse. À la différence des autres études, cette étude évalue la valeur du PCA3 en cas de lésion unique suspectée à l'IRM-mp (et confirmée par biopsie ciblée guidée par l'IRM). Le biologiste mesurant le score PCA3 n'avait pas connaissance du statut du patient (données cliniques et d'imagerie). Sur les 49 patients, 24 ont eu 2 biopsies systématisées négatives ou plus, ce qui aurait un impact sur l'inflation du risque alpha (répétitions des mesures) (Kaufmann et al. 2016) (LOE D).

**TABLEAU 15 : PERFORMANCES DU PCA3 EN TERMES DE PREDICTION DE CANCER SUR BIOPSIE (KAUFMANN ET AL. 2016)**

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Précision
<b>Seuil 25</b>	71,4%	35,0%	53,6%	53,9%	53,7%
<b>Seuil 35</b>	72,7%	62,7%	51,5%	73,9%	67,4%
					-> 91,2% en cas de PI-RADS 3

**D'autres études ont évalué l'apport de l'IRM par rapport au PCA3 (Perlis et al. 2018).**

Une étude confirme la VPN élevée du modèle IRM-mp+PCA3 (100% ;  $p < 0,0001$ ) (Perlis et al. 2018). En effet, aucun cancer cliniquement significatif n'est détecté sur biopsie répétée lorsque les 2 scores PI-RADS et PCA3 étaient < 3 et < 35, respectivement. En analyse multivariée - incluant âge, PSA avant PCA3, PI-RADS, PCA3, TR, volume prostate -, l'âge/1 an (OR=1,07 ; 95%IC [1,02-1,13] ;  $p=0,006$ ), le score PI-RADS 4 (OR=10,3 ; 95%IC [2,81-38,3 ;  $p=0,004$ ]), le score PI-RADS 5 (OR=24,9 ; 95%IC [6,17-101,2] ;  $p=0,001$ ) et le score PCA3  $\geq 35$  (OR=2,57 ; 95%IC [1,19-5,60] ;  $p=0,02$ ) étaient des facteurs indépendants en termes de prédiction de cancer significatif sur 2<sup>nd</sup>e biopsie.

**Commentaire du groupe LOE :** Cette étude a l'avantage d'évaluer pour la première fois, chez des patients avec une biopsie antérieure négative, l'apport du PCA3 et de l'IRM (en plus des facteurs conventionnels : âge, PSA, TR, histoire familiale) dans la prédiction du cancer significatif sur biopsies systématisées combinées à des biopsies ciblées avec fusion d'images. Toutefois, l'étude est limitée par son caractère rétrospectif. Il existe un biais de sélection puisque 111/470 patients (23,6%) étaient sous surveillance active et que 286/359 patients avec cancer non confirmé avaient eu un examen d'IRM. L'analyse est limitée par les données de PCA3, d'IRM et de biopsies répétées qui étaient disponibles chez 154/470 patients. Enfin, le cancer significatif est défini selon les critères d'agressivité d'Epstein : >50% de carottes atteintes, score de Gleason  $\geq 7$ , ou plus de 3 carottes positives sur biopsie répétée (Perlis et al. 2018) (LOE D).

Lorsque la nouvelle classification ISUP a été employée, le score PCA3 demeure prédictif de cancer de la prostate (Rodon et al. 2019). Le score PCA3 dans le groupe « biopsie positive, indiquée devant PCA3 >35 » utilisé avec un cut off à 50 permettait de prédire un score ISUP  $\geq 2$  et l'infiltration des cylindres (33% des cylindres envahis).

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une étude rétrospective de données de « vraie vie » portant sur 967 patients mais surtout 151 biopsiés car le PCA3 >35. Dans cette population, 85 ont eu un cancer de la prostate. Il n'est pas précisé la raison pour laquelle les 228 patients n'ont pas été biopsiés, le cancer n'a pas été confirmé sur pièce opératoire (biais de vérification = technique de biopsie) ; les modalités de l'IRM et ses résultats ne sont pas documentés. Pas de groupe comparateur avec PCA3 <35, donc difficilement exploitable (Rodon et al. 2019) (LOE D).

**La valeur diagnostique de l'IRM-mp, celles du score PCA3 et du score PHI ont été comparées entre elles dans un contexte de biopsies précédentes négatives malgré une suspicion persistante de cancer de la prostate (Porpiglia et al. 2014).**

Dans une étude prospective de 170 patients, l'adjonction de l'IRM-mp au modèle de base (PSA, âge, TR) présente la meilleure valeur indépendante de prédiction de cancer sur biopsie initiale négative (OR=99,521 ; 95%IC [34-363,165] ;  $p < 0,0001$ ) (Porpiglia et al. 2014). L'IRM manquait 5/52 cancers parmi lesquels 2 étaient de Gleason 7. PCA3 (seuil 32,5) manquait 22/52 cancers parmi lesquels 10 étaient de Gleason 7 et 2 de Gleason  $\geq 8$ . Phi (seuil 48,9) manquait 30/52 cancers parmi lesquels 12 étaient de Gleason 7 et 2 de Gleason  $\geq 8$ .

**Commentaire du groupe LOE :** L'imagerie, les biopsies répétées et l'anatomopathologie étaient réalisées sans connaissance des autres données ni des données biologiques. Toutefois, cette étude est limitée par le faible effectif de patients et du nombre d'évènements (seulement 52 cancers détectés). Les biopsies répétées ont été considérées comme référence et non pas les pièces de prostatectomie. Les clichés de l'IRM-mp ont été interprétés par un seul radiologue, ce qui pourrait avoir un impact sur les résultats surtout que la classification standard PI-RADS n'a pas été employée (Porpiglia et al. 2014) (LOE A).

*PCA3 en tant que critère de sélection avant surveillance active*

Chez les patients éligibles à la surveillance active (critères PRIAS) mais qui ont eu une prostatectomie, le PCA3 ne semble pas permettre d'améliorer la prédiction du cancer significatif de la prostate par rapport aux données cliniques habituelles, tel que rapporté dans une étude évaluant les performances de l'index PHI, du score PCA3 et de l'IRM dans la prédiction du cancer significatif de la prostate après prostatectomie (Porpiglia et al. 2014). *A contrario*, le modèle « index PHI + IRM (PI-RADS <3 vs ≥3) » a une valeur ajoutée pour identifier les patients qui auraient une maladie significative confirmée sur pièce de prostatectomie (cf. Tableau 16).

*Commentaire du groupe LOE : A noter le caractère rétrospectif et le faible effectif (120 patients) de l'étude. Les performances de l'IRM (lecteur dépendant et réalisée dans des centres experts) ne seraient pas identiques dans une étude de « vraie vie ». Les seuils de PHI (32,47) et PCA3 (52,50) correspondent aux indices de Youden (Porpiglia et al. 2014) (LOE D).*

Ces résultats ont été confirmés chez des patients avec cancer localisé intermédiaire ou haut risque : le PCA3 (variable continue) n'était pas pronostique de pathologie défavorable<sup>54</sup> sur pièce de prostatectomie ni de la survie sans progression à 3 ans (Hegde et al. 2017). L'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée car le PCA3 n'était pronostique d'aucun de ces critères en analyse univariée.

*Commentaire du groupe LOE : Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude prospective à plus large effectif et sur un suivi plus long (2,3 ans dans cette étude) (Hegde et al. 2017) (LOE D).*

Toutefois, lorsque le cancer est confirmé sur biopsie et non pas sur pièce de prostatectomie (comme c'est le cas dans les études précédentes), le score PCA3 aurait une valeur pour identifier, parmi les patients sous surveillance active, ceux qui auraient plutôt un cancer agressif. En effet, une étude rapporte que les patients qui étaient reclassés en maladie plus agressive (score de Gleason ≥7) avaient un PCA3 plus élevé (48,0 vs 24,5 ; p=0,007) (Tosoian et al. 2017d).

*Commentaire du groupe LOE : Nous notons l'absence d'évaluation par IRM dans cette étude qui est fondée sur une cohorte ancienne de patients permettant néanmoins un suivi moyen de 6 ans (Tosoian et al. 2017d) (LOE B).*

En termes de prédiction de cancer non significatif selon PRIAS, la même équipe rapporte une valeur ajoutée du PCA3 ou de l'index PHI, par rapport à un modèle de base (âge, PSA<sub>t</sub>, PSA<sub>d</sub>, stade clinique, nombre de carottes positives, score de Gleason sur biopsie). Il en était de même lorsque les critères d'Epstein étaient considérés (cf. Tableau 16) (Cantiello et al. 2016) (LOE D).

**TABLEAU 16 : PREDICTION DE CANCER NON SIGNIFICATIF ET DE CANCER SIGNIFICATIF PAR PCA3, PHI ET IRM-MP CHEZ LES PATIENTS SOUS SA**

Référence	Population	Critères d'inclusion dans SA	Critères jugement	de	Modèle de base	de	Résultats
-----------	------------	------------------------------	-------------------	----	----------------	----	-----------

<sup>54</sup> franchissement capsulaire, invasion vésicale, pN+, score de Gleason pathologique 8-10, ou Gleason tertiaire de 5, pT3, marges chirurgicales positives.

<b>(Cantiello et al. 2016)</b>	Cancer localisé, PT	PRIAS et Epstein	PHI et PCA3 ajoutés aux critères PRIAS et Epstein dans la prédiction de PCa non significatif sur pièce opératoire	âge, PSAD, stade clinique, nb de carottes positives, score de Gleason sur biopsie	<p>Prédiction de cancer non significatif selon PRIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC (modèle de base vs modèle de base + PCA3) : 0,58 vs 0,87; p&lt;0,05</li> <li>- AUC (modèle de base vs modèle de base + PHI) : 0,58 vs 0,97; p&lt;0,01</li> </ul> <p>Prédiction de cancer non significatif selon Epstein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC (modèle de base vs modèle de base + PCA3) : 0,60 vs 0,77; p&lt;0,05</li> <li>- AUC (modèle de base vs modèle de base + PHI) : 0,60 vs 0,92; p&lt;0,01</li> </ul> <p>DCA : PHI et PCA3 apportent un bénéfice clinique net aux critères Epstein ou aux critères PRIAS et ce pour les 2 seuils &gt;10% et &gt;20%, respectivement.</p>
<b>(Porpiglia et al. 2016)</b>	Cancer localisé, PT	PRIAS	PHI, PCA3 et IRM-mp	PSAt, f/tPSA, TR, âge, nombre de carottes positives et score de Gleason sur biopsie	<p>Prédiction du cancer significatif confirmé sur pièce opératoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AUC (modèle de base vs modèle de base+PHI) : 0,71 vs 0,75; p&lt;0,01</li> <li>- AUC (modèle de base vs modèle de base+PCA3) : 0,71 vs 0,72; p&lt;0,01</li> <li>- AUC (modèle de base vs modèle de base+IRMmp) : 0,71 vs 0,78; p&lt;0,01</li> </ul> <p>DCA (seuil &gt;20%) : valeur ajoutée du modèle avec IRMmp pr comparaison au modèle de base Pour un seuil &gt;60%, le modèle incluant PHI, apporte un bénéfice clinique net par comparaison au modèle de base alors que ceci n'était pas le cas pour le modèle incluant PCA3.</p>

**TABLEAU 17 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE**

Référence	Cohorte d'origine	Patients inclusion	Echantillons de collecte et de mesure - type et de	Design et analyse statistique	Niveau de preuve
<b>(Ankerst et al. 2018)</b>	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
<b>(Cantiello et al. 2016)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective	Pièce de prostatectomie	Rétrospectif	D

		dans le cadre de l'étude			
(Chunhua et al. 2018)	rétrospective	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	D
(De Luca et al. 2016)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	D
(Feibus et al. 2016)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A
(Fenstermaker et al. 2017)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Hegde et al. 2017)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Kaufmann et al. 2016)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Leyten et al. 2013)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	NA	Rétrospectif	D
(Merdan et al. 2015)	NA	NA	NA	NA	NA car étude de modélisation
(Nygard et al. 2016)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(O'Malley et al. 2017)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(Perlis et al. 2018)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	NA	Rétrospectif	D
(Porpiglia et al. 2014)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A
(Porpiglia et al. 2016)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Roberts et al. 2016)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP	Design écrit avant la conduite des mesures	A



			- Mesure dans le cadre de l'étude		
(Rodon et al. 2019)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Rétrospectif	D
(Rubio-Briones et al. 2015)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(Sanda et al. 2017)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(Tosoian et al. 2017d)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(Vlaeminck-Guillem et al. 2015)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A
(Wang et al. 2017)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A
(Wei et al. 2015)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A

### Synthèse Q3 : Valeur du test PCA3 ou du test MiPS

**Le score PCA3 permettrait de distinguer les cancers agressifs des cancers indolents surtout en cas d'IRM négative.**

#### Conclusion des données de la littérature

**D'après le rapport de 2016**, le score PCA3 présente une validité pré-analytique et analytique prouvée. Le test PCA3 n'a pas démontré de validité clinique pour la détection des cancers agressifs de la prostate. Sa valeur ajoutée par rapport aux paramètres cliniques et son utilité clinique restent à confirmer.

Le score MiPS (PCA3 + T2 score) présente une bonne validité analytique. Ce score pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie (niveau de preuve faible). Il présente une valeur discriminante élevée et une valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles (niveau de preuve faible). Toutefois, l'impact clinique du score MiPS reste limité puisque le caractère « indépendant » par



rapport aux autres variables conventionnelles n'a pas été évalué. Chez les patients potentiellement candidats à une prostatectomie totale, le score MiPS est associé à la prédiction de cancer agressif selon les critères cliniques d'Epstein sans que le caractère « indépendant » de cette valeur de prédiction ne soit démontré.

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un **contexte n'intégrant pas l'imagerie**, l'analyse des nouvelles études :

- apporte de nouveaux arguments suggérant que le PCA3 aurait une valeur de prédiction de cancer de la prostate et du score de Gleason sur **première biopsie** (Chunhua et al. 2018) (LOE D), et ce notamment en cas de PSA entre 4 et 10 ng/mL (Wang et al. 2017) (LOE A). Toutefois, dans ce contexte, le PCA3 ne présente pas de valeur ajoutée par rapport au PSA (Wang et al. 2017) (LOE A). Le PCA3, intégré au nomogramme de Hansen, aurait une valeur ajoutée par rapport aux modèles cliniques en termes de prédiction de cancer de la prostate (PCa) et de cancer de haut grade PCa (HGPCa) sur biopsie initiale (Rubio-Briones et al. 2015) (LOE B).

- entraîne une amélioration du niveau de preuve en termes de valeur de prédiction du score MiPS (PCA3 :T2:ERG) chez les patients candidats à une **1<sup>ère</sup> biopsie** puisqu'il permet d'éviter des premières biopsies *a posteriori* négatives ou retrouvant un cancer indolent tout en manquant un taux faible de cancers significatifs (Sanda et al. 2017) (LOE B).

Indépendamment du type de population (biopsie initiale ou répétée), les nouvelles données :

- suggèrent que le PCA3 présente une validité clinique indépendante, une valeur ajoutée par rapport au PSA et une utilité clinique (biopsies évitées et peu de cancers significatifs manqués) (Vlaeminck-Guillem et al. 2015) (LOE A).

- apportent de nouveaux arguments relatifs à la valeur de prédiction du PCA3 en fonction de l'origine ethnique : PCA3 prédictif de cancer chez les afro-américains ; ceci n'était pas le cas chez les non afro-américains (Feibus et al. 2016) (LOE A). L'adjonction du PCA3 et/ou du T2:ERG au calculateur de risque PCPTRC permettrait d'améliorer les performances diagnostiques de ce dernier uniquement chez les « non afro-américains » (O'Malley et al. 2017) (LOE B) et chez la population globale en termes de prédiction du cancer avec un score de Gleason  $\geq 7$  (Ankerst et al. 2018) (LOE C).

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un **contexte intégrant l'imagerie**, l'analyse des nouvelles études :

- apporte de nouveaux arguments suggérant que, chez les patients candidats à une **première biopsie**, le score PCA3 (seuil 20 ou 35) est prédictif du résultat sur biopsie systématisée mais non corrélé au score de Gleason sur biopsie ; le score PCA3 semble significativement corrélé au résultat de l'IRM-mp (Leyten et al. 2013) (LOE D). Cette valeur du PCA3 est retrouvée aussi bien sur biopsies ciblées avec fusion d'images avec recalage informatique que sur biopsies systématisées suggérant que les performances du PCA3 ne sont pas majorées par l'ajout de biopsies ciblées avec fusion d'images. La

valeur du PCA3 est surtout observée en cas de suspicion intermédiaire sur IRM (score de suspicion 2-3). Le PCA3 apporterait une valeur ajoutée au score IRM seul (Fenstermaker et al. 2017) (LOE D).

- apporte de nouveaux arguments suggérant que chez les patients avec une **biopsie précédente négative**, le PCA3 serait prédictif de la présence de cancer de la prostate sur les biopsies, qu'il est aussi corrélé au score de Gleason. Lorsque l'IRM et le PCA3 sont négatifs (PI-RADS  $\leq 3$  et PCA3  $< 35$ ), aucun cancer cliniquement significatif n'est détecté sur biopsie répétée (Perlis et al. 2018) (LOE D). La précision diagnostique du PCA3 serait améliorée notamment en cas de PI-RADS 3 permettant ainsi d'éviter des biopsies qui s'avèreraient négatives (De Luca et al. 2016) (LOE D) (Kaufmann et al. 2016) (LOE D).

**Dans le cadre de cette mise à jour**, l'analyse des nouvelles données chez les **patients éligibles à la surveillance active** (critères PRIAS) apporte de nouveaux arguments suggérant que le PCA3 ne permet pas d'améliorer la prédiction du **cancer significatif** de la prostate par rapport aux données cliniques habituelles (Porpiglia et al. 2016) (LOE D) (Hegde et al. 2017) (LOE D). *A contrario*, en termes de prédiction de **cancer non significatif** selon PRIAS, le PCA3 présente une valeur ajoutée par rapport aux critères d'Epstein ou par rapport à un modèle de base (âge, PSAt, PSAD, stade clinique, nombre de carottes positives, score de Gleason sur biopsie) (Cantiello et al. 2016) (LOE D).

#### *Discussion – avis d'experts*

Le groupe de travail souligne l'emploi dans les études de différentes valeurs seuil du PCA3 impactant la sensibilité et la spécificité du score PCA3 (79% à 53% pour un seuil à 35).

Plusieurs études admettent plutôt un seuil optimal à 25 (de la Taille et al. 2011) (Auprich et al. 2011) (Nakanishi et al. 2008) (Ploussard et al. 2011). D'autres études ont permis la validation de nomogrammes intégrant le score PCA3, avec un seuil optimal entre 32 et 35 (Hansen et al. 2013).

La variabilité des performances diagnostiques du PCA3 peut être aussi expliquée par une variabilité des critères d'inclusion mais aussi par les performances diagnostiques relativement faibles des biopsies systématisées par comparaison aux biopsies ciblées avec fusion d'images. Comme les taux de détection de cancer semblent augmentés sur biopsies ciblées avec fusion d'images, ces dernières auraient une utilité clinique dans l'amélioration de la précision du PCA3 dans la détection de cancer chez les patients avec une biopsie précédente systématisée négative. En d'autres termes, lorsque les biopsies avec fusion d'images sont utilisées comme comparateurs, la VPP de PCA3 se trouve améliorée (De Luca et al. 2016) (Sciarra et al. 2012).

Nous notons que les résultats de certaines études sont à considérer avec prudence puisque le PCA3 est dosé par RT-PCR, technique non validée à ce jour ou en raison de l'hétérogénéité de la population (biopsie initiale et biopsie répétée).

## 6.5 Mise à jour de l'analyse des 3 signatures moléculaires : Oncotype DX, Prolaris, Decipher

- **Études évaluant plusieurs signatures moléculaires**

### Études retenues pour analyse

**SM/MA** : (Olleik et al. 2018) (Cucchiara et al. 2018)

### Analyse des données de la littérature

Deux synthèses méthodiques récentes, évaluant plusieurs biomarqueurs, ont été identifiées (Olleik et al. 2018) (Cucchiara et al. 2018).

D'après une première synthèse méthodique récente, les signatures Oncotype DX et Prolaris, ainsi que l'IRM semblent avoir une place après une biopsie positive ; ils permettraient de guider le choix vers la surveillance active ou un traitement curatif (Olleik et al. 2018). Les auteurs ajoutent que les signatures Prolaris et Decipher ont leur place après prostatectomie ; ils permettraient d'orienter la décision d'un traitement adjuvant (Olleik et al. 2018).

*Commentaire du groupe LOE : Dans la première synthèse méthodique, la recherche bibliographique est exhaustive entre 2001 et février 2017 mais les mots clés paraissent restreints (pas d'accès à l'algorithme complet). La sélection des études est effectuée par 2 évaluateurs et la qualité des études est reportée mais l'extraction des données n'est pas détaillée dans des tableaux dédiés (Olleik et al. 2018).*

Une autre synthèse méthodique rapporte que les signatures, Oncotype DX, Prolaris et Decipher permettent d'améliorer la stratification du risque de PCa (Cucchiara et al. 2018).

*Dans cette deuxième synthèse méthodique, la recherche bibliographique s'appuie sur des mots clés élargis mais la sélection des études n'a pas été réalisée par 2 évaluateurs. Nous notons l'absence d'évaluation de la qualité des études ; l'extraction des données n'est pas retrouvée dans des tableaux dédiés (Cucchiara et al. 2018).*

## Q4. Oncotype DX

### Etudes retenues pour analyse

**SM/MA** : (Cucchiara et al. 2018) (Brand et al. 2016)

**Etudes prospectives non randomisées, études rétrospectives, études de cohorte :**

Prédiction de pathologie défavorable – confirmation validité clinique et utilité clinique : (Eggerer et al. 2019)

Prédiction de métastases et de mortalité : (Van Den Eeden et al. 2018)

Corrélation avec le volume tumoral sur biopsie : (Nyame et al. 2018)

Corrélation avec IRM : (Leapman et al. 2017) (Salmasi et al. 2018) (Kornberg et al. 2019b)

Impact sur indication SA (Canfield et al. 2017) (Eure et al. 2017) (Canfield et al. 2018) (Lynch et al. 2018) (Albala et al. 2016)

Etudes retenues par la mise à jour de février 2021 : (Cedars et al. 2019) (Cullen et al. 2020) (Greenland et al. 2019) (Kornberg et al. 2019a) (Lin et al. 2020) (Punnen et al. 2020)

### Analyse des données de la littérature

*Prédiction de pathologie défavorable ( $pSG \geq 4+3$  et/ou  $\geq pT3$ ) sur pièce opératoire (patients candidats à la SA)*

### Validité clinique et utilité clinique

Dans le cadre du premier rapport LOE2 (Lamy et al. 2017), deux études indépendantes évaluant la validité clinique du test Oncotype DX (GPS) avaient été identifiées. Ces études se limitaient à une population sélectionnée de patients à risque clinique faible ou intermédiaire selon les critères du score CAPRA ou selon la classification du NCCN.

D'après ces études, selon le critère de jugement « **prédiction de l'agressivité tumorale au moment de la chirurgie** (Gleason  $\geq 4+3$  et/ou stade pT3) », chez les patients potentiellement candidats à une surveillance active, le GPS présentait :

- un **pouvoir discriminant** indépendant des variables cliniques conventionnelles (âge, PSA, stade clinique, score de Gleason sur biopsie) ou du score CAPRA ou de la classification NCCN ((Klein et al. 2014) (Cullen et al. 2015) -> **LOE IIC**)
- une **valeur ajoutée**, par rapport aux critères cliniques, biologiques, histologiques et d'imagerie, qui reste limitée (4 à 9%, « p » non précisé) ((Cullen et al. 2015) -> **LOE IIIC**) ou non démontrée.

Dans le cadre de cette mise à jour, une méta-analyse de ces 2 études (732 patients) a été réalisée (Brand et al. 2016). La prédiction d'obtenir « une pathologie favorable sur pièce opératoire avec une probabilité  $>80\%$  », est rapportée avec des intervalles de confiance qui sont plus étroits que ceux obtenus pour chacune des 2 études considérées séparément. Le score GPS semble apporter :

- une valeur ajoutée à chacun des 2 nomogrammes avec la meilleure valeur discriminante observée avec le modèle GPS-CAPRA (AUC-ROC de 0,68 à 0,73 avec le modèle GPS-CAPRA et de 0,64 à 0,70 avec le modèle GPS-NCCN ;  $p < 0,001$ )

- un meilleur bénéfice clinique net lorsqu'il est associé aux nomogrammes par comparaison à chacun des 2 nomogrammes considérés séparément, avec une meilleure « prédiction d'obtenir une pathologie favorable sur pièce opératoire avec une probabilité >80% » observée avec le modèle GPS-CAPRA (31% des patients vs 23% des patients avec le modèle GPS-NCCN, par comparaison au NCCN seul : 11% des patients).

La pathologie favorable était définie par un grade de Gleason de 3+3 ou 3+4 sans aucun score de 5, sans extension capsulaire (stade pT2). Ces résultats suggèrent que le GPS permettrait d'éviter les traitements à certains patients qui s'avèreront avoir des caractéristiques pathologiques favorables sur pièce opératoire, et ce sans manquer le traitement de patients avec des caractéristiques péjoratives.

*Commentaire du groupe LOE : La classification ISUP employée n'est plus d'actualité (celle de 2005 au lieu de celle de 2016, cf. Classification ISUP 2016). Deux anatomopathologistes différents pour la lecture de pièces opératoires de chacune des 2 cohortes (UCSF<sup>55</sup> et CPDR<sup>56</sup>) et restriction des patients à risque intermédiaire dans la cohorte UCSF aux patients avec un faible volume tumoral ( $\leq 3$  carottes biopsiques positives ou  $\leq 33\%$  des carottes positives) et grade de Gleason 3+4. Beaucoup plus de patients d'origine afro-américaine dans la cohorte CPDR (20%) que dans celle de l'UCSF (3%). La qualité méthodologique des études incluses n'a pas été évaluée. La stabilité des résultats n'a pas été éprouvée par des analyses de sensibilité. Il existe une hétérogénéité statistique entre les 2 études qui n'a pas été prise en compte ou discutée. En termes de bénéfice clinique net, la différence statistique n'est pas reportée (Brand et al. 2016).*

Ces résultats sont confirmés dans une étude prospective de 114 patients ayant eu une prostatectomie totale, 40 patients présentaient une pathologie agressive sur pièce opératoire (35%) (Eggener et al. 2019). En analyse multivariée, après ajustement sur le score de Gleason sur biopsie, le stade clinique T et le logPSA, le score GPS ressort significativement indépendant (OR/20 unités=1,9 ; 95%IC [1,0-3,8] ; p=0,04). Ceci était aussi le cas après ajustement sur le groupe NCCN (OR/20 unités=2,0 ; 95%IC [1,1-3,7] ; p=0,02) et lorsque les sous-groupes risque intermédiaire et risque intermédiaire/favorable<sup>57</sup> étaient considérés (OR/20 unités=3,0 ; 95%IC [1,2-8,1] ; p=0,014 et OR/20 unités=3,9 ; 95%IC [1,5-12,8] ; p=0,006). Le score GPS semble conférer une valeur ajoutée au score CAPRA (AUC-ROC - CAPRA vs GPS+CAPRA : 0,633 vs 0,726 ; p=0,039), ceci n'était pas le cas lorsque le NCCN était considéré (AUC-ROC - NCCN vs NCCN+GPS : 0,605 vs 0,675 ; p=0,114).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une sous analyse d'un essai clinique observationnel qui a pour but d'évaluer le nombre de patients restant sous SA au bout 2 ans dont les résultats ne sont pas rapportés dans le cadre de cette étude. Les biopsies et les pièces opératoires n'ont pas été revues dans le cadre d'une relecture centralisée. Les résultats ne sont pas fournis chez les « bas risques ou très bas risques », donc sans doute NS (dommage, car il s'agit de la population cible pour la SA). Nous notons que parmi les 143 patients qui ont eu une prostatectomie, 114 avaient des données histologiques disponibles, ce qui fait un nombre non négligeable de données*

<sup>55</sup> University of California San Francisco

<sup>56</sup> Uniformed Services University Center for Prostate Disease Research

<sup>57</sup> selon la définition 2017 du NCCN : <50% des carottes positives et 1 seul critère positif parmi les critères du risque intermédiaire (1- grade de Gleason 2, ex :SG sur biopsie 3+4 ; 2- PSA 10-20 ng/mL ou ; 3- cT2<sub>b,c</sub>).

*manquantes (20%). La décision thérapeutique intègre déjà le GPS, ce qui engendre un biais de sélection et dans l'interprétation des résultats (financement industriel et conflits d'intérêts). Les résultats de cette étude ne peuvent pas être considérés compte tenu des limites méthodologiques de l'étude (Egger et al. 2019) (LOE non applicable).*

*Une étude récente rapporte une association du score GPS avec la réaction stromale et le type de « pattern » chez une population de patients à risque intermédiaire selon le NCCN (n= 175), faible (n= 115) ou très faible (n= 28) (Greenland et al. 2019) (LOE D).*

### **Corrélation avec l'IRM**

Une étude évalue la corrélation entre les données IRM-mp et le score GPS chez des patients avec un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire (selon CAPRA) candidats à une surveillance active (Leapman et al. 2017). Cent patients avaient à la fois leurs résultats de score GPS et d'IRM-mp disponibles et ont donc été analysés. Les résultats suggèrent une faible corrélation entre les données IRM (score PI-RADS v1 et ADC) et le score GPS. Il n'y a pas de données complémentaires permettant de conclure à une complémentarité de l'IRM par rapport au GPS.

Dans une autre étude, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le GPS et le volume tumoral mesuré sur biopsie dans les ISUP 1 (Nyame et al. 2018).

Ces résultats sur biopsies systématisées seules ont été confirmés sur biopsies systématisées associées aux biopsies ciblées avec fusion d'images IRM-TRUS. En effet, chez les patients avec un risque très faible, faible ou intermédiaire selon le NCCN, en termes de prédiction de pathologie défavorable (score de Gleason  $\geq 4+3$  et/ou pT3+), le score GPS ressort significativement indépendant en analyse multivariée après ajustement sur les variables suivantes : score UCLA<sup>58</sup>, IRM, PSA et score de Gleason sur biopsie (OR=3,28 ; 95%IC [1,74-6,62] ;  $p < 0,001$ ). Ce résultat était retrouvé dans le sous-groupe avec score de Gleason 3+3 ou 3+4 (116 patients ; OR=3,19 ; 95%IC [1,71-6,37] ;  $p < 0,001$ ) (Salmasi et al. 2018). En termes de valeur ajoutée, l'aire sous la courbe ROC du GS sur biopsie + GPS vs GPS seul était de 0,79 ; 95%IC [0,70-0,87] vs 0,73 ; 95%IC [0,65-0,82] ;  $p < 0,001$ . L'adjonction du score PI-RADS v2 au modèle « GS sur biopsie+GPS » ne semble pas améliorer la prédiction (0,79 ; 95%IC [0,71-0,87] ;  $p < 0,001$ ). Les analyses en sous-groupes en fonction du score PI-RADS confirment la large distribution du score GPS sur les différentes catégories du score PI-RADS tel que précédemment rapportée (Leapman et al. 2017). Ceci suggère une hétérogénéité biologique dans chacune des catégories du score PI-RADS (Salmasi et al. 2018). L'analyse du sous-groupe à risque intermédiaire selon le NCCN (112 patients) montre que le GPS est toujours pronostique de critères d'agressivité anatomopathologique après ajustement sur le score de Gleason sur biopsie (OR / 20 unités=4,0 ; 95%IC [1,9-9,4] ;  $p < 0,001$ ) ; le GPS ressort le seul facteur pronostique lorsque seul le sous-groupe

<sup>58</sup> University of California Los Angeles ; ce score considère des mesures quantitatives : l'ADC et les séquences d'acquisition dynamique avec injection de produit de contraste



« intermédiaire favorable<sup>59</sup> » était considéré (OR / 20 unités=3,9 ; 95%IC [1,6-11,2] ; p=0,002).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur des échantillons archivés dans laquelle les mesures du score GPS étaient réalisées sans connaissance des données cliniques ou radiologiques du patient. L'effectif est faible et la population est hétérogène (biopsie initiale, biopsie précédente en surveillance active ou avec des biopsies précédentes négatives, différentes techniques de biopsies ciblées vs systématisées). La lecture de l'IRM semble être rétrospective. Le score GPS dans les cas discordants des 2 modalités de biopsies (systèmeatisées vs ciblées) mérite d'être évalué (Salmasi et al. 2018) (LOE D).*

#### *Prédiction de pathologie défavorable sur biopsie de SA (patients sous SA)*

En termes de reclassification du score de Gleason sur biopsie de SA (de 3+3 à ≥3+4), la valeur ajoutée du score GPS par rapport au score PI-RADS v2 a été évaluée dans une étude rétrospective de 440 patients à risque faible/intermédiaire<sup>60</sup> et score de Gleason de 6 sous surveillance active (biopsies répétées) (Kornberg et al. 2019b). En analyse multivariée, après ajustement sur les variables âge, densité de PSA et pourcentage de carottes positives, le score GPS et le score PI-RADS ressortent significativement pronostiques de la reclassification sur biopsie :

- score GPS (augmentation de 5 unités) : HR=1,28 ; 95%IC [1,19-1,39] ; p<0,01
- PI-RADS 5 vs 1-2 : HR=4,38 ; 95%IC [2,36-8,16] ; p<0,01
- PI-RADS 4 vs 1-2 ; HR=2,62 ; 95%IC [1,45-4,76] ; p<0,01

Dans une analyse de sous-groupe « GPS+PI-RADS », seul le GPS présente une valeur ajoutée au modèle clinique (âge, densité de PSA, pourcentage de biopsies positives) ; ceci n'était pas le cas pour le score de PI-RADS (p=0,15).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit de la première étude qui évalue le score GPS chez les patients qui sont déjà sous surveillance active et non pas ceux qui sont candidats à une surveillance active. Les modalités des biopsies ont été précisées : 12 prélèvements systématisés + 2 autres de biopsies ciblées par fusion d'images IRM-TRUS. Les patients sont inclus rétrospectivement sur une période large ce qui induit un risque de biais lié à une évolution de la prise en charge au cours du temps. De plus, l'année de diagnostic et le pourcentage de carottes positives étaient différents parmi les cohortes GPS seul, PI-RADS seul ou la cohorte GPS+PI-RADS. Les indications du GPS et d'IRM sont laissées à la discrétion du médecin, ce qui peut induire un biais de sélection. C'est une des rares études conduites sans financement industriel et sans liens d'intérêts des auteurs (Kornberg et al. 2019b) (LOE D).*

La valeur ajoutée et l'utilité clinique du score GPS sur biopsie répétée au cours de surveillance active ont été évaluées dans plusieurs études rétrospectives récentes (Cedars et al. 2019) (LOE D) (Kornberg et al. 2019a) (Punnen et al. 2020) (Lin et al. 2020) (LOE C).

La première étude rapporte une faible corrélation entre le score GPS sur 1<sup>ère</sup> biopsie et celui sur 2<sup>nde</sup> biopsie (Pearson 0,45) et une stabilité relative des scores GPS pendant

<sup>59</sup> <50% des carottes positives et 1 seul critère positif parmi les critères du risque intermédiaire (1- grade de Gleason 2, ex :SG sur biopsie 3+4 ; 2- PSA 10-20 ng/mL ou ; 3- cT2<sub>b-c</sub>).

<sup>60</sup> PSA ≤20 ng/mL et T1/T2



le suivi par surveillance active des patients avec un faible risque initial ; le 1<sup>er</sup> test étant le plus informatif. Les tests successifs semblent avoir un intérêt limité (Cedars et al. 2019).

La deuxième étude rapporte que le score GPS est associé à une augmentation de la prédiction d'une évolution défavorable et de récurrence biochimique chez des patients en surveillance active ayant eu une prostatectomie radicale tardive (Kornberg et al. 2019a).

Dans un contexte d'IRM, la valeur ajoutée du GPS par rapport au score Prolaris et au score Decipher a été évaluée dans 2 cohortes (MAST à risque favorable et BlaStM à haut risque d'après biopsie ciblée par IRM) (Punnen et al. 2020). Les résultats suggèrent une hétérogénéité dans la détermination du risque génomique en fonction de la signature testée. Toutefois, pour chaque signature, le risque génomique était corrélé au grade de la biopsie et au score PIRADS.

Une dernière étude rapporte que le score GPS était associé à la prédiction d'une pathologie défavorable sur pièce de prostatectomie lorsqu'il est ajusté par le grade de Gleason ; ceci n'était pas le cas lorsque l'ajustement avec la PSAD était considéré. L'ajout de GPS dans un modèle incluant PSAD et grade de Gleason n'améliore pas la stratification du risque d'évolution défavorable (Lin et al. 2020) (LOE C) (LOE B car cohorte essai randomisé mais rétrogradé en C car moins de 2/3 des patients inclus).

#### *Prédiction de métastases et de mortalité*

Dans une étude de patients atteints de cancer localisé de la prostate traités par prostatectomie totale et suivis à long terme, le score GPS semble pronostique de (Van Den Eeden et al. 2018) :

- survenue de métastases, après ajustement sur
  - NCCN : HR GPS/20 unités=2,34 ; 95%IC [1,42-3,86] ; p<0,001
  - AUA : HR GPS/20 unités=2,51 ; 95%IC [1,49-4,23] ; p<0,001
  - CAPRA: HR GPS/20 unités=2,63 ; 95%IC [1,58-4,36] ; p<0,001
- mortalité spécifique du cancer de la prostate, après ajustement sur
  - NCCN : HR GPS/20 unités=2,69 ; 95%IC [1,50-4,82] ; p<0,001
  - AUA : HR GPS/20 unités=3,04 ; 95%IC [1,79-5,18] ; p<0,001
  - CAPRA: HR GPS/20 unités=3,40 ; 95%IC [2,04-5,64] ; p<0,001

Le score GPS semble conférer une valeur ajoutée au score CAPRA pour la prédiction des métastases (AUC-ROC CAPRA vs CAPRA + GPS : 0,65 vs 0,73 ; p<0,001) et pour la prédiction de décès à 10 ans (AUC-ROC CAPRA vs CAPRA + GPS : 0,78 vs 0,84 ; p<0,001).

Nous notons que les patients à risque intermédiaire selon le NCCN mais avec un score GPS >40 avaient un risque de métastases à 5 ans similaire à celui des patients à haut risque selon le NCCN suggérant que ce sous-groupe de risque intermédiaire pouvait bénéficier d'un traitement plus actif.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse rétrospective sur des échantillons biopsiques archivés collectés prospectivement dans le cadre d'un registre selon les SOP. Les patients ont tous été opérés. Même si la cohorte représente des données de « vraie vie », nous notons que la période d'inclusion est relativement large (1995 – 2010) avec un risque d'hétérogénéité en termes de prise en charge, notamment pour les modalités de biopsies et l'indication de la surveillance active non préconisée à*

*l'époque. Les premiers prélèvements biopsiques ont été réalisés en 1995 mais les mesures ont été effectuées au moment de l'étude, donc au moins 20 ans après, ce qui engendre un risque de dégradation de l'ARN pour certains blocs. Plusieurs cas sont diagnostiqués avant la mise à jour de la classification ISUP de 2005 (Van Den Eeden et al. 2018) (LOE C).*

*Ces résultats ont été confirmés chez les patients à risque "intermédiaire peu favorable" dans une étude récente qui rapporte une valeur de prédiction du score GPS (>40) en termes de récurrence biochimique, les métastases distantes et la mortalité spécifique dans un groupe (Cullen et al. 2020) (LOE D).*

#### *Analyse de décision thérapeutique – impact sur l'indication de la surveillance active*

***Les études suivantes n'apportent pas de résultats cliniques permettant de conclure ou non à l'utilité du GPS. Ces études n'ont pas confirmé la pertinence de la reclassification par le score GPS sur des données anatomopathologiques de pièce opératoire, ni celle du changement de la décision clinique sur la progression de la maladie ou la survie. Etant donné l'absence de résultats cliniques en fonction de la décision thérapeutique, le niveau de preuve sur l'utilité clinique du biomarqueur ne peut être attribué (cf. TABLEAU 18). Ces études ont été analysées à titre indicatif.***

Par comparaison à l'IRM seule, le score GPS permettrait de mieux stratifier le risque et donc d'augmenter le nombre de patients qui seraient candidats à une surveillance active, tel que rapporté dans une étude de cohorte rétrospective (Canfield et al. 2017). A 6 mois de suivi, 17% des patients à risque faible selon le NCCN ont reçu un test Oncotype DX ; le taux d'indication de la surveillance active était de :

- 31,2% ; 95%IC [22,6%-39,7%] ;  $p < 0,001$  plus élevé en cas de stratification par le score GPS vs en l'absence de score GPS ou d'IRM. Ce taux avec le GPS seul était similaire lorsque les 2 tests GPS et IRM étaient réalisés ;
- 5,1% ; 95%IC [-9,9%-20,0%] ;  $p$  NS plus élevé en cas de stratification par l'IRM vs en l'absence de score GPS ou d'IRM

A 12 mois de suivi après le diagnostic, l'indication d'une surveillance active a été retrouvée chez 43% des hommes qui ont reçu uniquement un examen d'IRM vs 89% chez ceux qui ont été testés uniquement pour leur score GPS ( $p < 0,001$ ).

***Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective conduite sur des données de « vraie vie » avec collecte prospective des mesures dans le cadre d'un registre américain. Nous notons l'absence de comparaison aux critères clinico-biologiques et de données sur la progression de la maladie en fonction de la décision thérapeutique. Les seuils de l'IRM et sa classification ne sont pas précisés. Les mesures ne sont pas centralisées. Toutes les variables pertinentes n'ont pas été considérées dans l'analyse (ex : PSA, stratification selon seuil IRM).***

Afin d'éliminer un éventuel impact de facteurs confondants, cette augmentation de l'indication de la surveillance active sur la base du score GPS qui est retrouvée dans le cadre d'une analyse multivariée type régression logistique (31,2%) a été confirmée par 2 autres méthodes statistiques, le PSM (propensity score matching) et le CEM

(coarsened exact matching), avec un effet du GPS variant entre 27% et 80% (Canfield et al. 2018).

Ces résultats ont été antérieurement rapportés dans 2 autres études (Albala et al. 2016) (Eure et al. 2017).

Dans une première étude rétrospective-prospective de 180 patients (100 identifiés rétrospectivement « non testés » par le score GPS, 80 patients suivis prospectivement après évaluation du score GPS), une augmentation de l'indication de la surveillance active a été observée dans 21% des cas précédemment classés à très faible risque ou à faible risque selon le NCCN (cf. **TABLEAU 18**) (Albala et al. 2016). Dans cette étude, les patients à risque intermédiaire favorable<sup>61</sup> selon le NCCN n'ont pas été reclassés par le score GPS. En termes de coût, chez les patients à risque très faible ou faible selon le NCCN, la stratégie « GPS » a permis de gagner 2286 dollars par patient principalement en raison de l'augmentation de l'indication de la surveillance active et donc de la diminution des traitements notamment l'IMRT.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude médico-économique observationnelle basée sur des données réelles de « vraie vie ». La conception de l'étude est comparable à celle dans l'étude EURE2017 ; à vérifier si chevauchement de cohortes. Coût : source 1 seul assureur, données collectées depuis le diagnostic (biopsie diagnostique comprise) jusqu'à 180 jours (par type de traitement : AS/PT/RT ou par complication spécifique du traitement ou du cancer de la prostate). Nous notons le faible effectif de patients dans la cohorte prospective. Le taux d'indication de la surveillance active était en accord avec celui de la population générale déjà connu (Albala et al. 2016). Ceci n'était pas le cas des autres études analysées (Canfield et al. 2017) (Lynch et al. 2018).*

Tableau 18 : Reclassification par le score GPS et changement de la décision clinique (Albala et al. 2016)

Classification selon le NCCN	Reclassification selon le GPS			Changement de la décision clinique à 1 an du diagnostic
	Très faible risque	Faible risque	Risque intermédiaire	
Très faible risque 23 pts	65,3%	30,4%	4,3%	21%
Faible risque 28 pts	25%	39,3%	35,7%	
Risque intermédiaire 29 pts	0%	0%	100%	0%

Dans une analyse intermédiaire planifiée d'une étude prospective observationnelle, il est rapporté une augmentation de 22% de l'indication de la surveillance active lorsque le GPS était considéré (60/258 patients), par comparaison à l'absence de ce score (Eure et al. 2017) :

<sup>61</sup> Score de Gleason ≤6 et T2b-T2c, ou pSA 10-20 ng/mL – OU score de Gleason 3+4=7 et tous les critères suivants : ≤ 3 carottes atteintes ou ≤33% des carottes atteintes ; T1-T2c ; PSA ≤20 ng/mL.

- Très faible risque selon NCCN : 60/68 (88%) vs 44/77 (57%)
- Faible risque selon le NCCN : 81/111 (73%) vs 39/90 (43%)
- Risque intermédiaire selon le NCCN : 18/79 (23%) vs 15/80 (19%)

Parmi les 111 patients à risque faible selon le NCCN, le test GPS entraîne la reclassification de 36% dans le groupe à très faible risque et 7% dans le groupe à risque intermédiaire ; 57% étant confirmés à faible risque. De même, parmi les 79 patients à risque intermédiaire selon le NCCN, le test GPS entraîne la reclassification de 4% dans le groupe à faible risque ; 96% étant confirmés à risque intermédiaire. Enfin, parmi les 68 patients à très faible risque selon le NCCN, le test GPS entraîne la reclassification de 7% dans le groupe à faible risque et 3% dans le groupe à risque intermédiaire (cf. Tableau 19). Dans la cohorte « testée », la reclassification selon le GPS entraîne un changement de la décision clinique (SA ou traitement) chez 60/258 (23%) des patients (cf. TABLEAU 19). A un an de suivi, l'indication de la surveillance active était maintenue chez 55% des patients « testés » vs 34% des patients « non testés ».

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse intermédiaire planifiée des premiers 297 patients inclus dans une étude prospective multicentrique observationnelle de 1200 patients (Eure et al. 2017). Les résultats sont à considérer avec prudence compte tenu de l'absence de comparaison aux critères anatomopathologiques sur pièce opératoire ou à la progression de la maladie. La comparaison entre 2 types de cohorte (rétrospective et prospective) est discutable.*

**TABLEAU 19 : RECLASSIFICATION PAR LE SCORE GPS ET CHANGEMENT DE LA DECISION CLINIQUE (EURE ET AL. 2017)**

Classification selon le NCCN	Reclassification selon le GPS			Changement de la décision clinique à 1 an du diagnostic
	Très faible risque	Faible risque	Risque intermédiaire	
Très faible risque 68 pts	90%	7%	3%	16%
Faible risque 111 pts	36%	57%	7%	28%
Risque intermédiaire 79 pts	4%	0%	96%	23%

Dans une étude rétrospective-prospective (échantillons collectés rétrospectivement, décision clinique conduite en prospectif en fonction du résultat du score GPS), le taux de décision d'une surveillance active était augmenté de 12% lorsque le test Oncotype DX était réalisé chez des patients à risque très faible, faible ou intermédiaire selon le NCCN. Cette différence absolue était la plus élevée chez les patients âgés de moins de 60 ans (33%) ou dans le groupe à faible risque selon le NCCN (18% ; 72% vs 90%) (Lynch et al. 2018). Parmi les 3 groupes à risque selon le NCCN, la reclassification par le score GPS était la plus observée en cas de faible risque (30% des patients se sont vus surclassés ou sous classés par le GPS).

*Commentaire du groupe LOE : Nous notons l'absence de comparaison aux critères clinico-biologiques et de données sur la progression de la maladie. Toutes les variables pertinentes n'ont pas été considérées (PSA, stratification selon seuil IRM). Le nombre de patients à risque intermédiaire était plus élevé dans la cohorte « non testée » (46%*

vs 35%). Les patients n'ayant reçu aucun traitement à 6 mois ont été « codés » comme ayant eu une surveillance active alors qu'un traitement aurait pu être instauré au-delà des 6 mois ; le taux de base de patients avec une surveillance active était déjà relativement élevé (62% non testés vs 74% pour les « testés par le GPS »).

**TABLEAU 20 : IMPACT DU SCORE GPS DANS LA DECISION D'UNE SURVEILLANCE ACTIVE CHEZ LES PATIENTS A RISQUE CLINIQUE TRES FAIBLE, FAIBLE OU INTERMEDIAIRE SELON LE NCCN**

	Nombre de patients		Indication d'une SA		
	Sans GPS	Avec GPS	Sans GPS	Avec GPS	Différence absolue
(Albala et al. 2016)	71	51	38%	59%	21% (groupes très faible risque et faible risque selon le NCCN)
(Eure et al. 2017)	247	258	40%	62%	22%
(Canfield et al. 2017)	7446	375	60%	89%	29%
(Lynch et al. 2018)	200	190	62%	74%	12% 33% si <60 ans 18% si faible risque selon le NCCN

**TABLEAU 21 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE**

Référence	Cohorte d'origine : essai clinique /registre/ autre	Patients	Echantillons	Design et analyse statistique	Niveau de preuve
(Albala et al. 2016)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A
(Brand et al. 2016)	NA	NA	NA	Autre	NA selon la grille de Simon car méta-analyse
(Canfield et al. 2017)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
(Egger et al. 2019)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures	Design écrit avant la conduite des mesures	A

			dans le cadre de l'étude		
<b>(Eure et al. 2017)</b>	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A
<b>(Kornberg et al. 2019b)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
<b>(Leapman et al. 2017).</b>	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
<b>(Lynch et al. 2018)</b>	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
<b>(Nyame et al. 2018)</b>	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
<b>(Salmasi et al. 2018)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	D
<b>(Van Den Eeden et al. 2018)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C

#### Synthèse Q4 : Valeur de la signature Oncotype DX

*Conclusion des données de la littérature*



**D'après le rapport de 2016**, Oncotype DX (GPS) présente une validité analytique qui a été évaluée dans une étude dédiée. Elle pourrait cependant être complétée par des données sur l'impact des méthodes de fixation des tissus et sur l'efficacité de PCR. Sa validité clinique s'appuie sur deux études. Ce test permettrait la reclassification des patients à risque clinique faible ou intermédiaire potentiellement candidats à une surveillance active. Cette valeur discriminante est indépendante des variables cliniques conventionnelles (niveau de preuve intermédiaire) et pourrait conférer une valeur ajoutée à ces mêmes variables (niveau de preuve faible).

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un contexte n'intégrant pas l'imagerie, l'analyse des nouvelles études :

- confirme la prédiction de « **l'agressivité tumorale sur pièce opératoire** » chez les patients à risque faible ou intermédiaire. En effet, le score GPS en association avec le score CAPRA, et dans une moindre mesure avec la classification NCCN, semble améliorer la sélection des patients potentiellement **candidats à la surveillance active**. Cette conclusion repose sur une méta-analyse (Brand et al. 2016) des 2 précédentes études (Klein et al. 2014) (Cullen et al. 2015) -> Niveau de preuve intermédiaire. Le score GPS seul n'a pas de valeur indépendante ; l'ajout de GPS dans un modèle incluant PSAD et grade de Gleason n'améliore pas la stratification du risque d'évolution défavorable (Lin et al. 2020) (LOE C).

- apporte de nouvelles données en termes de « **prédiction de métastases et de mortalité** » : Le score GPS semble conférer une valeur ajoutée au score CAPRA pour la prédiction des métastases et pour la prédiction de décès à 10 ans (Van Den Eeden et al. 2018) (LOE C).

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un contexte intégrant l'imagerie, l'analyse des nouvelles études :

- apporte de nouvelles données en termes de « **prédiction de l'agressivité tumorale sur biopsie de surveillance active** ». Ainsi chez les patients **sous surveillance active**, seul le GPS présente une valeur ajoutée au modèle clinique (âge, densité de PSA, pourcentage de biopsies positives) ; ceci n'était pas le cas pour le score de PI-RADS (Kornberg et al. 2019b) (LOE D). La valeur ajoutée et l'utilité clinique du score GPS sur biopsie répétée au cours de la surveillance active ont été rapportées dans plusieurs études rétrospectives récentes, notamment en termes de prédiction d'une évolution défavorable et de récurrence biochimique (Cedars et al. 2019) (LOE D) (Kornberg et al. 2019a) (Punnen et al. 2020) (LOE C).

- apporte de nouvelles données en termes de « **prédiction de l'agressivité tumorale sur pièce opératoire** » : chez les patients à risque faible ou intermédiaire, le score GPS est un marqueur indépendant, ceci n'était pas le cas pour l'IRM (Salmasi et al. 2018) (LOE D).



## Q5. Prolaris

### Études retenues pour analyse

(Koch et al. 2016) (Lopez et al. 2017) (Tosoian et al. 2017a) (Oderda et al. 2017) (Canter et al. 2018) (Leon et al. 2018) (Rayford et al. 2018) (Wojno et al. 2018)

Études retenues par la mise à jour de février 2021 : (Canter et al. 2020) (Morris et al. 2020) (Shangquan et al. 2020) (Wibmer et al. 2019)

Deux essais en cours ont été identifiés :

1. NCT02209584 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02209584>) is a US-based open registry with the aim of measuring the impact of Prolaris on treatment decisions after biopsy in newly diagnosed prostate cancer patients. It is sponsored by the manufacturer and was expected to be completed in September 2015. -> pas de résultats disponibles à ce jour
2. NCT02454595 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454595>) is a US-based open registry with the aim of measuring the impact of Prolaris in selecting first-line therapy for newly diagnosed, treatment-naïve patients with early-stage localised prostate cancer. It is sponsored by the manufacturer and is estimated to be completed in November 2016. -> pas de résultats disponibles à ce jour

### Analyse des données de la littérature

#### *Prédiction de cancer agressif avant prostatectomie*

Le score CCP aurait une utilité clinique notamment en termes de prédiction des « haut risque » (selon l'EAU), mais reste moins performant que les paramètres cliniques. Ces résultats nécessitent tout de même d'être confirmés puisque, parmi les 52 patients analysés, 7 patients à haut risque et 13 autres à risque intermédiaire ont été classifiés à tort par Prolaris (Oderda et al. 2017). En termes de prédiction du risque sur biopsie, le score CCP présente une valeur indépendante après ajustement sur :

- le score EAU : HR=6,99 ; 95%IC [1,66-29,37] ; p=0,008
- le score CAPRA : HR=5,73 ; 95%IC [1,65-19,84] ; p=0,006.

L'association du CCP et de la classification du risque selon l'EAU ou selon le score CAPRA améliore la prédiction du risque de 10% (AUC 0,878) et de 7% (AUC=0,827), respectivement.

*Commentaire du groupe LOE : Il existe un biais de sélection puisque seuls les patients qui ont eu une prostatectomie ont été considérés pour analyse. Cette étude est limitée par son caractère rétrospectif ; le critère de jugement est peu fiable (Oderda et al. 2017) (LOE D).*

La plupart des nomogrammes employés à ce jour dans le cancer de la prostate (tables de Partin, MSKCC, D'Amico, Kattan, CaPSURE/CPDR) ne considèrent pas l'origine ethnique et n'incluent dans leur évaluation que très peu de patients d'origine afro-américaine. Dans ce contexte, la valeur ajoutée du CCP dans la stratification du risque selon AUA (risque de mortalité à 10 ans) chez des patients afro-américains (2/3) a été évaluée et comparée aux paramètres conventionnels (Rayford et al. 2018). Le CCP permet de reclassifier en cancer plus agressif :

- 30% des patients afro-américains initialement classés en faible risque selon l'AUA vs 12% chez les caucasiens
- 22% des patients afro-américains initialement classés en risque intermédiaire vs 8% chez les caucasiens
- 24% des patients afro-américains initialement classés en haut risque vs 10% chez les caucasiens.

Globalement 24% des patients afro-américains ont été reclassés par le CCP en cancer plus agressif vs 10% chez les caucasiens.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de faible effectif. Le seuil du CCP n'est pas précisé. Les pièces opératoires n'ont pas été utilisées comme référence ; les données de suivi sont manquantes ; les différences observées ne sont pas significatives (Rayford et al. 2018) (LOE D).*

Dans un contexte d'IRM, la valeur pronostique et l'utilité clinique du score CCP et du score CCR (CCP + CAPRA) ont été comparées à celles du score PIRADS, chez les patients avec un cancer localisé de la prostate (Morris et al. 2020). Les résultats indiquent une faible corrélation entre le score PIRADS et CCP/CAPRA/CCR.

Sur pièce de prostatectomie, l'imagerie ne prédit pas le score de Gleason alors que le CCP est un bon prédicteur du score de Gleason  $\geq 4+3$  (augmentation de 0,1 entraîne une multiplication par 4 le risque d'avoir un score de Gleason  $\geq 4+3$ ). Environ 1/3 des patients avec PIRADS 4 ou 5 avaient des cancers cliniquement significatifs. En analyse multivariée, le CCP était significatif ; ceci n'était pas le cas pour le score PIRADS qui ne présentait pas de valeur ajoutée par rapport au CCP ou au CAPRA. Un seuil du score CCR  $\leq 0,8$  permettrait de réduire significativement le choix d'un traitement actif par comparaison à la surveillance active (augmentation d'une unité du CCP correspond à environ 2 fois plus de chance de sélectionner un traitement actif). A l'inverse, le score PIRADS n'était pas associé significativement à la décision du choix du traitement, après ajustement sur les scores CCP et CAPRA.

Sur biopsie, en analyse multivariée, le score CCP était significatif en termes de prédiction du grade tumoral chez les patients nouvellement diagnostiqués ( $p = 2,8 \times 10^{-6}$ ) ; ceci n'était pas le cas pour les PIRADS ( $p = 0,10$ ) ni pour le PSA ( $p = 0,64$ ).

Chez la population globale, CCP et PIRADS présentaient une bonne corrélation avec le grade tumoral, ceci n'était pas le cas pour le PSA.

Globalement, une corrélation entre biomarqueurs existe mais elle est plutôt faible : 30,7% des PIRADS 4 et 27,3% des PIRADS 5 présentaient des scores CCR inférieurs au seuil 0,8 en deçà duquel une surveillance active serait indiquée.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective avec 2 cohortes différentes parfois poolées (LOE C).*

Les scores CCR (Prolaris + CAPRA) et l'IRM ont été comparés sur une série consécutive d'hommes avec une biopsie positive sur laquelle le test Prolaris a été effectué. Une IRM guidée étant réalisée dans les 6 mois max après biopsie (Wibmer et al. 2019). Dans cette étude, aucun patient n'a été classé en PIRADS 1 alors que des PIRADS 2, 3, 4 ou 5 ont été retrouvés, respectivement (évaluateur 1 / 2) chez 17,8% / 16,9% ; 27,1% / 32,2% ; 44,9% / 44,1% et 10,2% / 6,8%) des patients (kappa inter-évaluateurs = 0,789). Les résultats indiquent une association significative entre le CCR et l'extension extracapsulaire sur IRM (évaluateur 1 /  $p = 0,015$  ; évaluateur 2 /  $p = 0,045$ ) alors qu'aucune association n'a été observée entre le CCR et le PIRADS, voire

avec aucune des composantes quantitatives de l'IRM. Le score CCR et la présence d'extension extracapsulaire sur IRM étaient associés avec des caractéristiques pathologiques péjoratives sur pièce de prostatectomie (Wibmer et al. 2019).

*Commentaire du groupe LOE : Nous notons que seulement 41 patients ont une prostatectomie. Les variables PIRADS sont évaluées dépendantes (LOE C).*

#### *Prédiction de la progression biologique après prostatectomie*

L'utilité du score CCP (sur biopsie diagnostique ou sur pièce opératoire « biopsie simulée ») a été évaluée chez 236 patients qui ont été opérés (avec score de Gleason=6) dont la majorité était à faible risque selon le NCCN (79,7%). Comme dans la cohorte globale, dans le sous-groupe « faible risque selon le NCCN », le score CCP était corrélé à la progression biologique à 5 ans (CCP faible : 89,2% - CCP intermédiaire : 80,4% - CCP élevé : 64,7%). En analyse multivariée, après ajustement sur les variables clinico-biologiques conventionnelles incluses dans le score CAPRA, le score CCP ressort significativement pronostique de la progression biologique à 5 ans avec une magnitude plus prononcée dans la cohorte « faible risque selon le NCCN » (HR=1,77 ; 95%IC [1,21-2,58] ; p=0,003) que dans la cohorte globale (HR=1,41 ; 95%IC [1,02-1,96] ; p=0,039). Le c-index du CCP était plus élevé que celui du score CAPRA-S (CCP : 0,66 - CAPRA-S : 0,56 - CCP+CAPRA-S : 0,66). Ces résultats montrent que pour certains patients une prise en charge par surveillance active aurait pu être envisagée (Tosoian et al. 2017a).

*Commentaire du groupe LOE : Notons l'absence de comparaison statistique entre les c-index. La population est hétérogène puisque 79,7% des patients étaient à faible risque selon le NCCN (Tosoian et al. 2017a).*

Le score CCP serait supérieur aux marqueurs histologiques PTEN et Ki-67 dans la prédiction de la progression biologique après prostatectomie tel que rapporté dans une étude française incluant 652 patients avec cancer confirmé de la prostate (Leon et al. 2018). En analyse multivariée (512 patients) - incluant PTEN, Ki-67, CAPRA-S<sup>62</sup>, le CCP était significativement pronostique (HR=1,28 ; 95%IC [1,03-1,59] ; p=0,026) alors que PTEN et Ki-67 ne l'étaient pas. Le score CCP aurait une valeur ajoutée surtout lorsqu'il est utilisé en association avec le score CAPRA-S pour identifier les patients à haut risque devant bénéficier d'un traitement néoadjuvant. Le meilleur modèle était celui intégrant CAPRA-S (HR=1,32 ; 95%IC [1,22-1,42] ; p=3,4x10<sup>-12</sup>) ou CCP (HR=1,24 ; 95%IC [1,01-1,52] ; p=0,040). Ceci est en accord avec des données antérieures<sup>63</sup>. Nous notons l'absence d'une comparaison directe entre CCP et CAPRA-S.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique à effectif relativement large. Peu de patients avec un score de Gleason pathologique >7 (7%). Il n'y a pas eu de relecture centralisée des échantillons opératoires ni d'ajustement sur le traitement néoadjuvant reçu. Les marqueurs de comparaison ne sont pas des paramètres de référence dans le cancer de la prostate (Leon et al. 2018) (LOE D).*

<sup>62</sup> PSA préopératoire, score de Gleason pathologique, invasion extracapsulaire, atteinte vésicale, atteinte ganglionnaire et marges chirurgicales.

<sup>63</sup> Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE et al (2013) Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. J Clin Oncol 31(11):1428–1434.

Dans une étude récente, le score CCP score en association avec le score CCR (CCP + CAPRA) a été évalué dans 4 cohortes dont une avec biopsies simulées (Canter et al. 2020). En analyse univariée des 4 cohortes réunies, le score CCP score était fortement associé à la progression métastatique (HR/unité = 2,93 ; p = 0,018). En analyse multivariée, le score CCP, le score CAPRA et le CCR étaient significatifs en termes de prédiction de métastases à 7 ans (par cohorte) et à 10 ans (cohortes poolées). Le score CCP demeurait significatif (HR/unité = 4,0 ; p =  $6,3 \times 10^{-21}$ ), même après ajustement sur la cohorte et sur le traitement reçu.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective sur biopsie (ou biopsies simulées dans 1 cohorte) groupant 4 séries de patients ou extrait de série de patients. Nous notons l'absence d'analyse dans un contexte d'IRM (LOE C).*

***Chez un groupe de patients à risque intermédiaire ou à haut risque d'après le score CAPRA, Prolaris permettrait la sélection de patients à risque d'évolution favorable, qui pourraient éviter un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne après la prostatectomie.***

En effet, dans une étude récente, en analyse multivariée, après ajustement sur le score CAPRA, le score CCP (variable continue) présente une valeur de prédiction de la récurrence biologique à 5 ans après prostatectomie (HR=1,373 ; 95%IC [1,006 – 1,874] ; p = 0,04) (Shangguan et al. 2020). Le score CCP (variable continue) était équivalent au score CAPRA. En revanche, le score CCP (groupes à risque <0 / 0-1 et >1) présentait une meilleure prédiction de la récurrence biologique que le score CAPRA (différence de 0,023 du c-index).

*Commentaire du groupe LOE : il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique avec biais de sélection possible (LOE D).*

#### *Prédiction de métastases*

En cas de récurrence biochimique après prostatectomie, le score CCP permettrait de distinguer entre les patients avec une récurrence locale et ceux avec une récurrence systémique qui bénéficient plutôt d'une radiothérapie de rattrapage (Koch et al. 2016). Dans cette étude, le score CCP a été mesuré sur la pièce de prostatectomie des patients qui ont soit développé des métastases soit reçu une radiothérapie dans les 2 ans suivant la prostatectomie ; ils peuvent être alors répondeurs ou non répondeurs à la radiothérapie de rattrapage. Les résultats montrent qu'un score CCP élevé est associé à une augmentation du risque de maladie systémique par comparaison à la progression locale (OR=3,64 ; 95%IC [1,27-10,5] ; p=0,0056). En analyse multivariée, après ajustement sur le score de Gleason pathologique, sur le temps depuis la chirurgie jusqu'à la progression biologique et sur le PSA au moment de la progression, le score CCP demeure significativement associé à la prédiction de métastases (OR=10,4 ; 95%IC [2,05-90,1] ; p=0,0031). Toutefois, le score CCP était le même chez les patients avec des métastases et chez les patients non répondeurs à la radiothérapie de rattrapage alors qu'il était plus faible chez les patients répondeurs, ce qui n'a pas une utilité clinique.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude pilote rétrospective monocentrique sur un nombre faible de patients analysés (n=47). Les données étaient manquantes chez 15/65 patients pour données cliniques incomplètes, échantillon insuffisant ou score CCP non disponible. Les patients étaient opérés sur une période relativement*

large (1999 – 2010), ce qui induit un biais lié à un risque d'hétérogénéité dans la prise en charge. Il n'y a pas eu de relecture centralisée des pièces opératoires (Koch et al. 2016) (LOE D).

L'information pronostique du score CCP ne dépend pas de l'origine ethnique ; il peut être utilisé pour discriminer le risque de survenue de métastases dans les deux groupes (afro-américains ou non afro-américains) (Canter et al. 2018). En termes de prédiction de métastases, en analyse multivariée après ajustement sur CAPRA, origine ethnique et traitement reçu, le CCP était indépendant (HR=2,04 ; 95%IC [1,47-2,78] ; p<0,001). L'adjonction du score CAPRA au CCP (score CCR) permettait d'augmenter cette discrimination (HR=3,86 ; p<0,001). Le c-index était légèrement augmenté par l'adjonction du CCP au score CAPRA (CCP : 0,77 – CAPRA : 0,88 - CAPRA+CCP : 0,90) ; son intérêt reste limité.

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une étude américaine rétrospective monocentrique (Oschner clinic, nouvelle orléans) menée sur un nombre de patients relativement important (767 patients) répartis en deux groupes en fonction de l'origine ethnique (afro-américains 36,6% ou non). Il existe cependant des faiblesses : 1) l'hétérogénéité génétique au sein des 2 groupes n'est pas prise en compte, 2) les patients ne sont pas assignés au hasard en fonction des schémas thérapeutiques ; il s'agit plutôt d'une analyse en sous-groupe. 3) le suivi moyen est de 5,6 ans donc les conclusions sont à relativiser en cas d'événements métastatiques tardifs (Canter et al. 2018) (LOE D).

Chez les patients à haut risque traités par RT+HT (n=33), le score CCP ne semble pas significativement associé à l'agressivité tumorale. En effet, en analyse multivariée, le score CCP n'était pas significativement pronostique de la mortalité spécifique du cancer de la prostate. En revanche, une tendance vers la significativité était observée pour Ki-67 (p=0,063) (Lopez et al. 2017). Le score CCP était fortement corrélé au Ki-67 suggérant l'absence d'information supplémentaire conférée en termes de progression biologique, de mortalité globale ou de mortalité spécifique du cancer de la prostate chez les patients à haut risque.

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une étude rétrospective à faible effectif. Analyse multivariée mais pas d'ajustement sur les autres variables compte tenu du faible nombre de patients (Lopez et al. 2017) (LOE D).

TABLEAU 22 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE

Référence	Cohorte d'origine : essai clinique /registre/ autre	Patients	Echantillons	Design analyse statistique	et Niveau de preuve
(Canter et al. 2018)	Rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Koch et al. 2016)	Rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D



(Leon et al. 2018)	Rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Lopez et al. 2017)	Rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Oderda et al. 2017)	Rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Rayford et al. 2018)	Rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Tosoian et al. 2017a)	Rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D

### Synthèse Q5 : Valeur de la signature Prolaris

#### Conclusion des données de la littérature

**D'après le rapport de 2016**, Prolaris présente une validité analytique qui nécessite d'être complétée par la démonstration du non impact sur le test de la prise en compte d'un nombre variable de gènes choisis en fonction de la qualité de leur amplification, et ce en fonction des échantillons. Les données relatives à la validité clinique sont limitées. Le test, évalué sur pièce de prostatectomie totale, permet de prédire la progression biologique à 10 ans après prostatectomie, chez les patients à risque clinique faible (niveau de preuve intermédiaire). Le test présente une valeur pronostique de la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans après traitement conservateur. Parmi un groupe de patients classés en risque intermédiaire selon les critères cliniques, il permettrait ainsi d'identifier un sous-groupe de patients à faible risque prédit par le score chez lesquels une indication d'une radiothérapie avec ou sans hormonothérapie est discutée (niveau de preuve intermédiaire).

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un contexte n'intégrant pas l'imagerie, le score CCP, le score CAPRA et le CCR (CCP+CAPRA) étaient significatifs en termes de prédiction de métastases à 7 ans et à 10 ans, et ce même après ajustement sur la cohorte et sur le traitement reçu (Canter et al. 2020) (LOE C). Le score CCP permettrait de mieux prédire la récurrence biologique que le score CAPRA chez un groupe de patients à risque intermédiaire ou à haut risque d'après le score CAPRA. Ainsi, le score CCP permettrait la sélection de patients à risque d'évolution favorable, qui pourraient éviter un traitement de 2<sup>nd</sup>e ligne après la prostatectomie (Shangguan et al. 2020) (LOE D).

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un contexte intégrant l'imagerie, des études récentes indiquent que le CCP permettait de prédire le score de Gleason  $\geq 4+3$  et permettrait de réduire significativement le choix d'un traitement actif par comparaison à la surveillance active (Morris et al. 2020) (LOE C). Le score CCR (prolaris + CAPRA) et la présence d'extension extracapsulaire sur IRM seraient associés aux caractéristiques pathologiques péjoratives sur pièce de prostatectomie (Wibmer et al. 2019) (LOE C).

*Discussion – avis d'experts*

Toutes les études sont de faible niveau de preuve. Certaines emploient des comparateurs tels que Ki-67 ou PTEN, non considérés comme référence dans le cancer de la prostate.



## Q6. Decipher

### Études retenues pour analyse

**SM/MA** : (Dalela et al. 2016) (Spratt et al. 2017)

**Autres** :

Validation analytique sur biopsie : (Knudsen et al. 2016)

Reclassification de l'agressivité tumorale : (Klein et al. 2017)

Prédiction de la mortalité : (Karnes et al. 2018)

Prédiction de métastases ou de récurrence post-prostatectomie :

- Sur biopsie : (Klein et al. 2016) (Nguyen et al. 2017a)
- Sur pièce opératoire : (Glass et al. 2016) (Dalela et al. 2017) (Spratt et al. 2018)

Prédiction de métastases post-radiothérapie de rattrapage :

- Sur biopsie : (Nguyen et al. 2017b) (Berlin et al. 2019)
- Sur pièce opératoire : (Ross et al. 2016a) (Freedland et al. 2016)

Nouvelles études identifiées par la veille bibliographique

### **Surveillance active**

1. (Falagario et al. 2019)
2. (Herlemann et al. 2019)
3. (Kim et al. 2019)

### **Traitement actif**

4. (Martin et al. 2019)
5. (Muralidhar et al. 2019)
6. (Puryoko et al. 2019)
7. (Xu et al. 2019)

### **Radiothérapie précoce après chirurgie**

8. (Van den Broeck et al. 2019)

### **Radiothérapie de rattrapage après chirurgie**

9. (Jambor et al. 2019)

Études retenues par la mise à jour de février 2021 : (Feng et al. 2021) (Tosoian et al. 2020)

Étude suggérée par le GT : (Howard et al. 2020)

Un essai en cours : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783950>

“This prospective, randomized trial will compare the receipt of adjuvant therapy for high-risk radical prostatectomy (RP) patients who undergo Decipher testing to those who do not. 350 subjects from within the statewide Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative (MUSIC) will be randomized to either a **Genomic Classifier (Decipher)** or Usual-Care-Based (UC) strategy for a period of three months. If enrolled during the Genomic Classifier period, both subjects and their treating physician will be provided Decipher results and CAPRA-S scores. In the UC periods, CAPRA-S scores but not Decipher results will be provided.”

### **Analyse des données de la littérature**

Une synthèse méthodique dont la recherche bibliographique a été menée en décembre 2015 (Dalela et al. 2016) identifie 3 nouvelles études qui n'ont pas été considérées dans le rapport LOE2 de 2016 (Knudsen et al. 2016) (Klein et al. 2016) (Glass et al. 2016).

Les auteurs concluent que le test Decipher a sa place lors de la biopsie de confirmation du cancer de la prostate ou au moment de la chirurgie. Sur la base de l'expression de 22 marqueurs ARN sur des échantillons de biopsie ou de pièce opératoire, le test permettrait la stratification du risque afin de prédire la survenue de métastases ou la mortalité spécifique du cancer de la prostate, contribue à la décision du premier traitement ou à la prise en charge par radiothérapie adjuvante vs radiothérapie de rattrapage. Chez les patients qui ont observé une progression biologique, le test permettrait d'orienter la décision vers un traitement de rattrapage précoce multi-modalités vs une radiothérapie de rattrapage seule.

#### *Validation analytique sur biopsie*

Les données préliminaires de la prédiction par le test sur des échantillons de biopsies étaient de qualité comparable à celles des données antérieurement obtenues sur pièce opératoire (Knudsen et al. 2016). En effet, tout d'abord 95% des caractéristiques transcriptomiques détectées sur pièce opératoire l'étaient sur biopsie ( $r=0,96$ ). Il en était de même pour le test Decipher ( $r=0,70$  ;  $p<0,001$ ), tel que rapporté dans une étude de faisabilité de 81 échantillons biopsiques et de 77 pièces opératoires collectés chez 33 patients dans 3 institutions différentes (64 échantillons tumoraux et 47 échantillons bénins). En termes de prédiction du risque (faible, intermédiaire, élevé), une concordance a été observée entre les 2 types d'échantillons (75% des cas) ; elle est toutefois à la limite de la significativité ( $p=0,08$ ), probablement compte tenu du faible effectif.

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude a montré la faisabilité d'analyser les ARN sur puces d'hybridation haute densité sur biopsie, ce que conclut le papier. En effet, il est admis que la manipulation des fixations sur paraffine génère la dégradation irréversible des ARN qui peut générer une mauvaise reproductibilité inter-essais. Il apparaît donc possible de réaliser un test Decipher sur un échantillon biopsique. En revanche, le papier ne montre pas de concordance parfaite du test Decipher entre les prélèvements biopsiques et les prélèvements opératoires d'un même patient. Nous notons que l'analyse a été faite sur puces (Affymetrix) (Knudsen et al. 2016).*

#### *Reclassification de l'agressivité tumorale*

Le groupe de patients initialement classés en risque intermédiaire (score de Gleason 7, PSA 10-20 ng/mL, T2b ou T2c) serait cliniquement hétérogène et ne peut être pris en charge de manière unique et standardisée, ce qui nécessiterait d'autres outils pour affiner la discrimination de ce groupe et identifier de façon optimale les patients pouvant bénéficier d'une surveillance active de ceux qui n'en bénéficieraient pas. La classification du NCCN permet de scinder ce groupe en 2 sous-groupes (intermédiaire favorable et intermédiaire défavorable) mais l'indication d'une surveillance active chez ces patients reste controversée, ce qui requiert l'appui d'autres outils/biomarqueurs.

#### **Decipher analysé sur pièce opératoire**

Une cohorte de 2342 patients (Den et al. 2016) a été employée pour évaluer la place du test Decipher dans la prédiction de métastases en cas de tumeurs avec un score de Gleason 3+3 (Klein et al. 2017). En effet, parmi 337 patients opérés avec un score de

Gleason 3+3, 80% étaient classés à bas risque selon Decipher alors que 13% et 7% étaient respectivement reclassés à risque intermédiaire et à haut risque selon le test. Lorsque les caractéristiques clinico-pathologiques étaient considérées, le score Decipher était significativement plus élevé en cas de franchissement capsulaire, en cas d'invasion vésicale ou de marges positives ( $p=0,005$ ). La relecture histologique des pièces opératoires entraîne la reclassification de près de la moitié des tumeurs avec un score de Gleason 3+3=6 ; ces cas tendent aussi vers des scores Decipher et un stade pathologique plus élevés.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude incluant 2 types de cohortes : prospective (celle de DEN2016) et rétrospective (celles des premières études de validation). Pour cette dernière, la période est relativement longue (entre 1995 et 2006) ; un risque d'hétérogénéité ne peut être écarté. La cohorte rétrospective inclut des patients opérés avant 2005 ne permettant donc pas la classification des tumeurs selon ISUP 2005. Il s'agit de la première évaluation incluant un effectif aussi important de patients avec un score de Gleason 3+3. Les caractéristiques histologiques opératoires paraissent surprenantes pour des Gleason 6. Dans la cohorte prospective, seul le bloc destiné au test Decipher a été revu et non pas l'ensemble des blocs tissulaires comme dans la cohorte rétrospective. Nous notons l'absence d'analyse multivariée. L'utilité clinique de ces résultats pour identifier les patients qui seraient candidats à une surveillance active nécessite d'être confirmée sur des échantillons biopsiques (Klein et al. 2017). (LOE C).*

La même équipe avait antérieurement démontré que le score GC était aussi pronostique d'un score de Gleason pathologique  $\geq 4$  (c-index=0,71 ; 95%IC [0,56-0,86]) (Klein et al. 2016) ; mais ce n'était pas l'objectif principal de l'étude.

**Le score GC post-opératoire permettrait de distinguer, au sein du groupe à risque intermédiaire favorable (selon le NCCN), les patients qui auraient un bon pronostic de ceux à pronostic plus péjoratif (GG >2, pT3b ou pN1) qui ne pourraient donc pas bénéficier d'une surveillance active :**

- Decipher analysé sur pièce opératoire (Falagarío et al. 2019)
- Decipher analysé sur biopsie (Herlemann et al. 2019)
- Decipher analysé sur pièce opératoire en prospectif et sur biopsie en rétrospectif (Kim et al. 2019)

Une première étude rapporte, en analyse multivariée, que seul le score GC demeurait indépendant, alors que l'IRM-mp ne l'était pas ( $p=0,059$ ) (Falagarío et al. 2019). Parmi les 125 patients à risque intermédiaire favorable selon le NCCN, 19 avaient un score GC élevé et présentaient des données anatomopathologiques défavorables avec des taux plus élevés que dans le groupe à risque intermédiaire défavorable selon le NCCN (42,1% vs 39,8% ;  $p=0,56$ ) mais cette différence n'était pas significative probablement en raison du faible nombre d'évènements.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse d'une base de données monocentrique de 509 patients opérés (Falagarío et al. 2019) (LOE C).*

Une première étude évalue le test Decipher en termes de reclassification de l'agressivité tumorale dans un contexte d'IRM avant prostatectomie (Puryško et al.

2019). Les lésions visibles à l'IRM (PI-RADS $\geq$ 3) avaient des scores GC plus élevés qu'en cas de lésions non visibles à l'IRM (PI-RADS $\leq$ 2) (différence moyenne : 0,22 ; 95%IC [0,13-0,32] ;  $p<0,0001$ ). La majorité des PI-RADS $\leq$ 2 (82,6%) avait un score Decipher à bas risque ( $<0,45$ ). Le coefficient de corrélation des scores PI-RADS avec les scores GC était modéré ( $r=0,54$  ;  $p<0,001$ ) suggérant une information supplémentaire pouvant être apportée par l'un ou l'autre des 2 examens d'autant plus que certaines lésions non visibles à l'IRM étaient tout de même classées à risque intermédiaire/élevé (score  $\geq 0,45$ ) selon Decipher.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant un faible effectif de 2 cohortes de patients (inclusion rétrospective de 35 patients et inclusion prospective de 37 patients dans une base de données) (Purysko et al. 2019) (LOE D).*

### **Decipher analysé sur biopsie**

Ces résultats sont confirmés sur biopsie chez 647 patients initialement classés à risque très faible/faible ou à risque intermédiaire favorable selon le NCCN (Herlemann et al. 2019). Toujours, en termes de prédiction de pathologie défavorable sur pièce opératoire (GG 3-5,  $\geq$ pT3b ou pN1), le score GC était indépendant (OR=1,3 ;  $p=0,002$ ), et demeurait significatif même après ajustement sur le score CAPRA. *A contrario*, un score GC élevé permettait de prédire une pathologie défavorable, par comparaison au score faible (OR=4,6 ;  $p=0,006$ ). En cas de score GC faible ou intermédiaire, les patients initialement classés par le NCCN en pathologie « intermédiaire favorable » ( $n=220$ ) ne présentaient pas plus de taux de pathologie défavorable par comparaison aux patients initialement classés en très faible/faible risque selon le NCCN (OR=1,48 ;  $p=0,160$  et OR=1,26 ;  $p=0,700$  ; respectivement) et pourraient donc bénéficier d'une surveillance active. Ceci n'était pas le cas lorsque le score GC était élevé (OR=6,8 ;  $p<0,001$ ) (Herlemann et al. 2019).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse d'une base de données multicentrique dans laquelle les patients ont été inclus prospectivement entre 1990 et 2016, ce qui représente un risque de biais lié à l'hétérogénéité de la prise en charge sur une période aussi large (Herlemann et al. 2019) (LOE C).*

Il en était de même lorsque les patients à haut risque selon le NCCN étaient considérés (Muralidhar et al. 2019). Le score GC corrélait avec les 3 sous-groupes à haut risque clinique. Ainsi, chez les patients classés à haut risque favorable (cT1c, Gleason 6 et PSA $>20$  ng/mL ou cT1c, Gleason 4+4=8, PSA  $<10$  ng/mL), standard (cT3a, Gleason  $\geq 8$  ou PSA  $>20$  ng/mL) ou très haut risque (cT3b-T4), le score GC était élevé chez 50,4%, 64,2% et 81,6% des patients, respectivement ( $p<0,001$ ).

*Commentaire du groupe LOE : L'évaluation porte sur 1120 patients inclus dans une base de données prospective multicentrique (Muralidhar et al. 2019) (LOE C).*

Dans un contexte d'IRM et notamment de biopsies ciblées avec fusion d'images, par comparaison au score PI-RADS, le score GC semble mieux identifier les patients à bas risque ou à risque intermédiaire (ISUP 1 ou 2) (Martin et al. 2019). En effet, lorsque 102 patients ISUP 1 et ISUP 2 ont été analysés, en analyse multivariée, le score GC ( $\geq 0,45$ ) était un facteur indépendant significativement associé au score de Gleason ISUP 2 sur biopsie (OR=2,71 ; 95%IC [1,10-6,64] ;  $p=0,02$ ) ; ceci n'était pas le cas du score PI-RADS. En cas de biopsie ciblée sur PI-RADS 5, le taux de patients avec un score GC

élevé (>0,45) était plus important en cas d'ISUP 2 par comparaison aux Gleason ISUP 1 (75% vs 11,1% ;  $p=0,01$ ). Chez les patients ayant eu des biopsies ciblées avec fusion d'images, le score GC semble mieux identifier les patients ISUP 1 ou 2 que le score PI-RADS mais cette étude n'apporte pas une utilité clinique à l'utilisation ce biomarqueur dans ce contexte.

*Commentaire du groupe LOE : Dans cette étude rétrospective, les patients étaient candidats à une biopsie initiale, avaient une biopsie précédente négative et pour la plupart (56,9%) étaient sous surveillance active. Par conséquent, les données anatomopathologiques n'ont pas pu être confirmées sur pièce opératoire pour tous les patients (Martin et al. 2019) (LOE D).*

### **Decipher analysé sur pièce opératoire et sur biopsie**

Ces résultats ont été confirmés lorsque Decipher a été évalué sur pièce opératoire dans une cohorte prospective mais aussi lorsqu'il a été analysé sur biopsie en rétrospectif chez des patients à risque très faible/faible et intermédiaire favorable selon le NCCN (Kim et al. 2019). Dans les 2 cas, le test était significativement pronostique de pathologie défavorable :

- Test analysé sur pièce opératoire :  $p<0,001$
- Test analysé sur biopsie, après ajustement sur CAPRA : OR=1,29 ; 95%IC [1,03-1,61] ;  $p=0,025$

Avec un seuil de 0,2, le test semble significatif avec une VPN de 96% ; 95%IC [90-99%] (risque de manquer 4% de cancer agressif). Ainsi, les patients avec un score GC >0,2 semblent plus présenter une pathologie défavorable que ceux avec un score  $GC \leq 0,2$  (OR=3,17 ; 95%IC [1,22-10,26] (Kim et al. 2019).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique dans laquelle les échantillons ont été collectés prospectivement mais que partiellement (LOE C au lieu de LOE B). En raison du faible effectif, le score GC n'a pas pu être évalué chez le sous-groupe intermédiaire favorable selon le NCCN (Kim et al. 2019).*

Le score GC, lorsqu'il est associé à l'imagerie par TEP au  $Ga^{68}$ -PSMA-11, permettrait d'identifier un sous-groupe de patients atteints de métastases ganglionnaires pelviennes (et non pas osseuses) au moment du diagnostic (Xu et al. 2019). En effet, parmi 91 patients évalués pour leur score GC et pour leur scan TEP-PSMA avant tout traitement, des scores GC élevés étaient significativement associés à une atteinte ganglionnaire pelvienne (OR=1,38 / 0,1 unités ;  $p=0,009$ ) ainsi qu'à toute autre atteinte ganglionnaire (pelvienne ou distante) (OR=1,40 / 0,1 unités ;  $p=0,007$ ). Ceci n'était pas le cas des métastases osseuses (OR=1,11 / 0,1 unités ;  $p=0,50$ ).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective de faible effectif avec des biais de sélection puisque seuls les patients qui ont reçu les 2 tests étaient analysés. Le score GC était obtenu à partir de prélèvements biopsiques et opératoires (Xu et al. 2019) (LOE D).*

*Prédiction de récurrence ou de métastases après prostatectomie*

### **Sur biopsie**



Lorsque le test était mesuré sur des échantillons de biopsie, il était aussi discriminant en termes de prédiction de métastases à 10 ans après prostatectomie (HR pour augmentation de 10% = 1,72 ; 95%IC [1,07-2,81] ; p=0,02) ; l'analyse multivariée incluant l'âge, le PSA préopératoire et le score de Gleason sur biopsie (Klein et al. 2016). Ce résultat est à la limite de la significativité probablement en raison du faible effectif. Le c-index était plus élevé que celui du NCCN (0,80 ; 95%IC [0,58-0,95] vs 0,75 ; 95%IC [0,64-0,87]). L'association des 2 paramètres, Decipher et NCCN, permettait d'améliorer la prédiction (c-index : 0,88 ; 95%IC [0,77-0,96]).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique évaluant pour la première fois des échantillons biopsiques dans la prédiction de métastases ; mais l'effectif et le nombre d'évènements sont faibles (57 patients / 8 métastases / 3 décès spécifiques du cancer de la prostate). La cohorte n'est pas indépendante des autres cohortes de validation de l'essai. Or, la multiplicité des analyses à partir de mêmes cohortes de patients, pour différentes questions cliniques, induit des limites méthodologiques à l'interprétation des données. Il n'est pas précisé si les résultats du test sont obtenus sans connaissance des résultats cliniques du patient. La prostatectomie est réalisée sur une période relativement large (1987 – 2008) ; un risque d'hétérogénéité dans la prise en charge ne peut être écarté. La population n'est pas représentative des patients à haut risque puisque 63% étaient T1c et 61% avaient un score de Gleason sur biopsie de 6 (Klein et al. 2016) (LOE D).*

La validité clinique du test sur biopsie chez les patients à haut risque selon le NCCN a été évaluée dans une étude rétrospective multicentrique de 235 patients dont 105 traités par prostatectomie et 130 patients par radiothérapie ± suppression androgénique (Nguyen et al. 2017a). En analyse multivariée après ajustement sur les variables cliniques (âge, grade de Gleason sur biopsie, stade clinique et PSA), le score GC demeure significativement pronostique de survenue de métastases (HR pour augmentation de 10% = 1,37 ; 95%IC [1,06-1,78] ; p=0,018). Il en est de même après ajustement sur le score CAPRA (HR=1,44 ; 95%IC [1,15-1,84] ; p=0,002) ou le NCCN (HR=1,39 ; 95%IC [1,15-1,69] ; p<0,001) ou lorsque seul le sous-groupe à risque intermédiaire/haut risque selon le NCCN était considéré (HR=1,41 ; 95%IC [1,12-1,80]). En termes de prédiction de métastases à 5 ans post-biopsie, le score GC semble conférer une valeur ajoutée par rapport au score CAPRA (c-index CAPRA=0,60 ; 95%IC [0,50-0,69] vs CAPRA+GC=0,71 ; 95%IC [0,60-0,82]). Il en est de même lorsque le NCCN était considéré (c-index NCCN vs NCCN+GC = 0,66 ; 95%IC [0,53-0,77] vs 0,74 ; 95%IC [0,66-0,82]).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique évaluant pour la deuxième fois des échantillons biopsiques dans la prédiction de métastases avec une attention particulière au sous-groupe à risque intermédiaire et haut risque selon le NCCN et à l'impact du traitement de première ligne. La cohorte n'est pas indépendante des autres cohortes de validation de l'essai. Il n'est pas précisé si les résultats du test sont obtenus sans connaissance des résultats cliniques du patient. Les patients ont été pris en charge sur une période relativement large (1987 – 2014) ; un risque d'hétérogénéité dans la prise en charge ne peut être écarté. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude à plus large effectif et un plus grand nombre d'évènements pour l'analyse multivariée et en considérant un seul type de population (prostatectomie seule ou radiothérapie adjuvante). La concordance de*

ces résultats sur biopsie par rapport à ceux sur pièce opératoire reste à évaluer (Nguyen et al. 2017a) (LOE D).

### **Sur pièce opératoire**

Chez les patients à haut risque après prostatectomie, le test Decipher permettrait la prédiction de survenue de métastases, tel que suggéré dans une méta-analyse (Spratt et al. 2017) de données individuelles de 975 patients inclus dans 5 études (Glass et al. 2016) (Karnes et al. 2013) (Den et al. 2014) (Ross et al. 2016b) (Freedland et al. 2016). En analyse multivariée après ajustement sur les variables clinico-pathologiques (PSA pré-PT, score de Gleason sur PT, marges chirurgicales, franchissement capsulaire, invasion séminale, atteinte ganglionnaire), le test était un facteur indépendant en termes de prédiction de métastases à 10 ans après prostatectomie (HR (0,1 unité) = 1,30 ; 95%IC [1,14-1,47] ; p<0,001). Il confère une valeur ajoutée à ces variables (c-index : 0,76 vs 0,81).

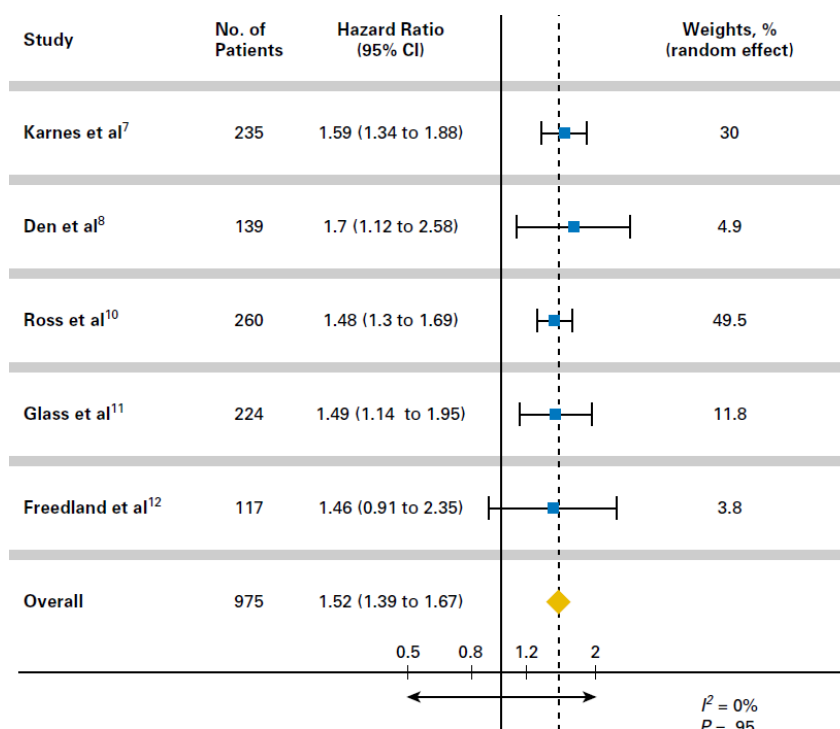
Decipher	Pourcentage de métastases à 5 ans	Pourcentage de métastases à 10 ans
Faible	2,4	5,5
Intermédiaire	5,8	15,0
Elevé	15,2	26,7

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit de la première méta-analyse réalisée pour ce test sur données individuelles de patients aussi bien pour le score Decipher que pour les données clinico-pathologiques. Les métastases osseuses, viscérales ou ganglionnaires sont confirmées par imagerie (TDM ou scanner). La méta-analyse est de bonne qualité méthodologique ; elle est conduite selon les règles PRISMA-IPD<sup>64</sup> ; la recherche est exhaustive mais les mots clés paraissent restreints (pas d'accès à l'algorithme complet) ; les études sont sélectionnées et analysées par 2 évaluateurs ; les critères de sélection et la qualité des études sont documentés ; l'extraction des données est détaillée dans des tableaux dédiés. La symétrie du Funnel plot témoigne de l'absence d'un éventuel biais de publication. Les patients sont traités par prostatectomie entre 1990 et 2010, ce qui représente une période relativement large pouvant induire un risque de biais d'hétérogénéité (Spratt et al. 2017).*

**FIGURE 5 : LES RESULTATS DES 5 ETUDES INCLUSES DANS LA META-ANALYSE DE (SPRATT ET AL. 2017).**

<sup>64</sup> Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data: Stewart LA, Clarke M, Rovers M, et al: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: The PRISMA-IPD Statement. JAMA 313:1657-1665, 2015.





Une étude cas-témoins récente rapporte pour la première fois les performances du score GC en termes de prédiction de métastases distantes à 10 ans après prostatectomie chez les patients à haut risque de cancer de la prostate (Van den Broeck et al. 2019). En analyse multivariée (decipher, âge au moment de la chirurgie, envahissement ganglionnaire), une augmentation du score GC de 10% entraînait une augmentation du risque de développer des métastases à 10 ans, et ce aussi bien dans la cohorte test que dans la cohorte de validation (OR=1,53 ; 95%IC [1,06-2,22] ; p=0,025 et 1,58 ; 95%IC [1,31-1,92] ; p<0,001).

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude rétrospective a l'avantage de considérer un suivi relativement long ainsi que des données biologiques en aveugle des données cliniques. La cohorte test et la cohorte de validation étaient indépendantes (Europe et USA) mais nous notons le faible effectif de la cohorte européenne (=54). Un bon nombre de paramètres pertinents n'étaient pas considérés dans l'analyse multivariée (Van den Broeck et al. 2019) (LOE D).*

Une étude ancillaire d'un essai de phase III randomisé double aveugle (NRG RTOG 9601) rapporte une valeur pronostique indépendante de Decipher (variable continue) dans ce contexte<sup>65</sup> en termes de survie sans métastases (HR=1,17 ; 95%IC [1,05-1,32] ; p=0,006), survie spécifique (HR=1,39 ; 95%IC [1,20-1,63] ; p<0,001) et survie globale (HR=1,17 ; 95%IC [1,06-1,29] ; p=0,002) (Feng et al. 2021). Il en était de même lorsque le test (variable catégorique : 3 groupes à risque) était considéré. Dans une population de patients en rechute biologique avec PSA<0,7 + score GC faible (<0,45), l'effet d'ajouter le bicalutamide 2 ans à une radiothérapie de rattrapage est nul en termes

<sup>65</sup> (sRT + bica 150mg/jour 2 ans vs sRT + pb à la rechute bio post prostatectomie ; facteurs stratif : PSA inclusion (0.2 - 1.5 vs. 1.6 - 4.0 ng/ml ; hormono courte avant chirurgie ; marges chirurgicales ; PSA nadir post chir (<0,5 vs ≥0,5 ng/ml))

de prévention de survenue des métastases, de survie spécifique et délétère en termes de survie globale à 12 ans (suivi médian = 13 ans).

*Commentaire du groupe LOE : Cependant, effectif de cette étude ancillaire non calculé pour identifier une interaction par rapport à l'effet de l'hormonothérapie. Le score Decipher a pu aussi être influencé par l'ancienneté des pièces de prostatectomie (> 20 ans) (LOE B).*

Chez des patients avec cancer de la prostate localisé à haut risque, Decipher aurait une valeur pronostique des métastases et quel que soit le traitement initial après prostatectomie ou hormono-radiothérapie (80% PT, 20% hormono radiothérapie) (Tosoian et al. 2020).

- Modèle 1 avec âge, PSA, biopsie : score GC continu (HR = 1,33 / 0,1 unité ; 95%IC [1,19-1,48] ; p < 0,001). GC très haut risque (GC en variable catégorielle) vs GC faible risque (HR = 2,95 ; 95% IC [1,79-4,87] ; p < 0,001).
- Modèle 2 avec NCCN risk group : GC score continu (HR = 1,34; 95%IC [1,19-1,50]; p <0,001. GC score high (vs low) HR = 2,95 ; 95%IC [1,75-4,98] ; p <0,001.
- Modèle 3 avec CAPRA : CAPRA catégoriel (6-9 vs 0-5) HR = 1,54 ; 95%IC [1,01-2,34] ; p=0,043 ; GC score continu HR = 1,33 ; 95%IC [1,19-1,48] ; p < 0,001 ; GC score catégoriel HR = 3,09 ; 95%IC [1,88-5,06] ; p < 0,001

L'analyse en sous-groupe selon le traitement initial montre que score GC continu est un facteur pronostique indépendant si chirurgie initiale (HR = 1,33, 95%IC [1,18-1,50] ; p < 0,001) ou radiothérapie initiale (HR = 1,61 ; 95%IC [1,08-2,40] ; p = 0,020).

A 5 ans après le traitement, l'adjonction du score GC confère une valeur ajoutée (NCCN AUC = 0,46 vs CAPRA AUC = 0,59 vs NCCN+GC AUC = 0,67 vs CAPRA + GC AUC = 0,71).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique mais toutefois pas de cohorte indépendante de validation. On remarque qu'il n'est pas mentionné si tous les patients ont eu une hormonothérapie, et quelle durée en cas de traitement conservateur. Cette hétérogénéité de traitement peut influencer le critère de jugement principal (LOE D).*

En termes de prédiction de récidive biologique, ces résultats ont été confirmés chez 91 patients qui ont été suivis pour leur PSA sur 3 ans après prostatectomie (Jambor et al. 2019). En cas de récidive biologique, le score GC était significativement plus élevé (0,57 ; 95%IC [0,43-0,75] vs 0,40 ; 95%IC [0,31-0,53] ; p=0,0004). En analyse multivariée, le score GC mesuré sur pièce opératoire, présentait de meilleures performances que le volume tumoral mesuré à l'IRM-mp avant chirurgie. Les 2 meilleures stratégies étaient celles associant les données chirurgicales au score GC ou à l'IRM (AUC-ROC : 0,82 ; 95%IC [0,73-0,91] et 0,81 ; 95%IC [0,72-0,90] ; respectivement). Nous notons toutefois l'absence de comparaison statistique et l'absence de valeur ajoutée significative du GC ou de l'IRM par rapport aux variables chirurgicales seules (AUC : 0,76 ; 95%IC [0,66-0,86]).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant un faible effectif de patients. L'IRM-mp a été réalisée sur 27 centres ce qui peut représenter un risque de prise en charge hétérogène (1,5T / 3T, modalités d'interprétation, ...). L'analyse multivariée considère un nombre important de*

*paramètres pertinents : cliniques, données de biopsies systématisées, variables chirurgicales et données de l'IRM-mp (PI-RADS, volume prostate, densité de PSA, ...) (Jambor et al. 2019) (LOE D).*

Dans le premier rapport LOE2 de 2016, il a été rapporté que les patients avec un score GC élevé auraient un meilleur bénéfice de la radiothérapie adjuvante que de la radiothérapie de rattrapage (LOE IIIC). Cependant, cette étude n'a pas comparé les profils des patients qui ont reçu la radiothérapie adjuvante. Afin d'identifier les patients pouvant bénéficier de la radiothérapie adjuvante, un nouveau modèle a été développé par la même équipe. Son objectif était de permettre de diminuer le surtraitement par radiothérapie adjuvante chez certains patients. Ce modèle combinant les variables clinico-pathologiques et le test Decipher a été développé et validé dans une cohorte de 512 patients pris en charge par prostatectomie entre 1990 et 2010 pour cancer agressif de la prostate ( $\geq$ pT3a et/ou marges chirurgicales positives, et/ou atteinte ganglionnaire) (Dalela et al. 2017). En analyse multivariée, le stade pathologique T3b/T4, le score pathologique de Gleason (8-10), l'atteinte ganglionnaire et le score Decipher ( $>0,6$ ) étaient des facteurs indépendants de prédiction de la récurrence clinique (locale ou à distance). Leurs coefficients respectifs ont été utilisés pour développer un nouveau nomogramme :

- pT3b/pT4 (vs pT2) : HR=3,63; 95%IC [1,38-11,86] ; p=0,008
- score de Gleason pathologique (8-10 vs  $\leq 7$ ): HR=3,36; 95%IC [1,96-5,85] ; p<0,001
- atteinte ganglionnaire: HR=2,26; 95%IC [1,14-4,31] ; p<0,001
- Decipher haut risque (vs faible risque) : HR=2,93 ; 95%IC [1,58-5,55] ; p<0,001

Un score de 1 à 5 a été ainsi calculé pour ce nouveau modèle. En cas de score  $\geq 2$  (critères agressifs et Decipher élevé), la radiothérapie adjuvante était associée à une diminution de la récurrence clinique à 10 ans chez (10,1% vs 42,1% en cas d'observation  $\pm$  radiothérapie de rattrapage ; p=0,012) ; ceci n'était pas le cas lorsque le score était  $< 2$  (p=0,18).

La valeur ajoutée de ce modèle par rapport au modèle clinique seul ou au score GC seul nécessite d'être évaluée dans une étude prospective indépendante.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique évaluant un nouveau modèle combinant les variables clinico-pathologiques et le test Decipher qui a été conduite selon les critères TRIPOD<sup>66</sup>. La cohorte n'est pas indépendante des autres cohortes de validation de l'essai. Les patients ont été pris en charge sur une période relativement large (1990 - 2010) ; un risque d'hétérogénéité, dans le diagnostic et dans la prise en charge, ne peut être écarté. Certains patients ont eu une hormonothérapie. Une relecture centralisée des pièces n'a pas été réalisée. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude indépendante incluant une population homogène de patients opérés à plus large effectif pour l'analyse multivariée (Dalela et al. 2017) (LOE D).*

La valeur du score GC en termes de prédiction de survenue de métastases a été évaluée chez les patients avec persistance de PSA détectable après prostatectomie (Spratt et al. 2018). Le PSA indétectable était défini par une valeur de PSA  $< 0,1$  ng/mL

<sup>66</sup> Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al: Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. Ann Intern Med 162: 55-63, 2015.

durant les 8 semaines suivant la PT. En analyse multivariée, seuls le score GC (faible/intermédiaire vs haut), le PSA détectable et l'atteinte ganglionnaire étaient des facteurs indépendants en termes de prédiction de métastases après prostatectomie :

- score GC : HR=5,95 ; 95%IC [2,02-19,41] ; p=0,001
- PSA détectable: HR=4,26; 95%IC [1,16-21,8]; p=0,03
- Atteinte ganglionnaire : HR=12,2 ; 95%IC [2,46-70,7] ; p=0,003

Lorsque seul le sous-groupe de patients avec PSA post PT détectable était considéré, seul le score GC demeure significativement pronostique des métastases à 5 ans (HR=5,61 ; 95%IC [1,48-22,7] ; p=0,01). Le score GC (c-index : 0,86) semble conférer une valeur ajoutée au score CAPRA-S et au nomogramme Gandaglia (c-index 0,69 vs 0,82 et 0,68 vs 0,81 ; respectivement).

Decipher	Pourcentage de métastases à 5 ans	Pourcentage de métastases à 10 ans
Faible/intermédiaire	0,9	5,4
Elevé	23,0	23,0

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique évaluant la valeur du score GC en termes de prédiction de survenue de métastases, en cas de persistance de PSA après prostatectomie. La cohorte n'est pas indépendante des autres cohortes de validation de l'essai. Les patients ont été pris en charge sur une période relativement large (1990 - 2010) ; un risque d'hétérogénéité dans le diagnostic et la prise en charge ne peut être écarté. Une relecture centralisée des pièces n'a pas été réalisée. Il n'est pas précisé si les mesures du test sont effectuées sans connaissance des données cliniques du patient. La taille de l'échantillon avec PSA détectable est relativement faible (150 patients). Etrangement, le score Decipher était plus faible en cas de PSA détectable par comparaison au PSA non détectable. La validation prospective de ces résultats fait l'objet d'un essai clinique en cours (Spratt et al. 2018) (LOE D).*

#### *Prédiction de métastases après radiothérapie*

Selon le critère de jugement « prédiction de métastases à 5 ans après radiothérapie adjuvante », chez les patients à haut risque clinico-pathologique, d'après le premier rapport LOE2 de 2016, le score GC présente un pouvoir discriminant élevé. Cette valeur pronostique est indépendante des variables cliniques conventionnelles (score de Gleason sur pièce de prostatectomie, PSA préopératoire, PSA pré-radiothérapie, invasion des vésicules séminales, franchissement capsulaire, statut des marges chirurgicales, temps jusqu'à la progression biologique, âge, origine ethnique, délai entre prostatectomie et radiothérapie, dose de radiothérapie, irradiation pelvienne, HT concomitante ou score CAPRA) (LOE IIIC). Ainsi, les patients avec un score élevé auraient un meilleur bénéfice de la radiothérapie adjuvante que de la radiothérapie de rattrapage (LOE IIIC).

Dans cette mise à jour, les études ont évalué ce critère de jugement aussi bien sur la base d'échantillons biopsiques que d'échantillons opératoires tout en apportant des précisions sur le bras de patients qui n'avaient pas reçu de traitement adjuvant.

#### **Sur biopsie**

En termes de prédiction de métastase à 5 ans après radiothérapie adjuvante et hormono-suppression de courte durée (médiane : 6 mois), la validité clinique du test sur biopsie a été évaluée chez les patients avec un cancer de la prostate à risque intermédiaire (55%) ou à haut risque (45%) selon le NCCN (Nguyen et al. 2017b). En analyse multivariée après ajustement sur les variables cliniques (âge au moment de la RT, PSA pré-ttt, durée ADT, grade de Gleason sur biopsie, stade clinique, pourcentage de carottes positives), le score GC demeure significativement pronostique de métastases (HR pour augmentation de 10% = 1,36 ; 95%IC [1,04-1,83] ; p=0,024). Il en est de même après ajustement sur le score CAPRA (HR=1,44 ; 95%IC [1,08-1,98] ; p=0,012), le NCCN (HR=1,37 ; 95%IC [1,06-1,78] ; p=0,014) ou le grade de Gleason, sur biopsie ( $\geq 4+3$ ) (HR=1,32 ; 95%IC [1,03-1,73] ; p=0,025). Le score GC semble conférer une valeur ajoutée par rapport au score CAPRA et au score NCCN dans la mesure où seul l'intervalle de confiance du c-index du GC n'intègre pas le 0,5 (c-index GC : 0,76 ; 95%IC [0,57-0,89] vs CAPRA=0,45 ; 95%IC [0,27-0,64] vs NCCN=0,63 ; 95%IC [0,40-0,78]) (Nguyen et al. 2017b).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique évaluant pour la première fois des échantillons biopsiques dans la prédiction de métastases après radiothérapie+ADT, chez les patients à risque intermédiaire et à haut risque selon le NCCN. Nous notons le faible effectif (100 patients) et le faible nombre d'évènements (18 métastases). La cohorte est indépendante des autres cohortes de validation du test (Nguyen et al. 2017b) (LOE D).*

A ce jour, le NCCN recommande la stratification des patients à risque clinique intermédiaire - G7 (4+3) ; Biospies  $\geq 50\%$  ;  $\geq 2$  facteurs intermédiaires - en 2 catégories : favorable et non favorable devant bénéficier d'une hormono-suppression en plus de la radiothérapie. Une étude récente évalue le score GC chez cette catégorie de patients à risque clinique intermédiaire afin de permettre d'améliorer la classification et d'épargner certains patients le recours à l'hormonothérapie en plus de la radiothérapie (Berlin et al. 2019). Dans cette étude de 121 patients traités uniquement par radiothérapie (78 Gy), le score GC, calculé sur des prélèvements biopsiques, semble reclassifier :

- dans le groupe à risque intermédiaire « non favorable » 3 patients parmi les 33 patients initialement classés dans le groupe « favorable » selon le NCCN ;
- dans le groupe à risque intermédiaire « favorable » 60 patients parmi les 87 patients initialement classés dans le groupe « non favorable » selon le NCCN.

En analyse multivariée, seul le score GC élevé était associé à la progression biologique (HR=1,36 ; 95%IC [1,09-1,71] ; p=0,007) et à la survenue de métastases (HR=2,05 ; 95%IC [1,24-4,24] ; p=0,004) ; ceci n'était pas le cas du score NCCN. L'analyse des courbes ROC montre que le score GC confère une valeur ajoutée au score NCCN en termes de prédiction de progression biologique (AUC-ROC / NCCN+GC = 0,85 vs AUC-ROC / GC = 0,78 vs AUC-ROC / NCCN = 0,56) ou de métastases à 5 ans (AUC-ROC / NCCN+GC = 0,89 vs AUC-ROC / GC = 0,86 vs AUC-ROC / NCCN = 0,54).

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude rétrospective a l'avantage de considérer une population homogène de patients à risque clinique intermédiaire selon le NCCN, inclus prospectivement dans un registre entre 2005 et 2011 et traités uniquement par radiothérapie. Ces résultats restent à confirmer dans une étude prospective à plus large effectif et sur des prélèvements biopsiques ciblés (Berlin et al. 2019) (LOE C).*



### **Sur pièce opératoire**

L'association du score CAPRA-S et du score GC aurait une valeur pronostique de métastases après traitement adjuvant tel que rapporté dans une étude rétrospective incluant 422 patients avec des caractéristiques pathologiques agressives (pT3 ou marges chirurgicales positives). Parmi ces patients, 111 avaient reçu une radiothérapie adjuvante (PSA < 0,2 ng/mL), 70 avaient une maladie résiduelle minimale (RT différée précoce) (PSA : 0,2-0,49 ng/mL), 83 avaient reçu une radiothérapie de rattrapage (PSA ≥ 0,5 ng/mL) et 157 patients qui n'avaient pas reçu de traitement adjuvant avant la survenue de métastases (Ross et al. 2016a). Les patients à risque clinique faible/intermédiaire selon CAPRA-S et à risque génomique faible selon GC développent peu de métastases, et ce indépendamment du type de traitement. En revanche, les patients à risque élevé selon CAPRA-S et Decipher, semblent bénéficier de la radiothérapie adjuvante, toutefois, l'incidence cumulée de métastases demeure élevée. Après ajustement sur le score clinique-génomique, par comparaison à la radiothérapie adjuvante, la radiothérapie de rattrapage et l'absence de radiothérapie présentent un risque accru de métastases (HR=4,31 ; 95%IC [1,20-15,47] et HR=5,42 ; 95%IC [1,59-18,44], respectivement). A contrario, aucune différence statistiquement significative (p=0,28) n'a été notée lorsque la radiothérapie adjuvante a été comparée à la radiothérapie de rattrapage avec maladie résiduelle minimale (PSA avant RT entre 0,2 et 0,49 ng/mL).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique limitée d'emblée par l'indication de différents protocoles de radiothérapie. La cohorte n'est pas indépendante des autres cohortes de validation de l'essai (Karnes2013, Den2014, Ross2016 et Freedland2016). La période d'inclusion est relativement large (sur 20 ans) ; un risque d'hétérogénéité dans la prise en charge ne peut être écarté. Cette étude a l'avantage de considérer les patients sans radiothérapie adjuvante et d'évaluer la radiothérapie de rattrapage en fonction de différentes valeurs de PSA. Ces résultats restent à confirmer pour montrer la place de ces outils dans l'aide à la décision du traitement après prostatectomie (RT adjuvante vs RT de rattrapage) (Ross et al. 2016a) (LOE D).*

Lorsque seuls les patients traités par radiothérapie de rattrapage (PSA > 0,2 ng/mL ou RT après suppression hormonale de rattrapage) étaient considérés, le score GC présentait une valeur pronostique indépendante de survenue métastases (HR/augmentation de 0,1= 1,58 ; 95%IC [1,6-2,17 ; p=0,002), tel que rapporté dans une étude rétrospective multicentrique de 170 patients traités par radiothérapie de rattrapage (Freedland et al. 2016). Cette valeur pronostique demeure significative même après ajustement sur le traitement par suppression hormonale (HR/augmentation de 0,1=1,56 ; 95%IC [1,14-2,12 ; p=0,003). En revanche, lorsqu'ils ont été ajoutés au score GC, le score CAPRA-S ou le score Briganti perdaient leur significativité statistique. Le score GC semble conférer une valeur ajoutée aux modèles clinico-pathologiques CAPRA-S et Briganti<sup>67</sup>, respectivement (c-index : 0,85 ; 95%IC [0,73-0,88] vs 0,63 ; 95%IC [0,49-0,78] et 0,65 ; 95%IC [0,54-0,81]) et aurait une utilité

<sup>67</sup> Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Eur Urol. 2014 Sep;66(3):479-86.

clinique pour identifier les patients pouvant bénéficier d'une hormonothérapie adjuvante.

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude rétrospective multicentrique a l'avantage d'inclure une population homogène de patients traités uniquement par radiothérapie de rattrapage. Il s'agit d'une étude de patients inclus dans 3 centres différents dont une cohorte qui a été considérée dans l'étude de Den2015. La période d'inclusion est relativement large (20 ans) ; un risque d'hétérogénéité dans la prise en charge ne peut être écarté. Aucun des 2 modèles de comparaison, CAPRA-S ou Briganti, n'a été développé pour prédire des métastases (Freedland et al. 2016) (LOE C).*

#### *Prédiction de la mortalité*

D'après le premier rapport LOE2 de 2016, selon le critère de jugement « mortalité spécifique du cancer de la prostate après prostatectomie », chez les patients à haut risque de récurrence, le score GC présentait une valeur pronostique indépendante des variables cliniques conventionnelles. Le pouvoir discriminant du GC était similaire à celui du score CAPRA-S (LOE IIIC). Il aurait une valeur ajoutée par rapport au score CAPRA-S seul, lorsque les deux scores sont élevés (LOE IIIC). Toutefois, les comparaisons statistiques des AUC-ROC étaient manquantes.

Dans cette mise à jour, une étude multicentrique à plus large effectif (561 patients), avec un plus grand nombre d'évènements et un plus long suivi a été identifiée (Karnes et al. 2018). Dans cette étude, en termes de prédiction de la mortalité spécifique du cancer de la prostate (PCSM) à 10 ans, la valeur ajoutée du score GC par rapport au score CAPRA-S a été évaluée chez des patients avec des caractéristiques clinico-pathologiques péjoratives (pT3, pN1, marges chirurgicales positives, ou score de Gleason pathologique  $\geq 7$ ) qui ont eu une prostatectomie entre 1987 et 2010 dans 4 centres différents. Le score GC semble indépendant du score CAPRA-S (OR (GC>0,6 vs  $\leq 0,6$ ) = 3,91 ; 95%IC [2,43-6,29] ;  $p < 0,001$ ) et conférer une valeur ajoutée à ce dernier mais qui reste toutefois faible (gain de 0,04). Il en est de même lorsque les sous-groupes de patients ont été analysés ; les AUC-ROC du CAPRA-S + GC étaient entre 0,64 et 0,72 avec un gain conféré par le GC entre 0,03 et 0,08 :

- patients à haut risque de PCSM à 10 ans (PSA >20 ng/mL, score de Gleason pathologique 8-10, ou stade pT3b) : OR=3,96 ; 95%IC [2,35-6,69] ;  $p < 0,001$
- patients à très haut risque de PCSM à 10 ans (récidive biologique <2ans) : OR=3,06 ; 95%IC [1,62-5,76] ;  $p < 0,001$
- patients à très haut risque de PCSM à 10 ans (métastases après prostatectomie) : OR=1,95 ; 95%IC [1,12-3,39] ;  $p = 0,02$ .

**TABLEAU 23 : PREDICTION DE LA MORTALITE SPECIFIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE A 10 ANS PAR CAPRA-S+DECIPHER (KARNES ET AL. 2018)**

CAPRA-S faible < 6	Decipher faible	2,8%
	Decipher élevé	18,0%
CAPRA-S élevé $\geq 6$	Decipher faible	5,5%
	Decipher élevé	30,0%

*Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique à plus large effectif et avec plus d'évènements et un plus long suivi que la précédente étude de validation de COOPERBERG2015. Le score CAPRA-S n'est pas initialement validé chez les patients*



à très haut risque. Les échantillons sont prélevés dans les 4 centres à des périodes différentes et selon différentes modalités. Les patients ont été suivis différemment en fonction des centres. La prostatectomie est réalisée sur une période relativement large (entre 1987 et 2010) ; un risque d'hétérogénéité dans la prise en charge ne peut être écarté (Karnes et al. 2018) (LOE D).

La validité clinique du test sur biopsie chez les patients à haut risque selon le NCCN a été évaluée dans une étude rétrospective multicentrique de 235 patients dont 105 traités par prostatectomie et 130 patients par radiothérapie±suppression androgénique (Nguyen et al. 2017a). En analyse multivariée après ajustement sur les variables cliniques (âge, grade de Gleason sur biopsie, stade clinique et PSA), le score GC demeure significativement pronostique de mortalité spécifique du cancer de la prostate à 5 ans (HR pour augmentation de 10% = 1,57 ; 95%IC [1,03-2,48] ; p=0,037). Il en est de même après ajustement sur le score CAPRA ou le NCCN.

**Commentaire du groupe LOE :** Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude à plus large effectif et un plus grand nombre d'évènements pour l'analyse multivariée. La concordance de ces résultats sur biopsie par rapport à ceux sur pièce opératoire reste à évaluer (Nguyen et al. 2017a) (LOE D).

Le score GC prédit mieux l'évolution métastatique à 5 ans et le décès lié au cancer à 10 ans après prostatectomie (indépendamment de l'origine ethnique (afro-américains vs non AAM) (Howard et al. 2020)

- Métastase : GC high vs. low Cohorte complète : HR = 9,60 ; 95%IC [3,51-32,0] ; p <0,001 cohorte non-AAM HR = 4,87 ; 95%IC [1,23-27,2] ; p = 0,023 cohorte AAM HR = 14,5 ; 95%IC [3,86-78,9] ; p <0,001 ; AUC ROC GC vs CAPRA S : 0,78 vs 0,72
- Survie spécifique : GC high vs. low cohorte complète HR = 56,0 ; 95%IC [6,82-72,97] ; p <0,001 cohorte non AAM HR = 16,6 ; 95%IC [1,70 – 22,49] ; p = 0,012 cohorte AAM HR = 49,4 ; 95%IC [5,13-66,47] ; p <,001<sup>68</sup> ; AUC ROC GC vs CAPRA S : 0,85 vs 0,81

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Nous notons le manque de données d'interaction avec traitement de radiothérapie et/ou hormonothérapie (respectivement 48 et 23% dans la cohorte entière) (LOE D).

**TABLEAU 24 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE**

Référence	Cohorte d'origine : essai clinique /registre/ autre	Patients	Echantillons	Design et analyse statistique	Niveau de preuve
(Berlin et al. 2019)	Prospectives- observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
(Dalela et al. 2017)	rétrospective	Inclusion rétrospective	Collectés et archivés sans mention de	Rétrospectif	D

<sup>68</sup> NB : il y a probablement une erreur sur bornes supérieur d'IC pour la survie spécifique dans la publication -> ex : 6647 a été corrigé en 66,47

		dans le cadre de l'étude	SOP - Mesure dans le cadre de l'étude		
<b>(Den et al. 2016)</b>	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B
<b>(Freedland et al. 2016)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
<b>(Glass et al. 2016)</b>	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
<b>(Karnes et al. 2018)</b>	NA	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
<b>(Klein et al. 2016)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
<b>(Klein et al. 2017)</b>	NA	NA	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
<b>(Nguyen et al. 2017a)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
<b>(Nguyen et al. 2017b)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
<b>(Radtke et al. 2018)</b>	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
<b>(Ross et al. 2016a)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
<b>(Spratt et al. 2017)</b>	NA	NA	NA	Autre	A
<b>(Spratt et al. 2018)</b>	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D

### Synthèse Q6 : Valeur de la signature Decipher

#### Conclusion des données de la littérature

**D'après le rapport de 2016**, Decipher présente une validité analytique qui reste à confirmer. C'est un test qui mesure l'expression différentielle de marqueurs (ARN codants et non codants). Les données relatives à la validité clinique sont limitées. Il présente une valeur pronostique indépendante en termes de survenue de métastases après prostatectomie totale ou après progression biologique ou après radiothérapie adjuvante (niveau de preuve faible). Le test permettrait de prédire la progression biologique et la mortalité spécifique du cancer de la prostate (niveau de preuve faible). L'impact clinique est toutefois limité par la faible amplitude de cette discrimination et par l'absence de données ayant démontré sa valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles et par rapport aux nomogrammes cliniques existants.

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un contexte n'intégrant pas l'imagerie, l'analyse des nouvelles études :

- apporte de nouvelles données suggérant la faisabilité analytique du test Decipher sur échantillons biopsiques mais sans toutefois montrer une équivalence avec le test réalisé sur la pièce opératoire (Knudsen et al. 2016).

- apporte de nouvelles données en termes de prédiction sur pièce opératoire de la « reclassification de l'agressivité tumorale », chez les patients ayant un Gleason 6 sur biopsie. L'agressivité était définie par un Gleason pathologique  $\geq 7$ , un stade pT3 et des marges positives (Klein et al. 2017) -> LOE C.

Le score GC post-opératoire permettrait de distinguer, au sein du groupe à risque intermédiaire favorable selon le NCCN, les patients qui auraient un bon pronostic de ceux à pronostic plus péjoratif (GG  $>2$ , pT3b ou pN1) qui ne pourraient donc pas bénéficier d'une surveillance (LOE C).

De même, chez les patients à haut risque selon le NCCN, le score GC semble corrélé aux 3 sous-groupes à haut risque favorable (cT1c, Gleason 6 et PSA  $>20$  ng/mL ou cT1c, Gleason 4+4=8, PSA  $<10$  ng/mL), haut risque standard (cT3a, Gleason  $\geq 8$  ou PSA  $>20$  ng/mL) ou à très haut risque (cT3b-T4 ou primary Gleason pattern 5) (Muralidhar et al. 2019) (LOE C).

- apporte de nouvelles données en termes de prédiction sur biopsie de « métastases après prostatectomie ou radiothérapie » (Klein et al. 2016) (Nguyen et al. 2017a) (LOE D) ou de « mortalité spécifique » (Nguyen et al. 2017a) (LOE D).

- confirme, par une méta-analyse, la valeur de prédiction sur pièce opératoire en termes de survenue de « métastases ou de récurrence clinique après prostatectomie » (Spratt et al. 2017) (LOE NA car méta-analyse) ainsi que par d'autres études (Glass et al. 2016) (Dalela et al. 2017) (Spratt et al. 2018) (Van den Broeck et al. 2019) (LOE D).

- confirme la valeur du GC en termes de prédiction sur pièce opératoire de la « mortalité spécifique » (Karnes et al. 2018) (LOE D).

- apporte de nouvelles données en termes de prédiction sur biopsie de survenue de « métastases après radiothérapie » (Nguyen et al. 2017b) (LOE D) (Berlin et al. 2019) (LOE C).

- entraîne une amélioration du niveau de preuve en termes de prédiction sur pièce opératoire de « métastases après radiothérapie de rattrapage » (Ross et al. 2016a) (Freedland et al. 2016) (LOE C). Ainsi, chez les patients qui ont observé une progression biologique, le test permettrait d'orienter la décision vers un traitement de rattrapage précoce multi-modalités vs une radiothérapie de rattrapage seule.

- Chez les patients recevant une RT de rattrapage associée ou non à une HT (bicalutamide pendant 2 ans), le score GC présente une valeur pronostique indépendante en termes de survie sans métastases, survie spécifique et survie globale. En particulier chez les patients présentant un PSA <0,7 et score GC <0,45, le bicalutamide n'apporte aucun gain en termes de survie sans métastases et pourrait avoir un effet délétère en termes de survie globale (LOE B).

Au total, le test permettrait la stratification du risque afin de prédire la survenue de métastases ou la mortalité spécifique du cancer de la prostate et contribue ainsi à la décision du premier traitement ou à la prise en charge par radiothérapie adjuvante vs radiothérapie de rattrapage.

**Dans le cadre de cette mise à jour**, dans un contexte intégrant l'imagerie, l'analyse des nouvelles études :

- apporte de nouvelles données en termes de prédiction sur pièce opératoire de la « reclassification de l'agressivité tumorale », dans un contexte d'IRM avant prostatectomie avec une corrélation positive entre IRM et Decipher ( $r=0,54$  ;  $p<0,001$ ) suggérant une information supplémentaire pouvant être apportée par l'un ou l'autre des 2 examens (Purysko et al. 2019) (LOE D).

- rapporte une valeur indépendante du score GC (par rapport au score PI-RADS) en termes de prédiction des patients à risque faible/intermédiaire (ISUP 1 - 2) sur biopsie ciblée avec fusion d'images (Martin et al. 2019) (LOE D).

- apporte de nouvelles données en termes d'identification par le score GC d'un sous-groupe de patients atteints de métastases ganglionnaires pelviennes (et non pas osseuses) au moment du diagnostic, lorsqu'il est associé à l'imagerie par TEP au Ga68-PSMA-11 (Xu et al. 2019) (LOE D).

- apporte de nouvelles données en termes de prédiction de la récidive biologique, sur pièce opératoire avec la stratégie optimale observée avec l'association des données chirurgicales au score GC ou à l'IRM (AUC-ROC : 0,82 ; 95%IC [0,73-0,91] et 0,81 ; 95%IC [0,72-0,90] ; respectivement) (Jambor et al. 2019) (LOE D).

*Discussion – avis d'experts*

Globalement, les études sont de niveau de preuve faible. Certaines incluent la même cohorte avec un risque d'inflation du risque alpha compte tenu de la multiplicité des analyses.

## 6.6 Evaluation de nouveaux biomarqueurs

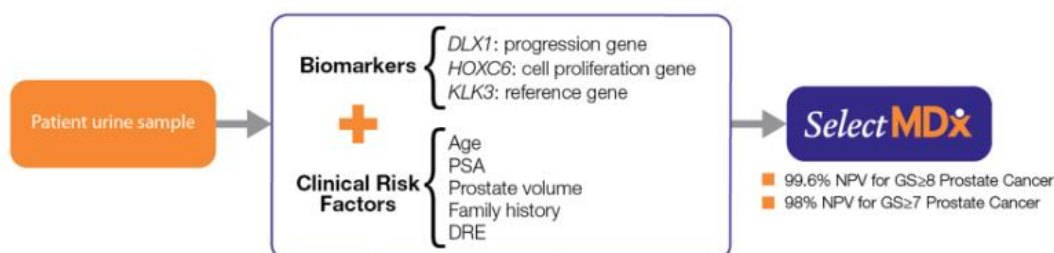
### • Q7. SelectMDx

Le kit DIV PCR SelectMDx® *for Prostate cancer* est un test urinaire semi-quantitatif d'amplification d'acides nucléiques conçu comme un **test RT-qPCR** en une étape. Ce test génère une valeur d'ARN en utilisant une analyse  $\Delta\Delta C_p$  afin de déterminer la somme des niveaux d'expression d'ARNm de DLX1 et de HOXC6 par rapport à une référence (KLK3) dans les échantillons issus du premier jet d'urine, obtenus chez l'homme après un toucher rectal.

La somme des rapports et les données clinico-biologiques du patient (âge, TR, antécédents familiaux, densité de PSA) sont intégrées dans un algorithme de probabilité permettant de calculer un score pour estimer le risque de détecter un cancer de la prostate chez le patient (Score de Gleason sur Biospie  $\geq 6$ ) ainsi que le risque que ce cancer soit agressif (Score de Gleason sur biopsie  $\geq 7$ ).

L'algorithme n'est pas identifié dans les études (cf. **FIGURE 6**).

**FIGURE 6 : LES VARIABLES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES INTEGREES DANS L'ALGORITHME SELECTMDx<sup>69</sup>**



**Le test a été approuvé dans le marquage CE le 08 juin 2017** pour « aider la prise de décision concernant la nécessité de réaliser une biopsie de la prostate. Les résultats du test sont combinés aux facteurs de risque cliniques dans un algorithme afin de prédire la probabilité de détection d'un cancer de la prostate grâce à une biopsie et de distinguer la probabilité d'un cancer de haut grade, de bas grade, ou d'une absence de cancer chez des patients ayant un PSA élevé, un TR anormal ou des antécédents familiaux de cancer de la prostate. ».

La procédure complète comprend trois étapes principales :

#### 1. Etape pré-analytique

- En cas de suspicion d'un cancer caractérisée par une anomalie de la valeur du PSA et, dans le cadre de l'indication du test (PSA élevé, TR anormal ou antécédent familial de cancer), un échantillon issu du premier jet d'urine obtenu (20-30 ml) est prélevé en consultation d'urologie directement après un toucher rectal (massage

<sup>69</sup> <https://mdxhealth.com/selectmdx-prostate-cancer>

prostatique léger : 3 touchers / lobe). Les échantillons issus du premier jet d'urine obtenus immédiatement après un toucher de la glande prostatique sont ceux contenant les plus hauts taux de cellules cancéreuses de la prostate et d'exosomes concentrant les ARNm d'intérêt (c.-à-d., DLX1 et HOXC6). Pour capturer l'urine de premier jet, la collecte se fait via un kit commercialisé dédié permettant de produire un nombre plus élevé de copies d'ADN et d'ARN cibles que la méthode de collecte d'urine habituelle, puisque la cible n'est pas diluée dans un volume relativement important d'urine.

- Un échantillon d'urines de 16 mL recueilli dans le tube du dispositif UrNCollect contenant 4 mL de tampon de conservation est directement acheminé vers le laboratoire d'analyse à température ambiante.

## 2. Etape analytique

- les ARN des 3 gènes sont stabilisés dans le milieu de conservation à température ambiante et peuvent être extraits jusqu'à 5 jours après collecte. Au-delà de ce délai, une congélation est nécessaire (-20°C)

- Les amorces et les sondes TaqMan® sont utilisées afin d'amplifier et de détecter HOXC6, DLX1, et KLK3.

- Il s'agit d'un test semi-quantitatif d'amplification d'acides nucléiques conçu comme un test RT-qPCR en une étape.

**HOXC6** est un gène homeobox surexprimé lors d'un cancer de la prostate métastaté et résistant à la castration. Il est établi qu'il joue un rôle à tous les stades du cancer prostatique et plus particulièrement dans la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate. **DLX1** est un gène impliqué dans l'acquisition d'une différenciation épithéliale neuroendocrine, une caractéristique associée à un cancer agressif. Les **niveaux d'ARNm de HOXC6 et de DLX1** augmentent de manière continue avec la probabilité de présenter un cancer de la prostate de haut grade.

## 3. Etape post-analytique

- Ce test génère un rapport normalisé (NR) du niveau d'expression d'ARNm des gènes cibles DLX1 et de HOXC6 par comparaison à la référence KLK3. Le NR est calculé en utilisant une analyse  $\Delta\Delta C_p$  (Schmittgen and Livak 2008).
- Une valeur de l'ARN est calculée en additionnant les NR de DLX1 et de HOXC6.
- Le score ARN résultant des biomarqueurs est combiné aux données biologiques et cliniques du patient (âge, TR, antécédents familiaux, PSA, volume de la prostate) dans un modèle de régression logistique en vue de discriminer les patients en trois catégories :
  - sans risque de cancer de la prostate
  - avec risque de cancer de score de Gleason  $\leq 6$
  - avec risque de cancer de score de Gleason  $\geq 7$

### Études retenues pour analyse

(Leyten et al. 2015) (Van Neste et al. 2016) (Hendriks et al. 2017) (Hessels et al. 2017) (Haese et al. 2019)

Etudes retenues par la mise à jour de février 2021 : (Pepe et al. 2020)



## Analyse des données de la littérature

### Développement du test

La découverte des gènes du test, en tant que marqueur diagnostique chez les patients avec une suspicion de cancer de la prostate, a été menée dans le but d'améliorer la sélection des candidats à une biopsie, tel que rapporté en 2015 par l'équipe de Schalken (Leyten et al. 2015). Le développement s'est appuyé sur des observations issues d'analyses de PCR quantitatives successivement sur des prélèvements chirurgicaux puis sur des prélèvements urinaires. Dans un premier temps, l'analyse de 4 sous-groupes de patients (grade faible, grade élevé, CPRC et métastatique) a permis d'identifier 39 biomarqueurs potentiellement associés au développement du cancer de la prostate. Après analyse sur 3 cohortes indépendantes, huit biomarqueurs potentiels ont été sélectionnés (ONECUT2, HOXC4, HOXC6, DLX1, TDRD1, NKAIN1, MS4A8B, PPFIA2) puis leur performance a été testée sur 358 échantillons urinaires (157 cancers diagnostiqués : 44% dont 93 patients avec un score de Gleason  $\geq 7$ ). Les résultats ont identifié un panel de 3 gènes (HOXC6, DLX1, TDRD1) qui présentent une valeur discriminante indépendante en termes de détection de score de Gleason  $\geq 7$  :

- HOXC6 (OR=1,40; 95%IC [1,14-1,72];  $p < 0,001$ ),
- TDRD1 (OR=1,13; 95%IC [1,01-1,28];  $p = 0,038$ ),
- DLX1 (OR=1,15; 95%IC [1,01-1,30] ;  $p = 0,030$ ).

**Commentaire du groupe LOE :** *Il s'agit d'une étude évaluant 2 cohortes dont le recrutement est rétrospectif et une 3<sup>ème</sup> à recrutement prospectif. La population est représentative des patients vus dans la pratique courante (grade faible, grade élevé, CPRC et métastatique). Les ARNm étaient disponibles en nombre suffisant de copies (>4000 copies) chez 358 / 443 patients ; leur intégrité a été jugée correcte si RIN  $\geq 6$ . L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Les échantillons étaient anonymisés et non associés à des données cliniques. Les biopsies TRUS ne correspondent pas complètement au standard actuel (9-12 carottes). Le nombre de patients dans les valeurs basses du PSA (<10 ng/mL) est relativement faible. Les étapes de normalisation sont bien renseignées ; elles permettent d'ajuster sur les sources de biais analytiques potentiels mais elles ne permettent pas de vérifier si certains gènes ont une sensibilité à la dégradation plus importante que d'autres. Le contrôle qualité du processus pré-analytique (collecte du tissu, des urines) et les contrôles inter-essais ne sont pas rapportés. La période d'inclusion n'est pas précisée ; la question se pose de savoir quel est l'impact du vieillissement des échantillons sur les résultats. Les auteurs déclarent des liens d'intérêts (Leyten et al. 2015).*

### La validation analytique du test

La stabilité de l'échantillon ainsi que les performances analytiques du test (spécificité, sensibilité : LOD<sup>70</sup> et LLOQ requis<sup>71</sup>, linéarité, répétabilité intra-échantillons et reproductibilité inter-échantillons, inter-instruments, inter-opérateurs et inter-laboratoires) ont été évaluées dans une étude prospective de 99 patients candidats à une biopsie (PSA élevé) recrutés sur 6 centres entre décembre 2014 et juillet 2015 (Hessels et al. 2017). Ces performances analytiques correspondent aux critères pré

<sup>70</sup> Limit Of Detection : la plus basse concentration de transcrits qui pourrait être détectée dans  $\geq 95\%$  des échantillons

<sup>71</sup> Lower Limit Of Quantification : la plus basse concentration de transcrits qui peut être mesurée avec une précision acceptable = déviation standard (SD)  $< 0,5$  Cp

requis concernant les standards de quantification de l'ARN par RT-PCR. Après collecte des urines, l'acheminement des échantillons (urologue – laboratoire) se fait à température ambiante dans une solution de stabilisation qui a été mise au point à cet effet. L'ARNm de l'urine reste stable dans cette solution à température ambiante jusqu'à 5 jours après la collecte tel que suggéré par les performances diagnostiques (à la collecte vs 5 jours après : AUC-ROC = 0,72 ; 95%IC [0,61-0,83] vs 0,71 ; 95%IC [0,60-0,81] ; p=0,5). L'hémoglobine était le seul facteur interférant avec le test. Ces résultats ont été confirmés par un laboratoire indépendant accrédité CLIA<sup>72</sup>. La corrélation entre les 2 laboratoires était élevée (r=0,997 ; p<0,001). En termes de prédiction par le test de cancer de haut grade, la différence entre les 2 sites était ≤2% (AUC-ROC = 0,92 ; 95%IC [0,84-0,99] vs 0,92 ; 95%IC [0,85-0,99] ; p=0,3) (Hessels et al. 2017).

*Commentaire du groupe LOE : Les échantillons sont conservés à -80°C ; or la stabilité des ARNm après congélation et décongélation n'a pas été démontrée. Les auteurs déclarent des liens d'intérêts (Hessels et al. 2017).*

Les résultats dans la cohorte de validation analytique sont en accord avec ceux obtenus sur les deux autres cohortes de validation clinique qui ont été rapportés dans 2 études prospectives multicentriques indépendantes (519 et 386 patients candidats à une biopsie initiale ou à une biopsie répétée) (Van Neste et al. 2016).

#### *La valeur indépendante*

En analyse multivariée, en termes de prédiction de cancer de haut grade, les deux gènes HOXC6 et DLX1 (OR=1,68 ; 95%IC [1,38-2,05] ; p=0,003), le TR (OR=5,53 ; 95%IC [2,89-10,56] ; p<0,001), la densité du PSA (OR=2,91 ; 95%IC [1,40-6,06] ; p=0,004) et les « biopsies précédentes négatives » (OR=0,28 ; 95%IC [0,09-0,83] ; p=0,02) étaient des facteurs discriminants indépendants. Ceci n'était pas le cas de l'âge (p=0,7), du PSA (p=0,08) ni de l'histoire familiale (p=0,15). Ces résultats ont été confirmés dans la cohorte de validation notamment pour les deux gènes HOXC6 et DLX1 (OR=1,96 ; 95%IC [1,40-2,73] ; p<0,001) (Van Neste et al. 2016).

#### *La définition d'un modèle optimal*

Dans le modèle 1, incluant les deux gènes HOXC6 et DLX1 ainsi que tous les paramètres cliniques conventionnels (TR, densité de PSA, histoire de biopsie de prostate, âge, PSA et histoire familiale) et appliqué à la cohorte « test », l'AUC-ROC était de 0,90 ; 95%IC [0,87-0,93] (cf. Tableau 25). Afin, d'identifier les variables non contributives au modèle, chacun des paramètres a été éliminé successivement jusqu'à obtention du modèle suivant comprenant uniquement les paramètres significatifs : HOXC6 et DLX1 associés au TR, densité de PSA, histoire de biopsie de prostate (AUC-ROC : 0,89 ; 95%IC [0,86-0,93]). Afin d'éliminer les variabilités inter-opérateurs, le paramètre TR a été éliminé du modèle ; ce qui génère une AUC-ROC (modèle 2) de 0,87 ; 95%IC [0,83-0,91] significativement inférieure à celle du modèle 1 (p=0,009).

Dans la cohorte de validation, le modèle 2 était significativement supérieur au modèle 1 (0,90 ; 95%IC [0,85-0,95] vs 0,86 ; 95%IC [0,80-0,92] ; p=0,033) confirmant ainsi

<sup>72</sup> Clinical Laboratory Improvement Amendments

l'impact « négatif » du TR lié à la variabilité inter-opérateurs. Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux de la cohorte « test » (Van Neste et al. 2016).

**TABLEAU 25 : AUC-ROC POUR LA PREDICTION DE CANCER AVEC SCORE DE GLEASON  $\geq 7$  SUR BIOPSIE DANS LES DIFFERENTS MODELES EVALUES DANS L'ETUDE (VAN NESTE ET AL. 2016)**

Modèle	Cohorte A - test	Cohorte B - validation
<b>Modèle 1 : HOXC6 et DLX1 + (TR + densité de PSA, histoire de biopsie de prostate, âge, PSA et histoire familiale)</b>	0,90 ; 95%IC [0,87-0,93]	0,86 ; 95%IC [0,80-0,92]
<b>Modèle 1 bis : = modèle 1 après exclusion âge, PSA et histoire familiale</b>	0,89 ; 95%IC [0,86-0,93]	-
<b>Modèle 2 : = modèle 1 bis après exclusion du TR HOXC6 et DLX1 + (densité de PSA, histoire de biopsie de prostate)</b>	0,87 ; 95%IC [0,83-0,91]	0,90 ; 95%IC [0,85-0,95]
<b>Uniquement les marqueurs cliniques conventionnels</b>	-	0,87 ; 95%IC [0,81-0,93]

Afin de définir un modèle optimal du test (sensibilité et VPN les plus élevées pour la détection des cancers ISUP $\geq 2$ ), des échantillons urinaires précédemment recueillis chez 1955 patients candidats à une biopsie initiale ont été analysés dans une étude multicentrique internationale (Haese et al. 2019). Les analyses de sensibilité et des AUC-ROC identifient un modèle optimal ; en plus des taux d'ARNm des gènes HOXC6 + DLX1, ce modèle inclut l'âge, le TR et la densité de PSA. Ses performances diagnostiques sont reportées ci-après pour les 2 cohortes de validation avec PSA < 10 ng/mL (715 patients) et pour toutes valeurs de PSA (916 patients) (cf. Tableau 26).

**TABLEAU 26 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DU MODELE OPTIMAL POUR LA DETECTION DE CANCER ISUP  $\geq 2$  CHEZ DES PATIENTS CANDIDATS A UNE BIOPSIE INITIALE (HAESE ET AL. 2019)**

Modèle HOXC6 + DLX1 + (âge, TR, densité de PSA)	Cohorte de validation avec PSA < 10 ng/mL (715 patients)	Cohorte de validation entière (916 patients)	Cohorte de validation de (Van Neste et al. 2016) avec 89% des patients qui sont « biopsie-naïfs »
<b>AUC-ROC</b>	0,82 ; 95%IC [0,79-0,86] vs 0,70 ; 95%IC [0,65-0,74] ; p<0,001 par comparaison au PCPTRC	0,85 ; 95%IC [0,83-0,88] vs 0,76 ; 95%IC [0,72-0,80] ; p<0,001 par comparaison au PCPTRC	0,88 ; 95%IC [0,84-0,92]
<b>Sensibilité</b>	89%	93%	98%
<b>Spécificité</b>	53%	47%	42%
<b>VPN</b>	95%	95%	98%

*La valeur ajoutée du test*

**En termes de prédiction du score de Gleason score  $\geq 7$**  sur biopsies, le modèle 2 du test aurait une valeur ajoutée significative par rapport à des marqueurs cliniques tels que le nomogramme PCPTRC<sup>73</sup> associé ou non au PCA3 (Van Neste et al. 2016) (cf. Tableau 27).

**TABLEAU 27 : COMPARAISON DES AUC-ROC DES PARAMETRES CLINIQUES A CELLES DES 2 MODELES POUR LA PREDICTION DE CANCER DE HAUT GRADE SUR BIOPSIE (VAN NESTE ET AL. 2016)**

Modèle	Modèle 1 : HOXC6 et DLX1 + (TR + densité de PSA, histoire de biopsie de prostate, âge, PSA et histoire familiale)	Modèle 2 : = HOXC6 et DLX1 + (densité de PSA, histoire de biopsie de prostate)
PCPTRC vs	0,77 ; 95%IC [0,71-0,83] vs 0,86 ; 95%IC [0,80-0,92] ; p=0,015	0,77 ; 95%IC [0,71-0,83] vs 0,90 ; 95%IC [0,85-0,95] ; <b>p&lt;0,001</b>
PCPTRC+PCA3 vs	0,80 ; 95%IC [0,74-0,85] vs 0,86 ; 95%IC [0,80-0,92] ; p=0,18	0,80 ; 95%IC [0,74-0,85] vs 0,90 ; 95%IC [0,85-0,95] ; <b>p=0,007</b>

**En termes de prédiction de cancer sur l'IRM-mp**, l'AUC-ROC du test SelectMDx<sup>74</sup> était supérieure à celle du PCA3 ou à celle du PSA, respectivement (0,83 ; 95%IC [0,77-0,89] vs 0,65 ; 95%IC [0,57-0,74] vs 0,66 ; 95%IC [0,58-0,74]) (Hendriks et al. 2017). Nous notons, toutefois, l'absence de comparaison statistique.

*Ces résultats sont à considérer avec prudence puisque tous les patients, sauf pour 4 d'entre eux, ont eu l'IRM après les biopsies (Hendriks et al. 2017).*

*Un score élevé est prédictif d'un cancer de haut grade (score de Gleason  $\geq 7$ ). Un score bas permettrait de réduire ainsi le nombre de biopsies « évitables » chez les hommes atteints d'un cancer de bas grade (score de Gleason  $\leq 6$ ) ou n'ayant pas de cancer.*

#### L'utilité clinique

L'utilité clinique du test dans la décision clinique réside dans l'amélioration de la stratification du risque de cancer de la prostate chez les hommes présentant des valeurs de PSA sériques supérieures à 3 ng/mL et/ou TR anormal et/ou des antécédents familiaux positifs, notamment :

- la réalisation ou non de biopsies : L'analyse des courbes de décision (DCA) montre un bénéfice clinique net du test dans la réduction du nombre de biopsies « évitables », par comparaison au PCA3 ou à des nomogrammes tel que le PCPTRC. Lorsque la VPN de prédiction de GS  $\geq 7$  était de 98% et la sensibilité de 96%, un seuil de -2,8 a été défini ; dans ce cas le test permettait de réduire le taux de biopsies de 42% et d'éviter 53% des biopsies négatives potentiellement « évitables » (Van Neste et al. 2016).

<sup>73</sup> Nomogramme qui combine à la fois le PSA avec le TR, l'origine ethnique, l'histoire familiale, l'âge et l'histoire de biopsie précédente

<sup>74</sup> HOXC6+DLX1 associés aux paramètres cliniques : âge, TR, PSA, densité de PSA, histoire familiale et biopsies précédentes négatives.

Ces mêmes résultats sont rapportés dans l'étude de validation multicentrique (PSA<10 ng/mL ; 715 patients) (Haese et al. 2019) ; lorsque le test est négatif,

- 53% des biopsies qui identifieraient aucun cancer ou un cancer avec un grade ISUP de 1 seraient évitées.
  - 5% des cancers ISUP  $\geq 2$  seraient manqués.
- la sélection de patients candidats à une IRM-mp : Le test SelectMDx était significativement plus élevé en cas d'IRM-mp suspecte (PI-RADS 4-5) par comparaison aux cas non suspects (PI-RADS 1-2) ou aux cas douteux (PI-RADS = 3) (-1,3 [+0,3 - +0,1] vs -3,1 [-3,8 - +2,2] ;  $p < 0,01$ ). Le score SelectMDx était significativement différent entre les PI-RADS 3 et les PI-RADS 4 ( $p < 0,01$ ) et entre les PI-RADS 4 et les PI-RADS 5 ( $p < 0,01$ ) ; ceci n'était pas le cas lorsque le score PCA3 était considéré (Hendriks et al. 2017). A noter que cette corrélation entre l'IRM-mp et le test SelectMDx laisserait supposer que ce dernier n'apporterait pas d'information supplémentaire aux données conférées par l'imagerie.

*Commentaire du groupe LOE : L'utilité clinique du test, dans un contexte d'IRM-mp, a été évaluée dans le cadre d'une étude rétrospective monocentrique observationnelle (Hendriks et al. 2017) incluant un sous-groupe de 172 patients de l'étude de validation (172/900 : <2/3) (Van Neste et al. 2016). Or, la multiplicité des analyses à partir de mêmes cohortes de patients, pour différentes questions cliniques, induit des limites méthodologiques à l'interprétation des données. De plus, les résultats de Hendriks et al. sont à considérer avec prudence puisque tous les patients, sauf pour 4 d'entre eux, ont eu l'IRM après les biopsies (Hendriks et al. 2017)*

*Dans l'étude de validation, le groupe de travail souligne l'hétérogénéité de la population (16% avec au moins une biopsie précédente négative). La place du test chez une population homogène (candidats à une biopsie initiale ou avec une biopsie précédente négative) nécessite d'être confirmée dans une étude indépendante. Compte tenu de la VPN relativement élevée des biopsies TRUS, l'étude confirmatoire devrait considérer, par exemple comme référence, la pièce de prostatectomie ou les biopsies ciblées par fusion d'images TRUS-IRM-mp (Van Neste et al. 2016).*

*L'IRM-mp a été réalisée par un seul radiologue sans connaissance des résultats du test ni des données anatomopathologiques. La classification PI-RADS v2 a été employée. Notons un biais de sélection puisque seuls les patients pour lesquels l'IRM-mp était réalisée (suspicion persistante de cancer malgré une biopsie précédente négative ou IRM réalisée après preuve de cancer à des fins de stadification) ont été inclus dans l'étude. Les biopsies TRUS ont été réalisées avec un nombre médian de 10 carottes. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude prospective incluant une cohorte indépendante à plus large effectif de patients pour lesquels le test urinaire et l'IRM-mp seront réalisés indépendamment des données cliniques. Les auteurs déclarent des liens d'intérêts (Hendriks et al. 2017).*

*Il s'agit d'une étude rétrospective évaluant des échantillons archivés (Haese et al. 2019). La cohorte est en partie analysée dans Van Neste. Or la multiplicité des analyses engendre un risque de biais. Cette étude a l'avantage d'être multicentrique internationale, d'évaluer une population homogène de patients candidats à une biopsie*

initiale ainsi que le sous-groupe avec PSA <10 ng/mL. Toutefois, les résultats ne sont pas au regard des données de l'IRM et des biopsies ciblées (Haese et al. 2019).

Le test SelectMDx ne semble pas présenter de meilleures performances que l'IRM en termes de prédiction du risque de CaP significatif sur biopsies de confirmation à 6 mois de la SA (biopsies transpérinéales de saturation) (Pepe et al. 2020). En effet, en termes de reclassification du risque (upgrading ou downgrading), la Se, Spe, VPP et VPN et "précision diagnostique" de l'IRM vs SelectMDX étaient 66,6 vs 55,6% ; 87,7 vs 65,8% ; 54,5 vs 27,8% ; 92,3 vs 87% et 84,9 vs 70,3%.

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une étude prospective mais petite cohorte de 45 patients. La méthodologie est correcte sur l'IRM et sur la technique de biopsie, néanmoins peu d'information sur les données IRM réalisées à l'inclusion en surveillance active (LOE B -> rétrogradé en LOE C).

**TABLEAU 28 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE**

Référence	Cohorte d'origine : essai clinique /registre/ autre	Patients	Echantillons	Design et analyse statistique	Niveau de preuve
(Leyten et al. 2015)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	C
(Van Neste et al. 2016)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(Hendriks et al. 2017)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude, sous population (de Van Neste (<2/3 de l'échantillon))	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Design écrit avant la conduite des mesures	B (mais biais méthodo) -> C
(Haese et al. 2019)	Rétrospective comparative	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D

### Synthèse Q7 : Valeur du test SelectMDx

#### Conclusion des données de la littérature

Le test Select MDx présente une bonne validité analytique qui a été confirmée dans un laboratoire indépendant. La validité pré-analytique concernant notamment la stabilité des échantillons et leur conservation reste à démontrer.



Dans un contexte n'intégrant pas l'imagerie, le test présente une bonne validité clinique. Il pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients [candidats à une biopsie initiale](#) ou à une [biopsie répétée](#). La population cible reste à confirmer compte tenu de l'hétérogénéité de la population évaluée dans les études. L'intérêt pronostique du test SelectMDx dans la pratique clinique est à considérer au regard de la valeur discriminante des 2 gènes HOXC6 et DLX1 (OR entre 1,68 et 1,95) qui reste inférieure à celle des autres paramètres cliniques inclus dans le modèle notamment le TR (OR=5,53) et la densité du PSA (OR=2,91) (Van Neste et al. 2016). Le modèle optimal inclut les 2 gènes HOXC6 et DLX1 associés à l'âge, au TR et à la densité de PSA (Haese et al. 2019) (LOE D). L'impact de la variabilité inter-opérateurs du TR dans le modèle reste à démontrer. En termes de prédiction du score de Gleason  $\geq 7$  sur biopsies, le modèle associant les 2 gènes HOXC6 et DLX1 à la densité de PSA et à l'histoire de biopsie de prostate, aurait une valeur ajoutée significative par rapport à des marqueurs cliniques tels que le nomogramme PCPTRC associé ou non au PCA3 (Van Neste et al. 2016) (LOE B). L'utilité clinique du test dans la décision clinique réside dans l'amélioration de la stratification du risque de cancer de la prostate et donc la réalisation ou non de biopsies chez les hommes présentant des valeurs de PSA sériques supérieures à 3 ng/mL et/ou TR anormal et/ou des antécédents familiaux positifs. Le test présente un bénéfice clinique net en termes de réduction du nombre de biopsies qui s'avèreraient négatives », par comparaison au PCA3 ou à des nomogrammes tels que le PCPTRC (Van Neste et al. 2016) (LOE B) (Haese et al. 2019) (LOE D) (53% des biopsies évitées ; 5% des cancers ISUP  $\geq 2$  manqués).

Dans un contexte intégrant l'imagerie, en termes de [prédiction de cancer sur l'IRM-mp](#), le test SelectMDx (modèle « HOXC6+DLX1, âge, TR, PSA, densité de PSA, histoire familiale et biopsies précédentes négatives) semble présenter une valeur ajoutée par rapport au PCA3 ou au PSA ; cette conclusion reste à confirmer compte tenu de l'absence de comparaison statistique, du fait qu'une grande majorité des patients a eu l'IRM après les biopsies et de manque d'indépendance entre la cohorte test et la cohorte de validation (Hendriks et al. 2017) LOE C. Les scores PIRADS de l'IRM-mp semblent corrélés aux résultats du test, ce qui laisserait supposer que ce dernier n'apporterait pas d'information supplémentaire aux données conférées par l'imagerie (Hendriks et al. 2017) LOE C.

Le test SelectMDx ne semble pas présenter de meilleures performances que l'IRM en termes de prédiction du risque de CaP significatif sur biopsies de confirmation à 6 mois de la SA (Pepe et al. 2020) (LOE B -> rétrogradé en LOE C).



## Q8. Densité de PSA

### Études retenues pour analyse

(Ghafoori et al. 2009) (Chen et al. 2011) (Corcoran et al. 2012) (Aganovic et al. 2012) (Busch et al. 2012) (Hofner et al. 2012) (Oh et al. 2012) (Tang et al. 2013) (Dianat et al. 2013) (Ha et al. 2014) (Murray et al. 2014) (Loiselle et al. 2014) (Peng et al. 2015) (Jin et al. 2015) (Lin et al. 2015) (Hansen et al. 2017) (Washino et al. 2017) (Jue et al. 2017) (Tan et al. 2017) (Teoh et al. 2017) (Brassetti et al. 2018) (Castro et al. 2018) (Cuocolo et al. 2018) (Nordstrom et al. 2018)

Études suggérées par les experts : (Distler et al. 2017) (MacAskill et al. 2017) (Brizmohun Appayya et al. 2018) (Schoots et al. 2018) (Hansen et al. 2018) (Yanai et al. 2018) (Kotb et al. 2018) (Bhat et al. 2019) (Boesen et al. 2019) (Oishi et al. 2019) (van der Leest et al. 2019).

Études retrouvées par la mise à jour de février 2021 : (Schneider et al. 2019) (Washington et al. 2020) (Westphalen et al. 2019)

### Analyse des données de la littérature

#### *PSAD en tant que critère de sélection avant IRM*

La valeur de la densité de PSA (PSAD) en association avec l'IRM biparamétrique (IRM-bp) a été évaluée dans une étude rétrospective de 114 patients qui ont eu une biopsie initiale (TRUS) dans les 30 jours suivant l'IRM-bp (Cuocolo et al. 2018). La densité de PSA ne semble pas conférer une valeur ajoutée à l'IRM-bp puisque les AUC-ROC (PSAD+IRMbp vs IRMbp seule) n'étaient pas différentes (p non précisé), en termes de détection de :

- tout cancer (ISUP $\geq$ 1) : 0,95 vs vs 0,95
- cancer intermédiaire ou significatif (ISUP $\geq$ 2) : 0,94 vs 0,92
- cancer significatif (ISUP $\geq$ 3) : 0,91 vs 0,87

*Il s'agit d'une analyse rétrospective de patients avec suspicion de cancer de la prostate (TR et/ou PSA) qui ont reçu une IRMbp entre janvier 2015 et septembre 2017 et qui ont eu des biopsies systématisées dans les 30 jours suivant l'IRM. Des séquences T2 et SWI ont été considérées dans le protocole. Les lésions ont été gradées selon la classification ISUP de 2014. Le volume de la prostate est mesuré sur l'IRM. La population est homogène puisque tous les patients étaient candidats à une biopsie initiale. Les résultats sont à considérer avec prudence compte tenu de la faible taille de l'échantillon (Cuocolo et al. 2018) (LOE D).*

#### *PSAD en tant que critère de sélection si IRM est normale (PI-RADS 1-2)*

Certaines études rapportent que la densité de PSA stratifie le risque chez les patients à IRM négative (Washino et al. 2017) (Hansen et al. 2017) (Distler et al. 2017) (MacAskill et al. 2017) (Hansen et al. 2018) (Oishi et al. 2019) (van der Leest et al. 2019)

**Ainsi, la PSAD associée à l'examen par IRM-mp pourrait entraîner une amélioration de la VPN du ce dernier. En augmentant la probabilité de ne pas manquer de cancers significatifs, environ 20% des biopsies seraient évitables.**

Dans une première étude, la valeur de la densité de PSA associée au score PI-RADS a été évaluée chez les patients candidats à une biopsie initiale (Washino et al. 2017). En analyse multivariée, le score PI-RADS v2 et la densité de PSA étaient des facteurs indépendants en termes de prédiction de cancer sur 1<sup>ère</sup> biopsie (cf. **TABLEAU 29** ; **FIGURE 7**).

**TABLEAU 29 : VALEURS DE PSAD ET DU SCORE PI-RADS EN ANALYSE MULTIVARIEE (WASHINO ET AL. 2017)**

Détection de cancer significatif	
PSAD 0,15 - 0,29 vs <0,15	HR=14,444 ; 95%IC [3,030-68,869] ; p<0,001
PSAD 0,30 - 0,44 vs <0,15	<b>HR=34,861</b> ; 95%IC [6,910-178,465] ; p<0,001
PI-RADS 3 vs 1 ou 2	HR=3,362 ; 95%IC [1,426-7,928] ; p<0,006
PI-RADS 4 ou 5 vs 1 ou 2	<b>HR=19,625</b> ; 95%IC [8,984-42,870] ; p<0,001

**FIGURE 7 : TAUX DE DETECTION DE CANCER SIGNIFICATIF STRATIFIE PAR LA COMBINAISON DES SCORES PI-RADS ET PAR LA PDSA (BLEU : FAIBLE RISQUE, GRIS : RISQUE INTERMEDIAIRE, ROSE : HAUT RISQUE) (WASHINO ET AL. 2017)**

		PI-RADS		
		1 2	3	4 5
PSA density	<0.15	0% N=38	0% N=6	29% N=7
	0.15 - 0.29	20% N=56	35% N=23	76% N=42
	≥0.3	30% N=33	86% N=14	97% N=68

Lorsque ces 2 paramètres étaient associés, un score PI-RADS ≥4 et une densité de PSA ≥0,15 ng/mL/mL ou un score PI-RADS de 3 et une densité de PSA ≥0,30 ng/mL/mL étaient associés à un taux de détection de cancer cliniquement significatif le plus élevé (76% - 97%). *A contrario*, en cas de PI-RADS ≤3 et une densité de PSA <0,15 ng/mL/mL, aucun cancer cliniquement significatif n'a été détecté suggérant ainsi que ces patients pouvaient éviter des biopsies qui s'avèreraient négatives (Washino et al. 2017).

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 288 patients dont les résultats IRM, des biopsies systématisées+ciblées cognitives et celles du PSA étaient disponibles. Cette étude a l'avantage d'évaluer les performances du PSAD dans un contexte d'IRM chez une population homogène de patients « biopsies-naïfs ». Le radiologue n'avait connaissance des données cliniques du patient. Il n'est pas précisé si le volume de la prostate a été mesuré sur TRUS ou sur IRM (Washino et al. 2017) (LOE D).

Ces résultats sont confirmés dans 4 autres études rétrospectives (Hansen et al. 2018) (MacAskill et al. 2017) (Distler et al. 2017) (Boesen et al. 2019).

Dans une étude multicentrique incluant 807 patients qui ont eu une biopsie « initiale » ciblée à l'IRM (fusion d'images) ± biopsies systématisées, en cas d'association des PI-RADS 1-2 et d'une densité de PSA < 0,1 ng/mL/mL, la VPN (ISUP ≥2) était de 0,91 ; 95%IC [0,84-0,98] vs 0,80 ; 95%IC [0,75-0,85] en cas de biopsies ciblées+ systématisées en l'absence de PSAD (Hansen et al. 2018).

*Commentaire du groupe LOE : Compte tenu de la période d'inclusion relativement large (10/2012 – 05/2016), deux versions v1 et v2 de la classification PI-RADS ont été employées. L'évaluation des performances de la PSAD n'était pas l'objectif principal de l'étude (LOE D).*

En termes de détection sur biopsie transpérinéale de cancers significatifs G4 (score de Gleason 4 et/ou longueur maximale d'une carotte positive ≥4 mm) ou G6 (score de Gleason 4 et/ou longueur maximale d'une carotte positive ≥6 mm) (MacAskill et al. 2017). Les AUC-ROC étaient plus élevées pour le modèle « IRM-PSAD » par comparaison au PSA seul :

- détection de cancers G4 : 0,75 ; 95%IC [0,71-0,78] vs 0,66 ; 95%IC [0,62-0,69]
- détection de cancers G6 : 0,77 ; 95%IC [0,74-0,80] vs 0,68 ; 95%IC [0,64-0,71]

*Commentaire du groupe LOE : A noter que cette étude ne compare pas la « PSAD + IRM » par rapport à l'IRM seule et ne rapporte pas de comparaisons statistiques (MacAskill et al. 2017) (LOE D).*

En termes de détection de cancers significatifs (score de Gleason ≥3+4) sur biopsie avec fusion d'images, par comparaison à l'IRM seule, l'adjonction de la PSAD (≤0,15 ng/mL/mL) à l'IRM (PI-RADS 1-2) permet d'améliorer la VPN de cette dernière de 79% à 89% (Distler et al. 2017).

En cas de PIRADS 1-2, 1,3% des cancers significatifs seraient détectés si PSAD<0,10 et 2% si PSAD<0,15 tel que rapporté dans une étude récente dont l'objectif principal était de comparer les biopsies ciblées aux biopsies systématisées. Il en ressort une équivalence entre les biopsies sous IRM et les biopsies systématisées en termes de détection des cancers significatifs (grade ISUP ≥2 ou score de Gleason ≥3+4) (BPx IRM vs BPx TRUS) : 159/626 (25%) vs 146/626 patients (23%) ; OR=1,09 ; p = 0,17) et une supériorité des biopsies ciblées en termes de réduction de détection des cancers non significatifs (BPx IRM vs BPx TRUS) : 88/626 (14%) vs 155/626 (25%) ; OR=0,57 ; p < 0,0001. Dans cette étude, une IRM-mp était réalisée chez tous les patients suivie de biopsies ciblées en cas d'IRM positive puis de biopsies systématisées dans tous les cas (van der Leest et al. 2019).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude prospective multicentrique comparative incluant 626 patients candidats à une biopsie initiale mais dans laquelle l'évaluation de la PSAD n'était pas l'objectif principal de l'étude (van der Leest et al. 2019). Nous notons le taux relativement élevé des patients avec une IRM non suspecte (49%) et le taux relativement bas des patients avec une IRM douteuse (6%) qui pourrait être expliqué par la relecture centralisée de l'IRM. Les biopsies systématisées réalisées*

*après les biopsies ciblées représentent un risque de biais puisque l'opérateur peut suivre la trace de ces dernières (van der Leest et al. 2019) (LOE NA car PSAD n'est pas en objectif principal).*

Lorsque l'IRM biparamétrique (IRM-bp) a été considérée chez des patients candidats à une biopsie initiale, la valeur de la densité de PSA se trouve confirmée (Boesen et al. 2019). En effet, dans cette étude tous les hommes avec une suspicion de cancer de la prostate ont eu une IRM-bp suivie de biopsies systématisées et de biopsies ciblées en cas de suspicion de cibles à l'IRM. En termes de détection de cancers significatifs (score de Gleason  $\geq 7$ ), la VPN de l'IRM-bp était améliorée par l'adjonction de la PSAD (PI-RADS 1-2 de 83% à 95% ;  $p=0,002$  et PI-RADS 3 de 53% à 93% ;  $p<0,001$ ). D'après le calcul de l'indice de Youden, les meilleurs seuils permettant d'avoir une sensibilité/spécificité optimale pour détecter un cancer significatif étaient un score PI-RADS  $\geq 4$  ou une valeur de PSAD  $\geq 0,15$  ng/mL/mL.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une base de données de 808 patients. La population n'est pas représentative de tous les patients avec une suspicion de cancer de la prostate puisque les patients avec PSA élevé pour pathologie bénigne (infection, ...) ont été exclus (Boesen et al. 2019) (LOE C).*

Dans un contexte de biopsie répétée, cette valeur de VPN était améliorée de 83% à 93% (Distler et al. 2017).

*Dans cette étude, la version v1 de la classification PI-RADS était employée (LOE D).*

De même dans un contexte de biopsie répétée, en termes de prédiction de détection de score de Gleason  $\geq 7$ , il a été rapporté que la densité de PSA (PSAD  $\leq 0,2$  ng/mL/mL vs PSAD  $> 0,2$  ng/mL/mL) semble affecter (Hansen et al. 2017) :

- la VPN des PI-RADS 1-2 : 0,91 ; 95%IC [0,86-0,96] vs 0,71 ; 95%IC [0,55-0,87] ;  $p=0,003$  ;
- la VPP des PI-RADS 3 : 0,09 ; 95%IC [0,03-0,15] vs 0,44 ; 95%IC [0,25-0,63] ;  $p=0,002$  ;
- la VPP des PI-RADS 4-5 : 0,47 ; 95%IC [0,39-0,55] vs 0,66 ; 95%IC [0,56-0,76] ;  $p=0,007$ .

Ces résultats suggèrent que dans un contexte de biopsie répétée, une densité de PSA  $\leq 0,2$  ng/mL/mL est associée à une faible détection de score de Gleason  $\geq 7$  non seulement en cas d'IRM-mp négative mais aussi en cas d'IRM-mp douteuse. A l'inverse, une probabilité élevée de détection de score de Gleason  $\geq 7$  était observée en cas de PSAD élevée malgré une IRM non suspecte ou en cas de PSAD élevée et une IRM-mp suspecte.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 514 patients qui a l'avantage d'évaluer les performances de la PSAD dans un contexte d'IRM et de biopsies ciblées avec fusion d'images avec recalage informatique (Hansen et al. 2017) (LOE D).*

Ces résultats sont confirmés dans une autre étude rétrospective incluant 336 patients avec une ou plusieurs biopsies initiales négatives (Kotb et al. 2018). Par comparaison au score PI-RADS, l'adjonction de PSAD à ce dernier entraîne une augmentation de la VPN de détection de de cancers significatifs (87,6% vs 93%). Ainsi, un score PI-RADS

1-2 et une PSAD <0,15 ng/mL/cc permettrait d'éviter une seconde biopsie (Kotb et al. 2018) (LOE D).

Dans une 3<sup>ème</sup> étude incluant une population hétérogène (biopsie initiale et biopsie répétée), en analyse multivariée, la densité de PSA (<0,15 ng/mL/mL) et le un antécédent de biopsie négative ressortent comme facteurs indépendants de prédiction de la non détection cancers significatifs sur biopsie en cas de PI-RADS 1-2 (OR=7,7 ; 95%IC [2,8-21,3] ; p<0,001 et OR=5,2 ; 95%IC [1,8-16,5] ; p=0,005, respectivement) (Oishi et al. 2019). Ce résultat est surtout observé dans un contexte de biopsie précédente négative (p=0,001) ; ceci n'était pas le cas dans un contexte de biopsie initiale :

- PI-RADS 1-2 : 18% de cas sPCa (VPN=82%)
- PI-RADS 1-2 + PSAD < 0,15 ng/mL/mL : 10% sPCa (VPN=90%)
- PI-RADS 1-2 + PSAD < 0,15 ng/mL/mL + biopsie précédente négative : 0% sPCa (VPN=100%)

**Commentaire du groupe LOE :** Cette étude a l'avantage d'évaluer des patients inclus prospectivement dans une base de données et de corrélérer les résultats anatomopathologiques sur biopsie avec ceux sur pièce opératoire. Toutefois, cette étude est limitée par le faible effectif (n=135) ; les 2 versions de la classification PI-RADS ont été employées (Oishi et al. 2019) (LOE C).

#### *PSAD en tant que critère de sélection si IRM est douteuse (PI-RADS 3)*

La densité de PSA aurait une bonne valeur de prédiction de cancer significatif sur biopsie (score de Gleason  $\geq 7$ ) lorsque l'IRM est douteuse (PI-RADS v2 = 3), tel que rapporté dans une analyse d'une base de données d'une population d'origine asiatique (Tan et al. 2017). Les patients (PI-RADS v2  $\geq 3$ ) étaient inclus de manière consécutive dans la base de données ; 115 patients ont reçu à la fois des biopsies systématisées (12 carottes) et des biopsies ciblées avec fusion d'images (UroNav™) parmi lesquels 74 (64,3%) avaient une biopsie systématisée précédente négative. Pour une valeur seuil de 0,10 ng/mL/mL, la VPN de la densité de PSA était de 93% ; la sensibilité de détection des cancers significatifs était de 92%. La PSAD permettrait d'éviter des biopsies chez 20% des patients et de manquer 8% de cancers significatifs. A noter que dans cette étude, l'index PHI (<27) permettrait d'éviter des biopsies chez 34% des patients et de manquer aucun cancer significatif (cf. TABLEAU 30).

**Commentaire du groupe LOE :** Il s'agit d'une analyse rétrospective de patients inclus de manière consécutive dans une base de données prospective, avec PI-RADS  $\geq 3$  et qui ont eu à la fois des biopsies ciblées et des biopsies systématisées. Il n'est pas précisé si le volume de la prostate est mesuré sur TRUS ou sur l'IRM. La population est hétérogène puisque 11% étaient sous SA et 64% avaient des biopsies précédentes négatives ; seulement 24% étaient candidats à une biopsie initiale. Les résultats sont à considérer avec prudence compte tenu de la faible taille de l'échantillon et de l'analyse en sous-groupe (Tan et al. 2017) (LOE C).

**TABLEAU 30 : PERFORMANCES DE LA DENSITE DE PSA ET DE L'INDEX PHI EN TERMES DE PREDICTION DE CANCER SIGNIFICATIF CHEZ LES PI-RADS 3 (TAN ET AL. 2017)**

AUC-ROC	Seuil optimal	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Biopsies évitées	CS manqués



<b>PSAD</b>	0,61 ; 95%IC [0,38-0,84]	0,10 ng/mL/ mL	92%	23%	93%	21%	20%	8%
<b>PHI</b>	0,77 ; 95%IC [0,58-0,95]	27	100%	44%	100 %	35%	34%	0%
<b>PSA</b>	0,52 ; 95%IC [0,27-0,77]	-	-	-	-	-	-	-

Les patients initialement classifiés comme étant « indéterminés » (score Likert 3/5 à l'IRM) ont été évalués dans une étude rétrospective pour leur valeur de PSA avant biopsie, leur PSAD après prise en compte du volume à l'IRM, pour leur score PI-RADS v2 et pour les caractéristiques morphologiques à l'IRM (Brizmohun Appayya et al. 2018). La médiane de la PSAD était significativement plus élevée en cas de cancer significatif détecté sur biopsie (score de Gleason 3+4) par comparaison aux patients avec un cancer indolent (score de Gleason  $\leq 3+3$ ) ou en l'absence de cancer (0,19 [0,13-0,29] vs 0,13 ng/mL/mL [0,10-0,17] ;  $p=0,004$ ). Ceci n'était pas le cas pour le PSA ( $p=0,915$ ) ni pour les caractéristiques morphologiques à l'IRM.

*Commentaire du groupe LOE : Notons le faible effectif (71 patients) et la considération des biopsies TTMP (template) comme la référence. La classification selon le score de Likert a l'avantage d'être moins subjective que la classification PI-RADSV2 (reproductibilité inter-évaluateurs : 83% vs 56%) (Brizmohun Appayya et al. 2018) (LOE D).*

Le groupe de travail souligne les difficultés par rapport au PIRADS 3 puisqu'il regroupe des patients assez hétérogènes avec des discordances entre B élevé et ADC, en particulier pour la zone de transition.

Lorsque la PSAD (volume total de la prostate mesuré à l'IRM) a été comparée à la PSAD tz (volume de la zone de transition mesuré à l'IRM), les résultats suggèrent une meilleure corrélation de la PSAD tz avec les scores de Gleason (sur biopsie à moins de 6 mois après l'IRM) que celle de la PSAD (coefficient de corrélation : 0,44 vs 0,39 ;  $p=0,05$ ) (Schneider et al. 2019). La différence n'était pas statistiquement différente lorsque le volume « calculé » a été pris en compte (0,40 vs 0,37 ;  $p=0,18$ ). L'analyse des courbes ROC a permis de déterminer un seuil de PSAD tz de 0,22 ng/mL/mL permettant de discriminer entre les scores de Gleason  $\leq 3+4$  ( $\leq$  ISUP 2) et  $\geq 4+3$  ( $\geq$  ISUP 3). La différence entre les 2 AUC-ROC (PSAD tz vs PSAD/glande globale) n'était pas significative (0,72 vs 0,69 ;  $p=0,059$ ).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 178 patients qui compare PSAD et PSADtz mais pas directement à l'IRM (LOE D). Nous notons la considération des biopsies TTMP (template) comme la référence, ce qui peut induire un risque de manquer un certain nombre de lésions.*

#### *PSAD en tant que critère de sélection si IRM est suspecte (PI-RADS 4-5)*

En termes de prédiction de détection de cancers significatifs (confirmés sur biopsies ciblées avec fusion d'images), la densité de PSA présente une valeur ajoutée par comparaison à l'IRM, le PSA ou le PCPT, et ce indépendamment de la valeur du score

PI-RADS, tel que suggéré par les comparaisons statistiques des AUC-ROC dans une étude rétrospective de 372 patients (Bhat et al. 2019) :

- PSAD vs PSA : 0,77 vs 0,66 ;  $p < 0,01$
- PSAD vs PCPT : 0,77 vs 0,70 ;  $p < 0,01$
- PSAD+IRM vs PSA+IRM : **0,80** vs 0,75;  $p < 0,01$
- PSAD+IRM vs PCPT+IRM: 0,80 vs 0,76;  $p = 0,01$

*Commentaire du groupe LOE : Dans cette étude, la majorité des patients avait une IRM suspecte (60,8% avec PI-RADS 4-5) ; nous notons l'absence de comparaison directe de la PSAD à l'IRM seule (Bhat et al. 2019) (LOE D).*

Il en était de même lorsque seules les personnes âgées de 70 et plus étaient considérées dans une étude rétrospective de 241 patients (Yanai et al. 2018). La PSAD médiane était significativement plus élevée en présence de cancers significatifs (score de Gleason  $\geq 4+3=7$ ) par comparaison en l'absence de ces cancers :

- 70-75 ans : 0,24 vs 0,17 ng/mL/mL ;  $p = 0,004$ .
- 75 ans : 0,29 vs 0,20 ng/mL/mL ;  $p < 0,001$ .

*Commentaire du groupe LOE : A noter le taux relativement élevé de lésions suspectes à l'IRM (221/241 :92%) (Yanai et al. 2018) (LOE D).*

L'adjonction de la PSAD à l'IRM a été évaluée dans une étude récente (Westphalen et al. 2019). L'AUC-ROC du modèle PIRADS+PSAD était plus élevée que celle du modèle incluant PIRADS seul (0,80 ; 95%IC [0,75-0,82] vs 0,74 ; 95%IC [0,70-0,77] ;  $p < 0,001$ ) ; toutefois les intervalles de confiance se chevauchent. En revanche, aucune différence n'a été notée entre la PSAD (volume total de la prostate) et la PSAD tz (volume de la zone de transition) ( $p = 0,12$ ). La reclassification sur biopsies systématisées semble légèrement plus fréquemment observée pour les PSAD  $\geq 0,15$  ng/mL/mL et les lésions multiples de petite taille de score PIRADS 3 ou 4, ceci permettrait d'éviter **des biopsies systématisées ultérieures qui s'avèreraient négatives**.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 538 patients qui a comparé directement la PSAD à l'IRM (LOE D). Les patients inclus étaient ceux avec cancer suspecté de la prostate mais aussi ceux avec cancer confirmé de score de Gleason 3+3 ou 3+4, ce qui induit un biais de sélection. La population est hétérogène (198 étaient candidats à une première biopsie et 55 étaient candidats à une biopsie répétée alors que 285 étaient sous SA). Le taux de patients avec un score de Gleason  $\geq 3+4$  est plus faible que celui qui est rapporté dans la littérature (8% pour les PIRADS 3 ; 22,8% pour les PIRADS 4 et 59,2% pour les PIRADS 5).*

#### *PSAD en tant que critère de sélection avant biopsie (sans contexte d'IRM)*

En termes de prédiction de détection de cancer sur biopsie, la densité de PSA ( $\geq 0,15$  ng/mL/cm<sup>3</sup>) semble présenter des performances diagnostiques relativement moyennes, tel que rapporté dans une étude prospective de 303 patients candidats à une biopsie initiale pour PSA élevé (Murray et al. 2014) :

- sensibilité : 61,1 ; 95%IC [51,4 – 70,1]
- spécificité : 68,4 ; 95%IC [61,3 – 75,0]
- VPP : 53,5 ; 95%IC [44,5 – 62,3]
- VPN : 74,7 ; 95%IC [67,8 – 81,0]



De même, en termes de détection de cancer sur biopsie initiale ou sur biopsie répétée, la densité de PSA présente une sensibilité de 50%, une spécificité de 75% et une VPP de 48% tel que rapporté dans une étude rétrospective de 323 patients qui ont eu des biopsies écho-guidées (379 biopsies dont 17,3% biopsies répétées) (Aganovic et al. 2012). La densité de PSA était plus élevée en cas de détection de cancer (0,24 vs 0,18 ;  $p=0,013$ ). La PSAD était plus élevée en cas de cancers détectés sur biopsie initiale par comparaison à ceux détectés sur biopsie répétée (0,26 vs 0,16) sans que cette différence ne soit significative ( $p=0,14$ ). Parmi les 323 patients, le taux de détection de cancer était de 34,7% (112/323) sur biopsie initiale et de 30,3% (17/56) sur biopsie répétée. Un taux de détection plus élevé était observé chez les patients avec un volume de la prostate <40 cm<sup>3</sup> ou entre 40 et 60 cm<sup>3</sup>, par comparaison aux patients dont le volume de la prostate était >60 cm<sup>3</sup>, ce qui suggère que la première biopsie peut être suffisante en cas de prostate de petite taille.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse rétrospective de données disponibles. Les résultats n'ont pas été confirmés par rapport à une référence (ex : pièce opératoire). Les modalités de biopsies ont été précisées. Toutefois, les résultats sont qualitatifs ; nous notons l'absence d'analyse multivariée ou de corrélation entre la densité de PSA et les autres variables (Aganovic et al. 2012) (LOE D).*

### **Les performances de la densité de PSA sont augmentées lorsque le volume mesuré est rapporté au volume de la zone de transition.**

Une étude rétrospective comparative chez 61 patients avec un cancer de la prostate détecté par des biopsies systématisées et 100 patients contrôles sans cancer confirmé (biopsies ciblées et systématisées) retrouve que le PSA seul n'était pas significativement différent entre les 2 groupes avec ou sans cancer détecté mais que la densité de PSA était statistiquement plus élevée dans le groupe cancer (0,23 vs 0,15 ;  $p=0,007$ ) (Peng et al. 2015). Il en est de même pour le PSA rapporté au volume de la zone de transition (0,47 vs 0,26 ;  $p=0,0005$ ).

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude n'utilise pas l'IRM pour la détection/caractérisation des lésions mais uniquement pour la mesure des volumes ; les lésions ayant été détectées au préalable par des biopsies systématisées et les résultats de l'IRM concernant les lésions n'étaient pas disponibles (Peng et al. 2015) (LOE D).*

La valeur de la densité du PSA rapportée au volume mesuré dans la zone de transition (PSATZ) a été confirmée en cas de PSA entre 2,6 et 10,0 ng/mL, tel que suggéré par les analyses des courbes ROC (Castro et al. 2018) : AUC-ROC PSATZ vs PSAD (rapporté sur le volume total) : 0,838 vs 0,806 ;  $p<0,001$ . Avec un seuil fixé à 0,22 ng/mL/cc, le PSATZ a une sensibilité de 100% en termes de détection de tout cancer de la prostate et permettrait d'éviter 24% de biopsies qui s'avèreraient négatives.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude prospective de 656 patients avec PSA entre 2,6 et 10,0 ng/mL. Le volume de la prostate est mesuré sur TRUS. Il n'est pas précisé s'il s'agit d'une population homogène (biopsie initiale ou biopsie précédente négative) ni si l'anatomopathologiste ou le radiologue avaient connaissance des données biologiques (Castro et al. 2018) (LOE A).*

Ces résultats ont été confirmés chez la population chinoise en considérant la densité de PSA dans la zone de transition à l'échographie TRUS (Tang et al. 2013). Ainsi, en cas de PSA entre 4 et 10 ng/mL, la densité de PSA l'emportait sur le PSA (cf. **TABLEAU 31**). Le seuil optimal de la densité de PSA permettant de prédire la détection de cancer était de 0,370 ng/mL/mL. Comme, chez la population chinoise, la zone grise semble dépasser la valeur de 10 ng/mL (incidence relativement faible de cancer de la prostate entre 4 et 10 ng/mL), une évaluation dans la zone entre 10,1 et 20,0 ng/mL a été effectuée. Pour cette zone, la densité de PSA demeure supérieure au PSA.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 189 patients dont les résultats de l'échographie TRUS, des biopsies systématisées et celles du PSA étaient disponibles. Cette étude a l'avantage d'évaluer les performances du PSAD dans la zone grise du PSA (4 – 10 ng/mL) et dans la zone grise « élargie ». Toutefois, l'échantillon est relativement de petite taille. Le volume de la prostate est mesuré sur TRUS et non pas sur la base des données de l'IRM. Le taux de détection peut être opérateur dépendant. Il n'est pas précisé s'il s'agissait de biopsies initiales ou de biopsies répétées ou si le radiologue ou l'anapath avaient connaissance des mesures du PSA (Tang et al. 2013) (LOE D).*

**TABLEAU 31 : PERFORMANCES DE LA DENSITE DE PSA EN FONCTION DE LA ZONE GRISE CONSIDEREE DU PSA (TANG ET AL. 2013)**

	AUC-ROC PSAD	AUC-ROC PSA	Seuil optimal PSAD	Sensibilité PSAD (en cas d'application de ce seuil)	Spécificité PSAD (en cas d'application de ce seuil)
PSA : 4 - 10 ng/mL	0,702	0,569	0,370 ng/mL/mL	68,8%	72,6%
PSA : 10,1 - 20,0 ng/mL	0,730	0,463	0,500 ng/mL/mL	70,8%	70,1%

**La valeur de la densité de PSA en termes de prédiction de détection de cancer sur biopsie a été validée dans différents groupes ethniques mais en l'absence de contexte d'IRM (Ghafoori et al. 2009) (Tang et al. 2013).**

Chez la population iranienne, la densité de PSA semble conférer une valeur ajoutée à celle du PSA en termes de prédiction de détection de cancer (AUC-ROC : 0,81 ; 95%IC [0,76-0,86] vs 0,74 ; 95%IC [0,68-0,80] ;  $p < 0,001$ ) (Ghafoori et al. 2009). Dans cette étude, les performances diagnostiques de la PSAD étaient supérieures à celles du PSA même lorsque plusieurs valeurs seuils étaient considérées. Avec un seuil de 0,11 ng/mL/cm<sup>3</sup>, la sensibilité maximale de la PSAD était de 97,5% ; la spécificité était de 34% probablement en raison du nombre important de HBP<sup>75</sup> dans cette cohorte (63,3%). Cette précision de détection de la PSAD par comparaison au PSA était plus importante lorsque les valeurs du PSA de la zone grise (4 – 10 ng/mL) étaient considérées (AUC-ROC : 0,76 ; 95%IC [0,68 – 0,85] vs 0,61 ; 95%IC [0,48 – 0,73] ;  $p = 0,03$ ).

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude a l'avantage d'être prospective et d'évaluer un échantillon relativement important (330 patients) et d'évaluer les performances du*

<sup>75</sup> Hypertrophie bénigne de la prostate

*PSAD dans la zone grise du PSA (4 – 10 ng/mL). Dans cette cohorte, le cancer de la prostate est détecté chez 121 patients (36,7%) alors que pour les autres cas sans cancer détecté, 209 patients (63,3%) étaient atteints d'une HBP. Le volume de la prostate est mesuré sur TRUS et non pas sur la base des données de l'IRM ou du poids de la pièce opératoire (Ghafoori et al. 2009) (LOE A).*

### **D'autres études ont évalué les performances diagnostiques de la densité de PSA en fonction de différentes valeurs de PSA (Jue et al. 2017) (Lin et al. 2015).**

Une étude suggère une meilleure performance de la densité de PSA par comparaison au PSA surtout dans les valeurs hautes du PSA. En cas de biopsies précédentes négatives, en termes de détection de (Jue et al. 2017) :

- **tout cancer**
  - PSA 4-10 ng/mL : AUC-ROC : 0,70 ; 95%IC [0,66-0,74] vs 0,53 ; 95%IC [0,49-0,57] ; p<0,0001
  - PSA > 10 ng/mL : AUC-ROC : 0,84 ; 95%IC [0,77-0,91] vs 0,65 ; 95%IC [0,56-0,75] ; p<0,0001
  - biopsie initiale : AUC-ROC : 0,73 vs 0,67 ; p<0,0001 ( $\Delta$ AUC=0,05)
  - biopsie répétée : AUC-ROC: 0,69 vs 0,55; p<0,0001 ( $\Delta$ AUC=0,13)
- **cancer agressif (score de Gleason  $\geq$ 7)**
  - PSA 4-10 ng/mL : AUC-ROC : 0,72 ; 95%IC [0,68-0,77] vs 0,57 ; 95%IC [0,52-0,62] ; p<0,0001
  - PSA > 10 ng/mL : AUC-ROC : 0,82 ; 95%IC [0,75-0,89] vs 0,68 ; 95%IC [0,58-0,77] ; p<0,0001
  - biopsie initiale : AUC-ROC : 0,77 vs 0,73 ; p<0,0026 ( $\Delta$ AUC=0,04)
  - biopsie répétée : AUC-ROC: 0,81 vs 0,70; p<0,0042 ( $\Delta$ AUC=0,11)

Le gain en AUC-ROC est plus important en cas de biopsie répétée par comparaison aux patients candidats à une biopsie initiale. A noter qu'aucune différence n'a été notée entre la PSAD et le PSA en cas de PSA <4 ng/mL (p=0,6344 pour la détection de tout cancer et p=0,2327 pour la détection de cancer significatif).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse rétrospective multicentrique de 1290 patients inclus prospectivement dans une autre étude non dédiée à l'étude de la PSAD. Cette étude a l'avantage d'inclure un échantillon relativement large et d'évaluer les performances du PSAD dans différentes zones du PSA et en fonction du statut biopsique. Le volume de la prostate est mesuré sur TRUS et non pas sur la base des données de l'IRM. De plus, l'étude est menée par plusieurs centres avec des méthodes diagnostiques non standardisées. Le taux de détection peut être opérateur dépendant (Jue et al. 2017) (LOE B).*

Chez la population chinoise, la PSAD semble améliorer la détection de cancer de la prostate dans les 2 zones « grises » supposés du PSA (occidentale et chinoise) (Lin et al. 2015). Les AUC-ROC étaient plus élevées pour la PSAD par comparaison au PSA, aussi bien pour chacun des 2 sous-groupes que pour la cohorte globale (cf. Tableau 29). En cas de PSA entre 2,5 et 20,0 ng/mL, la densité de PSA (variable continue) ressort hautement discriminante (OR=559,073 ; 95%IC [102,750-3041,969] ; p<0,001) en analyse multivariée incluant PSAD et âge.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective bicentrique de 461 patients dont les résultats des biopsies systématisées et ceux du PSA étaient*

disponibles. Cette étude a l'avantage d'évaluer les performances de la densité du PSA dans la zone grise du PSA (2,5 – 10 ng/mL) et dans la zone grise « élargie » présumée la zone grise chinoise (incidence de cancer de la prostate relativement faible). Le volume de la prostate est mesuré sur TRUS et non pas sur la base des données de l'IRM. De plus, l'étude est menée par deux centres avec des méthodes diagnostiques relativement hétérogènes. Le taux de détection peut être opérateur dépendant. Il n'est pas précisé s'il s'agissait de biopsies initiales ou de biopsies répétées ou si le radiologue ou l'anapath avaient connaissance des mesures du PSA (Lin et al. 2015) (LOE D).

**TABLEAU 32 : PERFORMANCES DE LA DENSITE DE PSA EN FONCTION DE LA ZONE GRISE CONSIDEREE DU PSA (LIN ET AL. 2015)**

	AUC-ROC PSAD	AUC-ROC PSA	Seuil optimal PSAD	Sensibilité PSAD (en cas d'application de ce seuil)	Spécificité PSAD (en cas d'application de ce seuil)
PSA : 2,5-10 ng/mL	0,698	0,628	0,15 ng/mL/mL	64,4%	64,6%
PSA : 10,1 - 20,0 ng/mL	0,722	0,558	0,33 ng/mL/mL	60,3%	82,7%
PSA : 2,5 - 20,0 ng/mL	0,720	0,616	0,22 ng/mL/mL	64,4%	72,6%

**D'autres études ont évalué les performances diagnostiques de la densité de PSA en comparaison à d'autres paramètres (Teoh et al. 2017) (Nordstrom et al. 2018).**

Lorsqu'elle est évaluée chez la population chinoise, la densité de PSA présente de meilleures performances diagnostiques que le PSA (AUC-ROC : 0,770 ;  $p < 0,001$  vs 0,823 ;  $p < 0,001$ ) (Teoh et al. 2017). Dans cette étude, 2606 patients candidats à une biopsie TRUS entre 2000 et 2013 ont été inclus. En termes de détection de tout cancer, le PSA (seuil de 4,5 ng/mL) et la PSAD (seuil de 0,12 ng/mL/cc) étaient pronostiques de détection de cancer de la prostate sur biopsie (cf. Tableau 33). A noter que pour la population caucasienne, les seuils les plus rapportés dans la littérature étaient de 4,0 ng/mL pour le PSA et de 0,15 ng/mL/cc pour la PSAD.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse rétrospective 2606 patients inclus prospectivement dans une base de données chinoise. Le volume de la prostate est mesuré sur TRUS et non pas sur la base des données de l'IRM. Il n'est pas précisé si la lecture des biopsies était centralisée et si les mesures biologiques étaient réalisées en aveugle des données de biopsie. Les facteurs confondants pouvant altérer les mesures du PSA et de la PSAD n'ont pas été pris en compte (Teoh et al. 2017) (LOE C).*

**TABLEAU 33 : PERFORMANCES DE LA DENSITE DE PSA ET DU PSA CHEZ LA POPULATION CHINOISE EN TERMES DE PREDICTION DE TOUT CANCER DE LA PROSTATE SUR BIOPSIE (TEOH ET AL. 2017)**

Sensibilité (en cas d'application de ce seuil)	Spécificité (en cas d'application de ce seuil)	VPP	VPN	Analyse multivariée incluant PSA, PSAD, TR et âge
--	--	-----	-----	---

PSA : 4,5 ng/mL	94,4%	14,1%	29,5%	86,9%	OR=1,61 ; 95%IC [1,05-2,45] ; p=0,029
PSAD : 0,12 ng/mL/cc	94,5%	26,6%	32,8%	92,7%	OR=6,22 ; 95%IC [4,20-9,22] ; p<0,001

Lorsqu'elle est associée à d'autres paramètres cliniques, la densité du PSA semble présenter une meilleure valeur discriminante tel que rapporté dans une analyse rétrospective de données collectées prospectivement de 5291 patients (PSA > 3 ng/mL, volume prostate et résultats des biopsies disponibles) (Nordstrom et al. 2018). Un incrément de PSAD de 0,01 entraîne une augmentation de 6% du risque de détection de cancer agressif (score de Gleason  $\geq 7$ ) (OR=1,06 ; 95%IC [1,05-1,07]). Tous les autres paramètres évalués étaient indépendants (âge, histoire familiale, statut biopsique, PSA, PSA libre / PSA total). La PSAD semble conférer une valeur ajoutée au

- PSA : AUC-ROC=0,73 ; 95%IC [0,71-0,75] vs 0,64 ; 95%IC [0,62-0,66] ; p NP
- PSA+autres paramètres cliniques : AUC-ROC = 0,75 ; 95%IC [0,74-0,77] vs 0,73 ; 95%IC [0,71-0,75] ; p<0,05

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse rétrospective multicentrique de 5291 patients inclus prospectivement dans une autre étude non dédiée à l'étude de la PSAD. Cette étude a l'avantage d'inclure un échantillon relativement large et d'évaluer les performances du PSAD associée ou non aux paramètres cliniques. Le volume de la prostate est mesuré sur TRUS et non pas sur la base des données de l'IRM (Nordstrom et al. 2018) (LOE B).*

#### *PSAD en tant que critère de sélection avant la surveillance active*

La PSAD permettrait d'éviter le sous-traitement chez certains patients tel que rapporté dans une étude qui a évalué prospectivement la PSAD dans la prédiction de la reclassification du score de Gleason chez 60 patients éligibles à la surveillance active (T1/T2, score de Gleason  $\leq 6$ , PSA  $\leq 10$  ng/mL et nombre de carottes positives  $\leq 2$ ) qui ont eu une prostatectomie (Jin et al. 2015). Lorsque le score de Gleason sur pièce opératoire a été comparé à celui des biopsies, une reclassification tumorale (upgrading) a été observée chez 24 patients (40%). Une corrélation statistiquement significative a été observée entre la PSAD et la reclassification postopératoire (p=0,030) ; ceci n'était pas le cas des autres paramètres évalués (âge, IMC, PSA préopératoire, volume de la prostate, nombre de carottes biopsiques, nombre de carottes atteintes, le centre de réalisation des biopsies, modalité opératoire). Le seuil optimal de PSAD est de 0,13 ng/mL<sup>2</sup>.

*Commentaire du groupe LOE : Les données cliniques, radiologiques et biologiques ont été collectées prospectivement. Les pièces opératoires sont examinées selon les standards locaux, ce qui peut entraîner un risque d'hétérogénéité entre les résultats des 4 centres. L'échantillon est de petite taille (Jin et al. 2015) (LOE B) mais rétrogradé en LOE C car biais.*

Ces résultats confirment ceux de Magheli et al. qui rapportent que la PSAD a une forte valeur de prédiction de la reclassification chez les patients avec un score de Gleason 6



confirmé sur biopsie (Magheli et al. 2010) (LOE C). Dans cette cohorte de 1061 patients inclus de manière consécutive, la densité de PSA était un facteur de prédiction de reclassification (Gleason upgrading) significativement indépendant même lorsque le PSA était considéré (OR=4,89 ; 95%IC [1,10-21,80] ; p=0,037).

*Commentaire du groupe LOE : A noter que le seuil utilisé était de 0,23 et qu'il existait un biais de sélection car seuls les patients opérés ont été considérés dans l'analyse (Magheli et al. 2010) (LOE C).*

Une 3<sup>ème</sup> étude, évaluant rétrospectivement les données de 379 patients inclus dans une base prospective et traités par prostatectomie radicale robo-assistée, confirme ces résultats en utilisant la nouvelle classification d'Epstein<sup>76</sup> (Brassetti et al. 2018). Globalement, un taux de concordance de 56% a été observé entre le grade sur biopsie et le grade pathologique : 41,4% des patients ont été « upgraded » et 2,6% ont été « downgraded ». En analyse multivariée, la densité de PSA était un facteur indépendant de prédiction de la reclassification du :

- grade tumoral (upgrading: PGG  $\geq 3$ ) : OR=3,638 ; 95%IC [1,084-12,207] ; p=0,001
- stade tumoral sur pièce opératoire (upstaging : pT $\geq 3a$ ) : OR=5,656 ; 95%IC [1,285-24,894] ; p=0,022.

Parmi un sous-groupe de 90 patients, initialement éligibles à la surveillance active, la reclassification a été rapportée, en termes de :

- grade tumoral (upgrading) chez 17% des patients ; AUC-ROC (PSAD) : 0,689 ; 95%IC [0,539-0,840] ; p=0,021
- stade tumoral (upstaging) chez 14% des patients ; AUC-ROC (PSAD) : 0,894 ; 95%IC [0,808-0,97] ; p=0,000.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse rétrospective de données intégrées prospectivement dans une base de données. Nous notons l'absence de relecture centralisée des échantillons biopsiques ou opératoires. Le volume de la prostate a été mesuré sur TRUS par des opérateurs différents, ce qui peut entraîner un risque de variabilité inter-observateurs (Brassetti et al. 2018) (LOE C).*

La valeur de la densité de PSA pour prédire une reclassification du score de Gleason (upgrading) entre la biopsie initiale et la prostatectomie semble diminuée si le grade de la tumeur augmente (score de Gleason  $\geq 7$ ), et ce en raison de la diminution de la sécrétion de PSA par unité de volume, tel que rapporté dans une étude rétrospective de patients identifiés dans 2 bases de données prospectives (Corcoran et al. 2012). Trois sous-groupes ont été comparés : score de Gleason 6 vs >6 ; 3+4 vs >3+4 ; 7 vs >7. Lorsque le score de Gleason était diminué, les AUC étaient réduites (0,64 en cas de score de Gleason sur biopsie de 6 à 0,57 pour un score de Gleason de 7). En analyse multivariée - incluant l'âge, le PSA, le stade clinique, le nombre de carottes, le nombre de carottes positives, le poids de la prostate - la PSAD était le facteur le plus pronostique de la reclassification tumorale, et ce seulement dans le sous-groupe avec un score de Gleason 6 (OR=1,46 ; 95%IC [1,18-1,83] ; p=0,001) et le sous-groupe avec score de Gleason 3+4 (OR=1,37 ; 95%IC [1,14-1,67] ; p=0,002). Ceci n'était pas le cas dans le sous-groupe de Gleason 7 qui a été reclassifié en score de Gleason >7. Ceci

<sup>76</sup> Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol 2016; 69: 428–435.



est expliqué par la forte association entre le score de Gleason et le volume tumoral : volume médian des Gleason 7 et des Gleason >7 étant, respectivement, environ 2 fois et 4 fois celui des Gleason 6 ( $p < 0,001$ ). A l'inverse, la valeur médiane du PSA par mL de volume tumoral diminuait significativement lorsque le score de Gleason était augmenté (5,4 ng/mL pour le score de Gleason 6 à 2,1 ng/mL pour le score de Gleason >7 ;  $p < 0,001$ ).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse de données collectées prospectivement dans 2 bases de données et analysées rétrospectivement. L'inclusion étant rétrospective ; seuls les patients opérés ont été considérés sans que ceux qui ont une RT±HT n'aient pu être évalués. Le volume de la prostate est estimé sur la base de la pesée de la pièce opératoire ce qui est plus précis qu'une mesure sur des images échographiques. Les modalités de biopsies n'ont pas été précisées. La reclassification représente un marqueur de substitution dont les résultats n'ont pas été confirmés par un autre critère de jugement tel que la survie sans progression biologique (Corcoran et al. 2012) (LOE C).*

La densité de PSA semble mieux prédire la surclassification pathologique que le PSA et aurait ainsi une meilleure utilité clinique dans la stratification du risque pour une désescalade thérapeutique en préopératoire, tel que suggéré dans une étude de 505 patients avec un score de Gleason 6 (Oh et al. 2012). En analyse multivariée, la densité de PSA et le PSA étaient indépendants en termes de prédiction de la reclassification (upgrading en score de Gleason pathologique  $\geq 7$ ), et ce dans les 4 modèles étudiés ( $p < 0,05$ ). Toutefois, ces 2 paramètres n'ont pas été inclus simultanément dans un seul modèle multivarié. Les courbes ROC suggèrent une meilleure précision de la PSAD que celle du PSA, et ce dans 3 des 4 modèles évalués (modèle 1,  $p = 0,048$  ; modèle 2,  $p = 0,002$  ; modèle 3,  $p = 0,201$  et modèle 4,  $p = 0,044$ ). Le taux de reclassification en score de Gleason pathologique  $\geq 7$  est relativement élevé (50,7%).

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude rapporte pour la première fois des résultats au regard des modalités des biopsies. Il s'agit d'une analyse de données collectées prospectivement dans une base de données. L'inclusion étant rétrospective ; seuls les patients opérés ont été considérés sans que ceux qui ont une RT±HT n'aient pu être évalués. La reclassification est définie par un score de Gleason pathologique  $\geq 7$  (upstaging) après relecture des pièces opératoires par un seul opérateur. Le volume de la prostate est estimé sur la base de TRUS et non pas de l'IRM. La reclassification représente un marqueur de substitution dont les résultats n'ont pas été confirmés par un autre critère de jugement tel que la survie sans progression biologique (Oh et al. 2012) (LOE C).*

Ces résultats ont été confirmés dans une analyse de la base de données mondiale PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) qui rapportait que la densité de PSA et le nombre de biopsies positives (1 vs 2) étaient de meilleurs facteurs pronostiques de reclassification des patients en surveillance active, que ne l'était l'âge ou la valeur de base du PSA (Bul et al. 2013).

La densité de PSA apporterait une valeur ajoutée aux critères actuels de sélection des candidats à un protocole de surveillance active tel que rapporté dans une étude rétrospective de patients afro-caribéens. Les critères du protocole français pour la surveillance active, appliqués à la population antillaise sous estimaient 29 % de cancers

non latents (Loiselle et al. 2014). Dans cette étude, 141 patients ayant eu une prostatectomie mais qui avaient les critères d'inclusion dans un protocole de surveillance active ont été évalués. Parmi les 141 patients recensés pour l'analyse, l'examen histologique de la pièce de prostatectomie a permis de mettre en évidence que : 42 patients (29,7 %) avaient en réalité un cancer plus agressif que ne le laissent présager les critères du protocole français. La médiane de PSAD de ces 42 patients étaient significativement plus élevée que la médiane de PSAD des patients correctement estimés (0,18 vs 0,14 ;  $p=0,046$ ). L'application de la valeur seuil la plus discriminante : 0,15 ng/mL/cm<sup>3</sup> permettait d'améliorer significativement la sélection des candidats : parmi les 79 patients « sur-sélectionnés », 16 (20,2 %) avaient en réalité un cancer plus agressif.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de patients ayant eu une prostatectomie entre 2000 et 2012. Or, la PSAD est calculée sur la base du PSA lors du diagnostic et du volume renseigné par l'anatomopathologiste à la pesée de la pièce de prostatectomie radicale ; cela constitue un biais en l'absence de l'IRM qui permet de fournir une évaluation plus précise des volumes prostatiques (Loiselle et al. 2014) (LOE D).*

Les différentes variations des mesures du volume de la prostate inhérentes aux différentes modalités d'évaluation, étant directement liées au calcul de la densité de PSA, auraient un impact sur l'éligibilité des patients à la surveillance active, tel que rapporté dans une étude rétrospective de 46 patients sous surveillance active qui ont eu une IRM et une échographie transrectale (TRUS) (Dianat et al. 2013). Dans cette étude, à l'IRM, le volume de la prostate était calculé manuellement ainsi que par 2 méthodes semi-automatiques. Les résultats suggèrent une bonne concordance des différentes mesures du volume lorsqu'elles sont réalisées avec l'aide de l'IRM (coefficient de corrélation = 0,98 ; 95%IC [0,97-0,99]). La concordance était plus élevée parmi les différentes méthodes de mesure à l'IRM par rapport à celles entre la TRUS et l'IRM (0,971 – 0,998 vs 0,849 – 0,863). Lorsqu'elle est rapportée au calcul de la PSAD, cette différence du volume entre la TRUS et l'IRM manuelle était plus prononcée pour les prostates de plus grande taille (>53 cm<sup>3</sup>) ( $r=0,327$  ;  $p=0,027$ ). Lorsque les mesures à l'aide de l'IRM manuelle ont été considérées comme étant la référence, les mesures par la TRUS semblent classer à tort 20% des patients comme étant éligibles à la surveillance active alors qu'en réalité, leur PSAD dépasse le seuil de 0,15 ng/mL/cm<sup>3</sup>.

*Commentaire du groupe LOE : Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une étude à plus large effectif. L'IRM a été considérée comme étant le standard alors qu'elle est évaluée au même titre que la TRUS pour les mesures du volume de prostate. L'échographie a été réalisée par un seul urologue ; la variabilité liée à l'observateur n'a pu donc être estimée. Les critères de définition du cancer agressif n'ont pas été rapportés (Dianat et al. 2013) (LOE D).*

Le seuil de la PSAD a été optimisé afin de mieux identifier les candidats à la surveillance active (Ha et al. 2014). Les patients étaient inclus dans une base de données prospective ; ils répondaient aux critères d'inclusion dans l'un des 3 protocoles de surveillance active<sup>77</sup> : NCCN (231 patients), PRIAS (280 patients) et UCSF (325

<sup>77</sup> NCCN criteria (version 3.2012) include biopsy PSA level <10 ng/mL, GS ≤6, clinical stage T1c, PSAD <0.15 ng/mL<sup>2</sup>, <3 prostate biopsy cores, and ≤50% cancer in any core; however, life expectancy was not used for eligibility in this study.

patients) mais avaient fini par choisir la prostatectomie. En analyse multivariée, la PSAD ressort comme facteur indépendant en termes de prédiction de cancer agressif sur pièce opératoire :

- NCCN : âge (OR=1,135) ; PSAD (OR=3,359)
- PRIAS : âge (OR=1,065) ; PSAD (OR=2,988) ; pourcentage maximal de carottes biopsiques atteintes (OR=1,016)
- UCSF : âge (OR=1,057) ; PSAD (OR=2,627) ; plusieurs carottes atteintes (OR=1,618)

Lorsque les critères d'entrée en surveillance active ont été remplacés pour les 2 cohortes PRIAS et UCSF par ceux du NCCN (seuil PSAD 0,15 ng/mL/cm<sup>3</sup>), les taux de cancer agressif sur pièce opératoire ont été diminués (33,5% vs 35,4% ; p=0,027 pour PRIAS et 31,4% vs 34,2% ; p=0,010 pour UCSF). L'analyse des courbes ROC identifiait un seuil optimal de 0,085 ng/mL/cm<sup>3</sup> pour la prédiction de cancer agressif. Avec ce seuil, la sensibilité/spécificité dans la cohorte NCCN et dans la cohorte PRIAS étaient de : 76,7% / 50,6% et 75,6% / 49,7%, respectivement. Avec ce seuil, le risque de détection de cancer agressif était réduit de 31,6% à 17,5% dans la cohorte du NCCN, de 35,4% à 21,7% dans la cohorte PRIAS et de 34,2% à 21,7% pour la cohorte UCSF.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude de patients précédemment inclus dans une base de données prospective. Le cancer agressif est défini :  $\geq pT3$  (upstaging) et score de Gleason  $\geq 7$  (upgrading) après relecture anapath des pièces opératoires. Le volume de la prostate est estimé sur la base de TRUS et non pas d'IRM (Ha et al. 2014) (LOE C).*

#### *PSAD en tant que critère de suivi chez les patients sous surveillance active (SA)*

A ce jour, d'après les recommandations du CCAFU (Rozet et al. 2018), les patients pris en charge par surveillance active sont suivis par examen clinique et un test PSA tous les 3-6 mois. Une biopsie de confirmation est nécessaire dans les 18 premiers mois suivant le début de la SA. L'IRM puis est un outil de suivi en cours de SA).

La PSAD (volume mesuré par IRM) présente une validité clinique dans la prédiction de la progression des patients sous surveillance active, tel que suggéré dans une étude récente incluant 166 patients avec un score de Gleason 3+3 au diagnostic parmi lesquels 74 patients (44,6%) étaient reclassifiés en score de Gleason  $\geq 7$  sur les biopsies ultérieures (Washington et al. 2020). Par comparaison aux scores PIRADS 1-3, les PIRADS 4 ou 5 étaient plus associés à des PSAD  $\geq 0,15$  ng/mL/mL (51,93% vs 22,22%, p = 0,01). En analyse multivariée incluant PSAD et paramètres cliniques prédictifs de reclassification sur les biopsies ultérieures, la PSAD était significativement associée à une reclassification sur biopsies ultérieures (OR=1,9 ; 95%IC [1,2-2,8] ; p=0,01) après ajustement sur l'âge et la durée de suivi.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective de patients inclus de manière prospective dans une base de données monocentrique (LOE C). Nous notons des données manquantes puisque parmi 1553 patients sous surveillance active, 356 avaient leur IRM à 6 mois du diagnostic disponible.*

**PRIAS** criteria include biopsy GS  $\leq 6$ , clinical stage T1c/T2, PSA level  $\leq 10$  ng/mL, **PSA density**  $\leq 0.2$  ng/mL<sup>2</sup>, and the number of positive cores  $\leq 2$ .

**UCSF** criteria include PSA level  $< 10$  ng/mL, biopsy Gleason sum 6 with no pattern 4 or 5, cancer involvement of  $< 33\%$  of biopsy cores, and clinical stage T1/T2a tumor.

La PSAD (volume mesuré par IRM) aurait une utilité clinique dans le suivi des patients avec un score de Gleason 3+3 sous SA qui se trouvent reclassifiés à tort (upgraded score de Gleason  $\geq 3+4$ ) par les biopsies ciblées par l'IRM ; elle permettrait donc de réduire le nombre de biopsies répétées qui auraient pu être évitées et par là même le nombre de patients qui se voient exclus à tort de la SA (Schoots et al. 2018). Dans cette étude, le suivi par IRM seule entraîne des biopsies qui se sont avérées négatives dans 15%, 64% et 34% des cas PI-RADS 3, 4 ou 5, respectivement. En cas de PI-RADS 3, tous les patients avec un PSAD  $\geq 0,15$  ng/mL/mL étaient reclassifiés en score de Gleason  $\geq 3+4$ , ce qui peut être traduit en 38% (15/50 avec PSAD  $< 0,15$  ng/mL/mL) de biopsies qui auraient pu être évitées par l'utilisation de la PSAD sans pour autant manquer de cancers significatifs. Lorsque le seuil de PSAD de 0,20 ng/mL/mL était considéré, en cas de PI-RADS, 44% des biopsies auraient pu être évitées au prix de manquer 2% de cancers significatifs.

*Commentaire du groupe LOE : Dans cette étude, les patients étaient inclus prospectivement dans la base de données de l'établissement. La moitié de ces patients suivaient le protocole PRIAS et 53% des patients avaient eu leur première IRM au moment des biopsies de confirmation du diagnostic ou de celles de la SA (Schoots et al. 2018) (LOE C).*

#### *PSAD en tant que critère de sélection avant prostatectomie*

La densité de PSA aurait une utilité clinique avant la prostatectomie dans la mesure où cet outil permettrait de distinguer, parmi les cancers initialement classés sur biopsies (>10 carottes) comme étant unilatéraux, des cancers bilatéraux ou avec franchissement capsulaire. Cette reclassification (upstaging) par le PSAD a été suggérée dans une étude rétrospective qui a analysé 438 patients avec des cancers unilatéraux pour lesquels une prostatectomie totale a été réalisée (Hofner et al. 2012). Les résultats indiquent qu'au final 30,8% de ces patients avaient plutôt des cancers bilatéraux (22%), avec franchissement capsulaire (7%) ou un stade pT4 (2%). Ces patients présentaient une survie sans progression biologique à 5 ans significativement réduite par rapport à celle des patients non reclassifiés (60,6% vs 83% ;  $p < 0,001$ ). Une faible corrélation est rapportée entre la PSAD et le score de Gleason final ( $r^2 = 0,33$  ;  $p < 0,001$ ) et dans une moindre mesure entre la PSAD et le stade pathologique pT ( $r^2 = 0,52$  ;  $p < 0,001$ ). La PSAD présente une valeur de prédiction de la reclassification du cancer unilatéral (upstaging) sur pièce opératoire (AUC=0,62 ; 95%IC [0,56-0,68] ;  $p < 0,001$ ) ; toutefois, cette valeur reste insuffisante. Les analyses de sensibilité et de spécificité identifient un seuil de 0,0566 ng/mL/cm<sup>3</sup> permettant d'exclure la surclassification avec une sensibilité >98% et une VPN >95%.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude de patients précédemment inclus dans une base de données prospective. La surclassification est définie en cas de cancers bilatéraux ou de franchissement capsulaire (upstaging) après relecture des pièces opératoires par 2 opérateurs. Le volume de la prostate est estimé sur la base de TRUS et non pas d'IRM. Comme la reclassification représente un critère de jugement de substitution, cette étude a l'avantage de compléter ce dernier par le critère « survie sans progression biologique » (Hofner et al. 2012) (LOE C).*

#### *PSAD en tant que facteur pronostique de progression après prostatectomie*

La valeur pronostique de la densité de PSA, en termes de prédiction de la progression biologique après prostatectomie, a été comparée à celle du PSA et du %PSA libre (Busch et al. 2012). L'analyse multivariée identifiait les facteurs pronostiques suivants comme étant indépendants en termes de prédiction de la progression biologique après prostatectomie : grade de Gleason sur biopsie, stade pathologique, marges chirurgicales positives ainsi que la PSAD (HR=1,47 ; 95%IC [1,13 - 1,92] ; p=0,005). En revanche, le PSA et le %PSA libre n'étaient pas significatifs.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une large cohorte de patients dont les données sont collectées prospectivement selon les SOP et suivi sur une longue période. Les pièces opératoires n'ont pas été revues de manière centralisée. Tous les paramètres pertinents n'ont pas été inclus dans l'analyse multivariée (ex : volume prostate sur IRM ou pesée de la pièce opératoire). Le seuil de PSA de 0,22 ng/mL/cm<sup>3</sup> n'a pas été validé (Busch et al. 2012) (LOE C).*

**TABLEAU 34 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE**

Référence	Cohorte d'origine	Patients inclusion	Echantillons - type de collecte et de mesure	Design et analyse statistique	Niveau de preuve
(Aganovic et al. 2012)	NA	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Brassetti et al. 2018)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
(Busch et al. 2012)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
(Castro et al. 2018)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A
(Chen et al. 2011)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	NA	Rétrospectif	D
(Corcoran et al. 2012)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
(Cuocolo et al. 2018)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	NA	Rétrospectif	D



(Dianat et al. 2013)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	NA	Rétrospectif	D
(Ghafoori et al. 2009)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A
(Ha et al. 2014)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
(Hansen et al. 2017)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	NA	Rétrospectif	D
(Hofner et al. 2012)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
(Jin et al. 2015)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B->C car biais
(Jue et al. 2017)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Rétrospectif	B
(Lin et al. 2015)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Loiselle et al. 2014)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Nordstrom et al. 2018)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(Oh et al. 2012)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C



(Tan et al. 2017)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
(Tang et al. 2013)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Teoh et al. 2017)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	C
(Washino et al. 2017)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	NA	Rétrospectif	D

**TABLEAU 35 : SYNTHÈSE DES RESULTATS DES PRINCIPALES ETUDES EVALUANT LA DPSPA EN FONCTION DES SCORES PI-RADS**

Référence	Tpe d'étude	Population	Biopsie	Déinition du sPCa	Taux de détection des sPCa	Détection des sPCa (HR / VPN / VPP)
(Washino et al. 2017)	Retrosop. Monocenter	N=288 Biopsy naïve	SBx (14 cores) + cognitive TBx	ISUP $\geq 2$ or MCCL $\geq 4$ mm	Whole cohort (prevalence): 49%  PIRADS 1-2: 0% if PSAD $< 0.15$ , 20% if PSAD = 0.15-0.29, 30% if PSAD $\geq 0.3$ PIRADS 3: 0% if PSAD $< 0.15$ , 35% if PSAD = 0.15-0.29, 86% if PSAD $\geq 0.3$	<u>PSAD 0,15 – 0,29 vs <math>&lt; 0,15</math></u> HR=14,444 ; 95%IC [3,030-68,869] ; p<0,001  <u>PSAD 0,30 – 0,44 vs <math>&lt; 0,15</math></u> HR=34,861 ; 95%IC [6,910-178,465] ; p<0,001  <u>PI-RADS 3 vs 1 ou 2</u> HR=3,362 ; 95%IC [1,426-7,928] ; p<0,006  <u>PI-RADS 4 ou 5 vs 1 ou 2</u> HR=19,625 ; 95%IC [8,984-42,870] ; p<0,001
(Distler et al. 2017)	Retrosop. analysis of prospective database Monocenter	N=1040 Biopsy naïve + prior negative biopsy	TTP (24 cores) + fusion TBx	ISUP $\geq 2$	Whole cohort (prevalence): 43%  PIRADS 1-2 / Whole cohort: 11% if PSAD $\leq 0.15$ , 33% if PSAD $> 0.15$ PIRADS 1-2 / prior negative biopsy: 7% if PSAD $\leq 0.15$ , 27% if PSAD $> 0.15$	-
(Hansen et al. 2017)	Retrosop. Monocenter	N=514 Prior negative biopsy or AS	TTP (24 cores) + fusion TBx	ISUP $\geq 2$	Whole cohort (prevalence): 31%	PSAD $\leq 0,2$ ng/mL/mL vs PSAD $> 0,2$ ng/mL/mL :  VPN des PI-RADS 1-2 : 0,91 ; 95%IC [0,86-0,96]

		for ISUP 1 PCa			<p>Likert 1-2: 9% if PSAD <math>\leq</math>0.10, 9% if PSAD <math>\leq</math>0.2, 29% if PSAD <math>&gt;</math>0.2</p> <p>Likert 3: 10% if PSAD <math>\leq</math>0.10, 9% if PSAD <math>\leq</math>0.2, 44% if PSAD <math>&gt;</math>0.2</p>	<p>vs 0,71 ; 95%IC [0,55-0,87] ; p=0,003 ;</p> <p>VPP des PI-RADS 3 : 0,09 ; 95%IC [0,03-0,15] vs 0,44 ; 95%IC [0,25-0,63] ; p=0,002 ;</p> <p>VPP des PI-RADS 4-5 : 0,47 ; 95%IC [0,39-0,55] vs 0,66 ; 95%IC [0,56-0,76] ; p=0,007.</p>
<b>(Hansen et al. 2018)</b>	Retrosop. Multicenter	N=807 Biopsy naïve	TTP + cognitive or fusion TBx	ISUP $\geq$ 2	<p>Whole cohort (prevalence): 49%</p> <p>PIRADS 1-2: 10% if PSAD <math>&lt;</math>0.10, 21% if PSAD = 0.1-0.2, 33% if PSAD <math>&gt;</math>0.2</p> <p>PIRADS 3: 18% if PSAD <math>&lt;</math>0.1, 31% if PSAD = 0.1-0.2, 48% if PSAD <math>&gt;</math>0.2</p>	<p>VPN des PI-RADS 1-2 et PSAD <math>&lt;</math>0,1 ng/mL/mL : 0,91 ; 95%IC [0,84-0,98] vs 0,80 ; 95%IC [0,75-0,85] en cas de biopsies ciblées+systematisées en l'absence de PSAD</p>
<b>(Oishi et al. 2019)</b>	Retrosop. analysis of prospective database Monocenter	N=135 Biopsy naïve + prior negative biopsy + AS + Restaging Only pts with negative MRI (PIRADS $\leq$ 2)	SBx (12 cores)	ISUP $\geq$ 2	<p>Whole cohort (prevalence): 18%</p> <p>PSAD<math>&lt;</math>0.10: 6% (overall pop), 15% (biopsy naïve), 0% (prior negative biopsy)</p> <p>PSAD<math>&lt;</math>0.15: 10% (overall pop), 20% (biopsy naïve), 0% (prior negative biopsy)</p> <p>PSAD <math>\geq</math>0.15: 40% (overall pop), 29% (biopsy naïve), 29% (prior negative biopsy)</p>	<p><u>Prédiction de la non détection de cancers significatifs sur biopsie, en cas de PI-RADS 1-2 :</u></p> <p>- PSAD (<math>&lt;</math>0,15 ng/mL/mL) : OR=7,7 ; 95%IC [2,8-21,3] ; p<math>&lt;</math>0,001</p> <p>- Biopsie précédente négative OR=5,2 ; 95%IC [1,8-16,5] ; p=0,005</p> <p>- <b>PI-RADS 1-2</b> : 18% de cas sPCa (VPN=82%)</p> <p>- PI-RADS 1-2 + PSAD <math>&lt;</math> 0,15 ng/mL/mL : 10% sPCa (VPN=90%)</p> <p>- <b>PI-RADS 1-2 + PSAD <math>&lt;</math> 0,15 ng/mL/mL + biopsie précédente négative</b> : 0% sPCa (VPN=100%)</p>
<b>(Boesen et al. 2019)</b>	Retrosop. analysis of prospective database Monocenter	N=808 Biopsy-naïve	SBx (10 cores) + fusion TBx	ISUP $\geq$ 2	<p>Whole cohort (prevalence): 35%</p> <p>PIRADS 1-2: 3% if PSAD<math>&lt;</math>0.10, 5% if PSAD <math>&lt;</math>0.15, 5% if PSAD <math>&lt;</math>0.2, 32% if PSAD <math>\geq</math>0.2</p> <p>PIRADS 3: 6% if PSAD<math>&lt;</math>0.10, 7% if PSAD <math>&lt;</math>0.15, 14% if</p>	<p><b>PI-RADS 1-2+PSAD<math>&lt;</math>0,15</b> amélioration de la VPN de 83% à 95% ; p=0,002</p> <p>OR=0,83 ; 95%IC [0,75-0,89] vs 0,95 ; 95%IC [0,93-0,97] ; p=0,002</p> <p><b>PI-RADS 3+PSAD<math>&lt;</math>0,15</b> amélioration de la VPN de 53% à 93% ; p<math>&lt;</math>0,001</p> <p>OR=0,53 ; 95%IC [0,41-0,64] vs 0,93 ; 95%IC [0,87-0,96] ; p<math>&lt;</math>0,001</p>

					PSAD <0.2, 42% if PSAD ≥0.2	
(van der Leest et al. 2019)	Prospective multicenter	N=626 Biopsy naïve	TTP Bx (median 24 cores) + fusion TBx	ISUP ≥2	Whole cohort (prevalence): 30%  PIRADS 1-2: 1.3% if PSAD <0.10, 2% if PSAD<0.15	-

### Synthèse Q8 : Valeur de la « Densité de PSA »

#### Conclusion des données de la littérature

Dans un contexte **n'intégrant pas l'imagerie**, la densité de PSA :

- présente des performances diagnostiques moyennes en termes de prédiction de détection de cancer sur biopsie initiale (Murray et al. 2014) (LOE A) (Aganovic et al. 2012) (LOE D). Ces performances sont plus élevées en cas de prédiction de cancer sur biopsie répétée par comparaison aux biopsies initiales (Jue et al. 2017) (LOE B).
- est plus discriminante que le PSA (OR=6,22 ; p<0,001 vs OR=1,61 ; p=0,029) (Teoh et al. 2017) (LOE C).

- semble conférer une valeur ajoutée à celle du PSA en termes de prédiction de tout cancer de la prostate (Ghafoori et al. 2009) (LOE A) (Peng et al. 2015) (LOE D) notamment en cas de PSA entre 4 et 10 ng/mL (Tang et al. 2013) (LOE D) ainsi que dans la zone grise du PSA (2,5 – 10 ng/mL) et dans la zone grise « élargie » (10,1 et 20,0 ng/mL) (dans les études évaluant la population chinoise caractérisée par une prévalence faible de la maladie) (Lin et al. 2015) (LOE D). Cette valeur ajoutée de la densité du PSA par rapport au PSA est surtout observée lorsque ce dernier est associé à d'autres paramètres cliniques (âge, histoire familiale, statut biopsique, PSA libre / PSA total) (Nordstrom et al. 2018) (LOE B).

- lorsqu'elle est rapportée au volume de la zone de transition (PSATZ), est plus performante que la densité du PSA rapportée au volume prostatique (Peng et al. 2015) (LOE D) (Tang et al. 2013) (LOE D) notamment en cas de PSA entre 2,6 et 10,0 ng/mL (Castro et al. 2018) (LOE A).

Dans un contexte **intégrant l'imagerie**, la densité de PSA :

- stratifie le risque chez les patients à **IRM négative (PI-RADS 1-2)** dans un contexte de **biopsie répétée** (Hansen et al. 2017) (Distler et al. 2017) (Kotb et al. 2018) (LOE D) (Oishi et al. 2019) (LOE C) et dans une moindre mesure dans un contexte de **biopsie initiale** (Washino et al. 2017) (Hansen et al. 2018) (MacAskill et al. 2017) (Distler et al. 2017) (LOE D) (Boesen et al. 2019) (LOE C). Ainsi, la PSAD associée à l'examen par IRM-mp pourrait entraîner une amélioration de la VPN du ce dernier. En augmentant la

probabilité de ne pas manquer de cancers significatifs, environ 20% des biopsies seraient évitables.

- stratifie le risque chez les patients à IRM douteuse (PI-RADS 3) (Hansen et al. 2017) (LOE D). Cette valeur de prédiction de la PSAD reste inférieure à celle de l'index PHI (Tan et al. 2017) (LOE C) mais dépasse celle du PSA (Brizmohun Appayya et al. 2018) (LOE D). Toutefois, la différence entre la PSAD (volume zone de transition) et la PSAD (glande globale) n'était pas significative en termes de discrimination entre les scores de Gleason  $\leq 3+4$  ( $\leq$  ISUP 2) et  $\geq 4+3$  ( $\geq$  ISUP 3) (Schneider et al. 2019) (LOE D).

- stratifie le risque chez les patients à IRM suspecte (PI-RADS 4-5) (Yanai et al. 2018) (LOE D) et semble dépasser le PSA dans ce contexte d'IRM suspecte (Bhat et al. 2019) (LOE D). Pour les lésions visibles à l'IRMmp (PIRADS 3 à 5), la PSAD permettrait de prédire celles qui présenteraient des cancers significatifs sur biopsies systématisées complémentaires aux biopsies ciblées (IRM-TRUS). Ainsi la stratégie associant biopsies ciblées + biopsies systématisées sera réservée aux seuls patients avec PSAD élevé, ce qui permettra d'épargner aux autres patients des biopsies systématisées ultérieures qui s'avèreraient négatives (Westphalen et al. 2019) (LOE D).

En cas de **cancer confirmé** de la prostate, la PSAD :

- aurait une valeur de prédiction de la reclassification du score de Gleason (Jin et al. 2015) (LOE C) (Magheli et al. 2010) (LOE C), du grade tumoral et du stade tumoral (pT) (Brassetti et al. 2018) (LOE C). La valeur de la densité de PSA pour prédire une reclassification du score de Gleason (upgrading) entre la biopsie initiale et la prostatectomie semble diminuée si le grade de la tumeur augmente (score de Gleason  $\geq 7$ ) (Corcoran et al. 2012) (LOE C).

- aurait un rôle dans le suivi des patients avec un score de Gleason 3+3 sous SA qui se trouvent classifiés à tort (upgraded score de Gleason  $\geq 3+4$ ) par les biopsies ciblées par l'IRM ; elle permettrait donc de réduire le nombre de biopsies répétées qui auraient pu être évitées et par là même le nombre de patients qui se voient exclus à tort de la SA (Schoots et al. 2018) (LOE C). Une étude récente confirme ces résultats lorsque le volume intégré dans le calcul de la PSAD a été mesuré à l'IRM : la PSAD présente une validité clinique dans la prédiction de la progression des patients sous surveillance active (Washington et al. 2020). En analyse multivariée incluant PSAD et paramètres cliniques prédictifs de reclassification sur les biopsies ultérieures, la PSAD était significativement associée à une reclassification sur biopsies ultérieures (LOE C).

- semble mieux prédire la reclassification pathologique que le PSA et aurait ainsi une meilleure utilité clinique dans la stratification du risque pour une désescalade thérapeutique en préopératoire (Oh et al. 2012) (LOE C).

- apporterait une valeur ajoutée aux critères actuels de sélection des candidats à un protocole de surveillance active (Loiselle et al. 2014) (LOE D). Les différentes variations des mesures du volume de la prostate inhérentes aux différentes modalités d'évaluation, étant directement liées au calcul de la densité de PSA, auraient un impact sur l'éligibilité des patients à la surveillance active (Dianat et al. 2013) (LOE D). Un seuil

optimal permettant de mieux identifier les candidats à la surveillance active a été défini : de 0,085 ng/mL/cm<sup>3</sup> (Ha et al. 2014) (LOE C).

- aurait une utilité clinique avant la prostatectomie dans la mesure où cet outil permettrait de distinguer, parmi les cancers initialement classés sur biopsies comme étant unilatéraux, des cancers bilatéraux ou avec franchissement capsulaire. Cette reclassification (upstaging). Toutefois, cette valeur de prédiction de la reclassification du cancer unilatéral (upstaging) sur pièce opératoire reste insuffisante (AUC=0,62 ; p<0,001) (Hofner et al. 2012) (LOE C).

- aurait une valeur pronostique indépendante en termes de prédiction de la progression biologique après prostatectomie (HR=1,47 ; p=0,005) mais la valeur discriminante reste faible (Busch et al. 2012) (LOE C).

#### *Discussion – avis d'experts*

Différents seuils du PSAD ont été employés dans les études ; une validation prospective d'une de ces valeurs seuil est requise.

## Q9. STHLM3

Le test **STHLM3** ou Stockholm III « prostate cancer screening algorithm » associe, comme le 4Kscore, dans un algorithme :

- des données biologiques comprenant 6 protéines sériques parmi lesquelles figurent les 4 kallikréines du 4Kscore (PSA, PSA libre, intact PSA, human kallikrein 2, betamicroseminoprotéine ou MSMB, macrophage inhibitory cytokine 1 ou MIC1) et 1 marqueur génétique (232 single-nucleotide polymorphisms ou 232-SNPs)
- des variables cliniques (âge, antécédents familiaux, biopsie(s) de la prostate préalable(s) négative(s), et données du toucher rectal).

Le modèle a été élaboré afin de distinguer les cancers indolents des cancers agressifs (score de Gleason  $\geq 7$ ) et par là-même d'éviter un certain nombre de biopsies qui s'avèreraient négatives.

### Études retenues pour analyse

(Gronberg et al. 2015) (Nordstrom et al. 2017a) (Nordstrom et al. 2017b) (Gronberg et al. 2018) (Eklund et al. 2018) (Moller et al. 2018)

Études retrouvées par la mise à jour de février 2021 : (Mortezavi et al. 2020) (Olsson et al. 2020) (Palsdottir et al. 2019) (Vigneswaran et al. 2020)

### Analyse des données de la littérature

#### Développement du test et validité clinique

Le test STHLM3 a été prédéfini dans une cohorte expérimentale de 11 130 patients puis validé prospectivement dans une cohorte indépendante de 47 688 patients (Gronberg et al. 2015).

En analyse multivariée, toutes les variables constituant le modèle étaient significativement associées à la détection de cancer avec un score de Gleason  $\geq 7$  ( $p < 0,05$ ). En termes de prédiction de score de Gleason  $\geq 7$  sur biopsies systématisées, le test semble présenter une meilleure spécificité par comparaison au PSA (AUC-ROC : 0,74 ; 95%OC [0,72-0,75] vs 0,56 ; 95%IC [0,55-0,60] ;  $p < 0,0001$ ). Pour un même niveau de sensibilité que celui du PSA et un seuil de PSA  $\geq 3$  ng/mL pour diagnostiquer un cancer agressif avec un seuil de probabilité  $\geq 10\%$ , le test STHLM3 pourrait réduire le nombre total de biopsies de 32% ; 95%IC [24%-39%] ainsi que celui des cancers avec un score de Gleason de 6 (réduction de 17% ; 95%IC [7% - 26%]) et permet d'éviter 44% (95%IC [35%-54%]) de biopsies qui ne détecteront pas de cancer. En cas de PSA entre 1 et 3 ng/mL, le test permettrait aussi d'identifier un nombre non négligeable de cancer significatif (115/603 patients avec un score de Gleason  $\geq 7$ ).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude prospective comparative de patients âgés entre 50 et 69 ans, tirés au sort par date de naissance depuis un registre suédois, ce qui a l'avantage de réduire le risque de biais de sélection. Les échantillons ont été collectés prospectivement dans le cadre de l'étude selon les SOP. Pour ce nouveau modèle, la cohorte expérimentale et la cohorte de validation étaient indépendantes. L'inclusion d'autres paramètres, notamment la prise en compte des biopsies ciblées par l'IRM-mp, permettrait de conférer une valeur ajoutée à l'étude. La reproductibilité du test n'a pas été évaluée (Gronberg et al. 2015).*



### *Validation d'un seuil optimal du STHLM3 en fonction de celui du PSA pour détecter un score de Gleason $\geq 7$*

La sensibilité de détection semble maintenue lorsque différents seuils de PSA, à partir desquels des mesures complémentaires par STHLM3 doivent être menées, sont considérés, tel que suggéré dans une évaluation transversale de l'étude suédoise de développement du test STHLM3 (Gronberg et al. 2015) (Nordstrom et al. 2017a). En effet, les résultats indiquent que l'augmentation du seuil de PSA de 1 ng/mL à 1,5 ng/mL permettrait d'éviter à 18,3% des patients des mesures complémentaires par le test STHLM3 et par là-même la réduction des indications de biopsies pour 4,9% des patients, mais de manquer la détection de cancer avec un score de Gleason  $\geq 7$  chez 1,3% (10/765) des patients. En revanche, lorsque ce seuil augmenté de PSA (1,5 ng/mL) est accompagné d'une diminution de celui du STHLM3 en 2<sup>nde</sup> ligne, la sensibilité de détection semble restaurée avec pour corollaire une légère augmentation du nombre de biopsies. Ce seuil de PSA de 1,5 ng/mL peut ainsi être considéré pour conduire ou non des mesures complémentaires tel que le STHLM3, ce qui a un intérêt économique dans la mesure où le test PSA est à moindre coût par comparaison aux nouveaux biomarqueurs.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une évaluation transversale d'un échantillon de patients inclus dans l'étude prospective comparative de patients âgés entre 50 et 69 ans, tirés au sort par date de naissance depuis un registre suédois. Un biais de sélection ne peut être écarté. Les échantillons ont été collectés prospectivement dans le cadre de l'étude d'origine. Seules les caractéristiques des patients de l'étude d'origine avec PSA  $\geq 3$ ng/mL ont été reportées ; les patients entre 1 et 3 ng/mL n'ont pas été décrits. Nous notons l'absence de données comparatives avec les patients qui ont une probabilité < 10% relative à la détection de score de Gleason  $\geq 7$  dans la mesure où les biopsies ne leur sont pas proposées (Nordstrom et al. 2017a) (LOE B).*

### *Utilité clinique dans un contexte de dépistage organisé (par invitation) par comparaison à la pratique actuelle chez les patients âgés de 50 à 69 ans*

Chez les patients âgés entre 50 et 69 ans, par comparaison à la pratique actuelle de dépistage par PSA, le test STHLM3 permettrait de diminuer le nombre de biopsies a posteriori évitables de 53% (95%IC [41-65]) tout en conservant la même sensibilité de détection de cancer avec un score de Gleason  $\geq 7$ , tel que rapporté dans une étude de modélisation (Eklund et al. 2018). Le test STHLM3 permettrait aussi d'éviter 76% (95%IC [67-81]) de biopsies qui s'avèreront négatives et de réduire le nombre de détection de score de Gleason de 6 dans 23% des cas (95%IC [6-40]).

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude de modélisation comparative de patients inclus dans un registre suédois ayant reçu un test de dépistage selon la pratique actuelle vs cohorte prospective de patients issus de l'étude princeps ayant reçu le STHLM3. Un biais de sélection ne peut être écarté puisque les données ont été collectées différemment (Eklund et al. 2018) (LOE C).*

### *Validation indépendante*

La cohorte regroupant 3 centres suédois qui a permis d'évaluer la valeur ajoutée du STHLM3 dans un contexte de biopsies ciblées guidées par l'IRM-mp (Gronberg et al. 2018) a été utilisée pour la validation du test dans une cohorte indépendante de celle

qui a permis son développement (Moller et al. 2018). Seules les données obtenues sur biopsies systématisées ont été considérées malgré la disponibilité d'autres données sur biopsies ciblées guidées par l'IRM-mp ; ces données ayant fait l'objet de l'étude « IRM » (Gronberg et al. 2018). La valeur discriminante du STHLM3, pour la prédiction de cancer ISUP $\geq$ 2, est confirmée par comparaison au PSA et à la densité de PSA (AUC-ROC: 85,9 (82,7-89,2) vs 64,2 (59,6-69,3) vs 74,8 (70,3-79,3)). Dans la population de développement du test l'AUC-ROC était de 0,74 ; 95%IC [0,72-0,75] vs 0,56 ; 95%IC [0,55-0,60] pour le PSA. De même, le test semble éviter plus de biopsies qui s'avèreraient négatives tout en maintenant la même sensibilité de détection de cancers significatifs par comparaison au PSA  $\geq$ 3 ng/mL et à la densité de PSA  $\geq$ 0,10 :

- biopsies évitées : 38% vs 11% vs 35%
- cancers manqués : 15% vs 6% vs 23%
- cancers ISUP  $\geq$ 2 manqués : 6% (10 patients dont 9 ISUP 2 et 1 ISUP 3) vs 4% vs 16%
- cancers ISUP 1 évités : 30% vs 11% vs 35%

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude rétrospective de patients précédemment évalués dans l'étude « IRM » dans laquelle les patients étaient inclus prospectivement dans 3 centres suédois. La population n'était pas homogène puisqu'environ ¼ des patients avaient une biopsie précédente négative. L'analyse de l'étude (Gronberg et al. 2018) s'applique à cette étude (Moller et al. 2018) (LOE B).*

**TABLEAU 36 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE**

Référence	Cohorte d'origine : essai clinique /registre/ autre	Patients	Echantillons	Design et analyse statistique	Niveau de preuve
(Eklund et al. 2018)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Rétrospectif	C
(Gronberg et al. 2018)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A (mais B car limites methodo)
(Gronberg et al. 2015)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(Moller et al. 2018)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Rétrospectif	B
(Nordstrom et al. 2017a)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP - Mesure après l'essai	Rétrospectif	B

*Utilité clinique dans un contexte de biopsies ciblées guidées par l'IRM-mp*

Par comparaison à la stratégie « biopsies systématisées pour tous les patients », la réalisation de biopsies systématisées associées aux biopsies ciblées, uniquement chez les patients avec un risque >10% d'après le STHLM3 de détection de cancer de groupe ISUP  $\geq 2$  (Gronberg et al. 2018) (cf. TABLEAU 37) :

- permettrait d'éviter 38% de biopsies qui s'avèreraient négatives au risque de manquer 8% de cancers significatifs ;
- détecterait 58% de cancer du groupe ISUP 1 (95%IC [48-70]) ;
- tout en augmentant, bien que légèrement, la sensibilité relative de détection des cancers de groupe ISUP  $\geq 2$  (RS=1,10 ; 95%IC [1,02-1,17]).

La réalisation de biopsies ciblées avec fusion d'images seules (non associées aux biopsies systématisées) perturbe légèrement les précédents résultats. En effet, par comparaison à la stratégie « biopsies ciblées + biopsies systématisées pour tous les patients », la réalisation de biopsies ciblées avec fusion d'images seules uniquement chez les patients avec un risque >10% d'après le STHLM3, réduirait la sensibilité de détection de cancer de groupe ISUP  $\geq 2$  (RS=0,81 ; 95%IC [0,76-0,87]).

**TABLEAU 37 : COMPARAISONS ENTRE LES DIFFERENTES STRATEGIES DIAGNOSTIQUES (GRONBERG ET AL. 2018)**

Stratégie mesurée	Comparateur	Biopsies évitées	Sensibilité relative de détection ISUP $\geq 2$
STHLM3 + biopsies ciblées	Systématisées	42%	0,98 ; 95%IC [0,88-1,07]
	Ciblées systématisées +		0,81 ; 95%IC [0,76-0,87] -> 19%
STHLM3 + biopsies ciblées + systématisées	Systématisées	38%	1,10 ; 95%IC [1,02-1,17]
	Ciblées systématisées +		0,92 ; 95%IC [0,88-0,95] -> 8%

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude prospective évaluant, chez les patients candidats à une biopsie, la valeur ajoutée de l'association de STHLM3 aux biopsies ciblées par l'IRM-mp seules  $\pm$  biopsies systématisées (Nordstrom et al. 2017b) (Gronberg et al. 2018). Les stratégies suivantes ont été comparées entre elles : 1- biopsies systématisées vs 2- biopsies ciblées à l'IRM + biopsies systématisées vs 3- biopsies ciblées seules vs 4- STHLM3+biopsies ciblées vs 5- STHLM3+ciblées+systématisées. Les patients ont été inclus prospectivement dans 3 centres suédois. Trois systèmes de fusion d'images avec recalage informatique ont été utilisés : Koelis, Artemis et BioJet. Le système ISUP 2014 a été employé. Les 3 centres n'ont pas suivi les mêmes recommandations en termes d'indication des biopsies systématisées. Nous notons des données manquantes notamment de STHLM3 pour 51 patients en raison de la dégradation de l'échantillon lors de l'acheminement. Les biopsies ciblées (2-3 carottes) ont été réalisées, par le même urologue, avant les biopsies systématisées (10-12) ce qui peut entraîner une tendance à suivre les traces des prélèvements ciblées pour effectuer les prélèvements systématisés. La population n'était pas homogène puisque certains patients avaient une biopsie précédente négative et donc seulement 73% étaient candidats à une biopsie initiale. Le nombre de patients avec STHLM3 positif et PI-RADS<3 était relativement faible (35/327) ; ces patients n'ont pas eu de biopsies ciblées. Ces résultats nécessitent d'être confirmés sur*

*d'autres types de population et en considérant les pièces de prostatectomie pour le calcul de la vraie prévalence de cancer (LOE A mais limites méthodologiques -> LOE B).*

A partir de la population d'étude du biomarqueur STHLM3, le risque de csPCa est calculé avec différents nomogrammes intégrant ou pas l'IRM (Mortezavi et al. 2020). Ensuite les performances diagnostiques de chaque nomogramme et du biomarqueur sont rapportées. Les nomogrammes de Leeuwen et d'Alberts (incorporant l'IRM) sont les plus précis avec une AUC 0,86 et 0,87 vs STHLM3 0,86 (RADTKE AUC 0,81 / Mehralivand 0,85 / sans IRM ERSPC 0,8 et PBCG 0,76). De part des limites opposées dans la discrimination, le nomogramme de Leeuwen et le STHLM3 sont complémentaires et permettraient avec un seuil de 10 % d'éviter 33,1 et 38,3% des biopsies en manquant 6,7 et 8,2% des csPCa. Toutefois, la performance diagnostique de la combinaison des 2 (nomogramme de Leeuwen et STHLM3) n'a pas été évaluée.

*Commentaire du groupe LOE : A noter que tous les patients ont eu une IRM et plus de 80% des IRM étaient PIRADS  $\geq 3$ . De plus, les nomogrammes dans ces scénarios diagnostiques ne nécessitent aucun examen supplémentaire alors que le STHLM3 n'apporte pas de valeur ajoutée (LOE D).*

Une étude similaire à la précédente (Mortezavi et al. 2020) montre que le STHLM3 associé aux données de l'IRM est plus précis dans le diagnostic de CaPs (Palsdottir et al. 2019). En effet, le score « S3M-MRI risk model » combinant STHLM3 + données de l'IRM est plus précis que le STHLM3 seul ( $p=0,04$ ) ou le modèle PIRADS seul ( $p<0,001$ ) pour la détection des GG $\geq 2$  : (AUC PSA 0,63 ; AUC PIRADS 0,83 ; STHLM3 0,86 ; S3M-MRI 0,88). A noter qu'aucune différence significative n'a été reportée entre le STHLM3 et le PIRADS ( $p=0,17$ ) (LOE D).

Une 3<sup>ème</sup> étude rapporte des résultats proches de l'étude de Mortezavi ; elle confirme que le STHLM3 permet d'améliorer les performances en termes de prédiction du CaPs (GG  $\geq 2$ ) dans un contexte de biopsies guidées par la réalisation d'une IRM préalable (Vigneswaran et al. 2020). Le test STHLM3 présentait les meilleures performances quelle que soit la technique de biopsies (systématisées seules, ciblées seules ou combinées) (AUC-ROC 0,84 – 0,86 vs 0,64 – 0,65 pour PSA et 0,70 – 0,75 pour densité PSA). Dans un contexte de biopsies ciblées+systématisées, le test STHLM3 permet d'éviter 32% des biopsies au risque de manquer 11% de GG  $\geq 2$ . Toutefois, STHLM3 sous-estime le risque de détection sur biopsies ciblées (cf. courbe calibration). Pour être utilisé dans ce contexte de biopsies guidées par l'IRM, sa calibration doit être revue pour corriger sa tendance à sous-estimer le risque (AUC STHLM3 0,84 - 0,86 ; PSA 0,64 – 0,65 ; PSAD 0,70 – 0,75 (calibration in the large intercept est 0,38 pour les biopsies systématisés ; 0,71 pour les biopsies ciblées ; 0,98 pour l'association des 2 types de biopsies si MRI+ et 0,78 toutes biopsies (Vigneswaran et al. 2020).

*Commentaire du groupe LOE : Les biopsies ont été réalisées chez tous les patients en aveugle des résultats du test. Néanmoins, le seuil de 10% qui émane de la calibration du test dans une étude de biopsies écho guidées n'est pas précis et entraîne une sous-estimation du risque de cancer (cf. calibration courbe) (LOE D).*

*Commentaire du groupe LOE : Ces 3 études (Mortezavi et al. 2020) (Palsdottir et al. 2019) (Vigneswaran et al. 2020) ne sont pas indépendantes (même cohorte) (LOE D).*

Le test STHLM3 aurait une valeur ajoutée par rapport à l'IRM dans le suivi des patients sous SA permettant ainsi d'éviter aux patients l'intensité de la surveillance par biopsies, tel que rapporté dans une étude récente qui confirme que l'IRM a une place importante dans le suivi des patients en surveillance active permettant d'augmenter la pertinence des biopsies pour la détection des cancers significatifs de la prostate (CaPs). Par ailleurs, dans cette étude, 1,4% des patients avec une IRM négative avait un CaPs. Le STHLM3, placé avant l'IRM, permettrait de sélectionner les candidats à la réalisation d'une IRM. Il permettrait donc d'éviter 22,5% d'IRM inutiles et 56,8% des biopsies en manquant 1,3% de CaPs (Olsson et al. 2020) (LOE B).

### Synthèse Q9 : Valeur du test STHLM3

#### *Conclusion des données de la littérature*

**Le test STHLM3** est un nomogramme incluant à la fois des variables biologiques et des paramètres cliniques. La reproductibilité du test n'a pas été évaluée.

Dans un contexte n'intégrant pas l'imagerie, le test présente une bonne validité clinique et de meilleures performances diagnostiques par rapport au PSA dans la prédiction de score ISUP  $\geq 2$  sur biopsies (Gronberg et al. 2015) (Moller et al. 2018) (LOE B). Son utilité clinique réside dans l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie notamment en cas de PSA  $\geq 3$  ng/mL et dans une moindre mesure en cas de PSA  $< 3$  ng/mL (Gronberg et al. 2015). Un seuil de PSA de 1,5 ng/mL peut être considéré pour l'indication de mesures complémentaires par le (Nordstrom et al. 2017a). Le test semble éviter plus de biopsies qui s'avèreraient négatives tout en maintenant la même sensibilité de détection de cancers significatifs par comparaison au PSA  $\geq 3$  ng/mL et à la densité de PSA  $\geq 0,10$ . Son bénéfice clinique net réside dans la diminution de 38% de biopsies qui s'avèreraient négatives pour 6% de cancers ISUP  $\geq 2$  manqués et 30% de cancers ISUP 1 non détectés (Moller et al. 2018) (LOE B).

Dans un contexte de dépistage organisé, le test STHLM3 aurait un bénéfice clinique net par rapport au PSA puisqu'il permettrait d'éviter 53% de biopsies qui s'avèreraient négatives inutiles (Eklund et al. 2018) (LOE C).

Dans un contexte intégrant l'imagerie, le test STHLM3 aurait une utilité clinique pour l'indication de biopsies systématisées associées aux biopsies ciblées. Son bénéfice clinique net, par rapport aux biopsies systématisées réalisées pour tous les patients, réside dans la diminution de 38% des biopsies qui s'avèreraient négatives au risque d'augmenter le nombre de cancers ISUP  $\geq 2$  manqués (Gronberg et al. 2018) (LOE B). D'autres études confirment que le STHLM3 permet d'améliorer les performances en termes de prédiction du CaPs (GG  $\geq 2$ ) quelle que soit la technique de biopsies (systématisées seules, ciblées seules ou combinées) (Vigneswaran et al. 2020) (LOE D).

Le test STHLM3 semble présenter une utilité clinique complémentaire à celle des nomogrammes notamment à celui de Leeuwen. Ils permettraient avec un seuil de 10%

d'éviter 33,1 et 38,3% des biopsies au risque de manquer 6,7 et 8,2% des formes agressives (Mortezavi et al. 2020) (LOE D).

Le test STHLM3 est plus précis dans le diagnostic de CaPs lorsqu'il associé à l'IRM (Palsdottir et al. 2019) (LOE D).

Dans un contexte de suivi de patients sous SA, le test STHLM3 aurait une valeur ajoutée par rapport à l'IRM en termes de détection des cancers significatifs permettant ainsi d'éviter aux patients l'intensité de la surveillance par biopsies. Le STHLM3, placé avant l'IRM, permettrait de sélectionner les candidats à la réalisation d'une IRM tout en évitant 22,5% d'IRM inutiles et 56,8% des biopsies, au risque de manquer 1,3% de CaPs (Olsson et al. 2020) (LOE B).

*Discussion – avis d'experts*

La majorité des études ne sont pas indépendantes (chevauchement de la population entre plusieurs études).



## Q10. Nomogrammes

Aujourd'hui, plusieurs nomogrammes sont disponibles, chacun ayant ses propres spécificités en termes de population cible, d'utilité dans la pratique clinique et de niveau de validation externe. Nous nous sommes limités ici aux nomogrammes qui ont été validés dans plusieurs études sur une population européenne :

- ERSPC ou European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer ; il s'agit d'un nomogramme élaboré à partir de la cohorte hollandaise de l'étude ERSPC. Il est fondé sur le PSA, le toucher rectal, le volume prostatique dans la version ERSPC 3 et sur l'antécédent de biopsie de prostate dans la version ERSPC 4. <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>
- PCPT ou Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator, créé en 2006, avec une version 2.0 en 2012. Initialement, il est fondé sur les résultats à 6 de biopsies prostatiques puis validé par la suite dans des schémas à 12 biopsies. Il ne peut pas s'appliquer chez les patients de moins de 55 ans, ou qui ont déjà un diagnostic de cancer. Il prend en compte l'âge, le PSA, le toucher rectal, l'antécédent familial, l'antécédent de biopsie prostatique et l'origine ethnique.
- RPCRC ou Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator : ce nomogramme a été validé sur la cohorte de Rotterdam de l'ERSPC; il inclut en plus l'âge et le score PI-RADS.

### Études retenues pour analyse

- ERSPC (Roobol et al. 2017) (Lundon et al. 2015) (Poyet et al. 2016) (De Nunzio et al. 2018) (Foley et al. 2015) (Gomez-Gomez et al. 2017) (Radtke et al. 2017) (Foley et al. 2016) (Loeb et al. 2017) (Roumiguie et al. 2015)
- PCPT (Thompson et al. 2006) (Kim et al. 2017) (Maruf et al. 2017) (Strobl et al. 2015b) (Strobl et al. 2015a) (Salami et al. 2014)
- RPCRC (Verbeek et al. 2019) (Alberts et al. 2016) (Mannaerts et al. 2018)

Etudes retrouvées par la mise à jour de février 2021 : (Gomez Gomez et al. 2019) (Alberts et al. 2019)

### Analyse des données de la littérature

#### *ERSPC / PCPT en tant que critères de sélection avant première biopsie*

Une première étude rétrospective (Roobol et al. 2017) reprend la cohorte de 3616 hommes de la base ERSPC Rotterdam RC3 dont la majorité avait un toucher rectal positif (72%) et ont été analysés avec la nouvelle version histologique ISUP 2014 du cancer de prostate. Cette classification permet de reclassifier des adénocarcinomes

prostatiques ISUP 2 (Gleason 7 =3+4) en bas risque en l'absence d'une composante de carcinome intraductal ou d'une architecture cribriforme (formes IC/IDC+)<sup>78</sup>.

Ainsi sur l'étude, 42% des ISUP 2 (91 patients) ont été reclassifiés en bas risque et 14% (11 patients), classés initialement Gleason  $\geq$  4+3, ont été reclassifiés en bas risque. A l'inverse, 9% des Gleason 6 ont été reclassifiés en haut risque du fait d'une forme IC/IDC+. Avec cette nouvelle définition des cancers de haut risque, la prédiction de ces cancers par le nomogramme est meilleure qu'avec la définition classique (AUC=0,91 vs 0,84). Dans le modèle, le volume prostatique est estimé par le TR ou par l'échographie, sans différence significative entre les deux méthodes. L'utilisation de l'ERSPC, avec un seuil théorique de 1% de haut grade, avant première biopsie permettait alors d'éviter 34% des biopsies au risque de manquer 2% de cancers à haut risque.

*Commentaire du groupe LOE : Nous notons une réserve importante sur la pertinence du reclassement des patients car aucun volume tumoral n'est pris en compte dans l'étude (LOE D).*

Une étude, sur 556 hommes caucasiens de moins de 70 ans à risque de cancer de prostate avec 12 biopsies systématisées (Lundon et al. 2015), met en évidence cette fois ci une supériorité significative de PCPT v1 par rapport à l'ERSPC v3 (échographique) pour la détection des cancers de prostate significatifs (Gleason  $\geq$ 7) (AUC 0,792 vs 0,690 ; p=0,0029). L'étude retrouve une bonne performance pour PCPT avec une VPN à 96%, une spécificité à 76% et une sensibilité à 75% pour une valeur seuil à 33% de cancer de haut grade. Il a été aussi démontré une bonne prédiction par le PCPT des cancers de haut grade pour tous les risques calculés. L'ERSPC tend à sous-estimer les cancers de haut grade pour les « bas risque » calculés et à les surestimer pour les « haut risque » calculés. Au final, PCPT v1 semble meilleur qu'ERSPC pour la détection des cancers prostatiques significatifs.

*Commentaire du groupe LOE : Il s'agit d'une étude prospective multicentrique sur une population caucasienne à risque sans antécédent de biopsie avec un taux de cancer de haut grade relativement élevé (34%). Le nomogramme n'est pas l'objectif principal de l'étude et les critères de sélection sur biopsie ne sont pas précisés. On ne peut retenir un niveau de preuve A (LOE B).*

Une étude prospective comparative monocentrique (De Nunzio et al. 2018), effectuée sur 1100 patients a comparé 5 nomogrammes (PCPT, ERSPC, Chun, Kawakami et Karakiewicz), retrouve une supériorité des nomogrammes par rapport au PSA seul. Les résultats sont résumés dans le Tableau 38.

**TABLEAU 38 : COMPARAISON DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE 5 NOMOGRAMMES (DE NUNZIO ET AL. 2018)**

AUC	PCPT	ERSPC	Chun	Kawakami	Karakiewicz	PSA seul
-----	------	-------	------	----------	-------------	----------

<sup>78</sup> Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. [Kweldam CF1](#), [Kümmerlin IP1](#), [Nieboer D2](#), [Verhoef EI1](#), [Steyerberg EW2](#), [van der Kwast TH3](#), [Roobol MJ4](#), [van Leenders GJ1](#). *Mod Pathol*. 2016 Jun;29(6):630-6.

<b>Tous cancers</b>	0,643	0,585	0,726	0,711	0,717	0,635
<b>Cancers Gleason <math>\geq 4+3</math></b>	0,635	0,571	0,635	0,560	0,602	-

Les nomogrammes de Chun, Kawakami et Karakiewicz apparaissent supérieurs à ceux du PCPT ou de l'ERSPC V2 pour le diagnostic de cancer. En revanche, pour le diagnostic de cancers significatifs définis par un score de Gleason  $\geq 4+3$ , Chun et PCPT apparaissent plus performants.

L'ensemble des nomogrammes présentait de meilleures performances que le PSA seul mais surestimaient le risque de cancer de haut grade. Globalement, ces différents nomogrammes apparaissent peu performants avec des AUC  $< 0,75$ .

**Commentaire du groupe LOE :** Dans cette étude, les cancers significatifs étaient définis par un score de Gleason  $\geq 4+3$ . La faible précision de l'ERSPC peut être expliquée par l'utilisation de la version v2 qui prend en compte uniquement le PSA (LOE rétrogradé compte tenu des biais -> LOE B).

#### *ERSPC / PCPT en tant que critères de sélection avant biopsies (initiale ou répétée)*

Une autre étude rétrospective monocentrique (Poyet et al. 2016) sur 1996 hommes caucasiens de moins de 75 ans sans antécédents de biopsie positives avec un nombre variable de biopsies prostatiques (6 à 12) montre une supériorité des nomogrammes PCPT v2 et ERSPC par rapport au PSA seul dans la détection des cancers de prostate sans différence significative ( $p=0,39$ ) entre les 2 nomogrammes (ERSPC AUC=0,65 vs PCPT 0,66 vs PSA seul AUC=0,58). Par contre, pour les cancers significatifs (Gleason  $\geq 7$ ), ERSPC est significativement plus performant par rapport au PCPT (AUC=0,73 vs 0,70 ;  $p=0,043$ ) et au PSA seul (AUC=0,73 vs 0,65 ;  $p$  non précisé). On retrouve un bénéfice net similaire à la réalisation des nomogrammes avant biopsie avec encore une fois une supériorité pour l'ERSPC dans les cancers significatifs. Dans l'analyse en sous-groupe, on retrouve que les 2 nomogrammes surestiment le risque en cas de faible nombre de biopsies (6-8) et sous-estiment dans le groupe à 12 biopsies. Lorsque l'ancienne version de PCPT (v1) est considérée, on retrouve une meilleure discrimination des cancers significatifs (AUC=0,74) par comparaison au PCPT v2 (pas de  $p$  disponible).

Il s'agit d'une étude qui rapporte tout de même des résultats inférieurs à ceux des études princeps (LOE D).

Une étude monocentrique rétrospective (Foley et al. 2015) sur 337 patients, avec chacun 12 biopsies, sans différenciation dans les résultats des cancers significatifs ou agressifs, des Gleason 6, (avec volume utilisé pour le calcul de l'ERSPC fait à l'échographie), retrouve une supériorité significative ( $p<0,01$ ) des nomogrammes PCPT v2 et ERSPC par rapport au PSA seul pour la prédiction des cancers de prostate (PCPT AUC = 0,681 vs ERSPC = 0,66, PSA seul = 0,629). Toutefois, aucune différence significative entre les 2 nomogrammes n'a été rapportée ( $p> 0,05$ ). On note par contre que PCPT tend à sous-estimer le risque de cancer alors que ERSPC tend à sous-estimer pour les faibles risques et sur-estimer pour les forts risques. On retrouve un bénéfice net à l'utilisation des 2 nomogrammes par rapport aux biopsies systématisées

chez une population à risque (PSA moyen 6 ng/mL) de 36 et 38% pour PCPT et ERSPC, respectivement

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude porte sur un faible effectif ne permettant pas de différencier les cancers de bas grade des « haut grade ». La population de cette étude comprend la cohorte irlandaise décrite dans l'étude multicentrique de (Lundon et al. 2015) (LOE D).*

Une autre étude rétrospective (Gomez-Gomez et al. 2017) sur 749 patients inclus dans l'analyse, dont la plupart ont déjà eu une biopsie négative, avec un volume utilisé pour le calcul de l'ERSPC fait à l'échographie, met en évidence que l'utilisation de l'ERSPC permettrait une éviction d'environ 30% de biopsies tout en manquant 7,5% de cancer significatif (Gleason  $\geq 7$ ). Cela permet d'avoir des VPN de 96% et VPP de 20% pour les cancers significatifs. Cette étude analyse également la variation de prédiction pour l'ERSPC calculé avec deux mesures de PSA espacées de moins 12 semaines, et montre une bonne concordance du score du nomogramme ( $K = 0,71$  ;  $p < 0,001$ ) avec des AUC similaires entre le premier et le deuxième dosage (1ERSPC AUC=0,68 vs 2ERSPC AUC=0,69) et pour les cancers significatifs (AUC=0,74 pour ERSPC 1 et 2) (LOE D).

Une étude rétrospective monocentrique centrée sur les patients avec un PSA entre 3 et 10 ng/mL ( $n=510$ ) compare PCPT v2.0 avec PSA libre vs ERSPC3 ou 4 (Gomez Gomez et al. 2019). Tous les patients ont eu des biopsies transrectales standardisées (12 prélèvements si biopsie initiale). On obtient alors une prédiction similaire pour les cancers significatifs (Gleason  $\geq 7$ ) avec une AUC de 0,73 pour les 2 nomogrammes. Ils tendent à surestimer le risque de cancer significatif pour les patients à haut risque et légèrement sous-estimer pour les patients à faible risque calculé. PCPT semble avoir une meilleure sensibilité et plus faible spécificité qu'ERSPC. Une analyse de la stabilité des nomogrammes est réalisée avec un nouveau dosage du PSA à au moins 12 semaines d'intervalle du premier avec une variation significative du PSA  $1 = 5,69$  ng/mL vs PSA  $2 = 5,39$  ng/mL ( $p < 0,05$ ), variation médiane de 14%, le taux de PSA libre variait aussi de façon significative ( $p < 0,05$ ). L'ERSPC est plus stable entre les 2 mesures que PCPT avec un  $k$  de  $0,79 \pm 0,09$  vs  $k$  PCPT  $0,55 \pm 0,32$ .

*Commentaire du groupe LOE : l'intervalle entre les 2 dosages du PSA n'est pas fixe, et 66/510 patients n'ont pas eu de PSA libre pour le 2<sup>ème</sup> dosage, le PCPT 2 a donc été calculé sans PSA libre chez ces patients. La meilleure stabilité de l'ERSPC peut être expliquée par la prise en compte du volume prostatique qui limite la variation du PSA dans les résultats (LOE D).*

Une étude multicentrique française (Roumiguie et al. 2015) rapporte la pratique clinique dans 5 CHU pour déterminer quel niveau de risque fait pratiquer des biopsies prostatiques en France. On retrouve alors 595 patients analysés avec un score de risque en termes de détection des cancers de haut grade (Gleason  $\geq 7$ ) en moyenne de  $24 \pm 16,9\%$  pour PCPT et  $14,8 \pm 18,2\%$  pour ERSPC (SWOP-PRI). On ne retrouve pas de différence significative entre les 2 nomogrammes en termes de prédiction des cancers de haut grade (AUC PCPT = 0,72 versus AUC ERSPC = 0,73 ;  $p$  non disponible).

On retrouve une étude internationale rétrospective (Strobl et al. 2015b) (Strobl et al. 2015a) reprenant les données de 5 cohortes (3 américaines, une anglaise et une autrichienne), (de 720 à 7200 patients par cohorte) comparant la version originale de PCPT (v2) à différentes versions de PCPT recalibrées en utilisant les données des années antérieures comme cohorte de test et la cohorte de l'année en cours comme cohorte de validation (pour une population donnée à un moment donné, et donc avec des patients très différents). Certaines cohortes n'ont pas de recueil de la valeur du toucher rectal, ou des antécédents familiaux, ou ont une origine caucasienne uniquement ou majoritairement africaine (jusqu'à 4% pour Durham VA). La recalibration annuelle du nomogramme apparaît très légèrement supérieure à celle du modèle initial. A noter que cette re-calibration a été réalisée dans chaque cohorte, avec donc des populations différentes et que l'amélioration de la performance du nomogramme est variable d'une cohorte à l'autre, avec une meilleure adaptation du nomogramme initial dans certaines cohortes. On retrouve alors une valeur de prédiction qui semble meilleure pour celle du PCPT recalibré par modèle mathématique à la cohorte spécifiquement étudiée. Pour les cancers de haut grade, l'AUC de PCPT recalibré était meilleure ( $p$  non disponible) que celle du PCPT (v2) classique, dans la plupart des cohortes avec respectivement pour les cohortes Cleveland clinic, Protect, Durham VA : AUC PCPT (vs AUC PCPT recalibré) = 60,4 (vs 65,0) ; 73,4 (vs 73,4) ; 67,2 (vs 69,6). Sauf pour les cohortes SABOR et Tyrol avec respectivement AUC 67,5 (vs 67,3) et 74,1 (vs 73,9). Plusieurs méthodes de recalibration ont été utilisées mais aucune méthode ne montre une supériorité nette en termes de discrimination et en termes de calibration (LOE D).

#### *ERSPC / PCPT / RPCRC en tant que critère de sélection avant biopsies ciblées*

Une étude monocentrique rétrospective (Radtke et al. 2017) réalisée sur 1159 patients, étudie l'apport de l'IRM à l'ERSPC pour la détection des cancers de prostate significatifs via biopsie transpérinéale en fusion d'images, avec un volume prostatique pour l'ERSPC mesuré par échographie. L'étude ne prend en compte que les cancers significatifs (Gleason  $\geq 7 = 3+4$ ). L'ajout de l'IRM permet une meilleure prédiction du cancer significatif que ce soit chez les patients naïfs de biopsie avec une AUC pour le couple ERSPC 3 + IRM à 0,84 contre 0,81 pour ERSPC seul et 0,76 pour IRM seul ( $p < 0,001$ ) ; ou chez les patients avec antécédents de biopsie avec une AUC pour le couple ERSPC 4 + IRM à 0,78 contre 0,66 pour ERSPC seul et 0,78 pour IRM seul ( $p < 0,001$ ).

*Commentaire du groupe LOE : L'étude, bien réalisée mais en rétrospectif ; elle a l'avantage d'évaluer l'association de l'ERSPC à l'IRM. Des IRM (3 Tesla) ont été relues par des radiologues expérimentés (7- 12 ans d'expérience dans l'IRM prostatique) analysé selon PIRADS v1. Les valeurs pour l'ERSPC seul sont similaires à celles d'autres études faisant penser à un bon échantillonnage de la population. On peut donc penser que l'IRM apporte une information complémentaire et utile à l'ERSPC (LOE D).*

Une étude multicentrique prospective réalisée sur 1353 patients étudie l'apport de l'IRM (PIRADS v1) et de l'âge à l'ERSCP 3 ou 4 (Alberts et al. 2019). Les biopsies sont effectuées en transrectale de façon ciblée en cas d'IRM positives ( $\geq$  PIRADS 3), directement sous IRM (in-bore) 32% (362/1126), en fusion d'images dans 64% des cas (721/1126), ou de façon cognitive chez 4% (43/1126). Cet ajout permet d'augmenter



significativement la prédiction des cancers de prostate tous grades confondus et celle des cancers significatifs (Gleason  $\geq 7 = 3+4$ ) chez les patients naïfs de biopsies, avec une AUC IRM-ERPSC-3 à 0,84 contre 0,76 pour ERSPC-3 seul. Comme chez les patients avec antécédent de biopsies négatives avec une AUC à 0,85 pour MRI-ERSCP-4 AUC contre 0,74 pour ERPSC-4 seul. L'ajout de l'IRM permet également d'augmenter le nombre de biopsies évitées, surtout en cas d'antécédent de biopsie négative, avec un seuil à  $\geq 10\%$ , MRI-ERSPC-4 permet d'éviter 36% de biopsie (361/1000) avec un taux de cancer de haut grade non vu faible de 4% (15/361) ; cela est moins vrai pour MRI-ERSPC-3 avec seulement 14% de biopsies évitées et surtout 10% de cancer de haut grade non vu.

*Commentaire du groupe LOE : Un seul centre sur les 5, ne réalisait par une IRM Multiparamétrique mais une IRM bi paramétrique 3 Tesla. On retrouve un mix de différentes biopsies ciblées transrectales conforme à la pratique clinique. Malheureusement on note un taux important de manque d'information sur la valeur du toucher rectal (33%). Cette étude semble confirmer les résultats de l'étude précédente sur la valeur ajoutée de l'IRM à l'ERSPC (LOE B).*

Une étude monocentrique (Kim et al. 2017), réalisée sur 339 patients, étudie l'apport de l'IRM à PCPT (V2) pour la détection des cancers de haut grade (Gleason  $\geq 7$ ). Parmi ces patients, 199 patients avaient une IRM positive (lésions PIRADS 4 ou 5 ou en cas de présence simultanée d'une lésion T2 hypodense avec restriction de diffusion et Wash-out) ; ils ont alors bénéficié de biopsies en fusion d'images, mais de façon cognitive pour 70 (35%) d'entre eux. Sur la cohorte globale, on ne retrouvait pas d'apport significative à la réalisation de l'IRM pour la prédiction des cancers de haut grade (AUC PCPT = 0,74 vs AUC PCPT+IRM = 0,78 ;  $p=0,06$ ). L'intérêt retrouvé était limité aux études en sous-groupes, notamment dans la population dont le risque de cancers de haut grade est  $\leq 10\%$  (AUC PCPT = 0,60 vs AUC PCPT+IRM = 0,69 ;  $p = 0,01$ ) avec un meilleur résultat pour les patients naïfs de biopsies (AUC PCPT = 0,60 vs AUC PCPT+IRM = 0,72 ;  $p = 0,01$ ). Ceci n'était pas le cas chez les patients ayant des antécédents de biopsie prostatique (AUC PCPT = 0,61 vs AUC PCPT+IRM = 0,63 ;  $p = 0,76$ ). La valeur ajoutée de l'IRM par rapport au PCPT semble donc faible et limitée aux patients à faible risque de cancer de haut grade.

*Commentaire du groupe LOE : Les IRM multiparamétriques (3 Tesla) ont été analysées par 9 radiologues expérimentés (11 ans d'expérience clinique en moyenne) avec ou sans échelle spécifique (PIRADS ; les 2 versions v1 et v2 ont été employées). Cette cohorte comprend 45% de patients avec biopsie précédente négative. Ils étaient considérés comme positifs en cas de lésion PIRADS 4 ou 5 ou en cas de présence simultanée d'une lésion T2 hypodense avec restriction de diffusion et Wash-out (LOE D).*

Une autre étude rétrospective (Maruf et al. 2017) valide l'utilisation du PCPT dans une cohorte de patients biopsiés guidées par l'IRM. L'objectif était de comparer les valeurs AUC du PCPT en fonction des biopsies réalisées: ciblées + systématisées vs systématisées. 595 patients avaient une IRM (3 Tesla) positive selon l'échelle « National Institutes of Health-validated scoring system ». En effet, il n'y avait pas de différence significative en termes de prédiction par PCPT (v2) des cancers de haut grade (AUC biopsies systématisées = 0,71 vs AUC biopsies ciblées = 0,73 ou vs AUC



biopsies combinées = 0,7 ;  $p = 0,54$  et  $p = 0,55$ ). Cette étude valide l'utilisation du PCPTv2 en cas de biopsies ciblées.

*Commentaire du groupe LOE : La relecture de l'IRM a été effectuée par 2 radiologues expérimentés (9 et 12 ans d'expérience) selon l'échelle « National Institutes of Health-validated scoring system » (LOE D).*

Une étude (Salami et al. 2014) sur une population avec des IRM positives (analyse selon l'échelle de Likert) comparant PCPT et IRM dans la détection des cancers significatifs de la prostate. L'étude porte sur 175 patients avec une IRM positive ( $\geq$  Likert 2), ils avaient alors tous bénéficié de biopsies ciblées et des 12 biopsies classiques. En termes de détection des cancers significatifs (Gleason  $\geq 7$ ), l'IRM semble supérieure à PCPT mais sans différence significative (AUC PCPT=0,676 vs AUC IRM =0,769,  $p=0,091$ ). On remarque que PCPT tend à sous-estimer le risque de cancer de haut grade. Le cut off utilisé pour PCPT était de 15%, cela permettait d'obtenir une sensibilité à 100%, une spécificité à 0%<sup>79</sup> et un taux de faux positifs à 52,6%. Par contre, lors de l'utilisation des critères d'Epstein pour reclasser les patients, on retrouve une différence significative en faveur de l'IRM pour les cancers significatifs (AUC IRM=0,812 vs AUC PCPT=0,676,  $p= 0,008$ ). Parmi les 30 patients avec un cancer Gleason 6, 10 ont été reclassés selon les critères d'Epstein en cancer significatif, 4 sur le nombre de biopsies positives et 6 sur le pourcentage d'atteinte des prélèvements. L'utilisation de PCPT permettrait d'éviter 91 (52%) biopsies, dont malheureusement 46 (50,6%) avait un cancer, qui était significatif pour la plupart (37/46, 80,4%).

*Commentaire du groupe LOE : Cette étude, sur un faible effectif de patients qui ont tous des IRM de prostate suspecte, a pour intérêt la prise en compte de cancer ISUP 1 en cancer significatif selon les critères d'Epstein. On retrouve alors une supériorité de l'IRM comparée à PCPT qui, si utilisé seul, ne dépisterait pas de nombreux cancers significatifs (Salami et al. 2014) (LOE D).*

Une étude chez 200 patients à risque de cancer sans antécédent de biopsie et d'IRM, évalue le nomogramme RPCRC en tant qu'outil pour sélectionner les patients qui seraient candidats à l'IRM et aux biopsies (Mannaerts et al. 2018). On retrouvait un score PI RADS plus élevé en cas de score RPCRC positif (PI RADS 4, 19 vs 7% et PI RADS 5 28 vs 1% ;  $p < 0,001$ ). Les patients avec IRM positives (PI RADS  $\geq 3$ ) bénéficiaient de biopsies systématisées et ciblées, ceux avec des biopsies négatives avaient des biopsies systématisées. Cela **permettait alors d'éviter 73/200 (37%) d'IRM** au prix de manquer 2/51 (4%) des cancers de haut grade (Gleason  $\geq 3+4$ ) qui étaient diagnostiqués uniquement par les biopsies ciblées pour un seuil RPCRC à  $\geq 20\%$  pour tout cancer et/ou atteinte localement avancée et/ou haut grade  $> 4\%$ . En termes de prédiction des cancers de haut grade, sur biopsies ciblées ou sur biopsies systématisées, la sensibilité était de 96% ou 95%, la spécificité était de 48% ou 51%. L'AUC de RPCRC pour les cancers de haut grade était de 0,81 sur biopsies ciblées et de 0,85 sur biopsies systématisées.

*Commentaire du groupe LOE : L'étude mélange des IRM 1,5 et 3 Tesla. Elle conforte par ailleurs la nécessité d'associer des biopsies systématisées à des biopsies ciblées pour des patients naïfs de biopsies (LOE D).*

<sup>79</sup> Spécificité d'un test est sa capacité à identifier correctement les individus non malades

Sp : vrais négatifs / vrais négatifs + faux positifs. Ici, elle est de 0%, ce qui veut dire qu'aucun vrai négatif n'a été identifié. La Se est de 100% (VP/ VP+FN), ce qui veut dire qu'aucun faux négatif n'a été détecté

Chez des patients avec un antécédent de biopsie prostatique négative, une autre étude évalue le nomogramme RPCRC en tant que critère de sélection des patients avant IRM (3 Tesla) et rebiopsie éventuelle (Alberts et al. 2016). Dans cette étude, le seuil pour réaliser une biopsie était  $\geq 20\%$  pour tous cancer ou  $>3\%$  pour risque de cancer de haut grade et/ou avancé localement. Dans ce cas le nomogramme aurait **permis d'éviter 62/112 (51%) des IRM** au prix de manquer 3 cancers de haut grade. RPCRC pour les haut grades dans les biopsies ciblées au seuil précédent a une sensibilité à 90% et une spécificité à 65%.

*Commentaire du groupe LOE : Nous notons l'effectif restreint de patients (122) et l'absence de contrôle par biopsie chez les patients avec IRM négative (PIRADS 1-2) (LOE D).*

#### *ERSPC / PCPT en tant que critère de sélection avant biopsies couplées à l'index PHI*

Dans une première étude multicentrique prospective comparative réalisée sur 2001 patients qui ont eu des biopsies (Foley et al. 2016), seuls 222 ont eu un dosage de l'index PHI, 97 (44%) avaient un cancer confirmé de la prostate et 67 (30%) avaient un cancer significatif (Gleason  $\geq 7$ ). On retrouve, à l'utilisation de l'ERSPC ou du PCPT, une amélioration de la prédiction de la détection des cancers significatifs par rapport au PSA seul (Gleason  $\geq 7$ ) avec une supériorité de l'ERSPC (AUC ERSPC 0,741 ; PCPT 0,692 ; PSA seul 0,641 ;  $p < 0,001$ ). L'ajout de l'index PHI permettait d'améliorer la prédiction de la détection par rapport à l'ERSPC seul de manière significative pour les cancers significatifs (AUC=0,778 vs 0,723 ;  $p=0,04$ ).

On confirme la supériorité des nomogrammes comparés au PSA seul notamment pour l'ERSPC. L'intérêt de l'ajout du PHI semble limité à la détection des cancers significatifs mais il s'agit d'une analyse en sous-groupe.

*Commentaire du groupe LOE : Le mode et le nombre de biopsies n'est pas précisé et le volume utilisé pour le calcul de l'ERSPC est mesuré à l'échographie (LOE B).*

Dans une deuxième étude prospective multicentrique (Loeb et al. 2017), réalisée sur 792 hommes avec un PSA entre 2 et 10 ng/mL avec un toucher rectal normal, l'adjonction de l'index PHI aux nomogrammes permettait d'améliorer de façon significative la détection des cancers significatifs (Gleason  $\geq 7$ ) (AUC PCPT v2 vs PCPT+PHI : 0,577 vs 0,697 ;  $p < 0,001$  et AUC ERSPC vs ERSPC+PHI : 0,650 vs 0,711 ;  $p=0,014$ ).

On retrouve, dans cette étude un intérêt à l'ajout de l'index PHI aux nomogrammes pour les patients ayant un toucher rectal normal.

*Commentaire du groupe LOE : Le mode et le nombre de biopsies n'est pas précisé et le volume utilisé pour le calcul de l'ERSPC est mesuré à l'échographie (LOE B).*

#### *RPCRC en tant que critère de sélection avant biopsies couplées au 4Kscore*

Une étude rétrospective sur 2872 hommes appartenant à la « première session de l'ERSPC section Rotterdam » étudie le 4Kscore dans cette cohorte et son ajout à RPCRC en termes de prédiction des cancers significatifs selon l'ISUP 2014 (= ISUP 2 avec « invasive cribriform tumor » ou avec « Intraductal carcinoma » ou  $\geq$  ISUP 3) (Verbeek et al. 2019). On ne retrouvait pas de différence significative entre le 4Kscore et le RPCRC (AUC=0,88 vs 0,87 ;  $p=0,41$ ). Toutefois, l'association de ces 2 paramètres permettait d'améliorer de façon significative la prédiction des cancers significatifs

(AUC=0,89 ;  $p<0,01$ ) en diminuant de 65% le nombre de biopsies au seuil de risque de 5%. L'adjonction du 4Kscore au RPCRC diminue de 3,3% le nombre de biopsies.

L'ajout du 4Kscore à RPCRC permettrait alors d'apporter une information complémentaire avec un impact clinique faible (LOE D).

**TABEAU 39 : ATTRIBUTION DES NIVEAUX DE PREUVE**

Référence	Cohorte d'origine	Patients inclusion	Echantillons - type de collecte et de mesure	Design et analyse statistique	Niveau de preuve
(De Nunzio et al. 2018)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A -> B car biais
(Verbeek et al. 2019)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Foley et al. 2015)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Foley et al. 2016)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(Gomez-Gomez et al. 2017)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Kim et al. 2017)	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Loeb et al. 2017)	Prospectif dédié à l'étude du marqueur,	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	B
(Lundon et al. 2015)	Inclusion prospective	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP - Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures	A -> B car biais
(Maruf et al. 2017)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Poyet et al. 2016)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Radtke et al. 2017)	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Rétrospectif	Rétrospectif	D
(Roobol et al. 2017)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D

(Strobl et al. 2015b)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Strobl et al. 2015a)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Salami et al. 2014)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Alberts et al. 2016)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D
(Mannaerts et al. 2018)	rétrospective	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP - Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif	D

### Synthèse Q10 : Place des nomogrammes

#### Conclusion des données de la littérature

Les nomogrammes incluent à la fois des variables biologiques et des paramètres cliniques. Leur reproductibilité n'a pas été évaluée.

**Dans un contexte n'intégrant pas l'imagerie**, l'ERSPC et le PCPT semblent conférer une valeur ajoutée au PSA seul, à l'index PHI et au 4Kscore.

En effet, chez les patients naïfs de biopsies, l'utilisation de l'ERSPC et du PCPT permettait d'éviter des biopsies au risque de manquer peu de cancers significatifs (nouvelle définition) (Roobol et al. 2017) (LOE D). La supériorité des 2 nomogrammes par rapport au PSA seul a été confirmée dans plusieurs études aussi bien chez une population naïve de biopsies (Poyet et al. 2016) (LOE D) (De Nunzio et al. 2018) (LOE B) que chez celle incluant aussi des patients avec une biopsie précédente négative (Foley et al. 2015) (LOE D) (Foley et al. 2016) (LOE B).

Les performances diagnostiques des deux nomogrammes apparaissent similaires dans la détection des cancers significatifs (Lundon et al. 2015) (LOE B) (Poyet et al. 2016) (LOE D).

Le bénéfice clinique net de l'ERSPC a été aussi retrouvé dans un contexte de biopsie précédente négative (Gomez-Gomez et al. 2017) (LOE D) ainsi que chez une population mixte (biopsie initiale et répétée). Chez les patients avec un PSA entre 3 et 10 ng/mL, PCPT v2.0, PSA libre et ERSPC présentait une valeur de prédiction similaire des cancers significatifs (Gleason  $\geq 7$ ), avec une meilleure stabilité de la valeur de l'ERSPC (Gomez Gomez et al. 2019) (LOE D).

L'intérêt de l'adjonction de l'index PHI à l'ERSPC est retrouvé dans la détection des cancers significatifs (critères Epstein) (Foley et al. 2016) (LOE B). Pour le PCPT, cet

intérêt est aussi retrouvé notamment chez les patients ayant un toucher rectal normal (Loeb et al. 2017) (LOE B).

Toutefois, l'adjonction du 4Kscore au RPCRC ne semble améliorer que très modestement la prédiction des cancers significatifs (Verbeek et al. 2019) (LOE D).

**Dans un contexte intégrant l'imagerie**, les résultats suggèrent une valeur ajoutée de la combinaison de l'IRM à l'ERSPC en termes de prédiction de cancers significatifs, et ce aussi bien chez les patients naïfs de biopsie que chez ceux avec des antécédents de biopsie (Radtko et al. 2017) (LOE D). Ces résultats ont été confirmés aussi bien chez les patients naïfs de biopsies que chez ceux avec des antécédents de biopsie : l'apport de l'IRM (PIRADS v1) et de l'âge à l'ERSCP  $\frac{3}{4}$  permet d'augmenter significativement la prédiction des cancers de prostate tous grades confondus et celle des cancers significatifs (Gleason  $\geq 7 = 3+4$ ) (Alberts et al. 2019). L'ajout de l'IRM permet également d'augmenter le nombre de biopsies évitées, surtout en cas d'antécédent de biopsie négative, avec un seuil à  $\geq 10\%$ , MRI-ERSPC-4 permet d'éviter 36% de biopsies au risque de manquer 4% de cancers significatifs. Cela est moins vrai pour MRI-ERSPC-3 avec seulement 14% de biopsies évitées et surtout 10% de cancer de haut grade manqués (LOE B).

Pour le PCPT, l'intérêt apporté par l'IRM semble faible et limité aux patients à faible risque de cancer de haut grade notamment chez ceux qui sont naïfs de biopsies (Kim et al. 2017) (LOE D). On retrouve une supériorité de l'IRM comparée à PCPT qui, si utilisé seul, ne dépisterait pas de nombreux cancers significatifs (Salami et al. 2014) (LOE D). Le nomogramme de PCPT a pu être validé sans dégradation de ses performances diagnostiques dans une population de biopsies ciblées (Maruf et al. 2017) (LOE D).

#### *Discussion – avis d'experts*

Les nomogrammes permettent de donner des seuils de risque mais le choix de biopsier et donc l'acceptation d'un risque de manquer des cancers significatifs reste un choix partagé entre le praticien et son patient.

Les différentes versions de nomogrammes employées dans les études ainsi que la définition d'un cancer significatif sont des biais à considérer.

## 7 Place des biomarqueurs dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate intégrant l'imagerie de diagnostic – Recommandations du groupe de travail

Cf. Figure 8 : Place des biomarqueurs évalués dans l'arbre décisionnel

### Q1. Biomarqueurs dans un contexte n'intégrant pas l'IRM (A)

Dans ce contexte, les biomarqueurs suivants peuvent être discutés pour sélectionner les patients à risque de détection de **cancer significatif** qui seraient donc candidats à une biopsie :

- **l'index PHI** : il a une bonne validité analytique et clinique (niveau de preuve élevé). Il présente une valeur ajoutée par rapport aux paramètres conventionnels (PSA, cliniques) (niveau de preuve élevé) ; son intérêt diagnostique dans la pratique clinique est à considérer au regard de sa valeur discriminante (OR entre 3 et 5). Toutefois, le groupe de travail souligne que différentes valeurs de seuil ont été employées dans les études. Le marqueur, normalisé par le volume prostatique (densité de PHI), semble améliorer sa précision dans la prédiction des formes significatives (Tosoian et al. 2017c) (LOE A).
- **le PCA3** : il aurait une valeur de prédiction de cancer de la prostate significatif, seul (Chunhua et al. 2018) (LOE D), ou intégré aux nomogrammes de Hansen (Rubio-Briones et al. 2015) (LOE B) ou avec le PCPTRC (O'Malley et al. 2017) (LOE B) (Ankerst et al. 2018) (LOE C), et ce notamment en cas de PSA entre 4 et 10 ng/mL (Wang et al. 2017) (LOE A). Toutefois, dans ce contexte, le PCA3 ne présente pas de valeur ajoutée par rapport au PSA (Wang et al. 2017) (LOE A). Indépendamment du type de population (biopsie initiale ou répétée), le PCA3 présenterait une validité clinique indépendante, une valeur ajoutée par rapport au PSA et une utilité clinique (33% de biopsies évitées / 7% de Gleason  $\geq$ 7 manqués) (Vlaeminck-Guillem et al. 2015) (LOE A).
- **le score MiPS (PCA3 :T2:ERG)** : il permettrait d'éviter des premières biopsies négatives ou retrouvant un cancer indolent tout en manquant un taux faible de cancers significatifs (Sanda et al. 2017) (LOE B).
- **la densité de PSA** : elle serait plus discriminante que le PSA (OR=6,22 ;  $p < 0,001$  vs OR=1,61 ;  $p = 0,029$ ) (Teoh et al. 2017) (LOE C) et semble conférer une valeur ajoutée à celle du PSA (Ghafoori et al. 2009) (LOE A) (Peng et al. 2015) (LOE D) (Tang et al. 2013) (LOE D) (Lin et al. 2015) (LOE D) surtout en cas de biopsie répétée (Murray et al. 2014) (LOE A) (Aganovic et al. 2012) (LOE D) (Jue et al. 2017) (LOE B) et en association avec d'autres paramètres cliniques (âge, histoire familiale, statut biopsique, PSA libre / PSA total) (Nordstrom et al. 2018) (LOE B).



- **le test SelectMDx** : sa validité clinique est à considérer au regard de la valeur discriminante des 2 gènes HOXC6 et DLX1 (OR entre 1,68 et 1,95) qui reste inférieure à celle des autres paramètres cliniques inclus dans le modèle notamment le TR (OR=5,53) et la densité du PSA (OR=2,91) (Van Neste et al. 2016). Le modèle associant les 2 gènes HOXC6 et DLX1 à la densité de PSA et à l'histoire de biopsie de prostate, aurait une valeur ajoutée significative par rapport à des marqueurs cliniques tels que le nomogramme PCPTRC associé ou non au PCA3 (Van Neste et al. 2016) (LOE B) et permettrait de réduire le nombre de biopsies (Van Neste et al. 2016) (LOE B) (Haese et al. 2019) (LOE D).
- **le test STHLM3** : il présenterait de meilleures performances diagnostiques par rapport au PSA (Gronberg et al. 2015) (Moller et al. 2018) (LOE B) et permettrait d'éviter des biopsies tout en maintenant la même sensibilité de détection de cancers significatifs (Moller et al. 2018) (LOE B) (Eklund et al. 2018) (LOE C).
- **Les nomogrammes : ERSPC v3 ou v4 et PCPT v2** semblent conférer une valeur ajoutée au PSA seul et à l'index PHI (Roobol et al. 2017) (LOE D) (Foley et al. 2016) (LOE B) (Loeb et al. 2017) (LOE B). La supériorité des 2 nomogrammes par rapport au PSA seul a été confirmée dans plusieurs études, et ce indépendamment des antécédents de biopsies antérieures (Poyet et al. 2016) (LOE D) (De Nunzio et al. 2018) (LOE B) (Foley et al. 2015) (LOE D) (Foley et al. 2016) (LOE B) (Gomez-Gomez et al. 2017) (LOE D). Les performances diagnostiques des deux nomogrammes apparaissent similaires (Lundon et al. 2015) (LOE B) (Poyet et al. 2016) (LOE D). Pour la cohorte de Rotterdam de l'ERSPC (nomogramme **RPCRC**), l'adjonction du 4Kscore ne semble améliorer que très modestement la prédiction (Verbeek et al. 2019) (LOE D).

Toutes ces études ont été réalisées sur des biomarqueurs dans un parcours diagnostique n'incluant pas l'IRM ; elles ne permettent donc pas de les positionner par rapport à l'IRM. Tous ces biomarqueurs, utilisés seuls, ne permettent d'éliminer formellement un cancer significatif.

## Q2. Biomarqueurs vs IRM (B)

Dans ce contexte, les biomarqueurs suivants peuvent être comparés à l'IRM pour la prédiction de détection de **cancer significatif** :

- **l'index PHI** : en termes de prédiction des formes significatives, l'index Phi aurait une valeur ajoutée par rapport à l'IRM (AUC-ROC Phi+IRM =0,81 vs IRM 0,63 vs Phi 0,82) (Kim et al. 2020) (LOE A).
- **le PCA3** (seuil 20 ou 35): le score PCA3 semble significativement corrélé au résultat de l'IRM-mp mais le taux de faux négatifs ne permet pas de se passer de l'IRM (Leyten et al. 2013) (LOE D).

- **Prolaris** : Le CCP présente une valeur indépendante en termes de prédiction du score de Gleason  $\geq 4+3$  sur pièce opératoire alors que le score PIRADS ne semble pas apporter une information indépendante (Morris et al. 2020) (LOE C).
- **le test SelectMDx** : Les scores PI-RADS de l'IRM-mp semblent corrélés aux résultats du test, ce qui laisserait supposer que ce dernier n'apporterait pas d'information supplémentaire aux données conférées par l'imagerie (Hendriks et al. 2017) (LOE C).
- **le test STHLM3** est indépendant du score PIRADS et il aurait une valeur ajoutée lorsqu'il est associé aux scores PIRADS (Mortezavi et al. 2020) (Vigneswaran et al. 2020) (LOE D). Le modèle « S3M-MRI » combinant STHLM3 + données de l'IRM est plus précis que le STHLM3 seul ( $p=0,04$ ) ou le score PIRADS seul ( $p<0,001$ ) pour la détection des GG $\geq 2$  (Palsdottir et al. 2019) (LOE D).

*Le groupe de travail souhaite souligner que SelectMDX et STHLM3 associent des données cliniques issues des cohortes de développement du modèle, ce qui doit rendre prudent sur sa reproductibilité.*

- **les nomogrammes** :
  - PCPT: l'IRM semble supérieure au PCPT ; ce dernier utilisé seul, ne dépisterait pas de nombreux cancers significatifs (Salami et al. 2014) (LOE D).
  - **ERSPC / RPCRC**: permettrait d'éviter la réalisation de 37% à 51% d'IRM au prix de manquer un cancer significatif chez 2,5 à 4% des patients (Mannaerts et al. 2018) (Alberts et al. 2016). Ces études présentent des limites : rétrospectives, faible effectif, IRM négatives non biopsiées dans une étude (LOE D).

Au total, seuls le PSA et les variables cliniques intégrées dans les nomogrammes semblent permettre de prédire des IRM négatives mais le faible niveau de preuve des études ne permet pas de se passer de l'IRM.

### Q3. Biomarqueurs avec IRM (C) et (D) – biopsie initiale

Dans la mesure où le score PIRADS est aujourd'hui fortement recommandé par l'ensemble des sociétés savantes, le groupe de travail a décidé de restreindre l'analyse sur les études qui s'appuient uniquement sur cette classification.

Le **TABLEAU 40** résume la place des différents biomarqueurs / nomogrammes en fonction du score PIRADS dans un contexte de biopsie initiale.

#### PI-RADS 1-2 (C)

Dans ce contexte d'IRM-mp négative, les biomarqueurs suivants peuvent être discutés pour sélectionner les patients à risque de détection de **cancer significatif** qui seraient donc candidats à une biopsie :

- **4Kscore** : l'association de 4K avec l'IRM présente une valeur ajoutée par comparaison à chacun des 2 considéré seul avec un risque de cancers agressifs manqués < 2% (Punnen et al. 2018) (LOE D).
- **la densité de PSA** puisqu'elle stratifie le risque chez les patients à IRM négative (PI-RADS 1-2) (Washino et al. 2017) (Hansen et al. 2018) (Distler et al. 2017) (LOE D) (Boesen et al. 2019) (LOE C). Lorsque la PSAD est faible (<0,15 ng/ml/ml), le risque de cancer significatif est faible (0-10%) justifiant ainsi de pouvoir se passer des biopsies, notamment en cas de biopsie répétée. Inversement, si la PSAD est élevée (> 0,15 ng/ml/ml), le risque de cancer significatif est élevé (30-32%) et ne permet pas de ne pas réaliser de biopsies (cf. **TABLEAU 35**).

### PI-RADS 3 (C)

Dans ce contexte d'IRM-mp douteuse, les biomarqueurs suivants peuvent être discutés pour sélectionner les patients à risque de détection de **cancer significatif** qui seraient donc candidats à une biopsie :

- **la densité de PSA** puisqu'elle stratifie le risque chez les patients à IRM douteuse (PI-RADS 3) (Washino et al. 2017) (LOE D) (Hansen et al. 2018) (LOE D) (Boesen et al. 2019) (LOE C). Lorsque la PSAD est faible (<0,15 ng/ml/ml), le risque de cancer significatif est faible (0-18%). Inversement, si la PSAD est élevée (> 0,15 - 0,20 ng/ml/ml), le risque de cancer significatif est élevé (35-48%) (cf. **TABLEAU 35**).

Cette valeur de prédiction de la PSAD reste inférieure à celle de l'index PHI dans une étude (Tan et al. 2017) (LOE C) mais dépasse celle du PSA (Brizmohun Appayya et al. 2018) (LOE D).

### PI-RADS 4-5 (D)

Dans un contexte d'IRM-mp suspecte, les biomarqueurs suivants peuvent être discutés pour vérifier la concordance entre IRM et biopsies :

- **4Kscore** : l'association de 4K avec l'IRM présente une valeur ajoutée par comparaison au chacun des 2 considéré seul (Punnen et al. 2018) (LOE D).
- **la densité de PSA** puisqu'elle stratifie le risque chez les patients à IRM suspecte (PI-RADS 4-5) (Yanai et al. 2018) (LOE D) et semble plus performant que le PSA dans ce contexte d'IRM suspecte (Bhat et al. 2018) (LOE D).
- **Les nomogrammes** : En termes de prédiction de cancers significatifs, le nomogramme ERSPC incluant l'IRM présenterait une valeur ajoutée à l'IRM seule ou par rapport au nomogramme seul (Radtke et al. 2017) (LOE D). Dans une étude récente (Alberts et al. 2019), l'IRM permet d'améliorer les performances de l'ERSPC 3 ou 4, ce qui suggère une utilité clinique de l'ERSPC lorsqu'il est associé à l'IRM (LOE B).

### • Modalités des biopsies (ciblées ± systématisées) (E)

En cas de PIRADS 4-5, le nomogramme STHLM3 aurait une utilité clinique pour l'indication de biopsies systématisées associées aux biopsies ciblées. En effet, par rapport aux biopsies systématisées réalisées pour tous les patients, le STHLM3 permettrait d'éviter 38% des biopsies qui s'avèreraient négatives mais au risque d'augmenter le nombre de cancers ISUP  $\geq 2$  manqués (risque=6%) (Gronberg et al. 2018) (LOE B).

**TABLEAU 40 : PLACE DES BIOMARQUEURS / NOMOGRAMMES EN FONCTION DU SCORE PIRADS - BIOPSIE INITIALE**

	PSAD	Nomogrammes
<b>PIRADS 1-2</b> -> Eviter de ne pas réaliser des biopsies	risque sPCa: 0-10% si PSAD <0,15 ng/mL/mL  risque sPCa : 30-32% si PSAD > 0,15 ng/ml/ml  (Washino et al. 2017) (Hansen et al. 2018) (Distler et al. 2017) (Boesen et al. 2019) (LOE C)	-
<b>PIRADS 3</b> -> Eviter les biopsies	risque sPCa: 0-18% si PSAD <0,15 ng/mL/mL  risque sPCa : 35-48% si PSAD > 0,15 ng/ml/ml  (Washino et al. 2017) (Hansen et al. 2018) (LOE D) (Boesen et al. 2019) (LOE C)	-
<b>PIRADS 4-5</b> -> Vérifier la concordance entre IRM et biopsie	PSAD médiane significativement plus élevée en cas de sPCa (0,24 vs 0,17 ng/mL/mL ; p=0,004) (Yanai et al. 2018) (LOE D) (Bhat et al. 2018) (LOE D)	ERSPC + IRM (Radtke et al. 2017) (LOE D) (Alberts et al. 2019) (LOE B)

## Q4. Biomarqueurs avec IRM (F) et (G) – biopsie précédente négative

Le **TABLEAU 41** résume la place des différents biomarqueurs / nomogrammes en fonction du score PIRADS dans un contexte de biopsie précédente négative.

### PI-RADS 1-2 (F)

Dans ce contexte d'IRM-mp négative, les biomarqueurs suivants peuvent être discutés pour sélectionner les patients à risque de détection de **cancer significatif** ; ils permettent donc d'éviter à certains patients une seconde série de biopsies :

- **l'index Phi** puisqu'il permettrait de prédire la détection de cancer cliniquement significatif (score de Gleason  $\geq 7$ ) (Gnanapragasam et al. 2016) (LOE C).
- **le PCA3** : lorsque l'IRM et le PCA3 sont négatifs (PI-RADS <3 et PCA3 <35), aucun cancer cliniquement significatif n'est détecté sur biopsie répétée (Perlis et al. 2018) (LOE D).

- **PSAD** dans un contexte de biopsie répétée (mais études mélangent) (Hansen et al. 2017) (Distler et al. 2017) (Kotb et al. 2018) (LOE D) (Oishi et al. 2019) (LOE C). Lorsque la PSAD est faible (<0,15 ng/ml/ml), le risque de cancer significatif est faible (0-9%). Inversement, si la PSAD est élevée (> 0,15 ng/ml/ml), le risque de cancer significatif est élevé (27-29%) (cf. **TABLEAU 35**).

### PI-RADS 3 (F)

- **le PCA3** : La précision diagnostique du PCA3 serait améliorée notamment en cas de PI-RADS 3 permettant ainsi d'éviter des biopsies qui s'avèreraient négatives (De Luca et al. 2016) (LOE D) (Kaufmann et al. 2016) (LOE D).

### PI-RADS 4-5 (G)

Aucun biomarqueur n'a été identifié pour cette question.

### Les nomogrammes

En termes de prédiction de cancers significatifs, le nomogramme ERSPC incluant l'IRM présenterait une valeur ajoutée à l'IRM seule ou par rapport au nomogramme seul (Radtke et al. 2017) (LOE D).

**TABLEAU 41 : PLACE DES BIOMARQUEURS EN FONCTION DU SCORE PIRADS - BIOPSIE PRECEDENTE NEGATIVE**

	Phi	PCA3	PSAD
<b>PIRADS 1-2</b> -> Éviter de ne pas réaliser une seconde série de biopsies	AUC (PHI+IRM-mp vs IRM-mp) = 0,76 vs 0,63 (p NP)  (Gnanapragasam et al. 2016) (LOE C)	PCA3 <35 -> aucun sPCa n'est détecté  (Perlis et al. 2018) (LOE D)	PSAD <0,15 ng/ml/ml -> sPCa: 0-9%  PSAD > 0,15 ng/ml/ml -> sPCa : 27-29%  (Hansen et al. 2017) (Distler et al. 2017) (Kotb et al. 2018) (LOE D) (Oishi et al. 2019) (LOE C)
<b>PIRADS 3</b> -> Éviter biopsies	-	(De Luca et al. 2016) (LOE D) (Kaufmann et al. 2016) (LOE D)	-
<b>PIRADS 4-5</b> -> Vérifier la concordance entre IRM et biopsie	-	-	-

### Recommandations du groupe de travail (Q3 et Q4)

Dans un contexte de biopsie initiale ou répétée, une **IRM normale (PIRADS 1-2)** ne permet pas d'écarter l'existence de cancers significatifs. La PSAD (<0,15) permet d'identifier un groupe de très faible risque. Les patients doivent en être informés avec

comme option de prise en charge une surveillance étroite (grade de la recommandation : LOE IIC).

En cas d'**IRM douteuse (PIRADS 3)**, les biomarqueurs n'ont pas de place dans l'indication d'une biopsie.

En cas d'**IRM suspecte (PIRADS 4-5)**, les biomarqueurs PSAD et le nomogramme ERSPC ont une place en cas de discordance (biopsie négative ou ISUP 1) pour discuter les causes de celle-ci ou proposer une seconde série de biopsies (grade de la recommandation : LOE IV-VD).

Ces informations relatives au bénéfice/risque de l'utilisation des biomarqueurs seront présentées au patient en tenant compte de son histoire personnelle pour permettre une décision partagée entre le clinicien et son patient.

## Q5. Biomarqueurs dans la personnalisation des soins

### Décision d'une surveillance active vs traitement (H)

En cas de cancer confirmé de la prostate, les biomarqueurs suivants auraient une place dans la décision d'une surveillance active ou d'un traitement curatif :

- **le PCA3**, en termes de prédiction de cancer non significatif selon PRIAS, présente une valeur ajoutée par rapport aux critères d'Epstein ou par rapport à un modèle de base (âge, PSA<sub>t</sub>, PSAD, stade clinique, nombre de carottes positives, score de Gleason sur biopsie) (Cantiello et al. 2016) (LOE D).
- **la densité de PSA** aurait une valeur de prédiction de la reclassification du score de Gleason (Jin et al. 2015) (LOE C) (Magheli et al. 2010) (LOE C), du grade tumoral et du stade tumorale (pT) (Brassetti et al. 2018) (LOE C). La valeur de la densité de PSA pour prédire une reclassification du score de Gleason (upgrading) entre la biopsie initiale et la prostatectomie semble diminuée si le grade de la tumeur augmente (score de Gleason  $\geq 7$ ) (Corcoran et al. 2012) (LOE C). La PSAD semble mieux prédire la reclassification pathologique que le PSA et aurait ainsi une meilleure utilité clinique dans la stratification du risque pour une désescalade thérapeutique en préopératoire (Oh et al. 2012) (LOE C). Les différentes variations des mesures du volume de la prostate inhérentes aux différentes modalités d'évaluation (écho vs IRM), étant directement liées au calcul de la densité de PSA, auraient un impact sur l'éligibilité des patients à la surveillance active (Dianat et al. 2013) (LOE D).
- **Oncotype DX** : dans un contexte n'intégrant pas l'IRM, le score GPS aurait une valeur de prédiction de « l'agressivité tumorale sur pièce opératoire » chez les patients à risque faible ou intermédiaire. En effet, le score GPS en association avec le score CAPRA, et dans une moindre mesure avec la classification NCCN, semble améliorer la sélection des patients potentiellement candidats à la surveillance active. Cette conclusion repose sur une méta-analyse (Brand et al.



2016) des 2 précédentes études (Klein et al. 2014) (Cullen et al. 2015) -> Niveau de preuve intermédiaire. Le score GPS seul n'aurait pas de valeur indépendante et dans un modèle qui l'associe à la PSAD et au grade de Gleason, il n'améliore pas la stratification du risque d'évolution défavorable (Lin et al. 2020) (LOE C). Dans un contexte intégrant l'IRM, le score GPS aurait une valeur de prédiction de « l'agressivité tumorale sur pièce opératoire » : chez les patients à risque faible ou intermédiaire, le score GPS est un marqueur indépendant, ceci n'était pas le cas pour l'IRM (Salmasi et al. 2018) (LOE D).

- **Decipher** : dans un contexte n'intégrant pas l'imagerie, le test réalisé sur biopsie ou sur pièce opératoire prédit la présence de facteurs d'agressivité tumorale sur la pièce opératoire chez les patients ISUP 1 sur biopsie ou à risque intermédiaire selon le NCCN (Klein et al. 2017) (Herlemann et al. 2019) (Kim et al. 2019) (LOE C).

Dans un contexte intégrant l'imagerie, le test réalisé sur pièce opératoire prédit la présence de facteurs d'agressivité tumorale sur la pièce opératoire chez les patients à risque intermédiaire selon le NCCN (Falagario et al. 2019) (LOE C) et pourrait apporter une information complémentaire à l'IRM (Purysko et al. 2019) (LOE D).

### Décision de sortie de SA (I)

Chez les patients sous surveillance active, les biomarqueurs suivants auraient une place dans le suivi des patients en SA ; ils pourraient permettre d'éviter des biopsies de contrôles :

- **le 4Kscore** puisqu'il semble conférer une valeur ajoutée en termes de reclassification à la première biopsie de la surveillance active (Lin et al. 2017) (LOE B).
- **la densité de PSA** puisqu'elle aurait un rôle dans le suivi des patients avec un score de Gleason 3+3 sous SA (critères PRIAS). En cas de PI-RADS 3 et un PSAD <0,15 ng/mL/mL aucun cancer significatif n'a été détecté par les biopsies de suivi (Schoots et al. 2018) (LOE C). De même, en analyse multivariée, la PSAD était significativement associée à une reclassification sur biopsies ultérieures (OR=1,9 ; 95%IC [1,2-2,8] ; p=0,01) après ajustement sur l'âge et la durée de suivi (Washington et al. 2020) (LOE C).
- **STHLM3** : Le STHLM3, placé avant l'IRM, permettrait de sélectionner les candidats à la réalisation d'une IRM. Il permettrait donc d'éviter 22,5% d'IRM inutiles et 56,8% des biopsies en manquant 1,3% de CaPs (Olsson et al. 2020) (LOE B).
- **Oncotype DX** aurait une valeur de prédiction de « l'agressivité tumorale sur biopsie de surveillance active ». Ainsi chez les patients sous surveillance active, le GPS présente une valeur ajoutée au modèle clinique (âge, densité de PSA, pourcentage de biopsies positives) ; ceci n'était pas le cas pour le score de PI-

RADS (Kornberg et al. 2019b) (LOE D) (Cedars et al. 2019) (LOE D) (Kornberg et al. 2019a) (Punnen et al. 2020) (LOE C).

### Désescalade vs escalade (J)

Chez les patients sous traitement actif (prostatectomie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie), les biomarqueurs suivants auraient une place dans la décision de désescalade ou d'escalade du traitement :

- **la densité de PSA** puisqu'elle présente une valeur pronostique indépendante en termes de prédiction de la progression biologique après prostatectomie (HR=1,47 ; p=0,005) mais la valeur discriminante reste faible (Busch et al. 2012) (LOE C).
- **Oncotype DX** semble conférer une valeur ajoutée au score CAPRA pour la prédiction des métastases et pour la prédiction de décès à 10 ans (Van Den Eeden et al. 2018) (LOE C).
- **Prolaris** : d'après le rapport de 2015, le test, évalué sur pièce de prostatectomie totale, permet de prédire la progression biologique à 10 ans après prostatectomie, chez les patients à risque clinique faible (niveau de preuve intermédiaire). Le test présente une valeur pronostique de la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans après traitement conservateur. Parmi un groupe de patients classés en risque intermédiaire selon les critères cliniques, il permettrait ainsi d'identifier un sous-groupe de patients à faible risque prédit par le score chez lesquels une indication d'une radiothérapie avec ou sans hormonothérapie est discutée (niveau de preuve intermédiaire).

Dans le cadre de cette mise à jour, les nouvelles données sont surtout rétrospectives et de faible niveau de preuve ne modifiant pas les anciennes conclusions de 2016.

- **Decipher** : le test aurait une valeur de prédiction sur biopsie de « métastases après prostatectomie ou radiothérapie » (Klein et al. 2016) (Nguyen et al. 2017b) (Nguyen et al. 2017a) (LOE D) (Berlin et al. 2019) (LOE C) ou de « mortalité spécifique » (Nguyen et al. 2017a) (LOE D) ou de survenue de « métastases après radiothérapie ».

Sur pièce opératoire, ce test permettrait de prédire la « survenue de métastases après prostatectomie » (Spratt et al. 2017) (LOE NA car méta-analyse) (Glass et al. 2016) (Dalela et al. 2017) (Spratt et al. 2018) (Van den Broeck et al. 2019) (LOE D) ou de « mortalité spécifique » (Karnes et al. 2018) (LOE D) ou de « métastases après radiothérapie de rattrapage » (Ross et al. 2016a) (Freedland et al. 2016) (LOE C).

Chez les patients recevant une RT de rattrapage associée ou non à une HT (bicalutamide pendant 2 ans), le score GC présente une valeur pronostique indépendante en termes de survie sans métastases, survie spécifique et survie globale (Feng et al. 2021). En particulier chez les patients présentant un PSA <0,7 et score GC <0,45, le bicalutamide n'apporte aucun gain en termes de survie sans métastases et pourrait avoir un effet délétère en termes de survie globale (LOE B). Ainsi, chez les

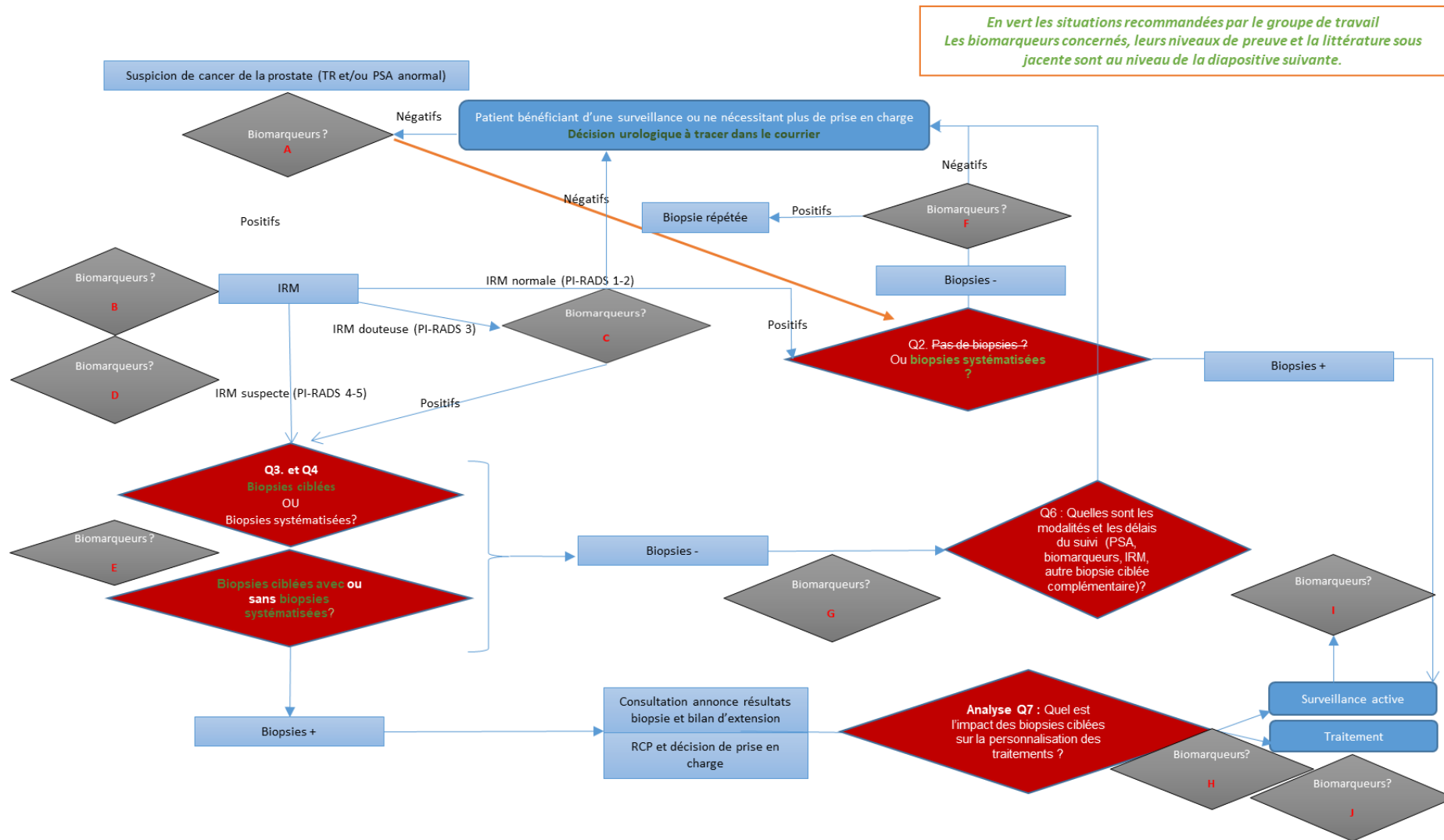
patients qui ont observé une progression biologique, le test permettrait d'orienter la décision vers un traitement de rattrapage précoce multi-modalités vs une radiothérapie de rattrapage seule.

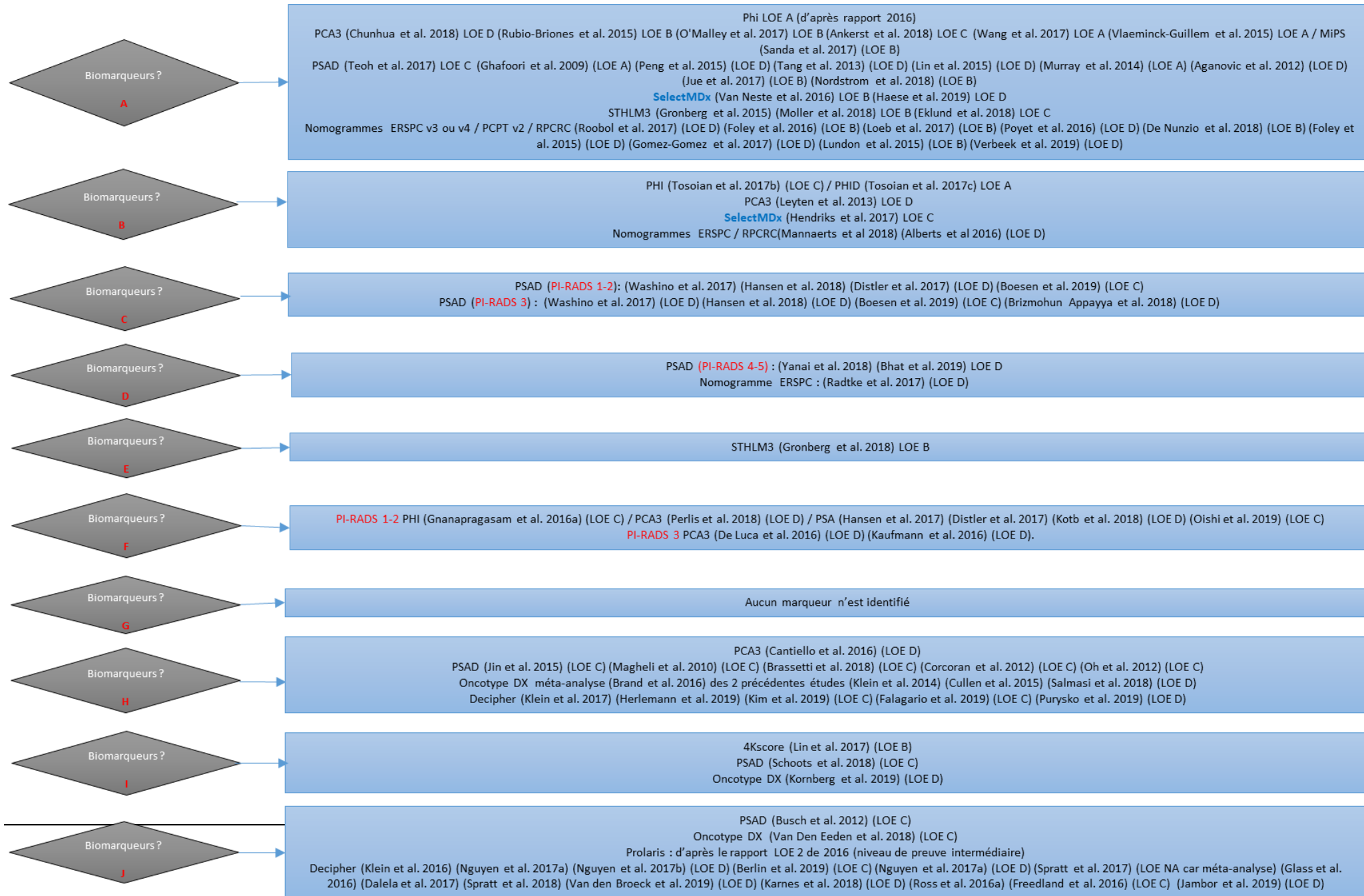
Dans un contexte d'IRM, le test réalisé sur pièce opératoire aurait une valeur de prédiction de la récurrence biologique, les meilleurs modèles de prédiction associant les données chirurgicales soit au score GC soit aux données IRM (Jambor et al. 2019) (LOE D).

Au total, le test permettrait la stratification du risque afin de prédire la survenue de métastases ou la mortalité spécifique du cancer de la prostate après traitement ; il pourrait permettre de moduler l'approche thérapeutique initiale.

**En conclusion, l'ensemble de ces biomarqueurs ne permet pas à l'heure actuelle d'affiner la prise en charge des patients. Des études prospectives en cours devraient permettre de répondre à cette question.**

FIGURE 8 : PLACE DES BIOMARQUEURS EVALUES DANS L'ARBRE DECISIONNEL





## 8 Relecture nationale

Parmi 70 relecteurs sollicités via les sociétés savantes partenaires, les RRC et associations de patients ainsi que via les membres du groupe de pilotage, 26 personnes ont répondu (taux de réponse : 37%). Ce groupe de lecture a émis un avis formalisé sur le fond et la forme, notamment sur l'applicabilité, l'acceptabilité et la lisibilité des recommandations.

Les contributeurs ayant répondu ont été principalement des oncologues-radiothérapeutes (6), des urologues (5), des anatomopathologistes (4), des biologistes/généticiens (3), des radiologues (3) ainsi que des représentants de patients (5) (cf. Figure 9). Certains contributeurs ont déclaré appartenir à plusieurs sociétés savantes.

Quatorze contributeurs provenaient du secteur public et 7 contributeurs du secteur privé ou d'établissements ESPIC ; les 5 autres étant des représentants de patients de différents secteurs professionnels.

Les principales remarques des contributeurs ont été discutées par le groupe de travail. Les recommandations ont été ajustées à la lumière des principaux commentaires, dans le cadre d'une réunion dédiée. La synthèse comprenant les retours des relecteurs par question et par spécialité ainsi que les réponses apportées par le groupe travail est accessible sur demande explicite à l'AFU.

En réponse à la grille de lecture (cotation de 1 / pas du tout d'accord à 9 / tout à fait d'accord), la majorité des relecteurs ont déclaré :

- approuver ces recommandations (médiane  $\geq 8$ ) pour toutes ; 1-2 données extrêmes  $< 5$  pour quelques-unes des conclusions/recommandations
- être en mesure d'appliquer ces recommandations dans leur pratique : plus de 85% de réponses positives pour la plupart des recommandations
- que l'argumentaire répond aux critères de la grille AGREE-II (clarté, applicabilité, ...) (cf. Tableau 42).

**FIGURE 9 : RELECTURE NATIONALE - REPARTITION DES REpondANTS PAR SOCIETE SAVANTE OU ASSOCIATION DE PATIENTS**

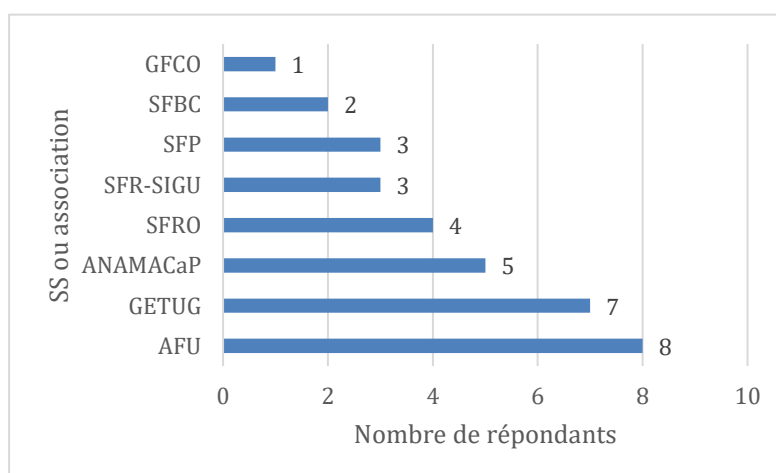




TABLEAU 42 : EVALAUTION GLOBALE DU DOCUMENT

Evaluation globale du document	Médiane	Distribution
<b>Objectif global de la RBP, questions cliniques abordées et groupes de patients cibles</b>		
La présentation et rédaction des objectifs de ce document est claire et sans ambiguïté	8	[5-9]
<b>Clarté, présentation et rigueur de rédaction</b>		
La présentation et rédaction de ce document est claire et sans ambiguïté	8	[5-9]
Les bénéfices et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation de la prise de position	9	[5-9]
Il y a un lien explicite entre la prise de position et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent	8	[5-9]
<b>Applicabilité</b>		
Le document apportera des informations utiles aux professionnels : les différentes options pour la prise en charge de la situation clinique sont clairement présentées	8	[4-9]
Les messages clés sont facilement identifiables	7	[4-9]
Le document offre des conseils et/ou d'outils sur les façons de mettre la prise de position en pratique	8,5	[4-9]
Le document décrit les éléments facilitant l'application de la prise de position et les obstacles	8	[5-9]

## 9 Annexes

### 9.1 Annexe 1 : Groupe de pilotage et groupe de travail

#### Groupe de pilotage

##### Coordination :

- Gaëlle Fromont-Hankard, anatomopathologiste, Tours
- Pierre-Jean Lamy, biologiste, Montpellier
- Xavier Rébillard, urologue, Montpellier
- Olivier Rouvière, radiologue, Lyon

##### Chargés de projet :

- Jérôme Denis, biologiste, Paris
- Jean-Philippe Dimier, urologue, Montpellier
- Mathieu Roumigué, urologue, Toulouse

##### Conduite méthodologique

- Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste – cheffe de projet, AFU, Lyon-Paris

#### Groupe de travail

- Christophe Hennequin, oncologue-radiothérapeute, Paris
- Jacqueline Lehmann-Che, biologiste, Paris
- Bernard Malavaud, urologue, Toulouse
- Guilhem Roubaud, oncologue médical, Bordeaux
- François Rozet, urologue, Paris
- Guy Volk, représentant de patients, ANAMACaP, Sarrebourg

#### Groupe de relecture nationale

1. **Allory** Yves, Anatomie et Cytologie Pathologiques, AFU/SFP/GETUG, Institut Curie / Hôpital Foch, St-Cloud
2. **Bellin** Marie-France, Radiologie, SFR-SIGU, CHU de Bicêtre, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre
3. **Bittersfeld** Fred, Médecine générale, Représentant de patients, ANAMACaP, Paris
4. **Bouche** Grégoire, Oncologie radiothérapie, GETUG, Hôpital Godinot, Reims
5. **Boursier** Sylvain, Psychologie clinique, Représentant de patients, ANAMACaP, Perpignan
6. **Charles** Michel, Ingénieur-Physicien, Retraité du CEA, Représentant patients, ANAMACaP, Poizat
7. **Delaby** Constance, Biochimie-Biologie moléculaire, SFBC, CHU, Montpellier
8. **Eschwege** Pascal, Urologie, AFU, CHRU, Vandœuvre
9. **Ferlicot** Sophie, Anatomie et Cytologie Pathologiques, SFP, Hôpital de Bicêtre - GH Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre
10. **Giraud** Philippe, Oncologie Radiothérapie, SFRO/GETUG/IFCT, HEGP, Paris
11. **Grenier** Nicolas, Radiologie, SFR-SIGU, CHU, Bordeaux
12. **Larré** Stéphane, Urologie, AFU, CHU, Reims

13. **Latorzeff** Igor, Radiothérapeute-Oncologue, AFU/SFRO/GETUG/SNRO, clinique Pasteur, Toulouse
14. **Lhotellier** Franck, Représentant patients, ANAMACaP, Hardelot-Plage
15. **Olivier** Jonathan, Urologie, AFU/GETUG, CHU, Lille
16. **Popovici** Cornel, Génétique Médicale (oncogénétique), GFCO, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
17. **Regis** Daniel, Représentant patients, ANAMACaP, Le Tholonet
18. **Rioux-Leclercq** Nathalie, Anatomie et Cytologie Pathologiques, AFU/SFP/AIP, CHU Rennes
19. **Rocher** Laurence, Radiologie, Antoine Béclère, SFR-SIGU, APHP, Clamart
20. **Supiot** Stéphane, Oncologie radiothérapie, SFRO/GETUG, Institut de cancérologie de l'Ouest, Nantes Saint-Herblain
21. **Verine** Jérôme, Anatomie et Cytologie Pathologiques, SFP, Hôpital Saint-Louis, Paris
22. **Villers** Arnaud, Urologie, AFU/GETUG, CHU Lille
23. **Vily** Philippe, Urologie, AFU, Cmc Courlancy, Bezannes
24. **Vlaeminck-Guillem** Virginie, Biochimie Biologie Moléculaire, SFBC/ARTP, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite
25. **Waissi** Waisse, Oncologie radiothérapie, ESTRO, Centre Léon Bérard, Lyon
26. **Yacoubi** Mohammed, Oncologie radiothérapie, SFRO, CHR Metz-Thionville

## 9.2 Annexe 2 : Grille d'analyse des études

- Référence / Objectif de l'étude / Contexte clinique : place du biomarqueur dans la stratégie de PEC / Période de recherche bibliographique (pour les SM et MA) / nb articles retenus
- Cohorte d'origine / Patients – inclusion / Patients - type d'échantillons / Echantillons - type de collecte et de mesure / Design et analyse statistique / Niveau de preuve
- Population: âge médian/moyen, PSA médian, traitements reçus, ... / Effectif patients / Suivi / Biomarqueur évalué / Biomarqueurs ou nomogrammes comparés ou paramètres inclus dans l'analyse multivariée / Outcome 1 ou critère de jugement principal / Outcome 2 ou critères de jugement secondaires
- Résultats : analyse multivariée incluant le biomarqueur ou performances diagnostiques du biomarqueur ou AUC-ROC ou bénéfice clinique net ou utilité clinique : modification des traitements recommandés ou corrélation entre le biomarqueur et les autres paramètres
- Analyse critique : synthèse grille STARD / Liens d'intérêts / Financement industriel

En cas d'échantillons collectés prospectivement dans le cadre d'un essai non dédié au marqueur :

- le protocole de collecte et d'acheminement des échantillons a-t-il été a priori défini ?
- l'analyse du test a-t-elle été prospectivement planifiée ?
- la population représente-elle plus de deux tiers de la population initiale ?

D'après "STARD<sup>80</sup> checklist" for reporting of studies of diagnostic accuracy (version janvier 2003). Quelques adaptations (**ci-après en français, en rouge**) ont été ajoutées par le groupe de travail.

REFERENCE	
TITLE/ABSTRACT	
Identify the article as a study of prognostic accuracy	
INTRODUCTION	
State the research questions or study aims, such as estimating prognostic accuracy or comparing accuracy between tests or across participant groups.	
METHODS / Participants	
The study population: The inclusion and exclusion criteria, setting and locations where data were collected.	

<sup>80</sup> <http://stard-statement.org/pdf%20and%20word%20documents/Checklist.PDF>

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Clin Chem 2003;49:7-18.

<p><b>Ces critères sont-ils pertinents cliniquement ?</b></p> <p><b>La population est-elle représentative des patients vus dans la pratique courante ?</b></p> <p><b>Traitements éventuels reçus : standards de prise en charge actuelle ?</b></p> <p>Participant recruitment: Was recruitment based on presenting symptoms, results from previous tests, or the fact that the participants had received the index tests or the reference standard?</p> <p>Participant sampling: Was the study population a consecutive series of participants defined by the selection criteria in item 3 and 4? If not, specify how participants were further selected.</p> <p>Data collection: Was data collection planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)?</p>	
<p><b>METHODS / Test methods</b></p>	
<p>The reference standard and its rationale.</p> <p>Technical specifications of material and methods involved including how and when measurements were taken, and/or cite references for index tests and reference standard.</p> <p>Definition of and rationale for the units, cut-offs and/or categories of the results of the index tests and the reference standard.</p> <p>The number, training and expertise of the persons executing and reading the index tests and the reference standard.</p> <p><b>Whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.</b></p> <p><b>Les résultats du test sont-ils obtenus sans connaissance des résultats cliniques du patient ?</b></p> <p><b>Échantillons sources : mode de prélèvement, mode de conservation et d'acheminement, contrôle de qualité de la technique de conservation (congélation, fixation) et de l'acheminement des échantillons ? Quelle sélection des blocs ?</b></p> <p><b>Durée de suivi depuis la date de prélèvement et de conservation ? (ex : fixateurs + durée de suivi longue Ⓞdégradation des ARN)</b></p> <p><b>Test « in house » ou réalisé par le fabricant ? sur une seule plateforme ? Les conditions de réalisation du test sont-elles acceptables ?</b></p> <p><b>Seuils employés validés ?</b></p> <p><b>Technique automatisée ? Plusieurs évaluateurs ? La lecture et l'analyse sont centralisées et contrôlées par un panel d'experts ?</b></p>	

METHODS / Statistical methods	
Methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	
Methods for calculating test reproducibility, if done.	
RESULTS / Participants	
When study was performed, including beginning and end dates of recruitment.	
<b>La période d'inclusion est-elle pertinente cliniquement ?</b>	
<b>Le suivi est-il pertinent cliniquement ?</b>	
Clinical and demographic characteristics of the study population (at least information on age, gender, spectrum of presenting symptoms).	
The number of participants satisfying the criteria for inclusion who did or did not undergo the index tests and/or the reference standard; describe why participants failed to undergo either test (a flow diagram is strongly recommended).	
<b>Les critères de jugement sont-ils pertinents cliniquement ?</b>	
<b>Les valeurs des paramètres inclus (PSA, Gleason, ...) sont-elles pertinentes cliniquement ? toutes les variables pertinentes ont-elles été considérées dans l'analyse multivariée ?</b>	
Synthèse en 3-4 lignes,	
Le titre annoncé correspond-t-il aux résultats de l'étude ?	
Quelles sont les 2-3 critiques majeures ?	
Discuter l'applicabilité clinique des résultats de l'étude.	
...	



### 9.3 Annexe 3. Grille de Simon<sup>81</sup>

En 1998, une extension de la grille d'évaluation a été décrite, permettant un classement des marqueurs par niveau d'utilité et par niveau de preuve (LOE : Level Of Evidence) [HAYES1998]. En 2009, une mise à jour de cette dernière grille a été publiée (la grille de Simon [SIMON2009]). Dans cette nouvelle version de la grille (cf. Tableau 43, Tableau 44), la définition des types d'études a été affinée. La particularité réside dans l'attribution d'un niveau de preuve LOE IB à des études rétrospectives s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce marqueur (étude de type B).

La validation d'un facteur biologique pronostique ou prédictif ne repose pas sur les mêmes étapes que celles de la validation d'une intervention diagnostique ou thérapeutique.

**TABLEAU 43 : NIVEAUX DE PREUVE PAR ETUDE SELON SIMON**

Niveau de preuve	Cohorte d'origine : essai clinique /registre/ autre	Patients	Echantillons	Design et analyse statistique
<b>A</b>	Prospectif dédié à l'étude du marqueur	Inclusion prospective	Collecte prospective dans le cadre de l'étude selon les SOP Mesures dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures
<b>B</b>	Prospective non dédiée à l'étude du marqueur	Inclusion prospective dans la cohorte d'origine	Collecte prospective dans le cadre de l'essai d'origine selon les SOP Mesure après l'essai	Design écrit avant la conduite des mesures
<b>C</b>	Prospectives-observationnelles (Registre), traitement et suivi non précisés	Inclusion prospective dans le registre, PEC standard	Collecte prospective dans le cadre du registre selon les SOP Mesure dans le cadre de l'étude	Design écrit avant la conduite des mesures
<b>D</b>	NA	Inclusion rétrospective dans le cadre de l'étude	Collectés et archivés sans mention de SOP Mesure dans le cadre de l'étude	Rétrospectif

NA : non applicable ; PEC : Prise en charge ; SOP : « Standard Operating Procedures »

**TABLEAU 44 : NIVEAUX DE GRADATION DE LA CONCLUSION SELON SIMON**

Niveau de gradation	Description des études	Etudes de validation disponibles
<b>LOE IA</b>	Prospectives dédiées à l'étude du biomarqueur, utilisant des échantillons collectés prospectivement en temps réel	Non nécessaires

<sup>81</sup> R. Simon, S Paik, D. Hayes. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. JNCI, vol.101 (21), 2009.

<b>LOE IB</b>	Prospectives, utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'une autre étude et analysés rétrospectivement après la fin de cette étude	1 ou 2 études avec des résultats concordants
<b>LOE IIB</b>	Prospectives, utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'une autre étude et analysés rétrospectivement après la fin de cette étude	Aucune étude ou plusieurs études avec des résultats non concordants
<b>LOE IIC</b>	Prospectives-observationnelles (registre) Traitement et suivi non précisés	1 ou 2 études avec des résultats concordants
<b>LOE IIIC</b>	Prospectives-observationnelles (registre) Traitement et suivi non précisés	Aucune étude ou 1 étude avec des résultats concordants ou non concordants
<b>LOE IV-VD</b>	Rétrospectives sur banques d' échantillons, études de faisabilité	-

**Critères nécessaires à l'attribution d'un LOE IB (d'après le rapport Inca « sein biomarqueurs » Janvier 2013)**

Les résultats doivent être confirmés dans le cadre d'au moins une autre étude similaire à la précédente et dont les échantillons proviennent d'un essai différent.

Les échantillons disponibles doivent être en quantité suffisante permettant d'assurer la représentativité de la population de l'essai et donc une puissance acceptable de l'étude (au moins 2/3) ou que les patients soient sélectionnés de manière à éviter les biais de sélection, par exemple par randomisation.

Les données pré-analytiques doivent être parfaitement contrôlées et doivent correspondre à la pratique actuelle (procédures opératoires standard) :

le test doit être validé en analytique et en pré-analytique pour son utilisation sur des échantillons archivés ;

la technique analytique du marqueur doit être précise, reproductible, robuste.

La conception de l'étude doit être complètement définie et écrite avant la conduite des essais sur des tissus archivés et doit être dédiée à l'évaluation d'un seul marqueur bien défini.

La conception et l'analyse de l'étude doivent être adéquates et appropriées à l'étude de l'utilité du marqueur pour une utilisation clinique précise.

Si les patientes ont reçu un traitement adjuvant, ce dernier doit être considéré dans l'analyse multivariée.

Les données cliniques (critère de jugement et traitement) doivent être en aveugle : le test doit être conduit sans communication des données cliniques.

***Lorsque ces critères ne sont pas remplis, le critère « association de plusieurs études concordantes conférant un niveau de preuve supérieur » (LOE IB) ne peut être retenu. Dans ce cas, on prendra le niveau de preuve de l'étude prise isolément selon la grille de Simon.***

## 9.4 Annexe 4. Classifications<sup>82</sup>

### • Classification de Gleason

La classification de Gleason est fondée sur le degré de différenciation (degré d'agressivité) de la tumeur, côté du grade 1 à 5. C'est le résultat d'une étude au microscope des cellules cancéreuses, obtenues par des biopsies ou une ablation de la prostate, qui constitue un score, appelé score de Gleason. Ce score est la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée. Il varie de 2 à 10. Le score de 2 correspond à une tumeur très proche d'un tissu bénin. Plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive.

### • Classification de d'Amico

Les formes localisées de cancer de la prostate sont classées en fonction de leur risque évolutif à l'aide d'une classification appelée la classification de d'Amico. Cette classification a établi 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : un risque faible, un risque intermédiaire et un risque élevé. Les 3 sous-groupes définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont :

- **le cancer localisé de la prostate à faible risque**
  - TNM : ≤ T2a (et)
  - Score de Gleason : ≤ 6 (et)
  - Valeur du PSA (ng/ml) : ≤ 10
- **le cancer localisé de la prostate à risque intermédiaire**
  - - TNM : T2b (ou)
  - - Score de Gleason : 7 (ou)
  - - Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20
- **le cancer localisé de la prostate à risque élevé**
  - - TNM : ≥ T2c (ou)
  - - Score de Gleason : ≥ 8 (ou)
  - - Valeur du PSA (ng/ml) : > 20

Cette classification est adoptée par l'AUA, l'EAU et pas le NCCN. Ce dernier a ajouté un 4<sup>ème</sup> groupe, la catégorie « **très bas risque** » : T1c, PSA <10 ng/mL, score de Gleason ≤6, nombre de carottes biopsiques positives <3, avec pour chaque carotte ≤50% d'atteinte **et** densité de PSA <0,15 g/mL/g (Mohler et al. 2010).

### • Classification ISUP 2016

<b>Groupe 1</b>	Anciennement score de Gleason 6 (3 + 3)
<b>Groupe 2</b>	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)
<b>Groupe 3</b>	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)
<b>Groupe 4</b>	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)
<b>Groupe 5</b>	Score de Gleason 9 ou 10

<sup>82</sup> <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/la-classification-des-cancers-de-la-prostate#gleason>

## 9.5 Annexe 5. Références bibliographiques des études qui ont été évaluées dans le cadre du premier rapport de 2016 (Lamy et al. 2017)

### • PHI : références bibliographiques

#### 2010 (2)

Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *European urology*. 2010;57(6):921-7.

Semjonow A, Kopke T, Eltze E, Pepping-Schefers B, Burgel H, Darte C. Pre-analytical in-vitro stability of (Saad et al. 2016)proPSA in blood and serum. *Clin Biochem*. 2010;43(10-11):926-8.

#### 2011 (1)

Isharwal S, Makarov DV, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, et al. ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program. *Urology*. 2011;77(3):763 e1-6.

#### 2012 (4)

Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G, Larcher A, Scattoni V, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *European urology*. 2012;61(3):455-66.

Lazzeri M, Briganti A, Scattoni V, Lughezzani G, Larcher A, Gadda GM, et al. Serum index test % (Saad et al. 2016)proPSA and Prostate Health Index are more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy. *The Journal of urology*. 2012;188(4):1137-43.

Sokoll LJ, Chan DW, Klee GG, Roberts WL, van Schaik RH, Arockiasamy DA, et al. Multi-center analytical performance evaluation of the Access Hybritech(R) p2PSA immunoassay. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15-16):1279-83.

Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, Isharwal S, Landis P, Elliot DJ, et al. Association of (Saad et al. 2016)proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2012;188(4):1131-6.

#### 2013 (2)

Lamy PJ, Montels F, Tosi D, Leizour B, Bascoul-Mollevis C, Castan F, et al. [Evaluation of (-2)proPSA in combination with total PSA and free PSA for the early detection of prostate cancer]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013;71(5):537-44.

Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, De Luca S, Passera R, Bollito E, et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *The Journal of urology*. 2013;190(2):496-501.

#### 2014 (9)

Eminaga O, Bogemann M, Breil B, Titze U, Wotzel F, Eltze E, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA  $\leq$  22.5 pg/ml predicts advanced prostate cancer in patients undergoing

radical prostatectomy. *Urologic oncology*. 2014;32(8):1317-26.

Hirama H, Sugimoto M, Ito K, Shiraishi T, Kakehi Y. The impact of baseline (Saad et al. 2016)proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(2):257-63.

Igawa T, Takehara K, Onita T, Ito K, Sakai H. Stability of (Saad et al. 2016)Pro-PSA in whole blood and serum: analysis for optimal measurement conditions. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(4):315-9.

Lazzeri M, Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, Freschi M, Mistretta F, et al. Relationship of chronic histologic prostatic inflammation in biopsy specimens with serum isoform (Saad et al. 2016)proPSA (p2PSA), %p2PSA, and prostate health index in men with a total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml and normal digital rectal examination. *Urology*. 2014;83(3):606-12.

Lughezzani G, Lazzeri M, Haese A, McNicholas T, de la Taille A, Buffi NM, et al. Multicenter European external validation of a prostate health index-based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *European urology*. 2014;66(5):906-12.

Mearini L, Ferri C, Lazzeri M, Bini V, Nunzi E, Fiorini D, et al. Evaluation of prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA, prostate health index and prostate dimension-adjusted related index in the detection of prostate cancer at first biopsy: an exploratory, prospective study. *Urol Int*. 2014;93(2):135-45.

Na R, Ye D, Liu F, Chen H, Qi J, Wu Y, et al. Performance of serum prostate-specific antigen isoform (Saad et al. 2016)proPSA (p2PSA) and the prostate health index (PHI) in a Chinese hospital-based biopsy population. *Prostate*. 2014;74(15):1569-75.

Tallon L, Luangphakdy D, Ruffion A, Colombel M, Devonec M, Champetier D, et al. Comparative evaluation of urinary PCA3 and TMPRSS2: ERG scores and serum PHI in predicting prostate cancer aggressiveness. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):13299-316.

Wang W, Wang M, Wang L, Adams TS, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:5012.

## **2015 (8)**

Cantiello F, Russo GI, Ferro M, Cicione A, Cimino S, Favilla V, et al. Prognostic accuracy of Prostate Health Index and urinary Prostate Cancer Antigen 3 in predicting pathologic features after radical prostatectomy. *Urologic oncology*. 2015;33(4):163 e15-23.

de la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *The Journal of urology*. 2015;194(1):65-72.

Ferro M, Lucarelli G, Bruzzese D, Perdoni S, Mazzarella C, Perruolo G, et al. Improving the prediction of pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy: the value of prostate cancer antigen 3 (PCA3), prostate health index (PHI) and sarcosine. *Anticancer Res*. 2015;35(2):1017-23.

Foley RW, Gorman L, Sharifi N, Murphy K, Moore H, Tuzova AV, et al. Improving multivariable prostate cancer risk assessment using the Prostate Health Index. *BJU international*. 2015.

Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *European urology*. 2015;68(1):132-8.

Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *The Journal of urology*. 2015;193(4):1163-9.

Mearini L, Nunzi E, Ferri C, Bellezza G, Lolli C, Porrozzi C, et al. Use of the Prostate Health Index for the Detection of Aggressive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy. *Urol Int*. 2015;95(4):390-9.

Nordstrom T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Gronberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *European urology*. 2015;68(1):139-46.

## **2016 (1)**

Boegemann M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform (Saad et al. 2016)proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged  $\leq 65$  years. *BJU international*. 2016;117(1):72-9.



- **4Kscore : références bibliographiques**

**2008 (1)**

Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med.* 2008;6:19.

**2010 (5)**

Benchikh A, Savage C, Cronin A, Salama G, Villers A, Lilja H, et al. A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy following clinical work-up: an independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France. *BMC Cancer.* 2010;10:635.

Gupta A, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, Scardino PT, et al. A four-kallikrein panel for the prediction of repeat prostate biopsy: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening in Rotterdam, Netherlands. *Br J Cancer.* 2010;103(5):708-14.

Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2493-8.

Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, et al. Impact of recent screening on predicting the outcome of prostate cancer biopsy in men with elevated prostate-specific antigen: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Gothenburg, Sweden. *Cancer.* 2010;116(11):2612-20.

Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, et al. A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clin Cancer Res.* 2010;16(12):3232-9.

**2013 (1)**

Carlsson S, Maschino A, Schroder F, Bangma C, Steyerberg EW, van der Kwast T, et al. Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer section Rotterdam. *European urology.* 2013;64(5):693-9.

**2015 (5)**

Braun K, Sjoberg DD, Vickers AJ, Lilja H, Bjartell AS. A Four-kallikrein Panel Predicts High-grade Cancer on Biopsy: Independent Validation in a Community Cohort. *European urology.* 2015.

Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(7).

Nordstrom T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Gronberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *European urology.* 2015;68(1):139-46.

Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *European urology.* 2015;68(3):464-70.

Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD, Johansson R, Granfors T, Johansson M, et al. Improving the Specificity of Screening for Lethal Prostate Cancer Using Prostate-specific Antigen and a Panel of Kallikrein Markers: A Nested Case-Control Study. *European urology*. 2015;68(2):207-13.

- **MiPS : références bibliographiques**

**2011 (1)**

Tomlins SA, Aubin SM, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med.* 2011;3(94):94ra72.

**2013 (2)**

Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, Gaffory C, Haab F, Cussenot O. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate.* 2013;73(3):242-9.

Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res.* 2013;19(9):2442-50.

**2014 (2)**

Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *European urology.* 2014;65(3):534-42.

Tallon L, Luangphakdy D, Ruffion A, Colombel M, Devonec M, Champetier D, et al. Comparative evaluation of urinary PCA3 and TMPRSS2: ERG scores and serum PHI in predicting prostate cancer aggressiveness. *Int J Mol Sci.* 2014;15(8):13299-316.

**2015 (1)**

Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *European urology.* 2015.

- **Oncotype DX : références bibliographiques**

**2013 (1)**

Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone KM, Snable J, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics*. 2013;14:690.

**2014 (1)**

Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *European urology*. 2014;66(3):550-60.

**2015 (1)**

Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *European urology*. 2015;68(1):123-31.

- **Prolaris : références bibliographiques**

**2011 (1)**

Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):245-55.

**2012 (1)**

Cuzick J, Berney DM, Fisher G, Mesher D, Moller H, Reid JE, et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer.* 2012;106(6):1095-9.

**2013 (2)**

Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, Reid JE, Djalilvand A, Bhatnagar S, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1428-34.

Freedland SJ, Gerber L, Reid J, Welbourn W, Tikishvili E, Park J, et al. Prognostic utility of cell cycle progression score in men with prostate cancer after primary external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(5):848-53.

**2014 (2)**

Arsov C, Jankowiak F, Hiester A, Rabenalt R, Quentin M, Schimmoller L, et al. Prognostic value of a cell-cycle progression score in men with prostate cancer managed with active surveillance after MRI-guided prostate biopsy--a pilot study. *Anticancer Res.* 2014;34(5):2459-66.

Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L, Tennstedt P, Reid J, Welbourn W, et al. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *The Journal of urology.* 2014;192(2):409-14.

**2015 (1)**

Cuzick J, Stone S, Fisher G, Yang ZH, North BV, Berney DM, et al. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer.* 2015;113(3):382-9.

- **Decipher : références bibliographiques**

**2013 (2)**

Erho N, Crisan A, Vergara IA, Mitra AP, Ghadessi M, Buerki C, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One*. 2013;8(6):e66855.

Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *The Journal of urology*. 2013;190(6):2047-53.

**2014 (2)**

Den RB, Feng FY, Showalter TN, Mishra MV, Trabulsi EJ, Lallas CD, et al. Genomic prostate cancer classifier predicts biochemical failure and metastases in patients after postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(5):1038-46.

Ross AE, Feng FY, Ghadessi M, Erho N, Crisan A, Buerki C, et al. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(1):64-9.

**2015 (3)**

Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, Jenkins RB, Ghadessi M, Karnes RJ. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *European urology*. 2015;67(2):326-33.

Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, Abdollah F, Choerung V, Feng FY, et al. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):944-51.

Klein EA, Yousefi K, Haddad Z, Choerung V, Buerki C, Stephenson AJ, et al. A genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. *European urology*. 2015;67(4):778-86.

**2016 (1)**

Ross AE, Johnson MH, Yousefi K, Davicioni E, Netto GJ, Marchionni L, et al. Tissue-based Genomics Augments Post-prostatectomy Risk Stratification in a Natural History Cohort of Intermediate- and High-Risk Men. *European urology*. 2016;69(1):157-65.

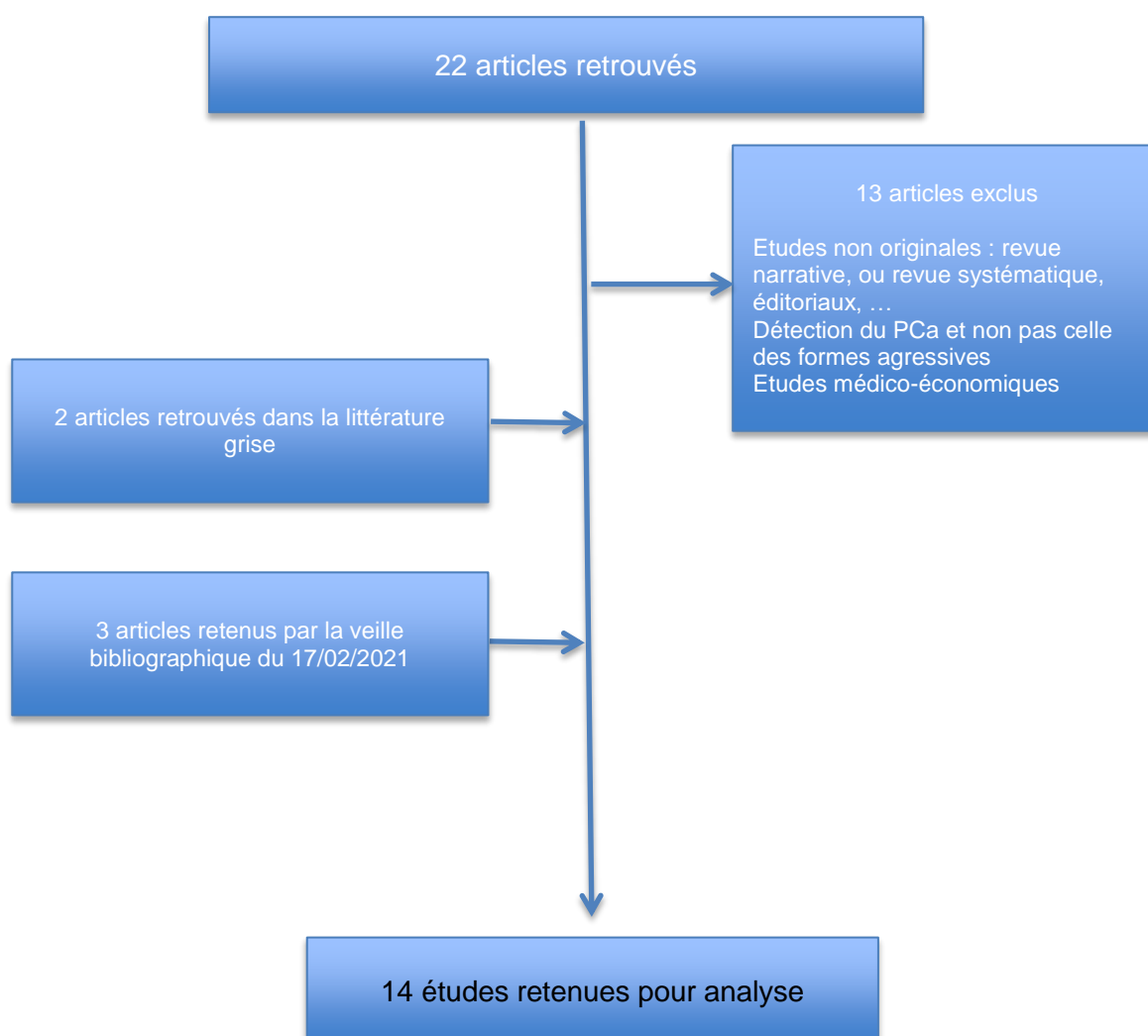


## 9.6 Annexe 6. Recherche bibliographique

### PHI

Recherche bibliographique le 05/12/2018, sur la période du 27/04/2015 au 05/12/2018, tous types d'études, tous les champs (Cancer prostate AND (PHI OR Prostate Health Index) AND (proPSA)))

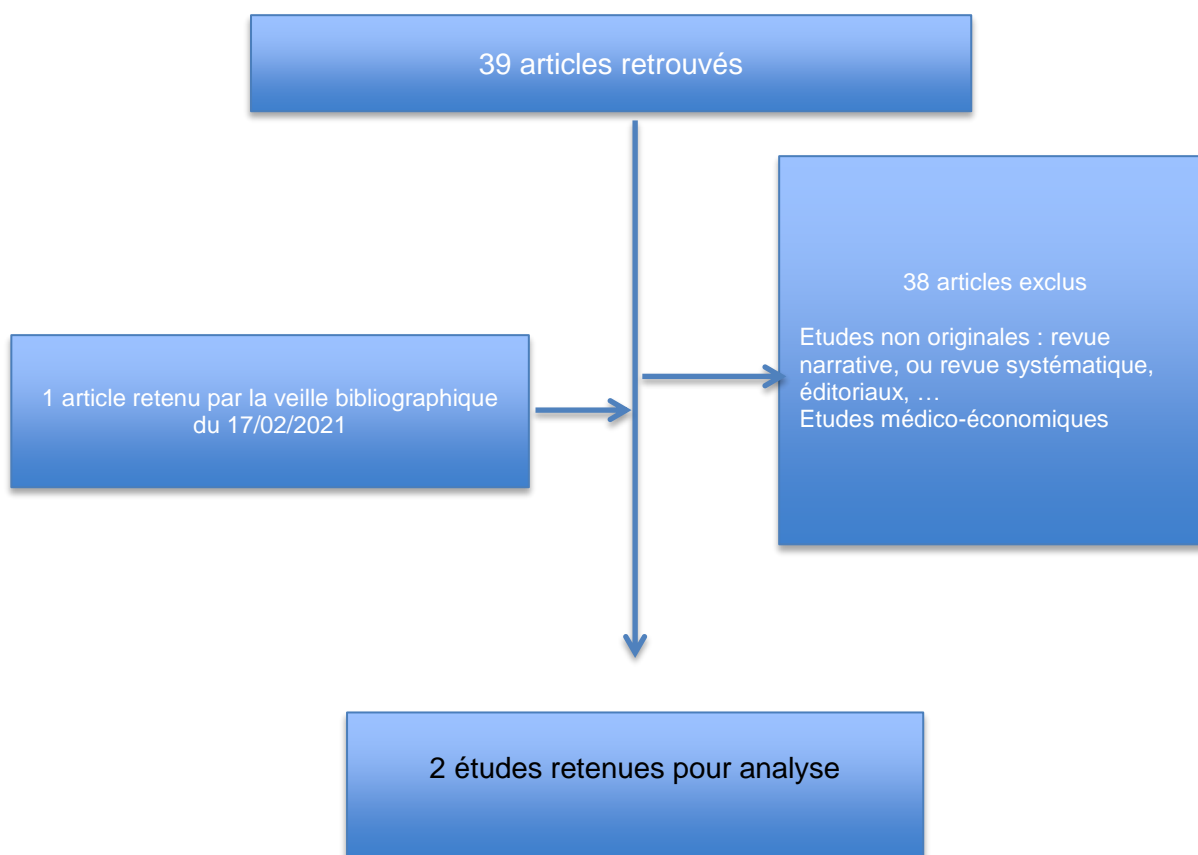
("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND (PHI[All Fields] OR ("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields]) AND ("health"[MeSH Terms] OR "health"[All Fields]) AND ("abstracting and indexing as topic"[MeSH Terms] OR ("abstracting"[All Fields] AND "indexing"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "abstracting and indexing as topic"[All Fields] OR "index"[All Fields])))) AND (-2[All Fields] AND proPSA[All Fields]) AND ("2015/04/27"[PDAT] : "2018/12/05"[PDAT])



**OPKO**

Recherche bibliographique le 05/12/2018, sur la période du 28/04/2015 au 05/12/2018, tous types d'études, tous les champs ((prostate cancer) AND (four-kallikrein OR 4Kscore))

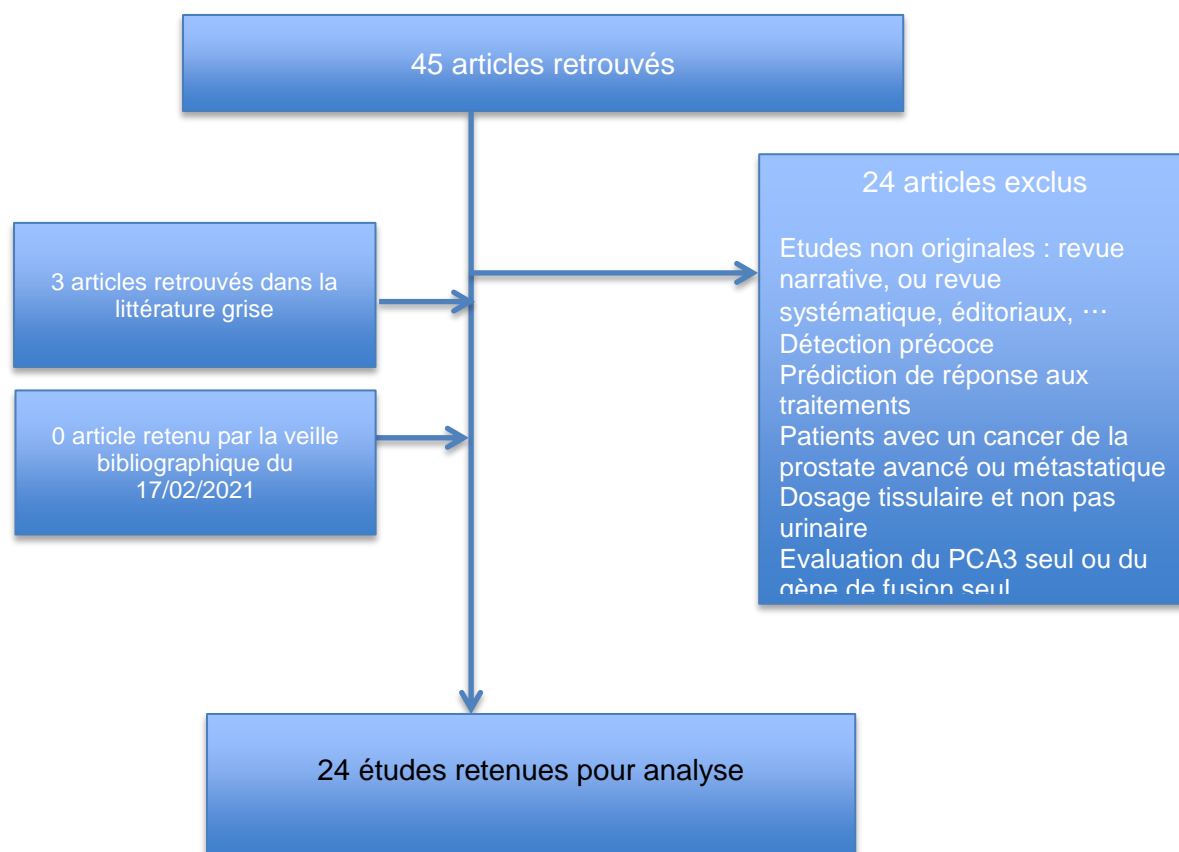
("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND (((("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields]) AND ("tissue kallikreins"[MeSH Terms] OR ("tissue"[All Fields] AND "kallikreins"[All Fields]) OR "tissue kallikreins"[All Fields] OR "kallikrein 2"[All Fields])) OR four-kallikrein[All Fields] OR (4K[All Fields] AND score[All Fields])) AND (("prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[All Fields]) OR ("risk assessment"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "risk assessment"[All Fields])) AND (("2015/04/28"[PDAT] : "2018/12/04"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])



## MiPS

Recherche bibliographique le 05/12/2018, sur la période du 27/04/2015 au 05/12/2018, tous types d'études, tous les champs (Cancer prostate AND (PCA3 AND (T2 score OR TMPRSS2:ERG)))

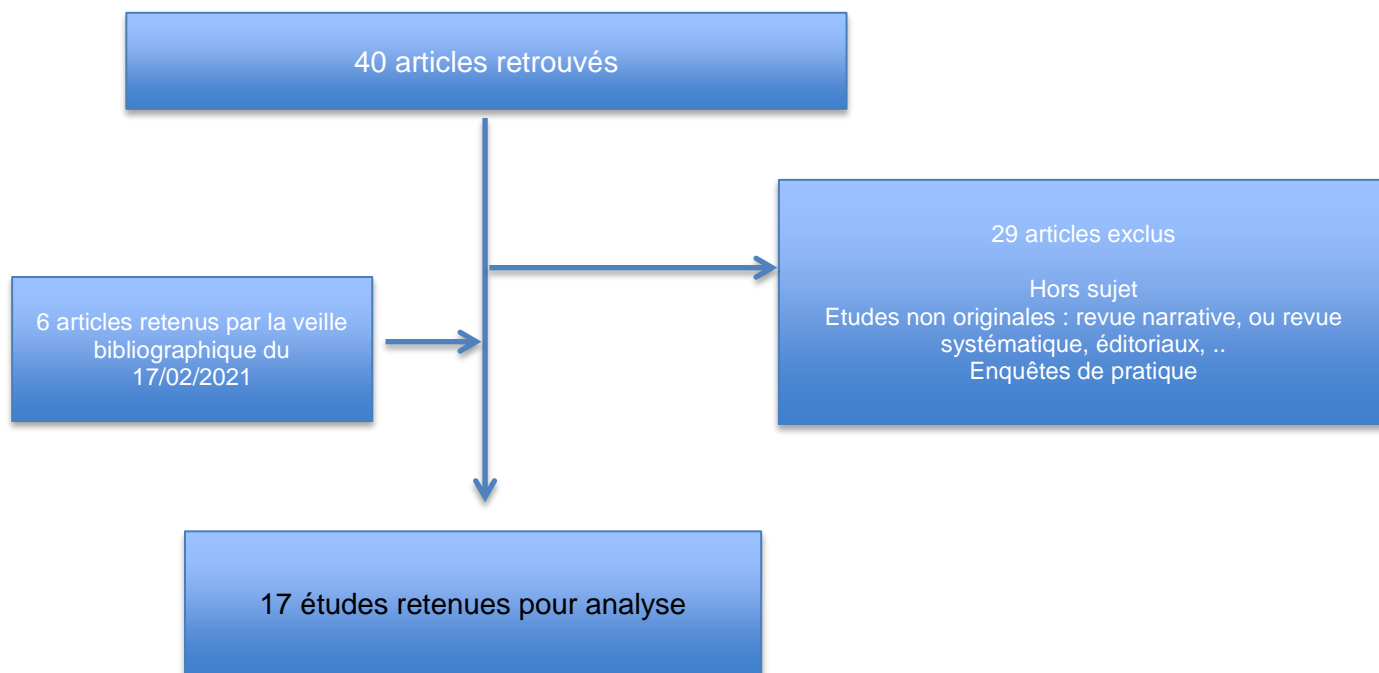
("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND (PCA3[All Fields] AND ((T2[All Fields] AND score[All Fields]) OR (TMPRSS2[All Fields] AND ERG[All Fields]))) AND ("2015/04/27"[PDAT] : "2018/12/05"[PDAT])



## ONCOTYPE DX

Recherche bibliographique le 05/12/2018, sur la période du 27/04/2015 au 05/12/2018, tous types d'études, tous les champs (Cancer prostate AND (17-gene OR Oncotype))

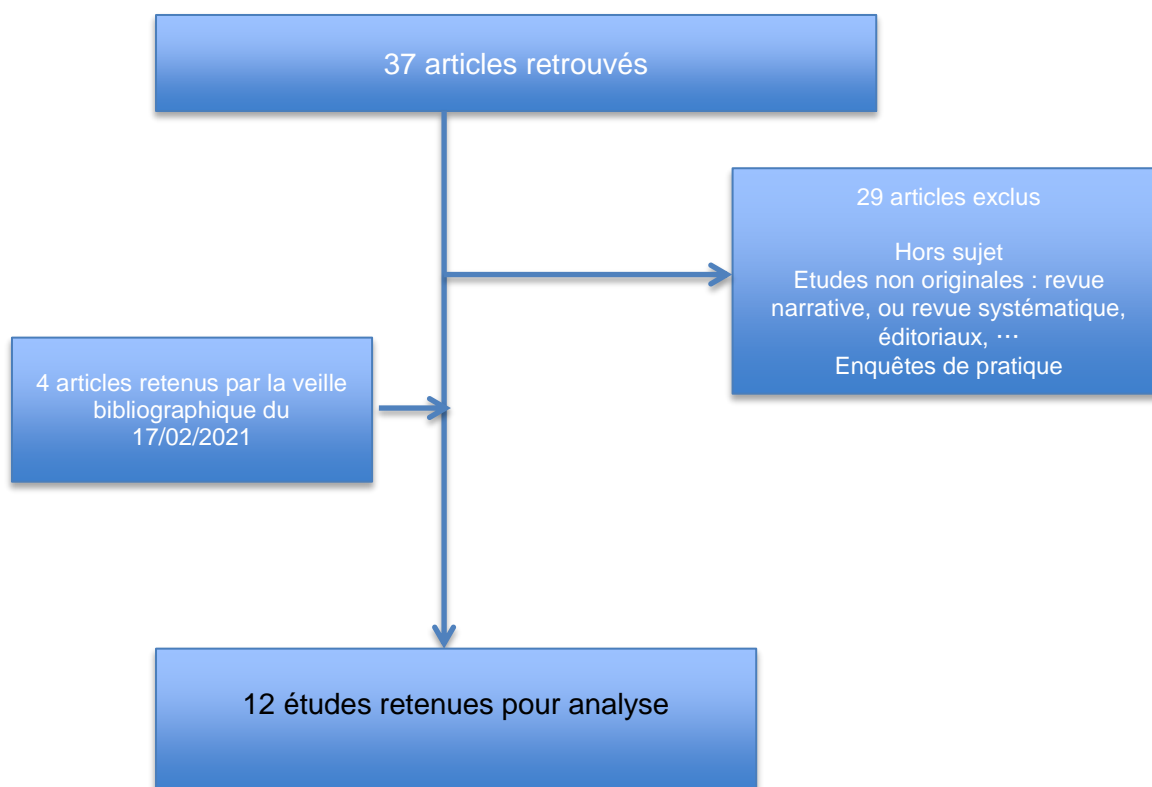
("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND (17-gene[All Fields] OR Oncotype[All Fields]) AND ("2015/04/27"[PDAT] : "2018/12/05"[PDAT])



## PROLARIS

Recherche bibliographique le 05/12/2018, sur la période du 27/04/2015 au 05/12/2018, tous types d'études, tous les champs (Cancer prostate AND (46-gene OR Prolaris OR CCP score))

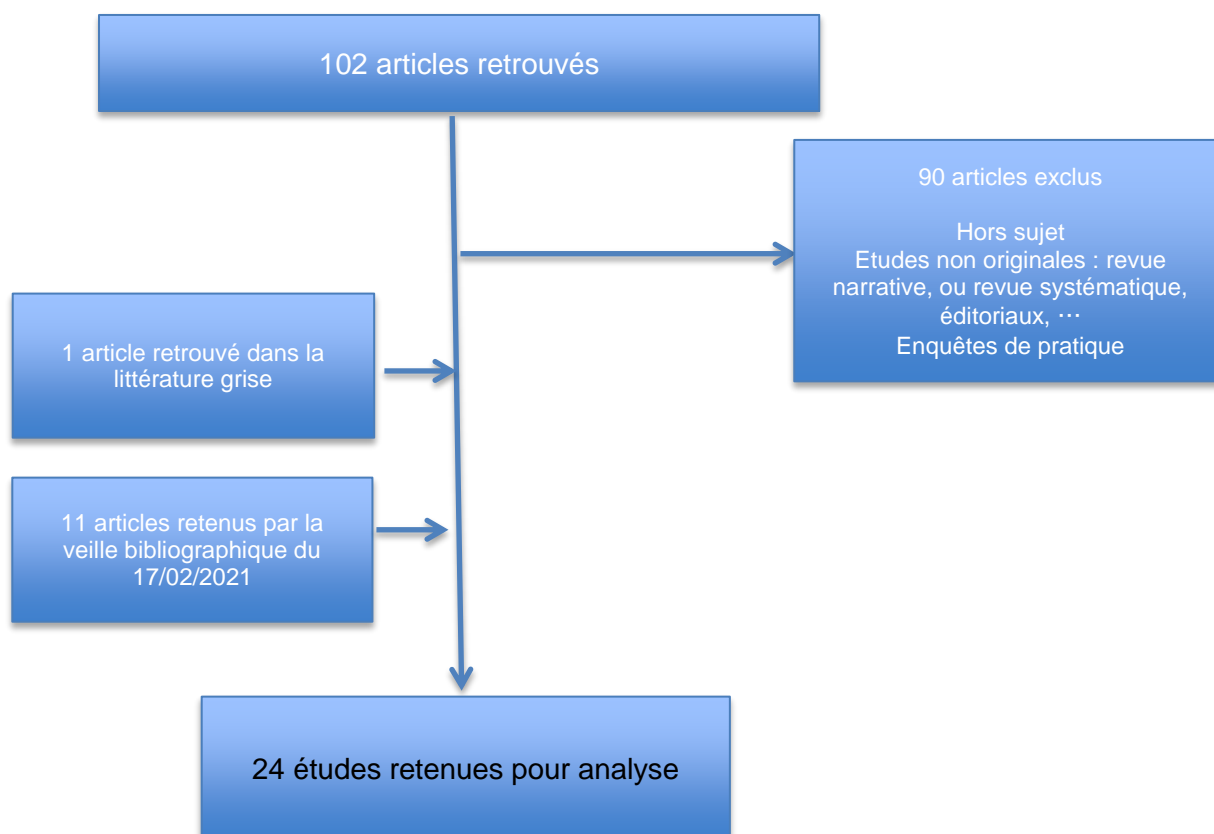
("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND (46-gene[All Fields] OR Prolaris[All Fields] OR (CCP[All Fields] AND score[All Fields])) AND ("2015/04/27"[PDAT] : "2018/12/05"[PDAT])



**DECIPHER**

Recherche bibliographique le 05/12/2018, sur la période du 27/04/2015 au 05/12/2018, tous types d'études, tous les champs (Cancer prostate AND (22-gene OR Decipher OR Genomic Classifier))

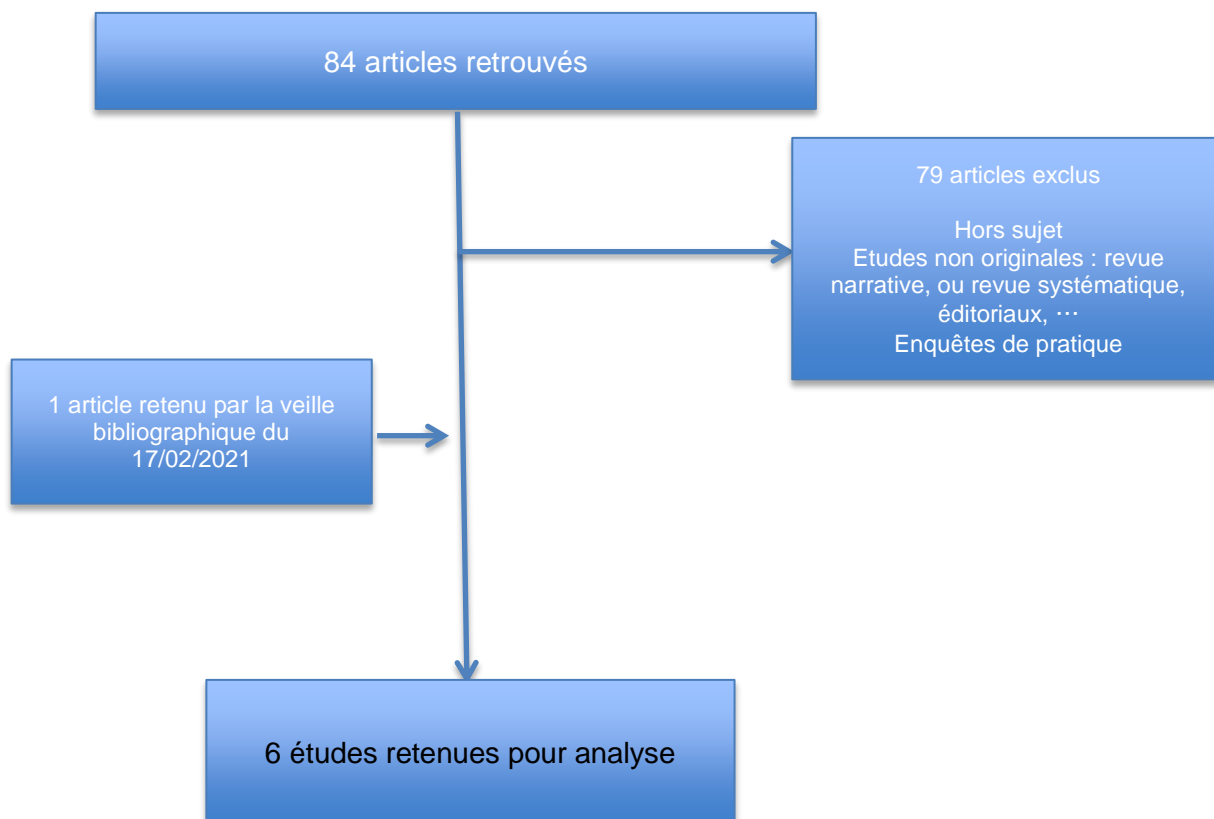
("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND (22-gene[All Fields] OR Decipher[All Fields] OR (("genomics"[MeSH Terms] OR "genomics"[All Fields] OR "genomic"[All Fields] OR "genome"[MeSH Terms] OR "genome"[All Fields]) AND Classifier[All Fields])) AND ("2015/04/27"[PDAT] : "2018/12/05"[PDAT])



## SelectMDx

Recherche bibliographique du 07/06/2018, sur les 5 dernières années,

("prostate cancer"[All Fields] AND ("hoxc6"[All Fields] OR "dlx1"[All Fields] OR "klk3"[All Fields] OR "selectmdx"[All Fields])) AND ("2013/06/09"[PDat] : "2018/06/07"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))



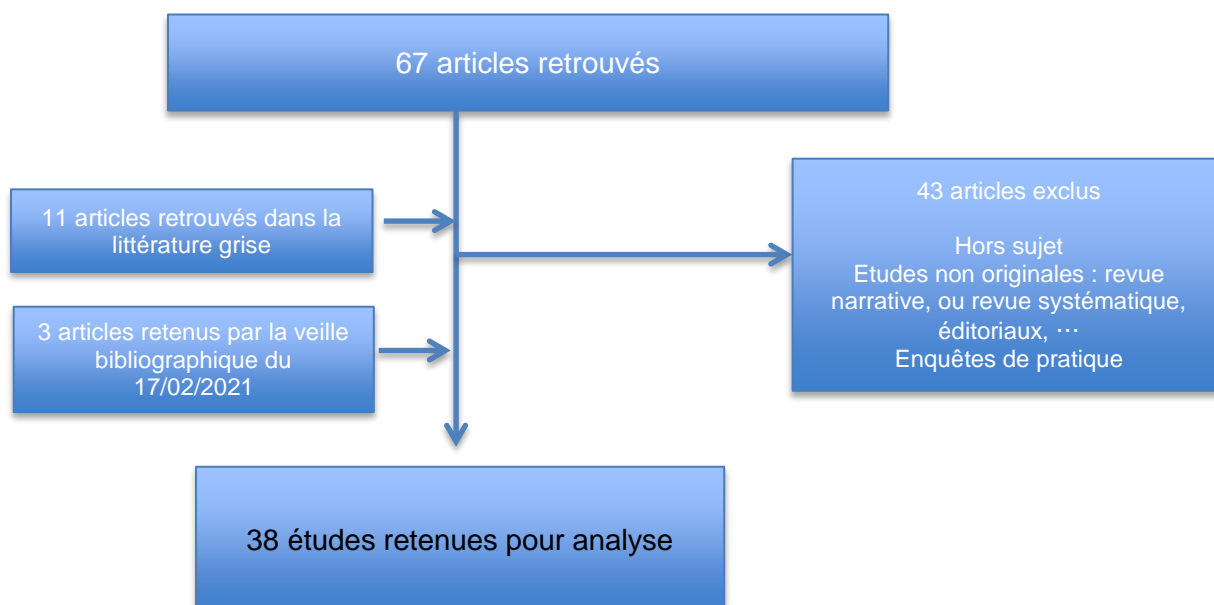


## Densité de PSA

Recherche bibliographique le 03/01/2019, sur les 10 dernières années,

((("prostate cancer" AND (prostate-specific antigen density[Title]) OR ("prostate cancer" AND (prostate-specific antigen (PSA) density[Title]))) NOT ("review"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "congresses"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]))

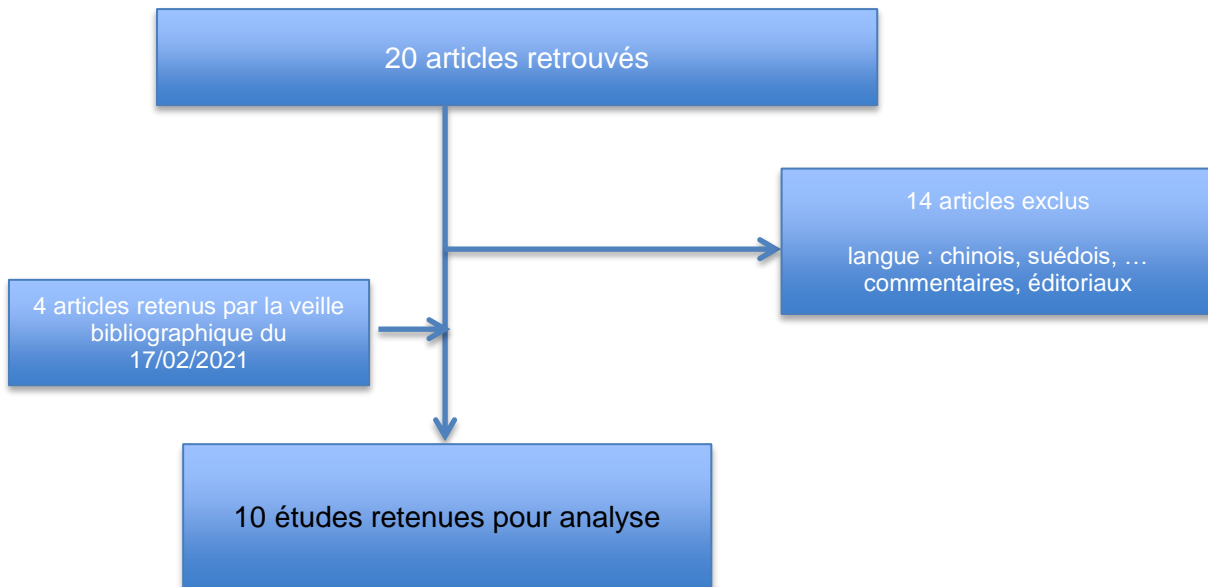
"prostate cancer"[All Fields] AND prostate-specific antigen density[Title] OR ("prostate cancer"[All Fields] AND ("prostate-specific antigen"[MeSH Terms] OR ("prostate-specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR "prostate-specific antigen"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "specific"[All Fields] AND "antigen"[All Fields]) OR "prostate specific antigen"[All Fields]) AND PSA[All Fields] AND density[Title])) NOT ("review"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND ("2009/01/06"[PDat] : "2019/01/03"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])



### STHLM3

Recherche bibliographique le 28/01/2019, pas de limite sur la période ni sur le type d'études

STHLM3[All Fields] OR Stockholm3[All Fields]

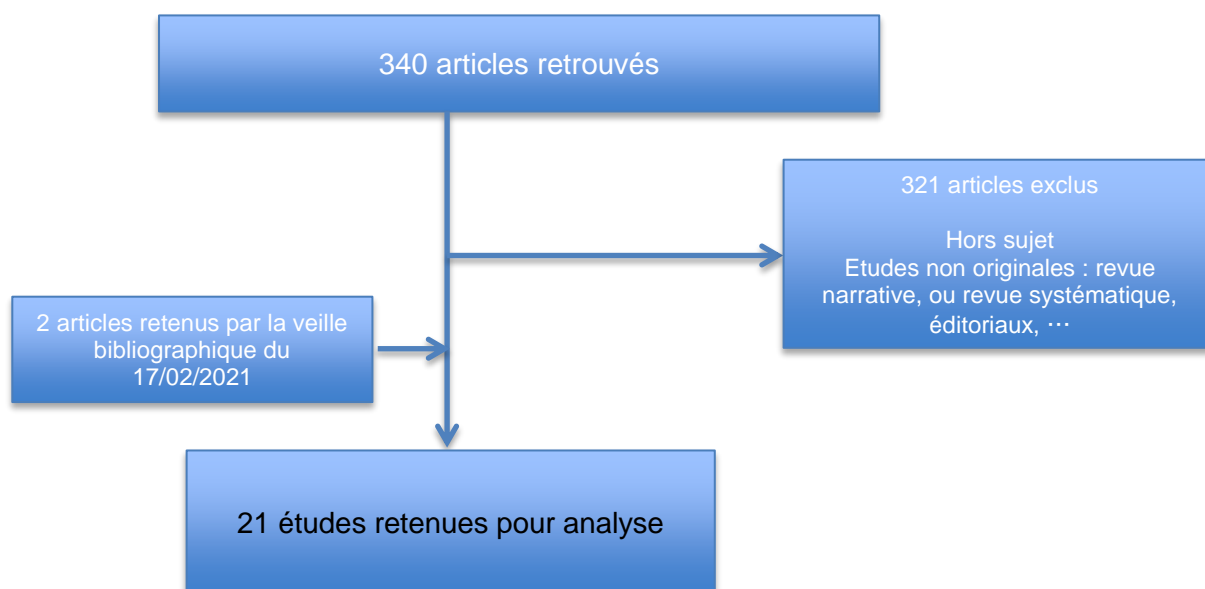


## Nomogrammes

Recherche bibliographique le 03/01/2019, sur les 5 dernières années

((prostate cancer) AND ("nomograms"[Title] OR "nomogram"[Title] OR "risk assessment"[Title] OR "risk calculators"[Title] OR "risk models"[Title] OR "nomograms"[MeSH Terms] OR "risk assessment"[MeSH Terms]) AND "biopsy") NOT ("review"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type])

((("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]) AND ("nomograms"[Title] OR "nomogram"[Title] OR "risk assessment"[Title] OR "risk calculators"[Title] OR "risk models"[Title] OR "nomograms"[MeSH Terms] OR "risk assessment"[MeSH Terms]) AND "biopsy"[All Fields]) NOT ("review"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type]) AND ("2014/01/05"[PDat] : "2019/01/03"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang])))



## 10 Références bibliographiques

1. Acar, O., Esen, T., Colakoglu, B., Vural, M., Onay, A., Saglican, Y., Turkbey, B., and Rozanes, I. 2015. Multiparametric MRI guidance in first-time prostate biopsies: what is the real benefit? *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* **21**(4): 271-276. doi: 10.5152/dir.2015.46014.
2. Aganovic, D., Prcic, A., Kulovac, B., and Hadziosmanovic, O. 2012. Influence of the prostate volume, prostate specific antigen density and number of biopsy samples on prostate cancer detection. *Medicinski arhiv* **66**(1): 41-44.
3. Ahmed, H.U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L.C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M.K., Collaco-Moraes, Y., Ward, K., Hindley, R.G., Freeman, A., Kirkham, A.P., Oldroyd, R., Parker, C., and Emberton, M. 2017. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet* **389**(10071): 815-822. doi: 10.1016/s0140-6736(16)32401-1.
4. Al Saidi, S.S., Al Riyami, N.B., Al Marhoon, M.S., Al Saraf, M.S., Al Busaidi, S.S., Bayoumi, R., and Mula-Abed, W.S. 2017. Validity of Prostate Health Index and Percentage of [-2] Pro-Prostate-Specific Antigen as Novel Biomarkers in the Diagnosis of Prostate Cancer: Omani Tertiary Hospitals Experience. *Oman medical journal* **32**(4): 275-283. doi: 10.5001/omj.2017.55.
5. Albala, D., Kemeter, M.J., Febbo, P.G., Lu, R., John, V., Stoy, D., Denes, B., McCall, M., Shindel, A.W., and Dubeck, F. 2016. Health Economic Impact and Prospective Clinical Utility of Oncotype DX(R) Genomic Prostate Score. *Reviews in urology* **18**(3): 123-132. doi: 10.3909/riu0725.
6. Alberts, A.R., Roobol, M.J., Verbeek, J.F.M., Schoots, I.G., Chiu, P.K., Osses, D.F., Tijsterman, J.D., Beerlage, H.P., Mannaerts, C.K., Schimmöller, L., Albers, P., and Arsov, C. 2019. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. *European urology* **75**(2): 310-318. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.031.
7. Alberts, A.R., Schoots, I.G., Bokhorst, L.P., van Leenders, G.J., Bangma, C.H., and Roobol, M.J. 2016. Risk-based Patient Selection for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsy after Negative Transrectal Ultrasound-guided Random Biopsy Avoids Unnecessary Magnetic Resonance Imaging Scans. *European urology* **69**(6): 1129-1134. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.018.
8. Alshalalfa, M., Verhaegh, G.W., Gibb, E.A., Santiago-Jimenez, M., Erho, N., Jordan, J., Yousefi, K., Lam, L.L.C., Kolisnik, T., Chelissery, J., Seiler, R., Ross, A.E., Karnes, R.J., Schaeffer, E.M., Lotan, T.T., Den, R.B., Freedland, S.J., Davicioni, E., Klein, E.A., and Schalken, J.A. 2017. Low PCA3 expression is a marker of poor differentiation in localized prostate tumors: exploratory analysis from 12,076 patients. *Oncotarget* **8**(31): 50804-50813. doi: 10.18632/oncotarget.15133.
9. Ankerst, D.P., Goros, M., Tomlins, S.A., Patil, D., Feng, Z., Wei, J.T., Sanda, M.G., Gelfond, J., Thompson, I.M., Leach, R.J., and Liss, M.A. 2018. Incorporation of Urinary Prostate Cancer Antigen 3 and TMPRSS2:ERG into Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator. *European urology focus*. doi: 10.1016/j.euf.2018.01.010.

10. Auprich, M., Chun, F.K., Ward, J.F., Pummer, K., Babaian, R., Augustin, H., Luger, F., Gutsch, S., Budaus, L., Fisch, M., Huland, H., Graefen, M., and Haese, A. 2011. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *European urology* **59**(1): 96-105. doi: 10.1016/j.eururo.2010.10.024.
11. Baco, E., Rud, E., Eri, L.M., Moen, G., Vlatkovic, L., Svindland, A., Eggesbo, H.B., and Ukimura, O. 2016. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol* **69**(1): 149-156. doi: 10.1016/j.eururo.2015.03.041.
12. Barnett, C.L., Davenport, M.S., Montgomery, J.S., Wei, J.T., Montie, J.E., and Denton, B.T. 2018. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging and targeted fusion biopsy for early detection of prostate cancer. *BJU Int*. doi: 10.1111/bju.14151.
13. Baur, A.D.J., Henkel, T., Johannsen, M., Speck, T., Weissbach, L., Hamm, B., and Konig, F. 2017. A prospective study investigating the impact of multiparametric MRI in biopsy-naive patients with clinically suspected prostate cancer: The PROKOMB study. *Contemp Clin Trials* **56**: 46-51. doi: 10.1016/j.cct.2017.03.001.
14. Berlin, A., Murgic, J., Hosni, A., Pintilie, M., Salcedo, A., Fraser, M., Kamel-Reid, S., Zhang, J., Wang, Q., Ch'ng, C., Deheshi, S., Davicioni, E., van der Kwast, T., Boutros, P.C., Bristow, R.G., and Chua, M.L.K. 2019. Genomic classifier for guiding treatment of intermediate-risk prostate cancers to dose-escalated image-guided radiotherapy without hormone therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.030.
15. Bernardeau, S., Charles, T., Fromont-Hankard, G., and Irani, J. 2017. [The role of a single PCA3 test before a first negative prostate biopsy: 5-year follow-up]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* **27**(5): 325-330. doi: 10.1016/j.purol.2017.02.006.
16. Bhat, N.R., Vetter, J.M., Andriole, G.L., Shetty, A.S., Ippolito, J.E., and Kim, E.H. 2018. Magnetic Resonance Imaging-Defined Prostate-Specific Antigen Density Significantly Improves the Risk Prediction for Clinically Significant Prostate Cancer on Biopsy. *Urology*. doi: 10.1016/j.urology.2018.12.010.
17. Bhat, N.R., Vetter, J.M., Andriole, G.L., Shetty, A.S., Ippolito, J.E., and Kim, E.H. 2019. Magnetic Resonance Imaging-Defined Prostate-Specific Antigen Density Significantly Improves the Risk Prediction for Clinically Significant Prostate Cancer on Biopsy. *Urology* **126**: 152-157. doi: 10.1016/j.urology.2018.12.010.
18. Bjurlin, M.A., Meng, X., Le Nobin, J., Wysock, J.S., Lepor, H., Rosenkrantz, A.B., and Taneja, S.S. 2014. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* **192**(3): 648-658. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.117.
19. Boesen, L., Chabanova, E., Logager, V., Balslev, I., and Thomsen, H.S. 2015. Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at final pathology. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* **42**(2): 446-453. doi: 10.1002/jmri.24801.
20. Boesen, L., Norgaard, N., Logager, V., Balslev, I., Bisbjerg, R., Thestrup, K.C., Jakobsen, H., and Thomsen, H.S. 2019. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-

- 10 Prostate Cancer in Biopsy-naive Men. *European urology oncology* **2**(3): 311-319. doi: 10.1016/j.euo.2018.09.001.
21. Borkowetz, A., Hadaschik, B., Platzek, I., Toma, M., Torsev, G., Renner, T., Herout, R., Baunacke, M., Laniado, M., Baretton, G., Radtke, J.P., Kesch, C., Hohenfellner, M., Froehner, M., Schlemmer, H.P., Wirth, M., and Zastrow, S. 2018. Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naive patients. *BJU international* **121**(1): 53-60. doi: 10.1111/bju.14017.
22. Brand, T.C., Zhang, N., Crager, M.R., Maddala, T., Dee, A., Sesterhenn, I.A., Simko, J.P., Cooperberg, M.R., Srivastava, S., Rosner, I.L., Chan, J.M., Febbo, P.G., Carroll, P.R., Cullen, J., and Lawrence, H.J. 2016. Patient-specific Meta-analysis of 2 Clinical Validation Studies to Predict Pathologic Outcomes in Prostate Cancer Using the 17-Gene Genomic Prostate Score. *Urology* **89**: 69-75. doi: 10.1016/j.urology.2015.12.008.
23. Brassetti, A., Lombardo, R., Emiliozzi, P., Cardi, A., Antonio, V., Antonio, I., Aldo, S., Tommaso, R., Alberto, P., and Gianluca, D. 2018. Prostate-specific Antigen Density Is a Good Predictor of Upstaging and Upgrading, According to the New Grading System: The Keys We Are Seeking May Be Already in Our Pocket. *Urology* **111**: 129-135. doi: 10.1016/j.urology.2017.07.071.
24. Brizmohun Appayya, M., Sidhu, H.S., Dikaios, N., Johnston, E.W., Simmons, L.A., Freeman, A., Kirkham, A.P., Ahmed, H.U., and Punwani, S. 2018. Characterizing indeterminate (Likert-score 3/5) peripheral zone prostate lesions with PSA density, PI-RADS scoring and qualitative descriptors on multiparametric MRI. *The British journal of radiology* **91**(1083): 20170645. doi: 10.1259/bjr.20170645.
25. Bul, M., Zhu, X., Valdagni, R., Pickles, T., Kakehi, Y., Rannikko, A., Bjartell, A., van der Schoot, D.K., Cornel, E.B., Conti, G.N., Boeve, E.R., Staerman, F., Vis-Maters, J.J., Vergunst, H., Jaspars, J.J., Strolin, P., van Muilekom, E., Schroder, F.H., Bangma, C.H., and Roobol, M.J. 2013. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *European urology* **63**(4): 597-603. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.005.
26. Busch, J., Hamborg, K., Meyer, H.A., Buckendahl, J., Magheli, A., Lein, M., Jung, K., Miller, K., and Stephan, C. 2012. Value of prostate specific antigen density and percent free prostate specific antigen for prostate cancer prognosis. *The Journal of urology* **188**(6): 2165-2170. doi: 10.1016/j.juro.2012.07.106.
27. Busetto, G.M., De Berardinis, E., Sciarra, A., Panebianco, V., Giovannone, R., Rosato, S., D'Errigo, P., Di Silverio, F., Gentile, V., and Salciccia, S. 2013. Prostate cancer gene 3 and multiparametric magnetic resonance can reduce unnecessary biopsies: decision curve analysis to evaluate predictive models. *Urology* **82**(6): 1355-1360. doi: 10.1016/j.urology.2013.06.078.
28. Canfield, S., Kemeter, M.J., Febbo, P.G., and Hornberger, J. 2018. Balancing Confounding and Generalizability Using Observational, Real-world Data: 17-gene Genomic Prostate Score Assay Effect on Active Surveillance. *Reviews in urology* **20**(2): 69-76. doi: 10.3909/riu0799.
29. Canfield, S., Kemeter, M.J., Hornberger, J., and Febbo, P.G. 2017. Active Surveillance Use Among a Low-risk Prostate Cancer Population in a Large US Payer System: 17-Gene Genomic Prostate Score Versus Other Risk Stratification Methods. *Reviews in urology* **19**(4): 203-212. doi: 10.3909/riu0786.

30. Canter, D.J., Freedland, S., Rajamani, S., Latsis, M., Variano, M., Halat, S., Tward, J., Cohen, T., Stone, S., Schlomm, T., Bishoff, J., and Bardot, S. 2020. Analysis of the prognostic utility of the cell cycle progression (CCP) score generated from needle biopsy in men treated with definitive therapy. *Prostate cancer and prostatic diseases* **23**(1): 102-107. doi: 10.1038/s41391-019-0159-9.
31. Canter, D.J., Reid, J., Latsis, M., Variano, M., Halat, S., Rajamani, S., Gurtner, K.E., Sangale, Z., Brawer, M., Stone, S., and Bardot, S. 2018. Comparison of the Prognostic Utility of the Cell Cycle Progression Score for Predicting Clinical Outcomes in African American and Non-African American Men with Localized Prostate Cancer. *European urology*. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.028.
32. Cantiello, F., Russo, G.I., Cicione, A., Ferro, M., Cimino, S., Favilla, V., Perdona, S., De Cobelli, O., Magno, C., Morgia, G., and Damiano, R. 2016. PHI and PCA3 improve the prognostic performance of PRIAS and Epstein criteria in predicting insignificant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *World journal of urology* **34**(4): 485-493. doi: 10.1007/s00345-015-1643-z.
33. Castro, H.A.S., Iared, W., Santos, J.E.M., Solha, R.S., Shigueoka, D.C., and Ajzen, S.A. 2018. Impact of PSA density of transition zone as a potential parameter in reducing the number of unnecessary prostate biopsies in patients with psa levels between 2.6 and 10.0 ng/mL. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* **44**(4): 709-716. doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2017.0506.
34. Cedars, B.E., Washington, S.L., 3rd, Cowan, J.E., Leapman, M., Tenggara, I., Chan, J.M., Cooperberg, M.R., and Carroll, P.R. 2019. Stability of a 17-Gene Genomic Prostate Score in Serial Testing of Men on Active Surveillance for Early Stage Prostate Cancer. *The Journal of urology* **202**(4): 696-701. doi: 10.1097/ju.0000000000000271.
35. Chen, C.S., Wang, S.S., Li, J.R., Cheng, C.L., Yang, C.R., Chen, W.M., Ou, Y.C., Ho, H.C., Chiu, K.Y., and Yang, C.K. 2011. PSA density as a better predictor of prostate cancer than percent-free PSA in a repeat biopsy. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* **74**(12): 552-555. doi: 10.1016/j.jcma.2011.10.004.
36. Chiu, P.K., Lai, F.M., Teoh, J.Y., Lee, W.M., Yee, C.H., Chan, E.S., Hou, S.M., and Ng, C.F. 2016. Prostate Health Index and %p2PSA Predict Aggressive Prostate Cancer Pathology in Chinese Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Annals of surgical oncology* **23**(8): 2707-2714. doi: 10.1245/s10434-016-5183-6.
37. Chu, K., Corcoran, N., Norden, S., and Wong, L.M. 2018. New Histopathological & Genetic Features to Improve Active Surveillance Selection for Low-Risk Prostate Cancer. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* **18**(7): 951-957. doi: 10.2174/1871520617666171114105846.
38. Chunhua, L., Zhao, H., Zhao, H., Lu, Y., Wu, J., Gao, Z., Li, G., Zhang, Y., and Wang, K. 2018. Clinical Significance of Peripheral Blood PCA3 Gene Expression in Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Translational oncology* **11**(3): 628-632. doi: 10.1016/j.tranon.2018.02.019.
39. Coelho, F.F., Guimaraes, F.L., Cabral, W.L., Salles, P.G., Mateo, E.C., Nogueira e Nogueira, L.M., Fonseca, C.E., and Gomes, K.B. 2015. Expression of PCA3 and PSA genes as a biomarker for differential diagnosis of nodular hyperplasia and prostate cancer. *Genetics and molecular research : GMR* **14**(4): 13519-13531. doi: 10.4238/2015.October.28.13.



40. Cool, D.W., Zhang, X., Romagnoli, C., Izawa, J.I., Romano, W.M., and Fenster, A. 2015. Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. *AJR. American journal of roentgenology* **204**(1): 83-91. doi: 10.2214/AJR.14.12681.
41. Cooperberg, M.R., Carroll, P.R., Dall'Era, M.A., Davies, B.J., Davis, J.W., Eggener, S.E., Feng, F.Y., Lin, D.W., Morgan, T.M., Morgans, A.K., Spratt, D.E., Taneja, S.S., and Penson, D.F. 2019. The State of the Science on Prostate Cancer Biomarkers: The San Francisco Consensus Statement. *European urology* **76**(3): 268-272. doi: 10.1016/j.eururo.2019.05.013.
42. Cooperberg, M.R., Pasta, D.J., Elkin, E.P., Litwin, M.S., Latini, D.M., Du Chane, J., and Carroll, P.R. 2005. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of urology* **173**(6): 1938-1942. doi: 10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7.
43. Corcoran, N.M., Casey, R.G., Hong, M.K., Pedersen, J., Connolly, S., Peters, J., Harewood, L., Gleave, M.E., Costello, A.J., Hovens, C.M., and Goldenberg, S.L. 2012. The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume. *BJU international* **110**(1): 36-42. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10681.x.
44. Costa, D.N., Kay, F.U., Pedrosa, I., Kolski, L., Lotan, Y., Roehrborn, C.G., Hornberger, B., Xi, Y., Francis, F., and Rofsky, N.M. 2017. An initial negative round of targeted biopsies in men with highly suspicious multiparametric magnetic resonance findings does not exclude clinically significant prostate cancer-Preliminary experience. *Urol Oncol* **35**(4): 149.e115-149.e121. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.11.006.
45. Cucchiara, V., Cooperberg, M.R., Dall'Era, M., Lin, D.W., Montorsi, F., Schalken, J.A., and Evans, C.P. 2018. Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. *European urology* **73**(4): 572-582. doi: 10.1016/j.eururo.2017.10.036.
46. Cullen, J., Kuo, H.C., Shan, J., Lu, R., Aboushwareb, T., and Van Den Eeden, S.K. 2020. The 17-Gene Genomic Prostate Score Test as a Predictor of Outcomes in Men with Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer. *Urology* **143**: 103-111. doi: 10.1016/j.urology.2020.05.045.
47. Cullen, J., Rosner, I.L., Brand, T.C., Zhang, N., Tsiatis, A.C., Moncur, J., Ali, A., Chen, Y., Knezevic, D., Maddala, T., Lawrence, H.J., Febbo, P.G., Srivastava, S., Sesterhenn, I.A., and McLeod, D.G. 2015. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *European urology* **68**(1): 123-131. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.030.
48. Cuocolo, R., Stanzone, A., Rusconi, G., Petretta, M., Ponsiglione, A., Fusco, F., Longo, N., Persico, F., Coccozza, S., Brunetti, A., and Imbriaco, M. 2018. PSA-density does not improve bi-parametric prostate MR detection of prostate cancer in a biopsy naive patient population. *European journal of radiology* **104**: 64-70. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.05.004.
49. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Weinstein, M., Tomaszewski, J.E., Schultz, D., Rhude, M., Rocha, S., Wein, A., and Richie, J.P. 2001. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *The Journal of urology* **166**(6): 2185-2188.

50. Dalela, D., Loppenberg, B., Sood, A., Sammon, J., and Abdollah, F. 2016. Contemporary Role of the Decipher(R) Test in Prostate Cancer Management: Current Practice and Future Perspectives. *Reviews in urology* **18**(1): 1-9.
51. Dalela, D., Santiago-Jimenez, M., Yousefi, K., Karnes, R.J., Ross, A.E., Den, R.B., Freedland, S.J., Schaeffer, E.M., Dicker, A.P., Menon, M., Briganti, A., Davicioni, E., and Abdollah, F. 2017. Genomic Classifier Augments the Role of Pathological Features in Identifying Optimal Candidates for Adjuvant Radiation Therapy in Patients With Prostate Cancer: Development and Internal Validation of a Multivariable Prognostic Model. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **35**(18): 1982-1990. doi: 10.1200/jco.2016.69.9918.
52. Day, J.R., Jost, M., Reynolds, M.A., Groskopf, J., and Rittenhouse, H. 2011. PCA3: from basic molecular science to the clinical lab. *Cancer letters* **301**(1): 1-6. doi: 10.1016/j.canlet.2010.10.019.
53. de la Taille, A., Irani, J., Graefen, M., Chun, F., de Reijke, T., Kil, P., Gontero, P., Mottaz, A., and Haese, A. 2011. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *The Journal of urology* **185**(6): 2119-2125. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.075.
54. De Luca, S., Passera, R., Cattaneo, G., Manfredi, M., Mele, F., Fiori, C., Bollito, E., Cirillo, S., and Porpiglia, F. 2016. High prostate cancer gene 3 (PCA3) scores are associated with elevated Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) grade and biopsy Gleason score, at magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion software-based targeted prostate biopsy after a previous negative standard biopsy. *BJU international* **118**(5): 723-730. doi: 10.1111/bju.13504.
55. De Luca, S., Passera, R., Fiori, C., Bollito, E., Cappia, S., Mario Scarpa, R., Sottile, A., Franco Randone, D., and Porpiglia, F. 2015. Prostate health index and prostate cancer gene 3 score but not percent-free Prostate Specific Antigen have a predictive role in differentiating histological prostatitis from PCa and other nonneoplastic lesions (BPH and HG-PIN) at repeat biopsy. *Urologic oncology* **33**(10): 424.e417-423. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.032.
56. De Nunzio, C., Lombardo, R., Tema, G., Alkhatatbeh, H., Gandaglia, G., Briganti, A., and Tubaro, A. 2018. External validation of Chun, PCPT, ERSPC, Kawakami, and Karakiewicz nomograms in the prediction of prostate cancer: A single center cohort-study. *Urologic oncology* **36**(8): 364.e361-364.e367. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.05.010.
57. de Rooij, M., Hamoen, E.H., Futterer, J.J., Barentsz, J.O., and Rovers, M.M. 2014. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR. American journal of roentgenology* **202**(2): 343-351. doi: 10.2214/AJR.13.11046.
58. Den, R.B., Feng, F.Y., Showalter, T.N., Mishra, M.V., Trabulsi, E.J., Lallas, C.D., Gomella, L.G., Kelly, W.K., Birbe, R.C., McCue, P.A., Ghadessi, M., Yousefi, K., Davicioni, E., Knudsen, K.E., and Dicker, A.P. 2014. Genomic prostate cancer classifier predicts biochemical failure and metastases in patients after postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **89**(5): 1038-1046. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.052.
59. Den, R.B., Santiago-Jimenez, M., Alter, J., Schliekelman, M., Wagner, J.R., Renzulli Ii, J.F., Lee, D.I., Brito, C.G., Monahan, K., Gburek, B., Kella, N., Vallabhan, G., Abdollah, F., Trabulsi, E.J., Lallas, C.D., Gomella, L.G., Woodlief, T.L., Haddad, Z., Lam, L.L., Deheshi, S., Wang, Q., Choeurng, V., du Plessis, M., Jordan, J., Parks, B., Shin, H., Buerki, C., Yousefi, K., Davicioni, E., Patel, V.R., and Shah, N.L. 2016. Decipher correlation patterns

post prostatectomy: initial experience from 2 342 prospective patients. *Prostate cancer and prostatic diseases* **19**(4): 374-379. doi: 10.1038/pcan.2016.38.

60. Dianat, S.S., Rancier Ruiz, R.M., Bonekamp, D., Carter, H.B., and Macura, K.J. 2013. Prostate volumetric assessment by magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound: impact of variation in calculated prostate-specific antigen density on patient eligibility for active surveillance program. *Journal of computer assisted tomography* **37**(4): 589-595. doi: 10.1097/RCT.0b013e318296af5f.
61. Distler, F.A., Radtke, J.P., Bonekamp, D., Kesch, C., Schlemmer, H.P., Wieczorek, K., Kirchner, M., Pahernik, S., Hohenfellner, M., and Hadaschik, B.A. 2017. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *The Journal of urology* **198**(3): 575-582. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.130.
62. Dolejsova, O., Kucera, R., Fuchsova, R., Topolcan, O., Svobodova, H., Hes, O., Eret, V., Pecen, L., and Hora, M. 2018. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6-A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technology in cancer research & treatment* **17**: 1533033818787377. doi: 10.1177/1533033818787377.
63. Donovan, M.J., Noerholm, M., Bentink, S., Belzer, S., Skog, J., O'Neill, V., Cochran, J.S., and Brown, G.A. 2015. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate cancer and prostatic diseases* **18**(4): 370-375. doi: 10.1038/pcan.2015.40.
64. Druskin, S.C., Tosoian, J.J., Young, A., Collica, S., Srivastava, A., Ghabili, K., Macura, K.J., Carter, H.B., Partin, A.W., Sokoll, L.J., Ross, A.E., and Pavlovich, C.P. 2018. Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU international* **121**(4): 619-626. doi: 10.1111/bju.14098.
65. Eggen, S., Karsh, L.I., Richardson, T., Shindel, A.W., Lu, R., Rosenberg, S., Goldfischer, E., Korman, H., Bennett, J., Newmark, J., and Denes, B.S. 2019. A 17-gene Panel for Prediction of Adverse Prostate Cancer Pathologic Features: Prospective Clinical Validation and Utility. *Urology*. doi: 10.1016/j.urology.2018.11.050.
66. Eifler, J.B., Feng, Z., Lin, B.M., Partin, M.T., Humphreys, E.B., Han, M., Epstein, J.I., Walsh, P.C., Trock, B.J., and Partin, A.W. 2013. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU international* **111**(1): 22-29. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11324.x.
67. Eklund, M., Nordstrom, T., Aly, M., Adolfsson, J., Wiklund, P., Brandberg, Y., Thompson, J., Wiklund, F., Lindberg, J., Presti, J.C., StLezin, M., Clements, M., Egevad, L., and Gronberg, H. 2018. The Stockholm-3 (STHLM3) Model can Improve Prostate Cancer Diagnostics in Men Aged 50-69 yr Compared with Current Prostate Cancer Testing. *European urology focus* **4**(5): 707-710. doi: 10.1016/j.euf.2016.10.009.
68. Elkjaer, M.C., Andersen, M.H., Hoyer, S., Pedersen, B.G., and Borre, M. 2018. Prostate cancer: in-bore magnetic resonance guided biopsies at active surveillance inclusion improve selection of patients for active treatment. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* **59**(5): 619-626. doi: 10.1177/0284185117723372.
69. Elshafei, A., Chevli, K.K., Moussa, A.S., Kara, O., Chueh, S.C., Walter, P., Hatem, A., Gao, T., Jones, J.S., and Duff, M. 2015. PCA3-based nomogram for predicting prostate cancer

and high grade cancer on initial transrectal guided biopsy. *The Prostate* **75**(16): 1951-1957. doi: 10.1002/pros.23096.

70. Eure, G., Germany, R., Given, R., Lu, R., Shindel, A.W., Rothney, M., Glowacki, R., Henderson, J., Richardson, T., Goldfischer, E., Febbo, P.G., and Denes, B.S. 2017. Use of a 17-Gene Prognostic Assay in Contemporary Urologic Practice: Results of an Interim Analysis in an Observational Cohort. *Urology* **107**: 67-75. doi: 10.1016/j.urology.2017.02.052.
71. Falagario, U.G., Beksac, A.T., Martini, A., Cumarasamy, S., Gupta, A., Prasad, S., Thulasidass, H., Shah, Q.N., Jayaratna, I., Lewis, S., Rastinehad, A.R., Taouli, B., Cormio, L., Carrieri, G., and Tewari, A.K. 2019. Defining Prostate Cancer at Favorable Intermediate Risk: The Potential Utility of Magnetic Resonance Imaging and Genomic Tests. *The Journal of urology* **202**(1): 102-107. doi: 10.1097/ju.000000000000134.
72. Feibus, A.H., Sartor, O., Moparty, K., Chagin, K., Kattan, M.W., Ledet, E., Levy, J., Lee, B., Thomas, R., and Silberstein, J.L. 2016. Clinical Use of PCA3 and TMPRSS2:ERG Urinary Biomarkers in African-American Men Undergoing Prostate Biopsy. *The Journal of urology* **196**(4): 1053-1060. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.075.
73. Feng, F.Y., Huang, H.C., Spratt, D.E., Zhao, S.G., Sandler, H.M., Simko, J.P., Davicioni, E., Nguyen, P.L., Pollack, A., Efsthathiou, J.A., Dicker, A.P., Todorovic, T., Margrave, J., Liu, Y.S., Dabbas, B., Thompson, D.J.S., Das, R., Dignam, J.J., Sweeney, C., Attard, G., Bahary, J.P., Lukka, H.R., Hall, W.A., Pisansky, T.M., Shah, A.B., Pugh, S.L., Shipley, W.U., and Tran, P.T. 2021. Validation of a 22-Gene Genomic Classifier in Patients With Recurrent Prostate Cancer: An Ancillary Study of the NRG/RTOG 9601 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7671.
74. Fenstermaker, M., Mendhiratta, N., Bjurlin, M.A., Meng, X., Rosenkrantz, A.B., Huang, R., Deng, F.M., Zhou, M., Huang, W.C., Lepor, H., and Taneja, S.S. 2017. Risk Stratification by Urinary Prostate Cancer Gene 3 Testing Before Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Among Men With No History of Biopsy. *Urology* **99**: 174-179. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.022.
75. Foley, R.W., Lundon, D.J., Murphy, K., Murphy, T.B., Galvin, D.J., and Watson, R.W. 2015. Predicting prostate cancer: analysing the clinical efficacy of prostate cancer risk calculators in a referral population. *Irish journal of medical science* **184**(3): 701-706. doi: 10.1007/s11845-015-1291-8.
76. Foley, R.W., Maweni, R.M., Gorman, L., Murphy, K., Lundon, D.J., Durkan, G., Power, R., O'Brien, F., O'Malley, K.J., Galvin, D.J., Brendan Murphy, T., and William Watson, R. 2016. European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. *BJU international* **118**(5): 706-713. doi: 10.1111/bju.13437.
77. Fossati, N., Lazzeri, M., Haese, A., McNicholas, T., de la Taille, A., Buffi, N.M., Lughezzani, G., Gadda, G.M., Lista, G., Larcher, A., Abrate, A., Mistretta, F., Bini, V., Redorta, J.P., Graefen, M., and Guazzoni, G. 2015. Clinical performance of serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), and its derivatives %p2PSA and the Prostate Health Index, in men aged <60 years: results from a multicentric European study. *BJU international* **115**(6): 913-920. doi: 10.1111/bju.12718.
78. Fourcade, A., Payrard, C., Tissot, V., Perrouin-Verbe, M.A., Demany, N., Serey-Effeil, S., Callerot, P., Coquet, J.B., Doucet, L., Deruelle, C., Joulin, V., Nonent, M., Fournier, G.,

- and Valeri, A. 2018. The combination of targeted and systematic prostate biopsies is the best protocol for the detection of clinically significant prostate cancer. *Scand J Urol*: 1-6. doi: 10.1080/21681805.2018.1438509.
79. Fradet, V., Toren, P., Nguile-Makao, M., Lodde, M., Levesque, J., Leger, C., Caron, A., Bergeron, A., Ben-Zvi, T., Lacombe, L., Pouliot, F., Tiguert, R., Dujardin, T., and Fradet, Y. 2018. Prognostic value of urinary prostate cancer antigen 3 (PCA3) during active surveillance of patients with low-risk prostate cancer receiving 5alpha-reductase inhibitors. *BJU international* **121**(3): 399-404. doi: 10.1111/bju.14041.
80. Franiel, T., Stephan, C., Erbersdobler, A., Dietz, E., Maxeiner, A., Hell, N., Huppertz, A., Miller, K., Strecker, R., and Hamm, B. 2011. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology* **259**(1): 162-172. doi: 10.1148/radiol.10101251.
81. Franiel, T., Vargas, H.A., Mazaheri, Y., Bohmer, S., Hricak, H., Akin, O., and Beyersdorff, D. 2013. Role of endorectal prostate MRI in patients with initial suspicion of prostate cancer. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* **184**(10): 967-974. doi: 10.1055/s-0033-1350415.
82. Freedland, S.J., Choerung, V., Howard, L., De Hoedt, A., du Plessis, M., Yousefi, K., Lam, L.L., Buerki, C., Ra, S., Robbins, B., Trabulsi, E.J., Shah, N.L., Abdollah, F., Feng, F.Y., Davicioni, E., Dicker, A.P., Karnes, R.J., and Den, R.B. 2016. Utilization of a Genomic Classifier for Prediction of Metastasis Following Salvage Radiation Therapy after Radical Prostatectomy. *European urology* **70**(4): 588-596. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.008.
83. Friedersdorff, F., Gross, B., Maxeiner, A., Jung, K., Miller, K., Stephan, C., Busch, J., and Kilic, E. 2017. Does the Prostate Health Index Depend on Tumor Volume?-A Study on 196 Patients after Radical Prostatectomy. *International journal of molecular sciences* **18**(3). doi: 10.3390/ijms18030488.
84. Furuya, K., Kawahara, T., Narahara, M., Tokita, T., Fukui, S., Imano, M., Mitome, T., Ito, Y., Izumi, K., Osaka, K., Yokomizo, Y., Hayashi, N., Hasumi, H., Nawata, S., Kawano, T., Yao, M., and Uemura, H. 2017. Measurement of serum isoform [-2]proPSA derivatives shows superior accuracy to magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with a total prostate-specific antigen level of 2-10 ng/ml. *Scandinavian journal of urology* **51**(4): 251-257. doi: 10.1080/21681805.2017.1298155.
85. Ghafoori, M., Varedi, P., Hosseini, S.J., Asgari, M., and Shakiba, M. 2009. Value of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men. *Urology journal* **6**(3): 182-188.
86. Glass, A.G., Leo, M.C., Haddad, Z., Yousefi, K., du Plessis, M., Chen, C., Choerung, V., Abdollah, F., Robbins, B., Ra, S., Richert-Boe, K.E., Buerki, C., Pearson, K., Davicioni, E., and Weinmann, S. 2016. Validation of a Genomic Classifier for Predicting Post-Prostatectomy Recurrence in a Community Based Health Care Setting. *The Journal of urology* **195**(6): 1748-1753. doi: 10.1016/j.juro.2015.11.044.
87. Gnanapragasam, V.J., Burling, K., George, A., Stearn, S., Warren, A., Barrett, T., Koo, B., Gallagher, F.A., Doble, A., Kastner, C., and Parker, R.A. 2016. The Prostate Health Index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Scientific reports* **6**: 35364. doi: 10.1038/srep35364.

88. Gomez-Gomez, E., Carrasco-Valiente, J., Blanca-Pedregosa, A., Barco-Sanchez, B., Fernandez-Rueda, J.L., Molina-Abril, H., Valero-Rosa, J., Font-Ugalde, P., and Requena-Tapia, M.J. 2017. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator: External Validation, Variability, and Clinical Significance. *Urology* **102**: 85-91. doi: 10.1016/j.urology.2016.11.004.
89. Gomez Gomez, E., Salamanca Bustos, J.J., Carrasco Valiente, J., Fernandez Rueda, J.L., Blanca, A., Valero Rosa, J., Bravo Arrebola, I., Marquez López, J., Jimenez Vacas, J.M., Luque, R., and Requena Tapia, M.J. 2019. Observational study comparing the accuracy/variability between the ERSPC and the PCPT risk calculators for the prediction of significant prostate cancer in patients with PSA <10 ng/mL. *BMJ open* **9**(11): e031032. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031032.
90. Greene, D.J., Elshafei, A., Nyame, Y.A., Kara, O., Malkoc, E., Gao, T., and Jones, J.S. 2016. External validation of a PCA-3-based nomogram for predicting prostate cancer and high-grade cancer on initial prostate biopsy. *The Prostate* **76**(11): 1019-1023. doi: 10.1002/pros.23197.
91. Greenland, N.Y., Zhang, L., Cowan, J.E., Carroll, P.R., Stohr, B.A., and Simko, J.P. 2019. Correlation of a Commercial Genomic Risk Classifier with Histological Patterns in Prostate Cancer. *The Journal of urology* **202**(1): 90-95. doi: 10.1097/ju.000000000000175.
92. Gronberg, H., Adolfsson, J., Aly, M., Nordstrom, T., Wiklund, P., Brandberg, Y., Thompson, J., Wiklund, F., Lindberg, J., Clements, M., Egevad, L., and Eklund, M. 2015. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *The Lancet. Oncology* **16**(16): 1667-1676. doi: 10.1016/s1470-2045(15)00361-7.
93. Gronberg, H., Eklund, M., Picker, W., Aly, M., Jaderling, F., Adolfsson, J., Landquist, M., Haug, E.S., Strom, P., Carlsson, S., and Nordstrom, T. 2018. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *European urology* **74**(6): 722-728. doi: 10.1016/j.eururo.2018.06.022.
94. Groskopf, J., Aubin, S.M., Deras, I.L., Blase, A., Bodrug, S., Clark, C., Brentano, S., Mathis, J., Pham, J., Meyer, T., Cass, M., Hodge, P., Macairan, M.L., Marks, L.S., and Rittenhouse, H. 2006. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clinical chemistry* **52**(6): 1089-1095. doi: 10.1373/clinchem.2005.063289.
95. Ha, Y.S., Yu, J., Salmasi, A.H., Patel, N., Parihar, J., Singer, E.A., Kim, J.H., Kwon, T.G., Kim, W.J., and Kim, I.Y. 2014. Prostate-specific antigen density toward a better cutoff to identify better candidates for active surveillance. *Urology* **84**(2): 365-371. doi: 10.1016/j.urology.2014.02.038.
96. Haas, G.P., DeLongchamps, N.B., Jones, R.F., Chandan, V., Serio, A.M., Vickers, A.J., Jumbelic, M., Threatte, G., Korets, R., Lilja, H., and de la Roza, G. 2007. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* **99**(19): 1484-1489. doi: 10.1093/jnci/djm153.
97. Haese, A., Trooskens, G., Steyaert, S., Hessels, D., Brawer, M., Vlaeminck-Guillem, V., Ruffion, A., Tilki, D., Schalken, J., Groskopf, J., and Van Criekinge, W. 2019. Multicenter optimization and validation of a 2-gene mRNA urine test for detection of clinically significant prostate cancer prior to initial prostate biopsy. *The Journal of urology*: 101097JU0000000000000293. doi: 10.1097/JU.0000000000000293.

98. Haider, M.A., Yao, X., Loblaw, A., and Finelli, A. 2016. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **28**(9): 550-567. doi: 10.1016/j.clon.2016.05.003.
99. Hansen, J., Auprich, M., Ahyai, S.A., de la Taille, A., van Poppel, H., Marberger, M., Stenzl, A., Mulders, P.F., Huland, H., Fisch, M., Abbou, C.C., Schalken, J.A., Fradet, Y., Marks, L.S., Ellis, W., Partin, A.W., Pummer, K., Graefen, M., Haese, A., Walz, J., Briganti, A., Shariat, S.F., and Chun, F.K. 2013. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *European urology* **63**(2): 201-209. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.030.
100. Hansen, N.L., Barrett, T., Kesch, C., Pepdjonovic, L., Bonekamp, D., O'Sullivan, R., Distler, F., Warren, A., Samel, C., Hadaschik, B., Grummet, J., and Kastner, C. 2018. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naive men with suspicion of prostate cancer. *BJU international* **122**(1): 40-49. doi: 10.1111/bju.14049.
101. Hansen, N.L., Barrett, T., Koo, B., Doble, A., Gnanapragasam, V., Warren, A., Kastner, C., and Bratt, O. 2017. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. *BJU international* **119**(5): 724-730. doi: 10.1111/bju.13619.
102. Hegde, J.V., Veruttipong, D., Said, J.W., Reiter, R.E., Steinberg, M.L., King, C.R., and Kishan, A.U. 2017. Prostate Cancer Antigen 3 Score Does Not Predict for Adverse Pathologic Features at Radical Prostatectomy or for Progression-free Survival in Clinically Localized, Intermediate- and High-risk Prostate Cancer. *Urology* **107**: 171-177. doi: 10.1016/j.urology.2017.05.028.
103. Hendriks, R.J., van der Leest, M.M.G., Dijkstra, S., Barentsz, J.O., Van Criekinge, W., Hulsbergen-van de Kaa, C.A., Schalken, J.A., Mulders, P.F.A., and van Oort, I.M. 2017. A urinary biomarker-based risk score correlates with multiparametric MRI for prostate cancer detection. *Prostate* **77**(14): 1401-1407. doi: 10.1002/pros.23401.
104. Herlemann, A., Huang, H.C., Alam, R., Tosoian, J.J., Kim, H.L., Klein, E.A., Simko, J.P., Chan, J.M., Lane, B.R., Davis, J.W., Davicioni, E., Feng, F.Y., McCue, P., Kim, H., Den, R.B., Bismar, T.A., Carroll, P.R., and Cooperberg, M.R. 2019. Decipher identifies men with otherwise clinically favorable-intermediate risk disease who may not be good candidates for active surveillance. *Prostate cancer and prostatic diseases*. doi: 10.1038/s41391-019-0167-9.
105. Hessels, D., de Jong, H., Jannink, S.A., Carter, M., Krispin, M., Van Criekinge, W., Van Neste, L., and Schalken, J.A. 2017. Analytical validation of an mRNA-based urine test to predict the presence of high-grade prostate cancer. *Translational Medicine Communications* **2**(1). doi: 10.1186/s41231-017-0014-8.
106. Hessels, D., Klein Gunnewiek, J.M., van Oort, I., Karthaus, H.F., van Leenders, G.J., van Balken, B., Kiemeny, L.A., Witjes, J.A., and Schalken, J.A. 2003. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *European urology* **44**(1): 8-15; discussion 15-16. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00201-x.
107. Hessels, D., and Schalken, J.A. 2009. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nature reviews. Urology* **6**(5): 255-261. doi: 10.1038/nrurol.2009.40.



108. Hofner, T., Pfitzenmaier, J., Alrabadi, A., Pahernik, S., Hadaschik, B., Wagener, N., Djakovic, N., Haferkamp, A., and Hohenfellner, M. 2012. PSA density lower cutoff value as a tool to exclude pathologic upstaging in initially diagnosed unilateral prostate cancer: impact on hemiablativ focal therapy. *World journal of urology* **30**(1): 91-95. doi: 10.1007/s00345-010-0631-6.
109. Howard, L.E., Zhang, J., Fishbane, N., Hoedt, A.M., Klaassen, Z., Spratt, D.E., Vidal, A.C., Lin, D., Hitchins, M.P., You, S., Freeman, M.R., Yamoah, K., Davicioni, E., and Freedland, S.J. 2020. Validation of a genomic classifier for prediction of metastasis and prostate cancer-specific mortality in African-American men following radical prostatectomy in an equal access healthcare setting. *Prostate cancer and prostatic diseases* **23**(3): 419-428. doi: 10.1038/s41391-019-0197-3.
110. Huang, J., Reilly, K.H., Zhang, H.Z., and Wang, H.B. 2015. Clinical evaluation of prostate cancer gene 3 score in diagnosis among Chinese men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *BMC urology* **15**: 118. doi: 10.1186/s12894-015-0110-x.
111. Institut national du cancer, I. 2016. Evolution de l'incidence et de la mortalité nationales par localisation cancéreuse entre 1980 et 2012. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale/Estimations-2012-incidence-mortalite-tendances-1980-2012/Evolution-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-nationales-par-localisation-cancereuse-entre-1980-et-2012>.
112. Institut national du cancer, I. 2017. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique>.
113. Jambor, I., Falagario, U., Ratnani, P., Perez, I.M., Demir, K., Merisaari, H., Sobotka, S., Haines, G.K., Martini, A., Beksac, A.T., Lewis, S., Pahikkala, T., Wiklund, P., Nair, S., and Tewari, A. 2019. Prediction of biochemical recurrence in prostate cancer patients who underwent prostatectomy using routine clinical prostate multiparametric MRI and decipher genomic score. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. doi: 10.1002/jmri.26928.
114. Jin, B.S., Kang, S.H., Kim, D.Y., Oh, H.G., Kim, C.I., Moon, G.H., Kwon, T.G., and Park, J.S. 2015. Pathological upgrading in prostate cancer patients eligible for active surveillance: Does prostate-specific antigen density matter? *Korean journal of urology* **56**(9): 624-629. doi: 10.4111/kju.2015.56.9.624.
115. Jue, J.S., Barboza, M.P., Prakash, N.S., Venkatramani, V., Sinha, V.R., Pavan, N., Nahar, B., Kanabur, P., Ahdoot, M., Dong, Y., Satyanarayana, R., Parekh, D.J., and Punnen, S. 2017. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) Density: Defining the Optimal PSA Range and Patients for Using PSA Density to Predict Prostate Cancer Using Extended Template Biopsy. *Urology* **105**: 123-128. doi: 10.1016/j.urology.2017.04.015.
116. Karnes, R.J., Bergstralh, E.J., Davicioni, E., Ghadessi, M., Buerki, C., Mitra, A.P., Crisan, A., Erho, N., Vergara, I.A., Lam, L.L., Carlson, R., Thompson, D.J., Haddad, Z., Zimmermann, B., Sierocinski, T., Triche, T.J., Kollmeyer, T., Ballman, K.V., Black, P.C., Klee, G.G., and Jenkins, R.B. 2013. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *The Journal of urology* **190**(6): 2047-2053. doi: 10.1016/j.juro.2013.06.017.
117. Karnes, R.J., Choeurung, V., Ross, A.E., Schaeffer, E.M., Klein, E.A., Freedland, S.J., Erho, N., Yousefi, K., Takhar, M., Davicioni, E., Cooperberg, M.R., and Trock, B.J.

2018. Validation of a Genomic Risk Classifier to Predict Prostate Cancer-specific Mortality in Men with Adverse Pathologic Features. *European urology* **73**(2): 168-175. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.036.
118. Kasivisvanathan, V., Dufour, R., Moore, C.M., Ahmed, H.U., Abd-Alazeez, M., Charman, S.C., Freeman, A., Allen, C., Kirkham, A., van der Meulen, J., and Emberton, M. 2013. Transperineal magnetic resonance image targeted prostate biopsy versus transperineal template prostate biopsy in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol* **189**(3): 860-866. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.009.
119. Kasivisvanathan, V., Rannikko, A.S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L.A., Vaarala, M.H., Briganti, A., Budaus, L., Hellawell, G., Hindley, R.G., Roobol, M.J., Eggener, S., Ghei, M., Villers, A., Bladou, F., Villeirs, G.M., Viridi, J., Boxler, S., Robert, G., Singh, P.B., Venderink, W., Hadaschik, B.A., Ruffion, A., Hu, J.C., Margolis, D., Crouzet, S., Klotz, L., Taneja, S.S., Pinto, P., Gill, I., Allen, C., Giganti, F., Freeman, A., Morris, S., Punwani, S., Williams, N.R., Brew-Graves, C., Deeks, J., Takwoingi, Y., Emberton, M., and Moore, C.M. 2018a. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *The New England journal of medicine* **378**(19): 1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993.
120. Kasivisvanathan, V., Rannikko, A.S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L.A., Vaarala, M.H., Briganti, A., Budaus, L., Hellawell, G., Hindley, R.G., Roobol, M.J., Eggener, S., Ghei, M., Villers, A., Bladou, F., Villeirs, G.M., Viridi, J., Boxler, S., Robert, G., Singh, P.B., Venderink, W., Hadaschik, B.A., Ruffion, A., Hu, J.C., Margolis, D., Crouzet, S., Klotz, L., Taneja, S.S., Pinto, P., Gill, I., Allen, C., Giganti, F., Freeman, A., Morris, S., Punwani, S., Williams, N.R., Brew-Graves, C., Deeks, J., Takwoingi, Y., Emberton, M., Moore, C.M., and Collaborators, P.S.G. 2018b. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1801993.
121. Kassab-Chahmi D. & Méjean A., Rébillard, X., Coloby, P., Irani, J., Bensalah, B., Rouprêt, M., Rozet, F., Durand, X., Lamy, P.-J., Mongiat-Artus, P., Descotes, J.-L., and l'AFU, e.l.m.d.C.d.P.P.d. 2016. Référentiel national de bonnes pratiques cliniques du Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU) 2016-2018 : Méthodologie. *Progrès en Urologie* **27**(Suppl. 1): S3-S24.
122. Kaufmann, S., Bedke, J., Gatidis, S., Hennenlotter, J., Kramer, U., Notohamiprodjo, M., Nikolaou, K., Stenzl, A., and Kruck, S. 2016. Prostate cancer gene 3 (PCA3) is of additional predictive value in patients with PI-RADS grade III (intermediate) lesions in the MR-guided re-biopsy setting for prostate cancer. *World journal of urology* **34**(4): 509-515. doi: 10.1007/s00345-015-1655-8.
123. Kim, E.H., Vemana, G., Johnson, M.H., Vetter, J.M., Rensing, A.J., Strother, M.C., Fowler, K.J., and Andriole, G.L. 2015. Magnetic resonance imaging-targeted vs. conventional transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: single-institution, matched cohort comparison. *Urol Oncol* **33**(3): 109.e101-106. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.09.004.
124. Kim, H.L., Li, P., Huang, H.C., Deheshi, S., Marti, T., Knudsen, B., Abou-Ouf, H., Alam, R., Lotan, T.L., Lam, L.L.C., du Plessis, M., Davicioni, E., Fleshner, N., Lane, B.R., Ross, A.E., Davis, J.W., Mohler, J.L., Trock, B.J., Klein, E.A., Tosoian, J.J., Hyndman, M.E., and Bismar, T.A. 2019. Validation of the Decipher Test for predicting adverse pathology in candidates for prostate cancer active surveillance. *Prostate cancer and prostatic diseases* **22**(3): 399-405. doi: 10.1038/s41391-018-0101-6.
125. Kim, L., Boxall, N., George, A., Burling, K., Acher, P., Aning, J., McCracken, S., Page, T., and Gnanapragasam, V.J. 2020. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: the

- PRIM (Phi to Reflne Mri) study. *BMC medicine* **18**(1): 95. doi: 10.1186/s12916-020-01548-3.
126. Kim, T.H., Jeon, H.G., Jeong, B.C., Seo, S.I., Jeon, S.S., Choi, H.Y., and Lee, H.M. 2017. Development of a new nomogram to predict insignificant prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Scandinavian journal of urology* **51**(1): 27-32. doi: 10.1080/21681805.2016.1266384.
127. Kirby, R.S., Fitzpatrick, J.M., and Irani, J. 2009. Prostate cancer diagnosis in the new millennium: strengths and weaknesses of prostate-specific antigen and the discovery and clinical evaluation of prostate cancer gene 3 (PCA3). *BJU international* **103**(4): 441-445. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08280.x.
128. Klein, E.A., Cooperberg, M.R., Magi-Galluzzi, C., Simko, J.P., Falzarano, S.M., Maddala, T., Chan, J.M., Li, J., Cowan, J.E., Tsiatis, A.C., Cherbavaz, D.B., Pelham, R.J., Tenggara-Hunter, I., Baehner, F.L., Knezevic, D., Febbo, P.G., Shak, S., Kattan, M.W., Lee, M., and Carroll, P.R. 2014. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *European urology* **66**(3): 550-560. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.004.
129. Klein, E.A., Haddad, Z., Yousefi, K., Lam, L.L., Wang, Q., Choeurng, V., Palmer-Aronsten, B., Buerki, C., Davicioni, E., Li, J., Kattan, M.W., Stephenson, A.J., and Magi-Galluzzi, C. 2016. Decipher Genomic Classifier Measured on Prostate Biopsy Predicts Metastasis Risk. *Urology* **90**: 148-152. doi: 10.1016/j.urology.2016.01.012.
130. Klein, E.A., Santiago-Jimenez, M., Yousefi, K., Robbins, B.A., Schaeffer, E.M., Trock, B.J., Tosoian, J., Haddad, Z., Ra, S., Karnes, R.J., Jenkins, R.B., Chevillie, J.C., Den, R.B., Dicker, A.P., Davicioni, E., Freedland, S.J., and Ross, A.E. 2017. Molecular Analysis of Low Grade Prostate Cancer Using a Genomic Classifier of Metastatic Potential. *The Journal of urology* **197**(1): 122-128. doi: 10.1016/j.juro.2016.08.091.
131. Knudsen, B.S., Kim, H.L., Erho, N., Shin, H., Alshalalfa, M., Lam, L.L.C., Tenggara, I., Chadwich, K., Van Der Kwast, T., Fleshner, N., Davicioni, E., Carroll, P.R., Cooperberg, M.R., Chan, J.M., and Simko, J.P. 2016. Application of a Clinical Whole-Transcriptome Assay for Staging and Prognosis of Prostate Cancer Diagnosed in Needle Core Biopsy Specimens. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* **18**(3): 395-406. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.12.006.
132. Koch, M.O., Cho, J.S., Kaimakliotis, H.Z., Cheng, L., Sangale, Z., Brawer, M., Welbourn, W., Reid, J., and Stone, S. 2016. Use of the cell cycle progression (CCP) score for predicting systemic disease and response to radiation of biochemical recurrence. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers* **17**(1): 83-88. doi: 10.3233/cbm-160620.
133. Komai, Y., Numao, N., Yoshida, S., Matsuoka, Y., Nakanishi, Y., Ishii, C., Koga, F., Saito, K., Masuda, H., Fujii, Y., Kawakami, S., and Kihara, K. 2013. High diagnostic ability of multiparametric magnetic resonance imaging to detect anterior prostate cancer missed by transrectal 12-core biopsy. *J Urol* **190**(3): 867-873. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.078.
134. Kornberg, Z., Cooperberg, M.R., Cowan, J.E., Chan, J.M., Shinohara, K., Simko, J.P., Tenggara, I., and Carroll, P.R. 2019a. A 17-Gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Adverse Pathology in Men on Active Surveillance. *The Journal of urology* **202**(4): 702-709. doi: 10.1097/ju.0000000000000290.

135. Kornberg, Z., Cowan, J.E., Westphalen, A.C., Cooperberg, M.R., Chan, J.M., Zhao, S., Shinohara, K., and Carroll, P.R. 2019b. Genomic Prostate Score, PI-RADSv2, and Progression in Men with Prostate Cancer on Active Surveillance. *The Journal of urology*. doi: 10.1016/j.juro.2018.08.047.
136. Kotb, A.F., Spaner, S., Crump, T., and Hyndman, M.E. 2018. The role of mpMRI and PSA density in patients with an initial negative prostatic biopsy. *World journal of urology* **36**(12): 2021-2025. doi: 10.1007/s00345-018-2341-4.
137. Kuru, T.H., Roethke, M.C., Seidenader, J., Simpfendorfer, T., Boxler, S., Alammari, K., Rieker, P., Popeneciu, V.I., Roth, W., Pahernik, S., Schlemmer, H.P., Hohenfellner, M., and Hadaschik, B.A. 2013. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* **190**(4): 1380-1386. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.043.
138. Lamy, P.J., Allory, Y., Gauchez, A.S., Asselain, B., Beuzeboc, P., de Cremoux, P., Fontugne, J., Georges, A., Hennequin, C., Lehmann-Che, J., Massard, C., Millet, I., Murez, T., Schlageter, M.H., Rouviere, O., Kassab-Chahmi, D., Rozet, F., Descotes, J.L., and Rebillard, X. 2017. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *European urology focus*. doi: 10.1016/j.euf.2017.02.017.
139. Lamy, P.J., Gauchez, A.S., Salomon, L., Haugh, M., Ceraline, J., Fulla, Y., Georges, A., Larre, S., Loric, S., Luporsi, E., Martin, P.M., Mazerolles, C., Molinie, V., Mongiat-Artus, P., Piffret, J., Thuillier, F., Perrin, P., Rebillard, X., and Groupe de biologie de la, p. 2016. [The level of evidence for the use of biomarkers in the early detection of prostate cancer]. *Annales de biologie clinique* **74**(2): 227-232. doi: 10.1684/abc.2016.1128.
140. Lazzeri, M., Lughezzani, G., Haese, A., McNicholas, T., de la Taille, A., Buffi, N.M., Cardone, P., Hurle, R., Casale, P., Bini, V., Redorta, J.P., Graefen, M., and Guazzoni, G. 2016. Clinical performance of prostate health index in men with tPSA>10ng/ml: Results from a multicentric European study. *Urologic oncology* **34**(9): 415.e413-419. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.04.003.
141. Leapman, M.S., Westphalen, A.C., Ameli, N., Lawrence, H.J., Febbo, P.G., Cooperberg, M.R., and Carroll, P.R. 2017. Association between a 17-gene genomic prostate score and multi-parametric prostate MRI in men with low and intermediate risk prostate cancer (PCa). *PloS one* **12**(10): e0185535. doi: 10.1371/journal.pone.0185535.
142. Leon, P., Cancel-Tassin, G., Drouin, S., Audouin, M., Varinot, J., Comperat, E., Cathelineau, X., Rozet, F., Vaessens, C., Stone, S., Reid, J., Sangale, Z., Korman, P., Roupret, M., Fromond-Hankard, G., and Cussenot, O. 2018. Comparison of cell cycle progression score with two immunohistochemical markers (PTEN and Ki-67) for predicting outcome in prostate cancer after radical prostatectomy. *World journal of urology* **36**(9): 1495-1500. doi: 10.1007/s00345-018-2290-y.
143. Leyten, G.H., Hessels, D., Smit, F.P., Jannink, S.A., de Jong, H., Melchers, W.J., Cornel, E.B., de Reijke, T.M., Vergunst, H., Kil, P., Knipscheer, B.C., Hulsbergen-van de Kaa, C.A., Mulders, P.F., van Oort, I.M., and Schalken, J.A. 2015. Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **21**(13): 3061-3070. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-3334.

144. Leyten, G.H., Wierenga, E.A., Sedelaar, J.P., van Oort, I.M., Futterer, J.J., Barentsz, J.O., Schalken, J.A., and Mulders, P.F. 2013. Value of PCA3 to predict biopsy outcome and its potential role in selecting patients for multiparametric MRI. *International journal of molecular sciences* **14**(6): 11347-11355. doi: 10.3390/ijms140611347.
145. Li, M., Zhou, D., Zhang, W., Gao, S., and Zhou, X. 2018. Urine PCA3 mRNA level in diagnostic of prostate cancer. *Journal of cancer research and therapeutics* **14**(4): 864-866. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_734\_17.
146. Lin, D.W., Newcomb, L.F., Brown, M.D., Sjoberg, D.D., Dong, Y., Brooks, J.D., Carroll, P.R., Cooperberg, M., Dash, A., Ellis, W.J., Fabrizio, M., Gleave, M.E., Morgan, T.M., Nelson, P.S., Thompson, I.M., Wagner, A.A., and Zheng, Y. 2017. Evaluating the Four Kallikrein Panel of the 4Kscore for Prediction of High-grade Prostate Cancer in Men in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *European urology* **72**(3): 448-454. doi: 10.1016/j.eururo.2016.11.017.
147. Lin, D.W., Zheng, Y., McKenney, J.K., Brown, M.D., Lu, R., Crager, M., Boyer, H., Tretiakova, M., Brooks, J.D., Dash, A., Fabrizio, M.D., Gleave, M.E., Kolb, S., Liss, M., Morgan, T.M., Thompson, I.M., Wagner, A.A., Tsiatis, A., Pingitore, A., Nelson, P.S., and Newcomb, L.F. 2020. 17-Gene Genomic Prostate Score Test Results in the Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS) Cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **38**(14): 1549-1557. doi: 10.1200/jco.19.02267.
148. Lin, Y.R., Wei, X.H., Uhlman, M., Lin, X.T., Wu, S.F., Diao, P.F., Xie, H.Q., Xie, K.J., and Tang, P. 2015. PSA density improves the rate of prostate cancer detection in Chinese men with a PSA between 2.5-10.0 ng ml (-1) and 10.1-20.0 ng ml (-1) : a multicenter study. *Asian journal of andrology* **17**(3): 503-507. doi: 10.4103/1008-682x.142129.
149. Loeb, S., Shin, S.S., Broyles, D.L., Wei, J.T., Sanda, M., Klee, G., Partin, A.W., Sokoll, L., Chan, D.W., Bangma, C.H., van Schaik, R.H.N., Slawin, K.M., Marks, L.S., and Catalona, W.J. 2017. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. *BJU international* **120**(1): 61-68. doi: 10.1111/bju.13676.
150. Loiselle, A., Senechal, C., Nevoux, P., Benazzouz, H., Bhakkan-Mambir, B., Casenave, J., Gourtaud, G., Fofana, M., and Blanchet, P. 2014. [The significance of PSA density as predictive factor in Afro-Caribbean patients eligible for active surveillance by the French protocol criteria]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* **24**(6): 327-333. doi: 10.1016/j.purol.2013.10.015.
151. Lopes Vendrami, C., McCarthy, R.J., Chatterjee, A., Casalino, D., Schaeffer, E.M., Catalona, W.J., and Miller, F.H. 2019. The Utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in Predicting Positive Prostate Biopsy Outcome is Dependent on the Prostate Biopsy Methods. *Urology* **129**: 153-159. doi: 10.1016/j.urology.2019.03.018.
152. Lopez, I.H., Parada, D., Gallardo, P., Gascon, M., Besora, A., Pena, K., Riu, F., Arquez Pianetta, M., Abuchaibe, O., Torres Royo, L., and Arenas, M. 2017. Prognostic correlation of cell cycle progression score and Ki-67 as a predictor of aggressiveness, biochemical failure, and mortality in men with high-risk prostate cancer treated with external beam radiation therapy. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology* **22**(3): 251-257. doi: 10.1016/j.rpor.2017.02.003.

153. Landon, D.J., Kelly, B.D., Foley, R., Loeb, S., Fitzpatrick, J.M., Watson, R.W., Rogers, E., Durkan, G.C., and Walsh, K. 2015. Prostate cancer risk assessment tools in an unscreened population. *World journal of urology* **33**(6): 827-832. doi: 10.1007/s00345-014-1365-7.
154. Lynch, J.A., Rothney, M.P., Salup, R.R., Ercole, C.E., Mathur, S.C., Duchene, D.A., Basler, J.W., Hernandez, J., Liss, M.A., Porter, M.P., Wright, J.L., Risk, M.C., Garzotto, M., Efimova, O., Barrett, L., Berse, B., Kemeter, M.J., Febbo, P.G., and Dash, A. 2018. Improving risk stratification among veterans diagnosed with prostate cancer: impact of the 17-gene prostate score assay. *The American journal of managed care* **24**(1 Suppl): S4-s10.
155. MacAskill, F., Lee, S.M., Eldred-Evans, D., Wulaningsih, W., Popert, R., Wolfe, K., Van Hemelrijck, M., Rottenberg, G., Liyanage, S.H., and Acher, P. 2017. Diagnostic value of MRI-based PSA density in predicting transperineal sector-guided prostate biopsy outcomes. *International urology and nephrology* **49**(8): 1335-1342. doi: 10.1007/s11255-017-1609-8.
156. Magheli, A., Hinz, S., Hege, C., Stephan, C., Jung, K., Miller, K., and Lein, M. 2010. Prostate specific antigen density to predict prostate cancer upgrading in a contemporary radical prostatectomy series: a single center experience. *The Journal of urology* **183**(1): 126-131. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.139.
157. Mannaerts, C.K., Gayet, M., Verbeek, J.F., Engelbrecht, M.R.W., Savci-Heijink, C.D., Jager, G.J., Gielens, M.P.M., van der Linden, H., Beerlage, H.P., de Reijke, T.M., Wijkstra, H., and Roobol, M.J. 2018. Prostate Cancer Risk Assessment in Biopsy-naive Patients: The Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound (TRUS) Fusion Biopsy and Systematic TRUS Biopsy. *European urology oncology* **1**(2): 109-117. doi: 10.1016/j.euo.2018.02.010.
158. Mao, Z., Ji, A., Yang, K., He, W., Hu, Y., Zhang, Q., Zhang, D., and Xie, L. 2018. Diagnostic performance of PCA3 and hK2 in combination with serum PSA for prostate cancer. *Medicine* **97**(42): e12806. doi: 10.1097/md.00000000000012806.
159. Martin, D.T., Ghabili, K., Levi, A., Humphrey, P.A., and Sprenkle, P.C. 2019. Prostate Cancer Genomic Classifier Relates More Strongly to Gleason Grade Group Than Prostate Imaging Reporting and Data System Score in Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion Targeted Biopsies. *Urology* **125**: 64-72. doi: 10.1016/j.urology.2018.12.001.
160. Maruf, M., Fascelli, M., George, A.K., Siddiqui, M.M., Kongnyuy, M., DiBianco, J.M., Muthigi, A., Valayil, S., Sidana, A., Frye, T.P., Kilchevsky, A., Choyke, P.L., Turkbey, B., Wood, B.J., and Pinto, P.A. 2017. The prostate cancer prevention trial risk calculator 2.0 performs equally for standard biopsy and MRI/US fusion-guided biopsy. *Prostate cancer and prostatic diseases* **20**(2): 179-185. doi: 10.1038/pcan.2016.46.
161. Merdan, S., Tomlins, S.A., Barnett, C.L., Morgan, T.M., Montie, J.E., Wei, J.T., and Denton, B.T. 2015. Assessment of long-term outcomes associated with urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion at repeat biopsy. *Cancer* **121**(22): 4071-4079. doi: 10.1002/cncr.29611.
162. Mohler, J., Bahnson, R.R., Boston, B., Busby, J.E., D'Amico, A., Eastham, J.A., Enke, C.A., George, D., Horwitz, E.M., Huben, R.P., Kantoff, P., Kawachi, M., Kuettel, M., Lange, P.H., Macvicar, G., Plimack, E.R., Pow-Sang, J.M., Roach, M., 3rd, Rohren, E., Roth, B.J., Shrieve, D.C., Smith, M.R., Srinivas, S., Twardowski, P., and Walsh, P.C. 2010.

NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN **8**(2): 162-200.

163. Moller, A., Olsson, H., Gronberg, H., Eklund, M., Aly, M., and Nordstrom, T. 2018. The Stockholm3 blood-test predicts clinically-significant cancer on biopsy: independent validation in a multi-center community cohort. *Prostate cancer and prostatic diseases*. doi: 10.1038/s41391-018-0082-5.
164. Moore, C.M., Robertson, N.L., Arsanious, N., Middleton, T., Villers, A., Klotz, L., Taneja, S.S., and Emberton, M. 2013. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* **63**(1): 125-140. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.004.
165. Morote, J., Celma, A., Planas, J., Placer, J., Ferrer, R., de Torres, I., Pacciuci, R., and Olivan, M. 2016. Diagnostic accuracy of prostate health index to identify aggressive prostate cancer. An Institutional validation study. *Actas urologicas espanolas* **40**(6): 378-385. doi: 10.1016/j.acuro.2016.01.004.
166. Morris, D.S., Woods, J.S., Edwards, B., Lenz, L., Logan, J., Flake, D.D., Mabey, B., Bishoff, J.T., Cohen, T., and Stone, S. 2020. Prognostic capabilities and clinical utility of cell cycle progression testing, prostate imaging reporting and data system, version 2, and clinicopathologic data in management of localized prostate cancer. *Urologic oncology*. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.11.016.
167. Mortezaei, A., Palsdottir, T., Eklund, M., Chellappa, V., Murugan, S.K., Saba, K., Ankerst, D.P., Haug, E.S., and Nordström, T. 2020. Head-to-head Comparison of Conventional, and Image- and Biomarker-based Prostate Cancer Risk Calculators. *European urology focus*. doi: 10.1016/j.euf.2020.05.002.
168. Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M.G., De Santis, M., Fossati, N., Gross, T., Henry, A.M., Joniau, S., Lam, T.B., Mason, M.D., Matveev, V.B., Moldovan, P.C., van den Bergh, R.C.N., Van den Broeck, T., van der Poel, H.G., van der Kwast, T.H., Rouviere, O., Schoots, I.G., Wiegel, T., and Cornford, P. 2017. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology* **71**(4): 618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
169. Mozer, P., Roupret, M., Le Cossec, C., Granger, B., Comperat, E., de Gorski, A., Cussenot, O., and Renard-Penna, R. 2015. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int* **115**(1): 50-57. doi: 10.1111/bju.12690.
170. Muralidhar, V., Zhang, J., Wang, Q., Mahal, B.A., Butler, S.S., Spratt, D.E., Davicioni, E., Sartor, O., Feng, F.Y., Mouw, K.W., and Nguyen, P.L. 2019. Genomic Validation of 3-Tiered Clinical Subclassification of High-Risk Prostate Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **105**(3): 621-627. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.2510.
171. Murray, N.P., Reyes, E., Orellana, N., Fuentealba, C., and Duenas, R. 2014. A comparative performance analysis of total PSA, percentage free PSA, PSA velocity, and PSA density versus the detection of primary circulating prostate cells in predicting initial prostate biopsy findings in Chilean men. *BioMed research international* **2014**: 676572. doi: 10.1155/2014/676572.



172. Nakanishi, H., Groskopf, J., Fritsche, H.A., Bhadkamkar, V., Blase, A., Kumar, S.V., Davis, J.W., Troncoso, P., Rittenhouse, H., and Babaian, R.J. 2008. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *The Journal of urology* **179**(5): 1804-1809; discussion 1809-1810. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.013.
173. Nguyen, P.L., Haddad, Z., Ross, A.E., Martin, N.E., Deheshi, S., Lam, L.L.C., Chelliserry, J., Tosoian, J.J., Lotan, T.L., Spratt, D.E., Stoyanova, R.S., Punnen, S., Ong, K., Buerki, C., Aranes, M., Kolisnik, T., Margrave, J., Yousefi, K., Choeurng, V., Davicioni, E., Trock, B.J., Kane, C.J., Pollack, A., Davis, J.W., Feng, F.Y., and Klein, E.A. 2017a. Ability of a Genomic Classifier to Predict Metastasis and Prostate Cancer-specific Mortality after Radiation or Surgery based on Needle Biopsy Specimens. *European urology* **72**(5): 845-852. doi: 10.1016/j.eururo.2017.05.009.
174. Nguyen, P.L., Martin, N.E., Choeurng, V., Palmer-Aronsten, B., Kolisnik, T., Beard, C.J., Orio, P.F., Nezoslosky, M.D., Chen, Y.W., Shin, H., Davicioni, E., and Feng, F.Y. 2017b. Utilization of biopsy-based genomic classifier to predict distant metastasis after definitive radiation and short-course ADT for intermediate and high-risk prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* **20**(2): 186-192. doi: 10.1038/pcan.2016.58.
175. NICE. 2018. NICE Advice - Prolaris gene expression assay for assessing long-term risk of prostate cancer progression: (c) NICE (2016) Prolaris gene expression assay for assessing long-term risk of prostate cancer progression. *BJU international* **122**(2): 173-180. doi: 10.1111/bju.14452.
176. Nicholson, A., Mahon, J., Boland, A., Beale, S., Dwan, K., Fleeman, N., Hockenull, J., and Dundar, Y. 2015. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* **19**(87): i-xxxi, 1-191. doi: 10.3310/hta19870.
177. Nordstrom, T., Adolfsson, J., Gronberg, H., and Eklund, M. 2017a. Effects of increasing the PSA cutoff to perform additional biomarker tests before prostate biopsy. *BMC urology* **17**(1): 92. doi: 10.1186/s12894-017-0281-8.
178. Nordstrom, T., Akre, O., Aly, M., Gronberg, H., and Eklund, M. 2018. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* **21**(1): 57-63. doi: 10.1038/s41391-017-0024-7.
179. Nordstrom, T., Picker, W., Aly, M., Jaderling, F., Adolfsson, J., Strom, P., Haug, E.S., Eklund, M., Carlsson, S., and Gronberg, H. 2017b. Detection of Prostate Cancer Using a Multistep Approach with Prostate-specific Antigen, the Stockholm 3 Test, and Targeted Biopsies: The STHLM3 MRI Project. *European urology focus* **3**(6): 526-528. doi: 10.1016/j.euf.2017.01.014.
180. Novak, V., Vesely, S., Luksanová, H., Prusa, R., Capoun, O., Fiala, V., Dolejšová, O., Sedlacková, H., Kucera, R., Stejskal, J., Zalesky, M., and Babjuk, M. 2020. Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer. *BMC urology* **20**(1): 144. doi: 10.1186/s12894-020-00711-5.
181. Nyame, Y.A., Grimberg, D.C., Greene, D.J., Gupta, K., Kartha, G.K., Berglund, R., Gong, M., Stephenson, A.J., Magi-Galluzzi, C., and Klein, E.A. 2018. Genomic Scores are Independent of Disease Volume in Men with Favorable Risk Prostate Cancer: Implications

- for Choosing Men for Active Surveillance. *The Journal of urology* **199**(2): 438-444. doi: 10.1016/j.juro.2017.09.077.
182. Nygard, Y., Haukaas, S.A., Halvorsen, O.J., Gravdal, K., Frugard, J., Akslen, L.A., and Beisland, C. 2016. A positive Real-Time Elastography (RTE) combined with a Prostate Cancer Gene 3 (PCA3) score above 35 convey a high probability of intermediate- or high-risk prostate cancer in patient admitted for primary prostate biopsy. *BMC urology* **16**(1): 39. doi: 10.1186/s12894-016-0159-1.
183. O'Malley, P.G., Nguyen, D.P., Al Hussein Al Awamlh, B., Wu, G., Thompson, I.M., Sanda, M., Rubin, M., Wei, J.T., Lee, R., Christos, P., Barbieri, C., and Scherr, D.S. 2017. Racial Variation in the Utility of Urinary Biomarkers PCA3 and T2ERG in a Large Multicenter Study. *The Journal of urology* **198**(1): 42-49. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.058.
184. Oderda, M., Cozzi, G., Daniele, L., Sapino, A., Munegato, S., Renne, G., De Cobelli, O., and Gontero, P. 2017. Cell-cycle Progression-score Might Improve the Current Risk Assessment in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients. *Urology* **102**: 73-78. doi: 10.1016/j.urology.2016.11.038.
185. Oh, J.J., Hong, S.K., Lee, J.K., Lee, B.K., Lee, S., Kwon, O.S., Byun, S.S., and Lee, S.E. 2012. Prostate-specific antigen vs prostate-specific antigen density as a predictor of upgrading in men diagnosed with Gleason 6 prostate cancer by contemporary multicore prostate biopsy. *BJU international* **110**(11 Pt B): E494-499. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11182.x.
186. Oishi, M., Shin, T., Ohe, C., Nassiri, N., Palmer, S.L., Aron, M., Ashrafi, A.N., Cacciamani, G.E., Chen, F., Duddalwar, V., Stern, M.C., Ukimura, O., Gill, I.S., and Luis de Castro Abreu, A. 2019. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer? *The Journal of urology* **201**(2): 268-276. doi: 10.1016/j.juro.2018.08.046.
187. Okcelik, S., Soydan, H., Ates, F., Berber, U., Saygin, H., Sonmez, G., and Karademir, K. 2016. Evaluation of PCA3 and multiparametric MRI's: collective benefits before deciding initial prostate biopsy for patients with PSA level between 3-10ng/mL. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* **42**(3): 449-455. doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2015.0155.
188. Olleik, G., Kassouf, W., Aprikian, A., Hu, J., Vanhuyse, M., Cury, F., Peacock, S., Bonnevier, E., Palenius, E., and Dragomir, A. 2018. Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* **16**(11): 1340-1351. doi: 10.6004/jnccn.2018.7055.
189. Olsson, H., Nordström, T., Jäderling, F., Egevad, L., Vigneswaran, H.T., Annerstedt, M., Grönberg, H., Eklund, M., and Lantz, A. 2020. Incorporating MRI and biomarkers in active surveillance protocols - results from the prospective Stockholm3 Active Surveillance trial (STHLM3AS). *Journal of the National Cancer Institute*. doi: 10.1093/jnci/djaa131.
190. Ontario, H.Q. 2017. Prolaris Cell Cycle Progression Test for Localized Prostate Cancer: A Health Technology Assessment. *Ontario health technology assessment series* **17**(6): 1-75.
191. Palsdottir, T., Nordström, T., Aly, M., Jäderling, F., Clements, M., Grönberg, H., and Eklund, M. 2019. A Unified Prostate Cancer Risk Prediction Model Combining the

- Stockholm3 Test and Magnetic Resonance Imaging. *European urology oncology* **2**(5): 490-496. doi: 10.1016/j.euo.2018.09.008.
192. Panebianco, V., Barchetti, F., Sciarra, A., Ciardi, A., Indino, E.L., Papalia, R., Gallucci, M., Tombolini, V., Gentile, V., and Catalano, C. 2015. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol* **33**(1): 17.e11-17.e17. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.09.013.
193. Park, H., Lee, S.W., Song, G., Kang, T.W., Jung, J.H., Chung, H.C., Kim, S.J., Park, C.H., Park, J.Y., Shin, T.Y., Suh, I.B., and Kim, J.H. 2018. Diagnostic Performance of  $^{67}$ Chol-proPSA and Prostate Health Index for Prostate Cancer: Prospective, Multi-institutional Study. *Journal of Korean medical science* **33**(11): e94. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e94.
194. Peltier, A., Aoun, F., Lemort, M., Kwizera, F., Paesmans, M., and Van Velthoven, R. 2015. MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naive men. *BioMed research international* **2015**: 571708. doi: 10.1155/2015/571708.
195. Peng, Y., Shen, D., Liao, S., Turkbey, B., Rais-Bahrami, S., Wood, B., Karademir, I., Antic, T., Yousef, A., Jiang, Y., Pinto, P.A., Choyke, P.L., and Oto, A. 2015. MRI-based prostate volume-adjusted prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* **42**(6): 1733-1739. doi: 10.1002/jmri.24944.
196. Pepe, P., Dibenedetto, G., Pepe, L., and Pennisi, M. 2020. Multiparametric MRI Versus SelectMDx Accuracy in the Diagnosis of Clinically Significant PCa in Men Enrolled in Active Surveillance. *In vivo (Athens, Greece)* **34**(1): 393-396. doi: 10.21873/invivo.11786.
197. Perlis, N., Al-Kasab, T., Ahmad, A., Goldberg, E., Fadak, K., Sayid, R., Finelli, A., Kulkarni, G., Hamilton, R., Zlotta, A., Ghai, S., and Fleshner, N. 2018. Defining a Cohort that May Not Require Repeat Prostate Biopsy Based on PCA3 Score and Magnetic Resonance Imaging: The Dual Negative Effect. *The Journal of urology* **199**(5): 1182-1187. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.074.
198. Petrillo, A., Fusco, R., Setola, S.V., Ronza, F.M., Granata, V., Petrillo, M., Carone, G., Sansone, M., Franco, R., Fulciniti, F., and Perdona, S. 2014. Multiparametric MRI for prostate cancer detection: performance in patients with prostate-specific antigen values between 2.5 and 10 ng/mL. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* **39**(5): 1206-1212.
199. Ploussard, G., Durand, X., Xylinas, E., Moutereau, S., Radulescu, C., Fogue, A., Nicolaiew, N., Terry, S., Allory, Y., Loric, S., Salomon, L., Vacherot, F., and de la Taille, A. 2011. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *European urology* **59**(3): 422-429. doi: 10.1016/j.eururo.2010.11.044.
200. Porpiglia, F., Cantiello, F., De Luca, S., Manfredi, M., Veltri, A., Russo, F., Sottile, A., and Damiano, R. 2016. In-parallel comparative evaluation between multiparametric magnetic resonance imaging, prostate cancer antigen 3 and the prostate health index in predicting pathologically confirmed significant prostate cancer in men eligible for active surveillance. *BJU international* **118**(4): 527-534. doi: 10.1111/bju.13318.
201. Porpiglia, F., Russo, F., Manfredi, M., Mele, F., Fiori, C., Bollito, E., Papotti, M., Molineris, I., Passera, R., and Regge, D. 2014. The roles of multiparametric magnetic

- resonance imaging, PCA3 and prostate health index-which is the best predictor of prostate cancer after a negative biopsy? *J Urol* **192**(1): 60-66. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.030.
202. Porpiglia, F., S, D.E.L., Checcucci, E., Garrou, D., Manfredi, M., Mele, F., Pecoraro, A., Passera, R., Bollito, E., and Fiori, C. 2018. Comparing Image-guided targeted Biopsies to Radical Prostatectomy Specimens for Accurate Characterization of the Index Tumor in Prostate Cancer. *Anticancer Res* **38**(5): 3043-3047. doi: 10.21873/anticancer.12560.
203. Poyet, C., Nieboer, D., Bhindi, B., Kulkarni, G.S., Wiederkehr, C., Wettstein, M.S., Largo, R., Wild, P., Sulser, T., and Hermanns, T. 2016. Prostate cancer risk prediction using the novel versions of the European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC) and Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) risk calculators: independent validation and comparison in a contemporary European cohort. *BJU international* **117**(3): 401-408. doi: 10.1111/bju.13314.
204. Puech, P., Rouviere, O., Renard-Penna, R., Villers, A., Devos, P., Colombel, M., Bitker, M.-O., Leroy, X., Mège-Lechevallier, F., Comperat, E., Ouzzane, A., and Lemaitre, L. 2013. Prostate cancer Diagnosis: Multiparametric MR-targeted Biopsy with Cognitive and Transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy—Prospective Multicenter Study. *Radiology* **268**: 461-469. doi: 10.1148/radiol.13121501/-/DC1.
205. Punnen, S., Nahar, B., Soodana-Prakash, N., Koru-Sengul, T., Stoyanova, R., Pollack, A., Kava, B., Gonzalgo, M.L., Ritch, C.R., and Parekh, D.J. 2018. Optimizing patient's selection for prostate biopsy: A single institution experience with multi-parametric MRI and the 4Kscore test for the detection of aggressive prostate cancer. *PloS one* **13**(8): e0201384. doi: 10.1371/journal.pone.0201384.
206. Punnen, S., Stoyanova, R., Kwon, D., Reis, I.M., Soodana-Prakash, N., Ritch, C.R., Nahar, B., Gonzalgo, M.L., Kava, B., Liu, Y., Arora, H., Gaston, S.M., Castillo Acosta, R.P., Dal Pra, A., Abramowitz, M., Kryvenko, O.N., Davicioni, E., Pollack, A., and Parekh, D.J. 2020. Heterogeneity in Genomic Risk Assessment From Tissue Based Prognostic Signatures Used in the Biopsy Setting and the Impact of MRI Targeted Biopsy. *The Journal of urology*: 101097ju0000000000001559. doi: 10.1097/ju.0000000000001559.
207. Purysko, A.S., Magi-Galluzzi, C., Mian, O.Y., Sittenfeld, S., Davicioni, E., du Plessis, M., Buerki, C., Bullen, J., Li, L., Madabhushi, A., Stephenson, A., and Klein, E.A. 2019. Correlation between MRI phenotypes and a genomic classifier of prostate cancer: preliminary findings. *European radiology* **29**(9): 4861-4870. doi: 10.1007/s00330-019-06114-x.
208. Quentin, M., Blondin, D., Arsov, C., Schimmoller, L., Hiester, A., Godehardt, E., Albers, P., Antoch, G., and Rabenalt, R. 2014. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naive men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* **192**(5): 1374-1379. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.090.
209. Radtke, J.P., Takhar, M., Bonekamp, D., Kesch, C., Erho, N., du Plessis, M., Buerki, C., Ong, K., Davicioni, E., Hohenfellner, M., and Hadaschik, B.A. 2018. Transcriptome Wide Analysis of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy and Matching Surgical Specimens from High-risk Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: The Target Must Be Hit. *European urology focus* **4**(4): 540-546. doi: 10.1016/j.euf.2017.01.005.
210. Radtke, J.P., Wiesenfarth, M., Kesch, C., Freitag, M.T., Alt, C.D., Celik, K., Distler, F., Roth, W., Wiczorek, K., Stock, C., Duensing, S., Roethke, M.C., Teber, D.,

- Schlemmer, H.P., Hohenfellner, M., Bonekamp, D., and Hadaschik, B.A. 2017. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer-Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. *European urology* **72**(6): 888-896. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.039.
211. Rayford, W., Greenberger, M., and Bradley, R.V. 2018. Improving risk stratification in a community-based African American population using cell cycle progression score. *Translational andrology and urology* **7**(Suppl 4): S384-s391. doi: 10.21037/tau.2018.03.09.
212. Renard-Penna, R., Cancel-Tassin, G., Comperat, E., Varinot, J., Leon, P., Roupret, M., Mozer, P., Vaessen, C., Lucidarme, O., Bitker, M.O., and Cussenot, O. 2015. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Predicts Postoperative Pathology but Misses Aggressive Prostate Cancers as Assessed by Cell Cycle Progression Score. *J Urol* **194**(6): 1617-1623. doi: 10.1016/j.juro.2015.06.107.
213. Roberts, M.J., Richards, R.S., Chow, C.W., Doi, S.A., Schirra, H.J., Buck, M., Samaratunga, H., Perry-Keene, J., Payton, D., Yaxley, J., Lavin, M.F., and Gardiner, R.A. 2016. Prostate-based biofluids for the detection of prostate cancer: A comparative study of the diagnostic performance of cell-sourced RNA biomarkers. *Prostate international* **4**(3): 97-102. doi: 10.1016/j.pnil.2016.04.002.
214. Rodon, N., Trias, I., Verdu, M., Calvo, M., Banus, J.M., and Puig, X. 2019. Correlation of mRNA-PCA3 urine levels with the new grading system in prostate cancer. *Revista espanola de patologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Anatomia Patologica y de la Sociedad Espanola de Citologia* **52**(1): 20-26. doi: 10.1016/j.patol.2018.04.003.
215. Roobol, M.J., Verbeek, J.F.M., van der Kwast, T., Kummerlin, I.P., Kweldam, C.F., and van Leenders, G. 2017. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *European urology* **72**(1): 45-51. doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.033.
216. Ross, A.E., Den, R.B., Yousefi, K., Trock, B.J., Tosoian, J., Davicioni, E., Thompson, D.J., Choerung, V., Haddad, Z., Tran, P.T., Trabulsi, E.J., Gomella, L.G., Lallas, C.D., Abdollah, F., Feng, F.Y., Klein, E.A., Dicker, A.P., Freedland, S.J., Karnes, R.J., and Schaeffer, E.M. 2016a. Efficacy of post-operative radiation in a prostatectomy cohort adjusted for clinical and genomic risk. *Prostate cancer and prostatic diseases* **19**(3): 277-282. doi: 10.1038/pcan.2016.15.
217. Ross, A.E., Johnson, M.H., Yousefi, K., Davicioni, E., Netto, G.J., Marchionni, L., Fedor, H.L., Glavaris, S., Choerung, V., Buerki, C., Erho, N., Lam, L.L., Humphreys, E.B., Faraj, S., Bezerra, S.M., Han, M., Partin, A.W., Trock, B.J., and Schaeffer, E.M. 2016b. Tissue-based Genomics Augments Post-prostatectomy Risk Stratification in a Natural History Cohort of Intermediate- and High-Risk Men. *European urology* **69**(1): 157-165. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.042.
218. Roumiguie, M., Beauval, J.B., Bordier, B., Filleron, T., Rozet, F., Ruffion, A., Mottet, N., Cussenot, O., and Malavaud, B. 2015. What risk of prostate cancer led urologist to recommend prostate biopsies? *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* **25**(16): 1125-1131. doi: 10.1016/j.purol.2015.08.007.
219. Rouvière, O. 2016. Faut-il réaliser une IRM multiparamétrique avant chaque biopsie de prostate ? *Bull Epidemiol Hebd.* **39-40**: 706-711.

220. Rouvière, O., Puech, P., Renard-Penna, R., Claudon, M., Roy, C., Mège-Lechevallier, F., Decaussin-Petrucci, M., Dubreuil-Chambardel, M., Magaud, L., Remontet, L., Ruffion, A., Colombel, M., Crouzet, S., Schott, A.-M., Lemaitre, L., Rabilloud, M., Grenier, N., and Investigators\*, f.t.M.-F. 2018. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* **November 20, 2018**
221. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30569-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30569-2). doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2.
222. Rouvière, O., Puech, P., Renard-Penna, R., Claudon, M., Roy, C., Mège-Lechevallier, F., Decaussin-Petrucci, M., Dubreuil-Chambardel, M., Magaud, L., Remontet, L., Ruffion, A., Colombel, M., Crouzet, S., Schott, A.M., Lemaitre, L., Rabilloud, M., and Grenier, N. 2018. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet. Oncology*. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30569-2.
223. Rozet, F., Hennequin, C., Beauval, J.-B., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont, G., Mongiat-Artus, P., Ouzzane, A., Ploussard, G., Azria, D., Brenot-Rossi, I., Cancel-Tassin, G., Cussenot, O., Leuret, T., Rebillard, X., Soulié, M., Renard-Penna, R., and Méjean, A. 2016. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer. *Progrès en Urologie* **27(S1)**: S95–S143.
224. Rozet, F., Hennequin, C., Beauval, J.B., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont-Hankard, G., Mongiat-Artus, P., Ploussard, G., Mathieu, R., Brureau, L., Ouzzane, A., Azria, D., Brenot-Rossi, I., Cancel-Tassin, G., Cussenot, O., Rebillard, X., and Leuret, T. 2018. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate – actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. doi: 10.1016/j.purol.2018.08.011.
225. Rubio-Briones, J., Borque, A., Esteban, L.M., Casanova, J., Fernandez-Serra, A., Rubio, L., Casanova-Salas, I., Sanz, G., Dominguez-Escrig, J., Collado, A., Gomez-Ferrer, A., Iborra, I., Ramirez-Backhaus, M., Martinez, F., Calatrava, A., and Lopez-Guerrero, J.A. 2015. Optimizing the clinical utility of PCA3 to diagnose prostate cancer in initial prostate biopsy. *BMC cancer* **15**: 633. doi: 10.1186/s12885-015-1623-0.
226. Rubio-Briones, J., Casanova, J., Martinez, F., Dominguez-Escrig, J.L., Fernandez-Serra, A., Dumont, R., Ramirez-Backhaus, M., Gomez-Ferrer, A., Collado, A., Rubio, L., Molina, A., Vanaclocha, M., Sala, D., and Lopez-Guerrero, J.A. 2017. PCA3 as a second-line biomarker in a prospective controlled randomized opportunistic prostate cancer screening programme. *Actas urológicas españolas* **41(5)**: 300-308. doi: 10.1016/j.acuro.2016.10.008.
227. Russo, G.I., Regis, F., Castelli, T., Favilla, V., Privitera, S., Giardina, R., Cimino, S., and Morgia, G. 2017. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer* **15(4)**: 429-439.e421. doi: 10.1016/j.clgc.2016.12.022.
228. Salagierski, M., and Schalken, J.A. 2012. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *The Journal of urology* **187(3)**: 795-801. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.133.

229. Salami, S.S., Vira, M.A., Turkbey, B., Fakhoury, M., Yaskiv, O., Villani, R., Ben-Levi, E., and Rastinehad, A.R. 2014. Multiparametric magnetic resonance imaging outperforms the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in predicting clinically significant prostate cancer. *Cancer* **120**(18): 2876-2882. doi: 10.1002/cncr.28790.
230. Salmasi, A., Said, J., Shindel, A.W., Khoshnoodi, P., Felker, E.R., Sisk, A.E., Jr., Grogan, T., McCullough, D., Bennett, J., Bailey, H., Lawrence, H.J., Elashoff, D.A., Marks, L.S., Raman, S.S., Febbo, P.G., and Reiter, R.E. 2018. A 17-Gene Genomic Prostate Score Assay Provides Independent Information on Adverse Pathology in the Setting of Combined Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion Targeted and Systematic Prostate Biopsy. *The Journal of urology* **200**(3): 564-572. doi: 10.1016/j.juro.2018.03.004.
231. Sanchis-Bonet, A., Barrionuevo-Gonzalez, M., Bajo-Chueca, A.M., Pulido-Fonseca, L., Ortega-Polledo, L.E., Tamayo-Ruiz, J.C., and Sanchez-Chapado, M. 2018. Validation of the prostate health index in a predictive model of prostate cancer. *Actas urológicas españolas* **42**(1): 25-32. doi: 10.1016/j.acuro.2017.06.003.
232. Sanda, M.G., Feng, Z., Howard, D.H., Tomlins, S.A., Sokoll, L.J., Chan, D.W., Regan, M.M., Groskopf, J., Chipman, J., Patil, D.H., Salami, S.S., Scherr, D.S., Kagan, J., Srivastava, S., Thompson, I.M., Jr., Siddiqui, J., Fan, J., Joon, A.Y., Bantis, L.E., Rubin, M.A., Chinnayian, A.M., Wei, J.T., Bidair, M., Kibel, A., Lin, D.W., Lotan, Y., Partin, A., and Taneja, S. 2017. Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. *JAMA oncology* **3**(8): 1085-1093. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0177.
233. Scattoni, V., Raber, M., Abdollah, F., Roscigno, M., Deho, F., Angiolilli, D., Maccagnano, C., Gallina, A., Capitanio, U., Freschi, M., Doglioni, C., Rigatti, P., and Montorsi, F. 2010. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol* **57**(1): 1-8. doi: 10.1016/j.eururo.2009.08.011.
234. Schmittgen, T.D., and Livak, K.J. 2008. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* **3**(6): 1101-1108.
235. Schneider, A.F., Stocker, D., Hötker, A.M., Eberli, D., Rupp, N.J., Donati, O.F., and Becker, A.S. 2019. Comparison of PSA-density of the transition zone and whole gland for risk stratification of men with suspected prostate cancer: A retrospective MRI-cohort study. *European journal of radiology* **120**: 108660. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108660.
236. Schoots, I.G., Osses, D.F., Drost, F.H., Verbeek, J.F.M., Remmers, S., van Leenders, G., Bangma, C.H., and Roobol, M.J. 2018. Reduction of MRI-targeted biopsies in men with low-risk prostate cancer on active surveillance by stratifying to PI-RADS and PSA-density, with different thresholds for significant disease. *Translational andrology and urology* **7**(1): 132-144. doi: 10.21037/tau.2017.12.29.
237. Schröder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L.J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Määttänen, L., Lilja, H., Denis, L.J., Recker, F., Paez, A., Bangma, C.H., Carlsson, S., Puliti, D., Villers, A., Rebillard, X., Hakama, M., Stenman, U.-H., Kujala, P., Taari, K., Aus, G., Huber, A., van der Kwast, T.H., van Schaik, R.H.N., de Koning, H.J., Moss, S.M., and Auvinen, A. 2014. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet* **384**(9959): 2027-2035. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60525-0.



238. Sciarra, A., Panebianco, V., Cattarino, S., Busetto, G.M., De Berardinis, E., Ciccariello, M., Gentile, V., and Salciccia, S. 2012. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate can improve the predictive value of the urinary prostate cancer antigen 3 test in patients with elevated prostate-specific antigen levels and a previous negative biopsy. *BJU Int* **110**(11): 1661-1665. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11146.x.
239. Sequeiros, T., Bastaros, J.M., Sanchez, M., Rigau, M., Montes, M., Placer, J., Planas, J., de Torres, I., Reventos, J., Pegtel, D.M., Doll, A., Morote, J., and Olivan, M. 2015. Urinary biomarkers for the detection of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *The Prostate* **75**(10): 1102-1113. doi: 10.1002/pros.22995.
240. Shangguan, X., Qian, H., Jiang, Z., Xin, Z., Pan, J., Dong, B., and Xue, W. 2020. Cell cycle progression score improves risk stratification in prostate cancer patients with adverse pathology after radical prostatectomy. *Journal of cancer research and clinical oncology* **146**(3): 687-694. doi: 10.1007/s00432-019-03089-6.
241. Simon, R.M., Paik, S., and Hayes, D.F. 2009. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *Journal of the National Cancer Institute* **101**(21): 1446-1452. doi: 10.1093/jnci/djp335.
242. Sommariva, S., Tarricone, R., Lazzeri, M., Ricciardi, W., and Montorsi, F. 2016. Prognostic Value of the Cell Cycle Progression Score in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology* **69**(1): 107-115. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.038.
243. Spratt, D.E., Dai, D.L.Y., Den, R.B., Troncso, P., Yousefi, K., Ross, A.E., Schaeffer, E.M., Haddad, Z., Davicioni, E., Mehra, R., Morgan, T.M., Rayford, W., Abdollah, F., Trabulsi, E., Achim, M., Tapia, E.L.N., Guerrero, M., Karnes, R.J., Dicker, A.P., Hurwitz, M.A., Nguyen, P.L., Feng, F.F.Y., Freedland, S.J., and Davis, J.W. 2018. Performance of a Prostate Cancer Genomic Classifier in Predicting Metastasis in Men with Prostate-specific Antigen Persistence Postprostatectomy. *European urology* **74**(1): 107-114. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.024.
244. Spratt, D.E., Yousefi, K., Dehesi, S., Ross, A.E., Den, R.B., Schaeffer, E.M., Trock, B.J., Zhang, J., Glass, A.G., Dicker, A.P., Abdollah, F., Zhao, S.G., Lam, L.L.C., du Plessis, M., Choeurng, V., Haddad, Z., Buerki, C., Davicioni, E., Weinmann, S., Freedland, S.J., Klein, E.A., Karnes, R.J., and Feng, F.Y. 2017. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **35**(18): 1991-1998. doi: 10.1200/jco.2016.70.2811.
245. Strobl, A.N., Thompson, I.M., Vickers, A.J., and Ankerst, D.P. 2015a. The Next Generation of Clinical Decision Making Tools: Development of a Real-Time Prediction Tool for Outcome of Prostate Biopsy in Response to a Continuously Evolving Prostate Cancer Landscape. *The Journal of urology* **194**(1): 58-64. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.092.
246. Strobl, A.N., Vickers, A.J., Van Calster, B., Steyerberg, E., Leach, R.J., Thompson, I.M., and Ankerst, D.P. 2015b. Improving patient prostate cancer risk assessment: Moving from static, globally-applied to dynamic, practice-specific risk calculators. *Journal of biomedical informatics* **56**: 87-93. doi: 10.1016/j.jbi.2015.05.001.
247. Styles, C., Ferris, N., Mitchell, C., Murphy, D., Frydenberg, M., Mills, J., Pedersen, J., Bergen, N., and Duchesne, G. 2014. Multiparametric 3T MRI in the evaluation of

- intraglandular prostate cancer: correlation with histopathology. *J Med Imaging Radiat Oncol* **58**(4): 439-448. doi: 10.1111/1754-9485.12189.
248. Tan, T.W., Png, K.S., Lee, C.H., Yuwono, A., Yeow, Y., Chong, K.T., Lee, Y.M., Tan, C.H., and Tan, Y.K. 2017. MRI Fusion-Targeted Transrectal Prostate Biopsy and the Role of Prostate-Specific Antigen Density and Prostate Health Index for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in Southeast Asian Men. *Journal of endourology* **31**(11): 1111-1116. doi: 10.1089/end.2017.0485.
249. Tang, P., Du, W., Xie, K., Deng, X., Fu, J., Chen, H., and Yang, W. 2013. Transition zone PSA density improves the prostate cancer detection rate both in PSA 4.0-10.0 and 10.1-20.0 ng/ml in Chinese men. *Urol Oncol* **31**(6): 744-748. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.06.012.
250. Tang, Y., Liu, Z., Tang, L., Zhang, R., Lu, Y., Liang, J., Zou, Z., Zhou, C., and Wang, Y. 2018. Significance of MRI/Transrectal Ultrasound Fusion Three-Dimensional Model-Guided, Targeted Biopsy Based on Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy in Prostate Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* **100**(1): 57-65. doi: 10.1159/000484144.
251. Teoh, J.Y., Yuen, S.K., Tsu, J.H., Wong, C.K., Ho, B.S., Ng, A.T., Ma, W.K., Ho, K.L., and Yiu, M.K. 2017. The performance characteristics of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in Chinese men. *Asian journal of andrology* **19**(1): 113-116. doi: 10.4103/1008-682x.167103.
252. Thompson, I.M., Ankerst, D.P., Chi, C., Goodman, P.J., Tangen, C.M., Lucia, M.S., Feng, Z., Parnes, H.L., and Coltman, C.A., Jr. 2006. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Journal of the National Cancer Institute* **98**(8): 529-534. doi: 10.1093/jnci/djj131.
253. Thompson, J.E., van Leeuwen, P.J., Moses, D., Shnier, R., Brenner, P., Delprado, W., Pulbrook, M., Bohm, M., Haynes, A.M., Hayen, A., and Stricker, P.D. 2016. The Diagnostic Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Detect Significant Prostate Cancer. *J Urol* **195**(5): 1428-1435. doi: 10.1016/j.juro.2015.10.140.
254. Tonttila, P.P., Lantto, J., Paakko, E., Piippo, U., Kauppila, S., Lammentausta, E., Ohtonen, P., and Vaarala, M.H. 2016. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol* **69**(3): 419-425. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.024.
255. Tosoian, J.J., Birer, S.R., Jeffrey Karnes, R., Zhang, J., Davicioni, E., Klein, E.E., Freedland, S.J., Weinmann, S., Trock, B.J., Dess, R.T., Zhao, S.G., Jackson, W.C., Yamoah, K., Dal Pra, A., Mahal, B.A., Morgan, T.M., Mehra, R., Kaffenberger, S., Salami, S.S., Kane, C., Pollack, A., Den, R.B., Berlin, A., Schaeffer, E.M., Nguyen, P.L., Feng, F.Y., and Spratt, D.E. 2020. Performance of clinicopathologic models in men with high risk localized prostate cancer: impact of a 22-gene genomic classifier. *Prostate cancer and prostatic diseases* **23**(4): 646-653. doi: 10.1038/s41391-020-0226-2.
256. Tosoian, J.J., Chappidi, M.R., Bishoff, J.T., Freedland, S.J., Reid, J., Brawer, M., Stone, S., Schlomm, T., and Ross, A.E. 2017a. Prognostic utility of biopsy-derived cell cycle progression score in patients with National Comprehensive Cancer Network low-risk prostate cancer undergoing radical prostatectomy: implications for treatment guidance. *BJU international* **120**(6): 808-814. doi: 10.1111/bju.13911.

257. Tosoian, J.J., Druskin, S.C., Andreas, D., Mullane, P., Chappidi, M., Joo, S., Ghabili, K., Agostino, J., Macura, K.J., Carter, H.B., Schaeffer, E.M., Partin, A.W., Sokoll, L.J., and Ross, A.E. 2017b. Use of the Prostate Health Index for detection of prostate cancer: results from a large academic practice. *Prostate cancer and prostatic diseases* **20**(2): 228-233. doi: 10.1038/pcan.2016.72.
258. Tosoian, J.J., Druskin, S.C., Andreas, D., Mullane, P., Chappidi, M., Joo, S., Ghabili, K., Mamawala, M., Agostino, J., Carter, H.B., Partin, A.W., Sokoll, L.J., and Ross, A.E. 2017c. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU international* **120**(6): 793-798. doi: 10.1111/bju.13762.
259. Tosoian, J.J., Patel, H.D., Mamawala, M., Landis, P., Wolf, S., Elliott, D.J., Epstein, J.I., Carter, H.B., Ross, A.E., Sokoll, L.J., and Pavlovich, C.P. 2017d. Longitudinal assessment of urinary PCA3 for predicting prostate cancer grade reclassification in favorable-risk men during active surveillance. *Prostate cancer and prostatic diseases* **20**(3): 339-342. doi: 10.1038/pcan.2017.16.
260. Truong, M., Yang, B., and Jarrard, D.F. 2013. Toward the detection of prostate cancer in urine: a critical analysis. *The Journal of urology* **189**(2): 422-429. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.143.
261. Ukimura, O., Coleman, J.A., de la Taille, A., Emberton, M., Epstein, J.I., Freedland, S.J., Giannarini, G., Kibel, A.S., Montironi, R., Ploussard, G., Roobol, M.J., Scattoni, V., and Jones, J.S. 2013. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* **63**(2): 214-230. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.033.
262. Vaananen, R.M., Ochoa, N.T., Bostrom, P.J., Taimen, P., and Pettersson, K. 2015. Altered PCA3 and TMPRSS2-ERG expression in histologically benign regions of cancerous prostates: a systematic, quantitative mRNA analysis in five prostates. *BMC urology* **15**: 88. doi: 10.1186/s12894-015-0077-7.
263. Van den Broeck, T., Moris, L., Gevaert, T., Tosco, L., Smeets, E., Fishbane, N., Liu, Y., Helsen, C., Margrave, J., Buerki, C., Davicioni, E., Van Poppel, H., Everaerts, W., Weinmann, S., Den, R., Davis, J., Schaeffer, E., Karnes, R.J., Claessens, F., and Joniau, S. 2019. Validation of the Decipher Test for Predicting Distant Metastatic Recurrence in Men with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer 10 Years After Surgery. *European urology oncology* **2**(5): 589-596. doi: 10.1016/j.euo.2018.12.007.
264. Van Den Eeden, S.K., Lu, R., Zhang, N., Quesenberry, C.P., Jr., Shan, J., Han, J.S., Tsiatis, A.C., Leimpeter, A.D., Lawrence, H.J., Febbo, P.G., and Presti, J.C. 2018. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score as a Predictor of Metastases and Prostate Cancer Death in Surgically Treated Men with Clinically Localized Disease. *European urology* **73**(1): 129-138. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.013.
265. van der Leest, M., Cornel, E., Israel, B., Hendriks, R., Padhani, A.R., Hoogenboom, M., Zamecnik, P., Bakker, D., Setiasti, A.Y., Veltman, J., van den Hout, H., van der Lelij, H., van Oort, I., Klaver, S., Debruyne, F., Sedelaar, M., Hannink, G., Rovers, M., Hulsbergen-van de Kaa, C., and Barentsz, J.O. 2019. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *European urology* **75**(4): 570-578. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.023.

266. Van Neste, L., Hendriks, R.J., Dijkstra, S., Trooskens, G., Cornel, E.B., Jannink, S.A., de Jong, H., Hessels, D., Smit, F.P., Melchers, W.J., Leyten, G.H., de Reijke, T.M., Vergunst, H., Kil, P., Knipscheer, B.C., Hulsbergen-van de Kaa, C.A., Mulders, P.F., van Oort, I.M., Van Criekinge, W., and Schalken, J.A. 2016. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol* **70**(5): 740-748. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.012.
267. Verbeek, J.F.M., Bangma, C.H., Kweldam, C.F., van der Kwast, T.H., Kummerlin, I.P., van Leenders, G., and Roobol, M.J. 2019. Reducing unnecessary biopsies while detecting clinically significant prostate cancer including cribriform growth with the ERSPC Rotterdam risk calculator and 4Kscore. *Urologic oncology* **37**(2): 138-144. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.11.021.
268. Vigneswaran, H.T., Palsdottir, T., Olsson, H., Haug, E.S., Picker, W., Löffeler, S., Grönberg, H., Eklund, M., and Nordström, T. 2020. Biomarker discrimination and calibration with MRI-targeted biopsies: an analysis with the Stockholm3 test. *Prostate cancer and prostatic diseases*. doi: 10.1038/s41391-020-00297-x.
269. Vlaeminck-Guillem, V., Devonec, M., Champetier, D., Decaussi-Petrucci, M., Paparel, P., Perrin, P., and Ruffion, A. 2015. Urinary PCA3 to predict prostate cancer in a cohort of 1015 patients. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* **25**(16): 1160-1168, e1161-1168. doi: 10.1016/j.purol.2015.08.005.
270. Vukovic, I., Djordjevic, D., Bojanic, N., Babic, U., and Soldatovic, I. 2017. Predictive value of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives for the prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0ng/mL PSA range. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* **43**(1): 48-56. doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2016.0256.
271. Wang, F.B., Chen, R., Ren, S.C., Shi, X.L., Zhu, Y.S., Zhang, W., Jing, T.L., Zhang, C., Gao, X., Hou, J.G., Xu, C.L., and Sun, Y.H. 2017. Prostate cancer antigen 3 moderately improves diagnostic accuracy in Chinese patients undergoing first prostate biopsy. *Asian journal of andrology* **19**(2): 238-243. doi: 10.4103/1008-682x.167715.
272. Washington, S.L., 3rd, Baskin, A.S., Ameli, N., Nguyen, H.G., Westphalen, A.C., Shinohara, K., and Carroll, P.R. 2020. MRI-Based Prostate-Specific Antigen Density Predicts Gleason Score Upgrade in an Active Surveillance Cohort. *AJR. American journal of roentgenology* **214**(3): 574-578. doi: 10.2214/ajr.19.21559.
273. Washino, S., Okochi, T., Saito, K., Konishi, T., Hirai, M., Kobayashi, Y., and Miyagawa, T. 2017. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJU international* **119**(2): 225-233. doi: 10.1111/bju.13465.
274. Wei, W., Leng, J., Shao, H., and Wang, W. 2015. High PCA3 scores in urine correlate with poor-prognosis factors in prostate cancer patients. *International journal of clinical and experimental medicine* **8**(9): 16606-16612.
275. Weinreb, J.C., Barentsz, J.O., Choyke, P.L., Cornud, F., Haider, M.A., Macura, K.J., Margolis, D., Schnall, M.D., Shtern, F., Tempny, C.M., Thoeny, H.C., and Verma, S. 2016. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European urology* **69**(1): 16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
276. Westphalen, A.C., Fazel, F., Nguyen, H., Cabarrus, M., Hanley-Knutson, K., Shinohara, K., and Carroll, P.R. 2019. Detection of clinically significant prostate cancer

with PIRADS v2 scores, PSA density, and ADC values in regions with and without mpMRI visible lesions. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* **45**(4): 713-723. doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2018.0768.

277. Wibmer, A.G., Robertson, N.L., Hricak, H., Zheng, J., Capanu, M., Stone, S., Ehdaie, B., Brawer, M.K., and Vargas, H.A. 2019. Extracapsular extension on MRI indicates a more aggressive cell cycle progression genotype of prostate cancer. *Abdominal radiology (New York)* **44**(8): 2864-2873. doi: 10.1007/s00261-019-02023-1.
278. Wittig, K., Yamzon, J.L., Smith, D.D., Jeske, D.R., and Smith, S.S. 2016. Presurgical Biomarker Performance in the Detection of Gleason Upgrading in Prostate Cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **25**(12): 1643-1645. doi: 10.1158/1055-9965.epi-16-0488.
279. Wojno, L., Minutella, C., Moylan, D., Bush, A., and Wojno, K. 2018. Specimen Provenance Testing Identifies Contamination That Affects Molecular Prognostic Assay Results in Prostate Cancer Biopsy Specimens. *Urology* **115**: 87-91. doi: 10.1016/j.urology.2018.02.009.
280. Wu, J., Ji, A., Xie, B., Wang, X., Zhu, Y., Wang, J., Yu, Y., Zheng, X., Liu, B., and Xie, L. 2015. Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? an updated meta- and trial sequential analysis. *Oncotarget* **6**(41): 43571 - 43580.
281. Xu, M.J., Kornberg, Z., Gadzinski, A.J., Diao, D., Cowan, J.E., Wu, S.Y., Boreta, L., Spratt, D.E., Behr, S.C., Nguyen, H.G., Cooperberg, M.R., Davicioni, E., Roach, M., 3rd, Hope, T.A., Carroll, P.R., and Feng, F.Y. 2019. Genomic Risk Predicts Molecular Imaging-detected Metastatic Nodal Disease in Prostate Cancer. *European urology oncology* **2**(6): 685-690. doi: 10.1016/j.euo.2018.11.002.
282. Yanai, Y., Kosaka, T., Hongo, H., Matsumoto, K., Shinojima, T., Kikuchi, E., Miyajima, A., Mizuno, R., Mikami, S., Jinzaki, M., and Oya, M. 2018. Evaluation of prostate-specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer combined with magnetic resonance imaging before biopsy in men aged 70 years and older with elevated PSA. *Molecular and clinical oncology* **9**(6): 656-660. doi: 10.3892/mco.2018.1725.
283. Yu, G.P., Na, R., Ye, D.W., Qi, J., Liu, F., Chen, H.T., Wu, Y.S., Zhang, G.M., Sun, J.L., Zhu, Y., Huang, L.Q., Ren, S.C., Jiang, D.K., Zheng, S.L., Jiang, H.W., Sun, Y.H., Ding, Q., and Xu, J. 2016. Performance of the Prostate Health Index in predicting prostate biopsy outcomes among men with a negative digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *Asian journal of andrology* **18**(4): 633-638. doi: 10.4103/1008-682x.172823.
284. Zheng, K., Dou, Y., He, L., Li, H., Zhang, Z., Chen, Y., Ye, A., Liu, W., and Kong, L. 2015. Improved sensitivity and specificity for prostate cancer diagnosis based on the urine PCA3/PSA ratio acquired by sequencespecific RNA capture. *Oncology reports* **34**(5): 2439-2444. doi: 10.3892/or.2015.4266.
285. Zhou, Y., Li, Y., Li, X., and Jiang, M. 2017. Urinary Biomarker Panel to Improve Accuracy in Predicting Prostate Biopsy Result in Chinese Men with PSA 4-10 ng/mL. *BioMed research international* **2017**: 2512536. doi: 10.1155/2017/2512536.