



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 »

Synthèse

Mars 2021

Sommaire

1	Introduction	3
1.1	Contexte du thème	3
1.2	Objectifs	4
2	Place des biomarqueurs dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate intégrant l'imagerie de diagnostic – Recommandations du groupe de travail	5
Q1.	Biomarqueurs dans un contexte n'intégrant pas l'IRM	5
Q2.	Biomarqueurs vs IRM	6
Q3.	Biomarqueurs avec IRM – biopsie initiale	7
	PI-RADS 1-2	7
	PI-RADS 3	8
	PI-RADS 4-5	8
	• Modalités des biopsies (ciblées ± systématisées)	8
Q4.	Biomarqueurs avec IRM – biopsie précédente négative	9
	PI-RADS 1-2	9
	PI-RADS 3	10
	PI-RADS 4-5	10
	Les nomogrammes	10
	Recommandations du groupe de travail (Q3 et Q4)	10
Q5.	Biomarqueurs dans la personnalisation des soins	11
	Décision d'une surveillance active vs traitement	11
	Décision de sortie de SA	12
	Désescalade vs escalade	12
3	Méthode	14
4	Constitution de l'expertise	15
4.1	Groupe de pilotage	15
4.2	Groupe de travail	15
4.3	Groupe de relecture nationale	16
5	Références bibliographiques	17

1 Introduction

1.1 Contexte du thème

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^{ème} rang des décès par cancer tous sexes confondus. Il représente 7,5% de l'ensemble des décès par cancer et se situe au 3^{ème} rang de décès par cancer chez l'homme (Institut national du cancer 2016). Avec une survie nette à 5 ans de 94%¹, le cancer de la prostate est un cancer de bon pronostic.

En France, 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. 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. Néanmoins, la VPP (valeur prédictive positive) du PSA (4-10 ng/mL) est faible (25-40%). Ainsi, 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. De plus, 65-75% des biopsies initiales et 10-35% des biopsies répétées sont négatives et pourraient donc être évitées.

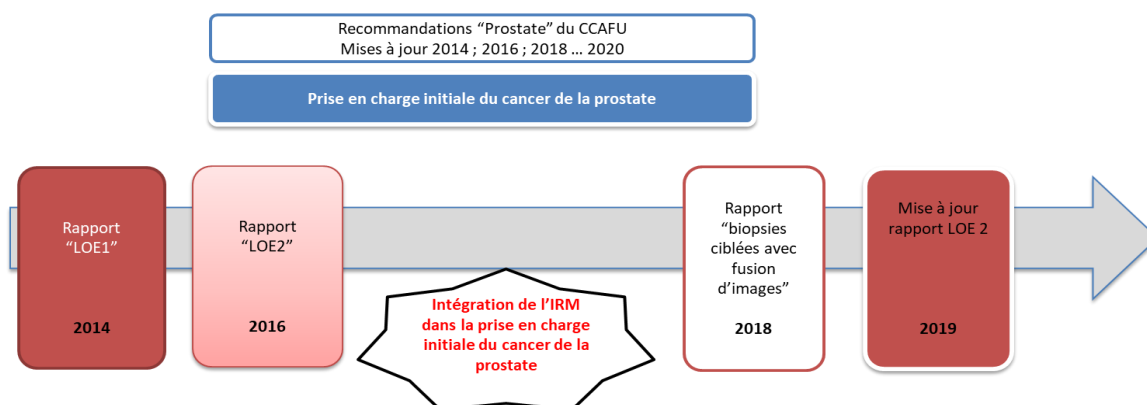
L'un des enjeux actuels reste donc d'améliorer les critères (1) de sélection des patients à qui proposer une biopsie diagnostique et (2) d'évaluation du risque évolutif du cancer (biologiques, IRM-mp) pour ne pas faire perdre une chance de guérison à des patients dont le cancer aurait été sous-estimé,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

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 « Les niveaux de preuve des biomarqueurs utilisés pour la détection précoce des cancers de la prostate » (Lamy et al. 2016)*
- *LOE2 « Biomarqueurs pronostiques sériques, urinaires et tissulaires dans la prise en charge du cancer de la prostate » (Lamy et al. 2017)*
- *Recommandations de 2019 « Place de l'IRM et des biopsies ciblées dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate », en cours de finalisation*

¹ 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>

FIGURE 1 : LES DIFFÉRENTES 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 dernières expertises sont rappelées dans le document intégral (cf. argumentaire sur <https://www.urofrance.org/>).

1.2 Objectifs

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) et des stratégies les combinant (nomogrammes) 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. 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 mais aussi une orientation thérapeutique optimale.

La valeur diagnostique/pronostique fondant l'intérêt de 6 biomarqueurs pronostiques (phi™, 4Kscore®, MiPS, GPS®, Prolaris®, Decipher®) a fait l'objet de deux expertises successives sous l'égide de l'AFU avec la contribution de plusieurs autres partenaires (cf. rapport LOE 1 (Lamy et al. 2016) et rapport LOE2 (Lamy et al. 2017)). Ces conclusions ont été reprises dans les recommandations de bonne pratique actualisées en novembre 2018 par le CCAFU (Rozet et al. 2018).

Cette revue systématique vise à mettre à jour les données relatives à ces 6 biomarqueurs concernant le niveau de preuve de leur validité et utilité clinique mais aussi d'évaluer le positionnement de nouveaux marqueurs (SelectMDx, STHLM3, densité de PSA) ainsi que celui des nomogrammes (ERSPC, PCPT et RPCRC), 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.

Ce document synthétise les principales conclusions issues des éléments développés dans le thésaurus, disponible en téléchargement sur le site <https://www.urofrance.org/>. Le lecteur trouvera dans ce thésaurus l'ensemble des argumentaires soutenant ces recommandations.

2 Place des biomarqueurs dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate intégrant l'imagerie de diagnostic – Recommandations du groupe de travail

Q1. Biomarqueurs dans un contexte n'intégrant pas l'IRM

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. 2017) (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 pas d'éliminer formellement un cancer significatif.

Q2. Biomarqueurs vs IRM

Les biomarqueurs suivants peuvent être comparés à l'IRM pour la prédiction 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 – 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 1** résume la place des différents biomarqueurs / nomogrammes en fonction du score PIRADS dans un contexte de biopsie initiale.

PI-RADS 1-2

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.

PI-RADS 3

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%).

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).

PIRADS 4-5

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)**

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 ≥ 2 manqués (risque=6%) (Gronberg et al. 2018) (LOE B).

TABLEAU 1 : PLACE DES BIOMARQUEURS / NOMOGRAMMES EN FONCTION DU SCORE PIRADS - BIOPSIE INITIALE

	PSAD	Nomogrammes
PIRADS 1-2 -> 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)	-
PIRADS 3 -> 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)	-
PIRADS 4-5 -> 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 – biopsie précédente négative

Le **TABLEAU 2** résume la place des différents biomarqueurs / nomogrammes en fonction du score PIRADS dans un contexte de biopsie précédente négative.

PI-RADS 1-2

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 ≥ 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%).

PI-RADS 3

- **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

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 2 : PLACE DES BIOMARQUEURS EN FONCTION DU SCORE PIRADS - BIOPSIE PRECEDENTE NEGATIVE

	Phi	PCA3	PSAD
PIRADS 1-2 -> Eviter 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)
PIRADS 3 -> Eviter biopsies	-	(De Luca et al. 2016) (LOE D) (Kaufmann et al. 2016) (LOE D)	-
PIRADS 4-5 -> 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)**, le 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

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, 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 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 ≥ 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

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

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. 2016) (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.

3 Méthode

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.

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
- 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 : ont été 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 études originales sélectionnées devaient évaluer, pour chacune des questions cliniques, la population, l'intervention et l'intervention de comparaison (critères PICO).

Les « flow-chart » sont consultables au niveau du document intégral (cf. argumentaire sur <https://www.urofrance.org/>).

Les études retenues ont été analysées selon la grille "STARD² checklist".

² Reporting of studies of diagnostic accuracy (version janvier 2003):

<https://ibooked.no/stard-statement.html>

<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>

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.

Les niveaux de preuve des conclusions s'appuient sur la grille de Simon³ (LOE A : niveau de preuve élevé ; LOE B / LOEC : niveau de preuve intermédiaire ; LOE D : niveau de preuve faible).

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.

La version initiale des recommandations a été soumise à une étape de relecture nationale ; cette étape a pour objectif :

- 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.

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.

4 Constitution de l'expertise

Ces recommandations nationales ont été produites par un groupe de travail pluridisciplinaire, représentatif des spécialités médicales impliquées, du mode de pratique et des répartitions géographiques. Le groupe de travail est constitué par des membres de sociétés savantes ainsi que par des représentants de patients. Les professionnels du groupe de relecture nationale ont été proposés par les sociétés savantes intéressées par le champ de ces recommandations ainsi que par les réseaux régionaux de cancérologie (détaillé dans le document intégral).

4.1 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 Roumigié, urologue, Toulouse

Conduite méthodologique

- Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste – cheffe de projet, AFU, Lyon-Paris

4.2 Groupe de travail

- Christophe Hennequin, oncologue-radiothérapeute, Paris
- Jacqueline Lehmann-Che, biologiste, Paris

³ R. Simon, S Paik, D. Hayes. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. JNCI, vol.101 (21), 2009.

- Bernard Malavaud, urologue, Toulouse
- Guilhem Roubaud, oncologue médical, Bordeaux
- François Rozet, urologue, Paris
- Guy Volk, représentant de patients, ANAMACaP, Sarrebourg

4.3 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** Arnauld, 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

5 Références bibliographiques

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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-naïve Men. *European urology oncology* **2**(3): 311-319. doi: 10.1016/j.euo.2018.09.001.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Cantiello, F., Russo, G.I., Cicione, A., Ferro, M., Cimino, S., Favilla, V., Perdonà, 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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., Efstathiou, 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.
25. Foley, R.W., Lunden, 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.
26. Foley, R.W., Maweni, R.M., Gorman, L., Murphy, K., Lunden, 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.
27. Freedland, S.J., Choeurng, 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.

28. 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.
29. Glass, A.G., Leo, M.C., Haddad, Z., Yousefi, K., du Plessis, M., Chen, C., Choeurng, 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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. *The Prostate* **77**(14): 1401-1407. doi: 10.1002/pros.23401.

38. 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.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Karnes, R.J., Choeurng, 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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., Cheville, 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Lundon, 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.
61. 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.
62. 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-naïve 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Ross, A.E., Den, R.B., Yousefi, K., Trock, B.J., Tosoian, J., Davicioni, E., Thompson, D.J., Choeurng, 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. 2016. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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. *Urologic oncology* **31**(6): 744-748. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.06.012.
94. 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.

95. 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. 2017. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU international* **120**(6): 793-798. doi: 10.1111/bju.13762.
96. 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.
97. 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.
98. 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. *European urology* **70**(5): 740-748. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.012.
99. 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.
100. 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.
101. 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 française d'urologie et de la Société française d'urologie* **25**(16): 1160-1168, e1161-1168. doi: 10.1016/j.purol.2015.08.005.
102. 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.
103. 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.
104. 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.

105. 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.