



ARTICLE DE REVUE

## Place du test urinaire *PCA3* pour le diagnostic du cancer de la prostate

### Value of urinary *PCA3* test for prostate cancer diagnosis

V. Vlaeminck-Guillem<sup>a,\*</sup>, A. Ruffion<sup>b</sup>, J. Andre<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de biologie des tumeurs solides, génomique, protéomique, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France

<sup>b</sup> Service d'urologie, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France

Reçu le 22 février 2008 ; accepté le 31 mars 2008

Disponible sur Internet le 16 mai 2008

#### MOTS CLÉS

Cancer de la prostate ;  
Biomarqueur ;  
Diagnostic ;  
Urines ;  
*PCA3* ;  
Biopsies prostatiques

#### KEYWORDS

Prostate cancer ;  
Biomarker ;  
Diagnosis ;  
Urine ;

**Résumé** Le gène *PCA3* a été découvert en 1999 sur la base de son expression différentielle entre le cancer et le tissu prostatique non cancéreux. Plusieurs études ont évalué l'intérêt diagnostique dans le cancer de la prostate de la mesure, dans les urines enrichies en cellules prostatiques, du nombre de copies des ARN produits par *PCA3*. Pour une sensibilité légèrement inférieure à celle du dosage sérique du PSA, la spécificité et les valeurs prédictives positive et négative de ce dosage (test *PCA3*) apparaissent meilleures. Le test *PCA3* apparaît ainsi comme un bon indicateur du résultat des biopsies prostatiques. La mise à disposition d'une trousse commerciale offre l'opportunité d'engager des études à grande échelle pour confirmer les résultats, préciser les indications du test et évaluer son intérêt en économie de la santé. L'un des objectifs est une meilleure sélection des patients qui doivent être orientés vers des biopsies prostatiques.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** *PCA3* gene has been discovered in 1999 because of its differential expression between prostate cancer and nonneoplastic tissue. Several studies evaluated its value for prostate cancer diagnosis. These papers are consistent with significant statistical accuracy of measure of the urinary number of *PCA3* copies (*PCA3* test). While sensitivity is slightly weaker than that of seric PSA, specificity as well as positive and negative predictive values are quite better. *PCA3* test seems therefore to be a good indicator of prostate biopsy results. As a commercial kit is

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [virginie.vlaeminck-guillem@chu-lyon.fr](mailto:virginie.vlaeminck-guillem@chu-lyon.fr) (V. Vlaeminck-Guillem).

## PCA3; Prostate biopsies

available, large studies will be conducted to confirm these results, precise when to perform the test and evaluate the benefit/cost ratio. One of the aims is better selection of those patients who will really benefit from prostate biopsies.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

L'introduction du dosage sérique du PSA en pratique clinique a permis la détection plus fréquente du cancer de la prostate à un stade potentiellement curable [1,2]. Un des inconvénients liés à la généralisation du dosage dans une démarche de dépistage individuel est cependant sa faible spécificité. La zone grise de 4 à 10 ng/ml s'accompagne en effet d'un taux de biopsies négatives de 45 à 70%. Ces biopsies négatives peuvent a posteriori être considérées comme évitables : elles auraient pu ne pas être réalisées si le dosage sérique du PSA avait été parfaitement discriminant. Une autre limite du dosage du PSA est le diagnostic possible de cancers indolents, non évolutifs (surdiagnostic) à l'origine d'un « sur-traitement » inapproprié. Il apparaît nécessaire de disposer de nouveaux biomarqueurs aux performances supérieures qui puissent, notamment, distinguer avec plus de spécificité les patients qui ont un cancer de ceux qui n'en ont pas ou même d'identifier précisément les patients qui ont un cancer de la prostate évolutif.

De nombreuses équipes ont ainsi recherché, puis testé de nouveaux biomarqueurs utiles au diagnostic du cancer de la prostate [3]. Les protéines spécifiquement exprimées dans la prostate constituent les candidats les plus logiques [3], comme par exemple le *prostate-specific membrane antigen* (PMSA), l'hepsine, la *UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine transferase* (GalNAC-T3), l'homéoprotéine Nkx3.1, le *prostate-derived ets factor* (PDEF), le PCGEM-1 ou encore le *prostate stem cell antigen* (PSCA).

Parmi les gènes les plus spécifiquement exprimés dans le cancer de la prostate, on relève aussi *PCA3*, dont la description remonte à la fin des années 1990 [4]. Les premières études ont montré la surexpression nette de *PCA3* dans plus de 90% d'échantillons de cancer de la prostate par rapport au tissu prostatique non cancéreux (prostate normale ou hypertrophie bénigne de la prostate) [4–6]. L'utilisation de *PCA3* comme marqueur diagnostique a alors rapidement été proposée et a conduit, après plusieurs études cliniques, à l'élaboration d'un véritable test biologique utilisable en pratique clinique. L'objectif principal de cette revue est de présenter les résultats des études conduites sur *PCA3*. Ces résultats suggèrent que les informations apportées par *PCA3* complètent celles fournies par le dosage sérique du PSA plus qu'elles ne les remplacent, dans la perspective de diagnostic positif et négatif du cancer de la prostate.

## Le gène *PCA3*

L'identification du gène *PCA3* a découlé d'une stratégie visant à l'isolement d'ARNm ayant une expression différente selon le tissu considéré : cancer de la prostate ou tissu prostatique non cancéreux (prostate normale ou hypertrophie bénigne de la prostate) [4]. En comparant le répertoire en ARNm de ces deux types de tissus, l'équipe hollandaise de

Schalken a ainsi identifié 11 clones ayant une expression différente [4]. L'expression de l'un d'eux était particulièrement importante dans le cancer de la prostate, faible ou nulle dans le tissu prostatique non cancéreux. Le gène correspondant a été baptisé *differential display code 3* (*DD3*), puis renommé secondairement *PCA3* en accord avec la nomenclature internationale du génome humain.

Le gène *PCA3* est situé sur le chromosome 9q21–22. Sa fonction n'est pas connue. Il code plusieurs ARN alternatifs, différant les uns des autres par la présence ou l'absence d'exons inconstants. Il s'agit d'ARN particuliers, dans la mesure où l'analyse de la séquence nucléotidique montre qu'aucune protéine significative ne peut être raisonnablement traduite à partir de l'un ou l'autre des ARN [4]. Ces ARN sont considérés comme non codants.

## Expression tissulaire de *PCA3*

Dans l'article princeps, l'expression majoritaire de *PCA3* dans le cancer de la prostate par rapport au tissu prostatique non cancéreux était un élément ayant intrinsèquement permis son identification [4]. Plusieurs travaux ultérieurs, de la même équipe ou d'équipes indépendantes, ont reproduit ces résultats, y compris par l'utilisation de techniques quantitatives, mesurant le nombre de copies d'ARN présents dans des échantillons de taille similaire. Aucun des nombreux tissus normaux testés en dehors de la prostate (artère, cœur, poumon, cerveau, moelle épinière, muscle strié, peau, thyroïde, rate, ganglion lymphatique, leucocytes, œsophage, estomac, duodénum, iléon, colon, foie, pancréas, sein, vessie, ovaire, utérus, placenta, vésicules séminales, testicule) n'exprime *PCA3* [4–6]. Seul le rein pourrait avoir une certaine expression, jugée toutefois insignifiante [5]. L'expression dans le tissu prostatique non cancéreux est clairement montrée [4–7], apparemment plus fréquente à proximité du tissu cancéreux qu'à distance [7,8]. L'expression dans le tissu cancéreux est toutefois beaucoup plus forte : entre 66 à 100 fois plus importante que dans la prostate normale [4,5], 140 fois plus forte que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate [9]. La surexpression de *PCA3* dans le cancer de la prostate apparaît quasi constante, jusqu'à 95% des échantillons testés [4–8], que les tumeurs soient bien, moyennement ou peu différenciées [4,10]. Elle est également détectée dans les métastases de cancer de la prostate [4]. Dans les lignées cellulaires de cancer de la prostate, l'expression est plus inconstante, observée par exemple dans la lignée androgéno-sensible LNCaP, mais pas dans les lignées androgéno-indépendantes PC3 et DU-145 [4,8,11]. L'expression de *PCA3* dans les lésions préneoplasiques de la prostate n'a été évaluée que dans des échantillons de néoplasie intraépithéliale de haut grade adjacente à un cancer avéré, et que par hybridation in

situ [7]. L'ARN de *PCA3* a été ainsi détecté dans 25 échantillons sur 26 (96%) [7].

L'expression de *PCA3* dans d'autres cancers que le cancer de la prostate a été recherchée, toujours sans succès : cancers du poumon, de l'œsophage, de l'iléon, du colon, du pancréas, du testicule, du sein, de la vessie ou mélanome [5]. En accord avec ces constatations, aucune expression n'a été retrouvée dans plusieurs lignées cellulaires de cancer du sein, de la vessie, du rein ou de l'ovaire [4].

## Mesure de l'expression de *PCA3* à visée diagnostique

### Points techniques

Le gène *PCA3* produit un ARN non codant. Il ne peut donc y avoir de test diagnostique mesurant l'expression de la protéine dans un tissu ou un liquide biologique donné (immunohistochimie, dosage Elisa...). C'est plutôt l'expression de l'ARN lui-même qui doit être mesurée. Reste alors le choix du tissu ou du liquide biologique dans lequel la mesure doit être réalisée. Deux études ont utilisé des échantillons tissulaires de prostate et montré que la présence de l'ARN de *PCA3* permettait de prédire l'existence d'un foyer cancéreux avec une sensibilité de 78 à 95%, une spécificité de 57 à 97% et des valeurs prédictives positive entre 77 et 93% et négative autour de 89% [8,9]. Les échantillons sont toutefois faibles : 18 cancers versus 35 hypertrophies bénignes de la prostate (HBP) pour une étude [9], 21 cancers versus 14 HBP pour l'autre [8]. Deux études ont recherché, par RT-PCR quantitative, la présence d'ARN circulant de *PCA3* chez des patients atteints de cancer de la prostate [12,13]. Dans la première, la recherche d'ARN circulant se faisait après une procédure thérapeutique agressive (prostatectomie radicale, thermoradiothérapie, brachythérapie à hautes doses ou résection transurétrale de prostate) [12]. Comme attendu, ces gestes invasifs entraînent la présence d'ARN de *PCA3* dans le sang, y compris chez les patients opérés pour hypertrophie bénigne de la prostate [12], mais il est difficile d'imaginer une application réelle de cette mesure sérique en pratique clinique. Dans l'étude plus récente, en dehors de deux patients ayant une maladie métastatique, aucun des 65 autres patients cancéreux (dont sept autres avec métastases) n'avait de l'ARN circulant, pas plus d'ailleurs que les 16 témoins sains, un patient avec hypertrophie bénigne de la prostate ou les sept patients avec prostatite [13], suggérant le faible intérêt diagnostique d'une telle exploration sérique. L'éjaculat, dans lequel sont retrouvées les sécrétions prostatiques ainsi que des cellules prostatiques desquamées, constitue a priori un liquide biologique plus adapté à une démarche diagnostique de dépistage. Les autres études ont en fait plutôt utilisé les urines avec deux avantages présumés : la facilité du recueil (notamment par rapport à la récupération de l'éjaculat) et la présence démontrée, au moins dans le premier jet et éventuellement amplifiée par le toucher rectal, de sécrétions et de cellules prostatiques [14]. Cinq études cliniques sont ainsi disponibles, ayant évalué l'intérêt diagnostique de la mesure de l'expression de *PCA3* dans les urines de patients suspects d'avoir un cancer de la prostate [6,15–18]. Une sixième

étude a été publiée, visant à comparer les résultats du test *PCA3* selon qu'il a été réalisé dans un échantillon urinaire ou dans un échantillon de sécrétion prostatique obtenu après massage transrectal de la prostate. Comme attendu, les résultats du test sont similaires quel que soit le liquide biologique testé, permettant effectivement le recours privilégié car facile aux urines [19]. Une étude plus récente a testé la reproductibilité de la méthode. Dans ce travail, deux sites distincts ont évalué le test sur les mêmes échantillons urinaires, retrouvant des coefficients de variation intra-expérimentation, inter-expérimentation et intersite tout à fait satisfaisants, respectivement de 14, 9,9 et 3,2% [20].

Pour les cinq études sur les urines, la méthodologie employée a compris les grandes étapes suivantes :

- le recrutement des patients cibles ;
- le recueil des urines ;
- la récupération et l'amplification spécifiques ;
- la mesure du nombre de copies d'ARN de *PCA3* ;
- l'analyse statistique.

La population ciblée par les cinq études cliniques correspondait aux patients adressés pour biopsies prostatiques [16] en raison d'un toucher rectal anormal et/ou d'un PSA augmenté (seuil entre 2 et 3 ng/ml selon les études) [6,15,17,18]. Un toucher rectal était réalisé systématiquement de façon à favoriser l'émission de sécrétions et de cellules prostatiques dans les urines. Les auteurs parlent ainsi d'examen prostatique « approfondi » [6] ou « attentif » [15,16]. Les études les plus récentes décrivent une procédure maintenant standardisée avec un appui ferme sur la prostate (suffisant pour déprimer la surface de 1 cm), de dehors en dedans avec trois passages par lobe prostatique [17,18]. Les premières urines suivant ce toucher rectal sont alors recueillies, en insistant sur le prélèvement du premier jet urinaire, censé contenir le plus de cellules et de sécrétions prostatiques [14]. Sont alors analysés soit directement les urines totales ainsi recueillies [16,17], soit le sédiment urinaire, riche en cellules, après centrifugation [6,15,18].

L'étape suivante est le traitement de l'ARN avec deux objectifs essentiels : dans un premier temps, la sélection la plus exclusive possible de l'ARN d'intérêt, idéalement en grande quantité pour augmenter la sensibilité de la détection et, dans un second temps, la mesure du nombre de copies de cet ARN. Trois générations de tests se sont succédées. La première utilise une technique classique d'amplification sélective, la RT-PCR, assortie d'une évaluation en temps réel du nombre de copies ainsi amplifiées : RT-PCR quantitative en temps réel [6,18]. La seconde génération de test utilise une technique d'amplification de l'ARN différente, la *nucleic acid sequence-based amplification* (NASBA), dans le cadre d'un kit commercial, uPM3™, proposé par un laboratoire canadien, DiagnoCure [15,16]. La NASBA évite certaines étapes de la RT-PCR et notamment la dénaturation itérative des brins amplifiés. Il en résulte la possibilité d'obtenir l'amplification sans nécessité de modifier la température à chaque cycle, dans un seul tube, d'où un gain de temps appréciable, utile à une démarche diagnostique avec rendu rapide des résultats. Cette technologie était essentiellement appliquée au diagnostic de maladies virales liées à des virus à ARN monobrin (sida, grippe, Sras...). La génération la plus récente du test *PCA3* utilise une technique d'amplification similaire,

la *transcription-mediated amplification* (TMA) aussi rapide, pratique et efficace que la NASBA dont elle est dérivée et qui est également appliquée dans le diagnostic de maladies infectieuses (gonococcie, infections à mycobactérie. . .). Ce test, APTIMA® PCA3 assay ou Progenisa®, commercialisé par Gen-Probe sous licence avec DiagnoCure, couple à cette technique d'amplification la capture préalable de l'ARN d'intérêt par des billes magnétiques recouvertes de séquences oligonucléotidiques complémentaires de l'ARN cible. Il en résulte l'isolement spécifique de cet ARN d'intérêt qui seul, est alors soumis à l'amplification [17]. La sensibilité du test s'en trouve théoriquement accrue, ce qui répond parfaitement à l'objectif ambitieux de détecter quelques copies de l'ARN d'intérêt dans un échantillon relativement abondant, en l'occurrence le premier jet urinaire. Quelle que soit la technique d'amplification sélective de l'ARN utilisée, la quantification des copies oblige à construire une courbe de calibration à partir de solutions calibrantes contenant une quantité donnée de copies. Des vérifications sont ensuite effectuées à l'aide de contrôles positifs contenant là encore une quantité connue de copies d'ARN.

L'un des écueils de l'utilisation des urines est le caractère potentiellement variable du nombre de cellules prostatiques présentes dans les urines. Ce sont ces cellules, cancéreuses ou non, qui contiennent l'information (l'ARN) détectée par le test. Pour vérifier l'informativité de l'échantillon urinaire, il faut donc pouvoir disposer d'une mesure quantitative de la présence d'ARN d'origine prostatique. Toutes les études mesurant l'expression de PCA3 dans les urines ont ainsi évalué simultanément, avec la même technique, le nombre de copies de l'ARNm du PSA. Les échantillons urinaires étaient alors considérés comme non informatifs si la quantité d'ARNm de PSA n'était pas significative : ces échantillons ne contenaient pas assez de cellules prostatiques pour que le test PCA3 soit interprétable de façon fiable. La plupart des études publiées donne le taux d'informativité, c'est-à-dire la proportion d'échantillons interprétables. Avec les tests de première et deuxième génération, ce taux d'informativité varie de 79 à 92 % [15, 16, 18]. L'étude utilisant le test de troisième génération rapporte un taux de 98,2 % [17], un résultat concordant avec l'accroissement attendu de la sensibilité de la technique utilisée pour amplifier sélectivement de l'ARN cible.

La mesure de l'ARNm de PSA permet par ailleurs une normalisation du nombre de copies de l'ARN de PCA3 par le calcul du ratio PCA3:PSA (score PCA3). Dans la prostate normale, l'expression du PCA3 est théoriquement nulle alors que celle du PSA est réputée d'être constante d'un individu à l'autre. Dans le cancer de la prostate, l'expression de PCA3 augmente alors que l'on sait que celle du PSA diminue en moyenne de 1,5 fois par rapport au tissu non cancéreux adjacent [21]. Il en résulte donc théoriquement une sensibilisation de la mesure du nombre de copies de PCA3, associée à la normalisation des taux d'un individu à l'autre.

## Résultats

Pour évaluer la valeur diagnostique du test PC3 dans les urines, les cinq études ont finalement comparé deux populations, séparées par les résultats histologiques des biopsies prostatiques : patients porteurs d'un cancer et patients

n'ayant pas de cellule cancéreuse (prostate normale, prostatite aiguë ou plus souvent chronique, hypertrophie bénigne de la prostate). Les ratios PCA3:PSA ont été comparés de façon à déterminer les performances statistiques du test : spécificité, sensibilité, valeurs prédictives positives et négatives. Une courbe *receiver operator characterization* (ROC) a été établie. Pour la construction de cette courbe, on fait varier le seuil à partir duquel on considère que le test est positif (ratio supérieur à la valeur choisie) puis, pour chaque seuil, on calcule sensibilité et spécificité. La courbe est bâtie avec la valeur (1-spécificité) en abscisse et la sensibilité en ordonnée. La courbe ROC a deux intérêts majeurs. Le premier est qu'elle permet de définir le meilleur seuil à appliquer pour un test diagnostique : le meilleur seuil est celui qui correspond à la meilleure spécificité tout en préservant la sensibilité. C'est ce seuil que l'on peut alors proposer lors de l'utilisation éventuelle en pratique clinique. Le second intérêt est le calcul de l'aire sous la courbe (*area under curve* des anglo-saxons ou AUC) dont l'importance est corrélée à l'intérêt diagnostique du test : au minimum, l'AUC est de 0,5 (c'est la performance du test du pile ou face) et plus elle augmente, plus le test s'éloigne des performances d'un test uniquement lié au hasard.

Les résultats des cinq études cliniques en termes d'AUC montrent effectivement un intérêt du test PCA3 avec des chiffres variant de 0,66 à 0,87 (Tableau 1). Une étude donne par comparaison, chez les mêmes patients, l'AUC obtenue par le dosage sérique du PSA total et du PSA libre (respectivement 0,57 et 0,58), montrant au passage que ces dosages sériques sont peu performants (assez proches des performances du pile ou face pour des valeurs-seuils de 4 ng/ml) et que le test PCA3 leur est supérieur [18]. Une autre étude confirme aussi l'intérêt du calcul du ratio PCA3:PSA par rapport à la mesure seule du nombre de copies de PCA3 avec, pour ce dernier test, une AUC de 0,575 [17].

Les performances du test PCA3 en termes de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives des cinq études sont données dans le Tableau 1. Pour une sensibilité un peu inférieure au dosage sérique du PSA (variant de 65 à 82 %), la spécificité apparaît franchement meilleure (de 66 à 89 %), de même que la valeur prédictive positive (48 à 75 %) et la valeur prédictive négative (80 à 90 %). Ces données sont prometteuses dans la mesure où les performances ainsi enregistrées montrent que le test est rarement positif en l'absence de cancer et que les patients ayant un test négatif ont peu de chances d'avoir malgré tout un cancer de la prostate. Un autre élément encourageant est que les résultats sont similaires quel que soit le taux de PSA, y compris dans la zone grise où les performances du PSA souffrent justement de plus d'imperfections [15–17].

## Perspectives

Les performances du test PCA3 pour le diagnostic du cancer précoce de la prostate sont, sur la base des cinq études actuellement publiées, prometteuses. Il reste bien sûr à définir la place exacte qu'il pourrait prendre en pratique clinique. Pourrait-il se substituer au dosage sérique du PSA, voire aux biopsies prostatiques ? Faut-il plutôt le considérer comme un éventuel biomarqueur qui viendrait en complément de ces autres démarches diagnostiques pour participer

**Tableau 1** Résumé des cinq études ayant évalué l'intérêt diagnostique de la mesure du score PCA3 dans les urines pour le diagnostic du cancer de la prostate.

Références	Origine de la population	Nombre de patients	Nombre d'échantillons informatifs (%), dont cancers (%)	AUC	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Hessels et al. [6]	Hollandaise monocentrique	108	NC 24 (22)	0,72	67	83	53	90
Tinzl et al. [15]	Autrichienne monocentrique	201	158 (79) 62 (39)	0,87	82	76	69	87
Fradet et al. [16]	Canadienne multicentrique	517	443 (86) 152 (34)	0,86	66	89	75	83
Groskopf et al. [17]	Américaine monocentrique	70	68 (98) 16 (24)	0,75	69	79	50	89
van Gils et al. [18]	Hollandaise multicentrique	583	534 (92) 174 (33)	0,66	65	66	48	80

NC : non connu ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

à la décision, au moins dans certaines situations cliniques difficiles, soit de faire des biopsies prostatiques, soit d'opter pour telle ou telle modalité thérapeutique? Pourrait-il avoir un intérêt pour l'établissement d'un pronostic? Pourrait-il aider au diagnostic non pas de la maladie aux stades précoces, mais de la récidive après traitement non chirurgical?

Quelques éléments de réponse sont déjà disponibles. Si l'intérêt diagnostique de PCA3 est fortement suggéré, son apport pour l'établissement d'un pronostic, par exemple, est beaucoup moins certain. Il n'a ainsi pas été mis en évidence de corrélation entre l'expression de PCA3 et le stade pT ou le score de Gleason [5,7,8]. De même, Marks et al. n'ont pas montré de différence significative pour le score urinaire de PCA3 chez 60 patients atteints de cancer selon que le score de Gleason était de 6 ou de 7 [22]. La valeur du score PCA3 ne permet pas non plus de prédire ni le stade pT, ni le volume tumoral, ni le score de Gleason, ni d'autres caractéristiques tumorales comme la localisation (zone transitionnelle ou périphérique) ou la distance entre la tumeur et l'urètre [10]. Aucune autre étude n'a spécifiquement été dédiée à la recherche d'un rôle pronostique de la mesure de PCA3 dans aucun liquide biologique, mais la sensibilité même du test, positif même en présence d'un faible contingent tumoral (moins de 10% de cellules cancéreuses sur les échantillons) [5,6], laisse penser qu'une corrélation entre le score et le pronostic est peu probable : le test PCA3 semble plutôt correspondre à un outil de diagnostic précoce.

Il pourrait aussi constituer un outil de surveillance dans une population particulière de patients : ceux qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives alors qu'ils présentaient une suspicion clinique (toucher rectal anormal) ou biologique (augmentation des taux de PSA). À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus quant aux modalités de surveillance de cette catégorie de patients qui constituent pourtant, du fait même de la faible spécificité actuelle du dosage sérique du PSA, les deux tiers des patients ayant eu des biopsies prostatiques. On ne sait pas par exemple, pour peu que les anomalies cliniques ou biologiques qui ont conduit au premier jeu de biopsies prostatiques persistent, si de nouvelles biopsies sont absolument nécessaires. Dans cette population, il semble bien que les performances du test PCA3 soient globalement similaires à la population générale [16,22] (Tableau 2). Une étude européenne est en cours pour répondre spécifiquement à cette question et ses résultats préliminaires vont dans le même sens [23,24]. Dans ces études où la prévalence du cancer diagnostiqué sur les résultats des rebiopsies oscille entre 14 et 36%, la valeur prédictive négative est de 83 à 94%, ce qui signifie que le risque d'avoir un cancer si le test PCA3 est négatif après au moins une série de biopsies négatives est faible (6 à 17%). Le test PCA3 constitue ainsi une aide potentiellement précieuse pour la décision de nouvelles biopsies prostatiques chez les patients ayant déjà eu au moins une série de biopsies négatives.

Une dernière perspective concerne le couplage du score PCA3 avec d'autres marqueurs diagnostiques. L'idée générale, commune en fait à de nombreux cancers, est de penser que la démarche diagnostique sera d'autant plus fiable qu'elle sera basée sur l'évaluation de plusieurs marqueurs. La sensibilité globale devrait être améliorée dans la mesure où le test global serait considéré comme positif si au moins un marqueur est positif, de même que la spécificité si la

**Tableau 2** Évaluation diagnostique de la mesure du score urinaire *PCA3* pour le diagnostic du cancer de la prostate chez des patients ayant eu au moins une biopsie négative.

Références	Origine de la population	Nombre de patients	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Fradet et al. [16]	Canadienne multicentrique	91	74	87	74	87
Marks et al. [22]	Nord-américaine multicentrique	226	58	72	43	83
Haese et al. [23]	Européenne multicentrique	43	67	78	33	94

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

positivité du test global est nuancée par la nécessité d'avoir au moins un marqueur connu pour son extrême spécificité positif. À ce titre, il faut souligner que la mesure de biomarqueurs dans les urines ne concerne pas le seul *PCA3*. A ainsi par exemple déjà été évaluée la valeur diagnostique de l'activité télomérase et de l'hyperméthylation du promoteur de la *glutathione-S-transferase P1* (*GSTP1*) pour le cancer de la prostate dans les urines recueillies après massage prostatique [25–27]. Un autre exemple est donné par la détection simultanée dans les urines de l'ARN de *PCA3* et de celui du gène de fusion anormal *TMPRSS2-ERG* [28]. Cet ARNm est mesurable dans les urines comme *PCA3* [29]. La sensibilité du test *PCA3* dans cette étude est de 62%. Elle est de 37% pour la détection de l'ARNm de *TMPRSS2-ERG* et monte à 73% lorsque les deux marqueurs sont utilisés conjointement [28]. De la même façon, une étude récente montre l'intérêt de coupler à la mesure urinaire de *PCA3* (en l'occurrence par RT-PCR quantitative, sans rapport sur le nombre de copies du PSA) la mesure simultanée d'autres biomarqueurs potentiels du cancer de la prostate [30], comme *SPINK1/TATI*, *GOLPH2* et *TMPRSS2-ERG* [28].

## Conclusion

Parmi les nouveaux biomarqueurs en cours de développement pour l'aide au diagnostic dans le cancer de la prostate, *PCA3* tient une place à part. Sa mesure dans les urines remplit pour l'instant un certain nombre de points du cahier des charges demandé à un marqueur utilisable en pratique clinique : l'échantillon biologique est facile d'accès (recueil des urines après toucher rectal appuyé), la technique de mesure est transposable d'une équipe à l'autre (un kit commercial est déjà disponible) et les performances statistiques du test *PCA3* sont bonnes, retrouvées par plusieurs équipes différentes sur des populations d'origines différentes. En pratique, le test *PCA3* semble apporter la spécificité qui manquait au dosage sérique du PSA et pourrait en constituer un complément utile. Il reste à déterminer ses indications en pratique clinique, en privilégiant la distinction entre cancer et prostate non cancéreuse, la distinction entre cancer évolutif et cancer indolent ou encore la meilleure sélection des patients pouvant réellement bénéficier des biopsies prostatiques.

## Références

- [1] Soulié M, Rébillard X, Villers A. Le dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2003;13:1272–5.
- [2] Villers A, Rébillard X, Soulié M, Davin JL, Coloby P, Moreau JL, et al. Le dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2003;13:209–14.
- [3] Schalken JA. Validation of molecular targets in prostate cancer. *BJU Int* 2005;96(Suppl. 2):23–9.
- [4] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. *DD3*: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975–9.
- [5] de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, et al. *DD3(PCA3)*, a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62:2695–8.
- [6] Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, et al. *DD3(PCA3)*-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8–15.
- [7] Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Tetu B. Identification of *PCA3(DD3)* in prostatic carcinoma by in situ hybridization. *Mod Pathol* 2007;20:1121–7.
- [8] Bialkowska-Hobrzanska H, Driman DK, Fletcher R, Harry V, Razvi H. Expression of human telomerase reverse transcriptase, survivin, *DD3* and *PCGEM1* messenger RNA in archival prostate carcinoma tissue. *Can J Urol* 2006;13:2967–74.
- [9] Landers KA, Burger MJ, Tebay MA, Purdie DM, Scells B, Samarantunga H, et al. Use of multiple biomarkers for a molecular diagnosis of prostate cancer. *Int J Cancer* 2005;114:950–6.
- [10] Balcerczak E, Mirowski M, Sasor A, Wierzbicki R. Expression of *p65*, *DD3* and *c-erbB2* genes in prostate cancer. *Neoplasma* 2003;50:97–101.
- [11] van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, Johannes WU, Smith EE, Miller HL, et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *Prostate* 2003;57:205–25.
- [12] Jung M, Xu C, Spethmann J, Johannsen M, Deger S, Stephan C, et al. Re: Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, et al. *DD3(PCA3)*-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44:8–16. *Eur Urol* 2004; 46: 271–2.
- [13] Vaananen RM, Rissanen M, Kauko O, Junnila S, Vaisanen V, Nurmi J, et al. Quantitative real-time RT-PCR assay for *PCA3*. *Clin Biochem* 2008;41:103–8.
- [14] Iwakiri J, Granbois K, Wehner N, Graves HC, Stamey T. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J Urol* 1993;149:783–6.
- [15] Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. *DD3PCA3* RNA analysis in urine – a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:182–6.
- [16] Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. *uPM3™*, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;64:311–5.
- [17] Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. *APTIMA® PCA3* molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089–95.

- [18] van Gils MP, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL, et al. The time-resolved fluorescence-based *PCA3* test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007;13:939–43.
- [19] van Gils MP, Cornel EB, Hessels D, Peelen WP, Witjes JA, Mulders PF, et al. Molecular *PCA3* diagnostics on prostatic fluid. *Prostate* 2007;67:881–7.
- [20] Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, Noteboom J, Elliott DJ, Deras IL, et al. A multicenter evaluation of the *PCA3* molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta* 2008;389:1–6.
- [21] Meng FJ, Shan A, Jin L, Young CY. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:305–9.
- [22] Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. *PCA3* molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532–5.
- [23] Haese A, Van Poppel H, Marberger M, Mulders PF, Abbou CC, Boccon-Gibod L, et al. The value of the *PCA3* assay in guiding decision which men with a negative prostate biopsy need immediate repeat biopsy: preliminary European data. *Eur Urol Suppl* 2007;6:48.
- [24] Rittenhouse H. Analytical and clinical factors in the quality and standardization of two prostate cancer tests. *Tumor Biol* 2007;28(Suppl. 1):24.
- [25] Meid FH, Gygi CM, Leisinger HJ, Bosman FT, Benhattar J. The use of telomerase activity for the detection of prostatic cancer cells after prostatic massage. *J Urol* 2001;165:1802–5.
- [26] Goessl C, Muller M, Heicappell R, Krause H, Straub B, Schrader M, et al. DNA-based detection of prostate cancer in urine after prostatic massage. *Urology* 2001;58:335–8.
- [27] Cairns P. Gene methylation and early detection of genitourinary cancer: the road ahead. *Nat Rev Cancer* 2007;7:531–43.
- [28] Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5103–8.
- [29] Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, Morris DS, Wang L, Helgeson BE, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2: ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia* 2006;8:885–8.
- [30] Laxman B, Morris DS, Yu J, Siddiqui J, Cao J, Mehra R, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68:645–9.