Article original

Ann Biol Clin 2011 ; 69 (1) : 31-9

Intérêt du test urinaire PCA3 dans la décision de biopsie prostatique : l'expérience du Centre hospitalier Lyon-Sud

Value of PCA3 urinary test for prostate biopsy decision: the Lyon-Sud University Hospital experience

Virginie Vlaeminck-Guillem[1,2,3]
Jean-Louis Campos-Fernandes[4,5]
Denis Champetier[4]
Karim Chikh[1,2]
Myriam Decaussin-Petrucci[3,5,6]
Marian Devonec[4,5]
Nicolas Gobeaux[4,5]
Philippe Paparel[4,5]
Paul Perrin[4,5]
Claire Rodriguez-Lafrasse[1,5]
Alain Ruffion[3,4,5]

[1] Unité médicale d'oncologie et transfert, Service de biochimie et biologie moléculaire Sud, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite

[2] Facultés de médecine et de pharmacie Lyon Est, Université Lyon I, Lyon

[3] Institut de génomique fonctionnelle de Lyon, Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, INRA, Ecole normale supérieure de Lyon, Lyon <virginie.vlaeminck-guillem@chu-lyon.fr>

[4] Service d'urologie, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite

[5] Faculté de médecine Lyon Sud, Université Lyon I, Lyon

[6] Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite

Résumé. La faible spécificité de la stratégie diagnostique du cancer de la prostate (toucher rectal et dosage sérique de l'antigène prostatique PSA) conduit à la réalisation de nombreuses biopsies inutiles et au diagnostic de cancers indolents, sans potentialité évolutive. Un test urinaire (Progensa PCA3®, Gen-Probe) mesurant l'expression du gène PCA3, spécifique des cellules cancéreuses prostatiques, a récemment été proposé pour orienter les indications de re-biopsies. Le but de notre étude, prospective, était d'évaluer l'intérêt diagnostique du score PCA3 dans le cancer de la prostate. Dans les urines de 245 patients adressés pour biopsie prostatique, l'expression du gène PCA3 a été déterminée par une technique d'amplification et de détection de l'ARN et rapportée à celle du PSA. Les patients avec échantillon informatif (98 %) ont été classés selon la présence (n = 126) ou l'absence (n = 114) de cancer sur les biopsies. Le score PCA3 médian était plus élevé dans le groupe avec biopsies positives ($p < 0,0001$). L'aire sous la courbe ROC pour le PCA3 était de 0,70 *versus* 0,53 pour le PSA total et 0,65 pour le rapport PSA libre/total. Au meilleur seuil de 38, le test PCA3 avait une sensibilité de 59 %, une spécificité de 72 % (respectivement : 66 %, 32 % pour le PSA total au seuil de 4 ng/mL et 81 %, 28 % pour le rapport PSA libre/total au seuil de 25 %). Ces performances étaient maintenues chez les patients ayant un PSA dans la zone grise (4-10 ng/mL) ou ayant des antécédents de biopsies prostatiques. Notre étude confirme l'intérêt du test urinaire PCA3 dans l'aide à la décision de biopsies prostatiques.

Mots clés : *cancer de la prostate, diagnostic, PSA, PCA3, urines*

Abstract. The poor specificity of diagnostic strategy for prostate cancer (digital rectal examination and seric PSA) induces both a great number of useless prostate biopsies and diagnosis of non evolutive cancers. A urinary test (Progensa PCA3®, Gen-Probe) measuring the expression of PCA3, a prostate cancer-specific gene, has recently be proposed to indicate re-biopsy. The aim of this prospective study was to evaluate diagnostic value of urinary PCA3 test for prostate cancer. In the urines of 245 patients submitted to prostate biopsy, expression of the PCA3 gene was measured and reported to that of PSA to calculate PCA3 score using a method amplifying and detecting RNA. Patients with informative samples (98%) were classified depending of the presence (n = 126) or absence (n = 114) of cancer tissue on biopsies. The median PCA3 score was significantly higher in the group with positive biopsies ($p < 0.0001$). Area under ROC curve was 0.70 for PCA3 as compared to that of PSA (0.53) and free/total PSA ratio

Article reçu le 4 mai 2010,
accepté le 22 juillet 2010

doi:10.1684/abc.2010.0513

Tirés à part : V. Vlaeminck-Guillem

Pour citer cet article : Vlaeminck-Guillem V, Campos-Fernandes JL, Champetier D, Chikh K, Decaussin-Petrucci M, Devonec M, Gobeaux N, Paparel P, Perrin P, Rodriguez-Lafrasse C, Ruffion A. Intérêt du test urinaire PCA3 dans la décision de biopsie prostatique : l'expérience du Centre hospitalier Lyon-Sud. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69(1) : 31-9 doi:10.1684/abc.2010.0513

(0.65). At the best threshold of 38, PCA3 test had a 59%-sensitivity and a 72%-specificity, as compared to 66% and 32% for total PSA (threshold 4 ng/mL) and 81% and 28% for free/total PSA ratio (threshold 25%). These performances were maintained in patients with seric PSA within the grey zone (4-10 ng/mL) and those with previous prostate biopsies. This study confirms the clinical value of PCA3 urinary test in helping decision for biopsies in patients with suspected prostate cancer.

Key words: *prostate cancer, diagnosis, PSA, PCA3, urine*

Le cancer de la prostate représente le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans [1] et la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme avec 9 200 décès estimés en 2005 [2]. Les études épidémiologiques évaluent à plus de 71 000 le nombre de nouveaux patients diagnostiqués comme porteurs d'un cancer de la prostate en 2009 [2]. L'incidence du cancer de la prostate a fortement augmenté ces dernières années, notamment du fait de la très large diffusion du dosage sérique du PSA (*prostate-specific antigen*). Une concentration sérique supérieure à 4 ng/mL constitue à l'heure actuelle le seuil habituellement retenu pour considérer l'indication de biopsie prostatique. Le PSA n'est pourtant pas spécifique du cancer de la prostate : sa production peut être liée au volume d'une hypertrophie bénigne, à l'inflammation tissulaire, à une infection uro-génitale récente, ou à la concentration d'androgènes sériques et intra-glandulaires. Cette augmentation de PSA dans le sang est liée à une dépolarisation des cellules épithéliales et à une inflammation du stroma prostatique. Il en résulte une faible spécificité, en particulier dans une zone dite grise, d'incertitude maximale, comprise entre 4 et 10 ng/mL, avec deux inconvénients majeurs. Le premier est l'induction d'un certain nombre de biopsies prostatiques qui se révèlent finalement négatives. On estime ainsi entre 45 et 65 % la proportion de biopsies négatives que l'on peut considérer *a posteriori* comme inutiles. Le deuxième inconvénient est le surdiagnostic voire le surtraitement de cancers prostatiques qui n'ont pas de potentiel évolutif. L'intérêt du dosage sérique du PSA pour le dépistage individuel ou collectif du cancer de la prostate est donc relatif, ce qui aboutit au développement de mesures dérivées comme celle du rapport entre les formes libres et totales du PSA ou celle de sa cinétique qui pour l'instant n'ont cependant pas fait la preuve de leur efficacité diagnostique. Une autre conséquence est la recherche de nouveaux biomarqueurs qui, par une meilleure spécificité, pourraient suppléer le dosage sérique du PSA.

La description du gène PCA3 remonte à la fin des années 1990 [3]. Elle découle directement de la très forte spécificité de son expression dans le tissu cancéreux prostatique, à l'exclusion ou presque de la prostate normale, des tissus prostatiques pathologiques bénins (hypertrophie, prostatite) et des autres tissus humains [3-5]. De plus, la surexpression de PCA3 dans le cancer de la prostate apparaît quasi constante, jusqu'à 95 % des échantillons testés [3-5], que les tumeurs soient bien, moyennement ou peu différenciées [3, 6], faisant du gène PCA3 un excellent candidat pour une utilisation diagnostique dans le cancer de la prostate. Le gène PCA3 produit des ARN non codants ; il ne peut donc pas y avoir de test diagnostique mesurant l'expression de la protéine dans un tissu ou un liquide donné (immunohistochimie, dosage Elisa…). C'est plutôt l'expression de l'ARN lui-même qui doit être mesurée. Plusieurs études cliniques ont ainsi mesuré le nombre de copies d'ARN de PCA3 dans les urines avec deux avantages présumés : la facilité de recueil (notamment par rapport à la récupération de l'éjaculat) et la présence démontrée, au moins dans le premier jet, et amplifiée par le massage prostatique, de sécrétions et de cellules prostatiques [7]. La présence de ces cellules est d'ailleurs vérifiée par la mesure simultanée de la quantité d'ARNm du PSA, dont l'expression dans les cellules prostatiques ne varie que peu d'un individu normal à l'autre ou d'un individu cancéreux à l'autre [8]. Les résultats de ces études sont prometteurs dans la mesure où, si le test PCA3 présente globalement une sensibilité (53 à 82 %) inférieure à celle du PSA, sa spécificité est bien meilleure (59 à 89 %) [9]. Contrairement au PSA sérique, aucune corrélation n'a été démontrée entre le score PCA3 et le volume prostatique [10, 11]. Un autre élément particulièrement intéressant est que les performances du test PCA3 sont similaires quelles que soient les concentrations du PSA sérique, y compris dans la zone grise (4-10 ng/mL) où elles semblent même être les plus encourageantes [9].

Le but de l'étude était d'évaluer l'intérêt diagnostique du test urinaire PCA3 dans le cancer de la prostate. Nous avons pu ainsi confirmer les performances statistiques du test urinaire PCA3 pour le diagnostic du cancer de la prostate. Ses performances sont maintenues dans le groupe des patients pour lesquels le PSA sérique est le moins fiable (zone grise entre 4 et 10 ng/mL), ainsi que dans le groupe des patients ayant des antécédents de biopsies.

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population étudiée.

	Population générale	Patients avec biopsies négatives	Patients avec biopsies positives	
Effectif	n = 240	n = 114 (47,5 %)	n = 126 (52,5 %)	
Âge médian	63 ans (47–84) *(moyenne : 63 ± 7)*	62 ans (49–74) *(moyenne : 62 ± 6)*	64 ans (47–84) *(moyenne : 64 ± 8)*	*p = 0,017*
Volume prostatique médian (n = 236)	38,5 mL (11–115) *(moyenne : 42 ± 19)*	45 mL (11–100) *(moyenne : 48 ± 21)*	33 mL (13–115) *(moyenne : 36 ± 15)*	*p < 0,0001*
PSA total sérique médian	5,05 ng/mL (0,3–32,7) *(moyenne : 6,2 ± 4,3)*	4,7 ng/mL (0,6–23) *(moyenne : 5,8 ± 3,8)*	5,4 ng/mL (0,3–32,7) *(moyenne : 6,5 ± 4,7)*	*NS*
Rapport PSA l/t médian (n = 233)	17 % (4–63) *(moyenne : 19 ± 10)*	20 % (4–52) *(moyenne : 22 ± 10)*	15 % (4–63) *(moyenne : 17 ± 10)*	*p = 0,0001*
Antécédent de biopsies	n = 80 (33 %)	n = 42 (37 %)	n = 38 (30 %)	*NS*
Score PCA3 médian	33 (1–350) *(moyenne : 52 ± 54)*	24 (1–227) *(moyenne : 35 ± 35)*	44,5 (6–350) *(moyenne : 68 ± 63)*	*p < 0,0001*

Les 240 patients inclus ont été répartis en 2 groupes selon la présence ou non de cancer sur les biopsies prostatiques. Les valeurs extrêmes sont données entre parenthèses. Les moyennes sont complétées par l'écart type (moyenne ± écart type). Les distributions des différentes variables ont été comparées entre les 2 groupes (seuil de significativité retenu pour $p < 0,05$). PSA : antigène spécifique de la prostate ; PSA l/t : rapport des formes libres et totales du PSA.

Patients et méthodes

Patients

Cette étude prospective monocentrique a inclus les hommes consécutivement adressés dans le Service d'urologie du Centre hospitalier Lyon-Sud pour des biopsies prostatiques du fait d'une concentration de PSA anormale (≥ 4 ng/mL) et/ou d'un toucher rectal anormal et/ou d'un antécédent familial de cancer de la prostate. Ont été exclus les patients présentant des symptômes évoquant une prostatite, ou un antécédent de cancer évolutif de la prostate. De même, les patients avec un PSA total sérique supérieur à 50 ng/mL n'ont pas été inclus.

Un antécédent d'une ou plusieurs séries de biopsies prostatiques négatives ne contre-indiquait pas l'inclusion. De même, les patients pour lesquels un cancer *a priori* indolent de la prostate avait été découvert sur une biopsie antérieure ont été inclus. Un cancer était considéré comme indolent s'il présentait simultanément les critères suivants : stade clinique T1c, score de Gleason ≤ 6, un maximum de 2 carottes envahies avec une longueur maximale de 3 mm de cancer par carotte [12].

De décembre 2007 à septembre 2009, 245 hommes ont ainsi été inclus. Leur consentement éclairé a été recueilli pour leur participation à l'étude par l'urologue consultant. Les caractéristiques générales de la population sont données dans le *tableau 1*.

Recueil des échantillons

Un toucher rectal a été systématiquement réalisé avant le recueil urinaire selon une procédure standardisée : appui ferme sur la prostate (suffisant pour déprimer la surface de 1 cm), de dehors en dedans avec 3 passages par lobe prostatique [13, 14]. Le premier jet (25-30 mL) des premières urines émises après ce toucher rectal a alors été recueilli et transféré immédiatement dans un tube contenant un tampon de lyse cellulaire et un stabilisateur d'ARN permettant l'acheminement à température ambiante jusqu'au laboratoire (Progensa Urine Specimen Transport Kit®, Gen-Probe). Les tubes de transfert ont été stockés à - 20 °C jusqu'à la réalisation du test dans un délai moyen de 35 jours après le prélèvement.

Parallèlement, un prélèvement sanguin a été réalisé pour chaque patient, avant le toucher rectal, pour dosage du PSA sérique total et des formes libres. Les dosages ont été réalisés selon une technique radio-immunométrique (PSA total Irma Kit® ref. IM1950, calibrateur 1st IS NIBSC 96/670 ; PSA libre Irma Kit® ref. IM2520, calibrateur 1st IS NIBSC 96/668, Immunotech, Belckman Coulter®).

Test urinaire PCA3

Le test urinaire PCA3 a été réalisé selon les recommandations du fabricant (Progensa PCA3®, Gen-Probe). Les ARN d'intérêt ont été capturés par des billes magnétiques recouvertes de séquences oligonucléotidiques complémentaires. Les ARN capturés ont été amplifiés selon une technique de TMA (*transcription-mediated amplification*) puis détectés par protection d'hybridation : les ARN amplifiés ont été spécifiquement détectés par utilisation de sondes nucléotidiques complémentaires marquées par des esters d'acridinium. Le signal chimiluminescent produit par les sondes hybridées a été mesuré par un luminomètre. Une courbe de calibration a été construite à partir de solutions calibrantes contenant une quantité donnée de copies. Des vérifications ont été effectuées à l'aide de contrôles positifs

contenant une quantité connue de copies d'ARN. Un ratio a été calculé entre le nombre de copies de PCA3 et le nombre de copies du PSA. Multiplié par 1 000, ce ratio constitue le score PCA3. Lorsque la quantité mesurée d'ARNm de PSA était inférieure à un seuil minimal (10 000 copies), l'échantillon urinaire était considéré comme non informatif et le score PCA3 n'était pas calculé.

Biopsies prostatiques

Après recueil des urines pour la réalisation du test PCA3, les patients ont eu une série de biopsies prostatiques selon les recommandations de l'Association européenne d'urologie [15] : au moins 6 carottes latérales prélevées dans chaque lobe sous guidage échographique transrectal. Le volume prostatique a également été évalué par échographie. L'examen histologique des prélèvements a été réalisé sous la responsabilité d'une anatomo-pathologiste expérimentée dans le domaine de la pathologie prostatique. Les patients ont alors été répartis en 2 groupes selon la présence ou non de cancer prostatique. Le cancer, lorsqu'il était présent, a été classé selon le système de gradation du score de différenciation de Gleason.

Analyses statistiques

La distribution des variables quantitatives (âge, PSA sérique, rapport PSA libre/total, score PCA3) a été étudiée (médiane, moyenne, écart type). Les distributions ont été comparées selon les groupes de patients en utilisant un test non paramétrique de Mann et Whitney pour valeurs appariées. Pour les variables qualitatives (antécédents de biopsies, positivité des biopsies), les fréquences ont été calculées et comparées par un test du chi-2.
Une corrélation a été recherchée entre d'une part, le volume prostatique et, d'autre part, le score PCA3 ou le PSA total, par le calcul du coefficient de corrélation de Spearman et sa significativité a été testée (test de la nullité du coefficient). Une courbe ROC (*receiver operating characteristics*) a été établie pour le score PCA3, le PSA sérique et le rapport PSA libre/total avec détermination d'un intervalle de confiance à 95 % (IC95%). Le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) a été réalisé. Les aires sous la courbe ont été comparées selon le test de Hanley. Pour un seuil donné (exemple du seuil de 35 habituellement retenu dans la littérature), les performances du test PCA3 ont été évaluées en termes de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative et efficience, en comparant les scores PCA3 aux résultats histologiques des biopsies prostatiques. La même analyse a été appliquée au PSA sérique et au rapport PSA libre/total en variant les seuils utilisés. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata 11.0® (College Station, Texas) avec un seuil de significativité retenu pour $p < 0,05$.

Résultats

Population étudiée

Le taux d'échantillons informatifs du test urinaire PCA3 était de 98 % (240 échantillons informatifs sur 245). Les 5 patients dont l'échantillon urinaire n'a pas été considéré comme informatif n'ont pas été pris en compte pour le reste de l'analyse. Parmi les 240 patients avec échantillon informatif, 126 avaient un cancer sur les biopsies (52,5 %) dont 78 (62 %) avec un score de Gleason à 6 et 48 (38 %) avec un score de Gleason ≥ 7. Les hommes avec des biopsies positives avaient significativement un âge médian plus élevé, un volume prostatique médian et un rapport PSA libre/total médian plus bas *(tableau 1)*. La répartition des patients avec antécédent de biopsies prostatiques n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative pour la concentration sérique de PSA médian.

Performances statistiques du test urinaire PCA3

Un score PCA3 croissant correspondait à une augmentation de la probabilité d'avoir des biopsies prostatiques positives *(figure 1)*, par exemple 16 % pour un score PCA3 < 10 contre 78 % pour un score > 100. Le seuil habituellement retenu dans la littérature pour le score PCA3 est de 35 [10, 11, 16]. Dans la population étudiée, 127 hommes (53 %) avaient un score PCA3 < 35. Parmi les 113 hommes avec un score PCA3 $\geq$ 35, 67 % avaient des biopsies positives contre 39 % dans le groupe avec un score PCA3 < 35 ($p < 0,001$). Le score PCA3 médian était significativement plus élevé dans le groupe avec biopsies positives : 44,5 *vs* 24 ($p < 0,0001$) *(tableau 1 et figure 2)*. Une corrélation entre le volume prostatique et le PSA total ($p < 0,0001$) a été retrouvée, mais pas avec le score PCA3 ($p = 0,06$).
L'aire sous la courbe ROC était de 0,70 pour le score PCA3 (IC95% : 0,63–0,76) contre 0,53 pour le PSA sérique (IC95% : 0,45–0,6) et 0,65 pour le rapport PSA libre/total (IC95% : 0,58–0,72). Les aires sous la courbe étaient significativement différentes pour le score PCA3 et le PSA sérique ($p = 0,0007$) *(figure 3)*. Les performances pour différents seuils de score PCA3 sont indiquées dans le *tableau 2*. Le meilleur score calculé sur la base de la courbe ROC, alliant une spécificité la meilleure possible sans altérer trop fortement la sensibilité, était 38. Pour ce seuil, la sensibilité était de 59 % et la spécificité de 72 % *(tableau 2)*. Au seuil de 35, la spécificité était conservée à 68 % avec un gain de seulement 1 % pour la sensibilité, ce qui suggère que ce seuil consensuel représente bien une balance raisonnable entre ces 2 caractéristiques statistiques opposées. En comparaison, la sensibilité et la spécificité du PSA sérique au seuil de 4 ng/mL étaient respectivement de 66 % et 32 % *(tableau 2)*. Le rapport PSA libre/total, pour un seuil de

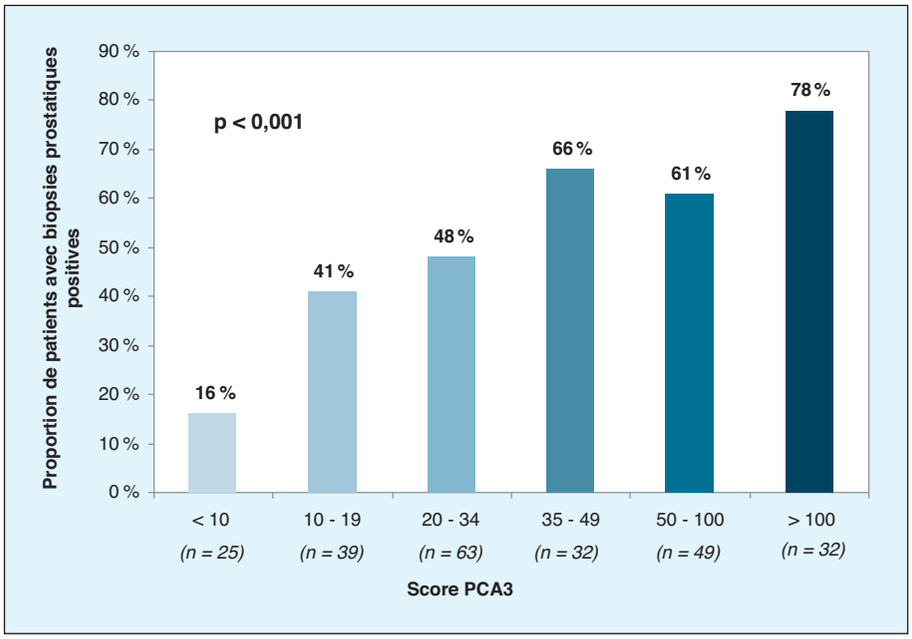

Figure 1. Proportion de biopsies positives en fonction du score PCA3. La probabilité de positivité des biopsies prostatiques augmente significativement avec le score PCA3 ($p < 0,001$).

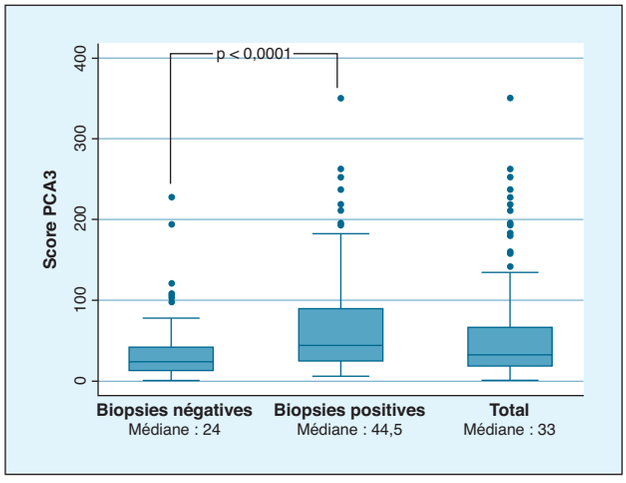

Figure 2. Distribution des scores PCA3 dans la population générale et dans les deux groupes de patients classés selon la présence ou non de cancer à l'examen histologique des biopsies prostatiques. Les médianes des scores PCA3 sont indiquées pour chaque groupe, de même que les écarts types et les valeurs extrêmes. Les scores PCA3 médians sont significativement différents selon la présence ou non de cancer sur les biopsies prostatiques ($p < 0,001$).

25 %, présentait une sensibilité de 81 % et une spécificité de 28 % *(tableau 2)*. Pour toutes les valeurs de sensibilité, la spécificité du score PCA3 était meilleure que celle du PSA total *(tableau 3)* ; par exemple, pour une sensibilité commune à 65 %, la spécificité du score PCA3 était de 62 % et celle du PSA sérique total de 35 %.

Cas particuliers : PSA sérique dans la zone grise et antécédents de biopsies

Les performances du test urinaire PCA3 ont été évaluées selon les concentrations sériques de PSA *(tableau 4)*. Elles sont au moins conservées sinon meilleures dans le groupe des patients dont le PSA sérique était dans la zone grise (≥ 4 et < 10 ng/mL) (n = 125, soit 52 % des patients).
Parmi les 240 patients, 80 (30 %) avaient des antécédents de biopsies prostatiques antérieures, soit négatives (n = 31)

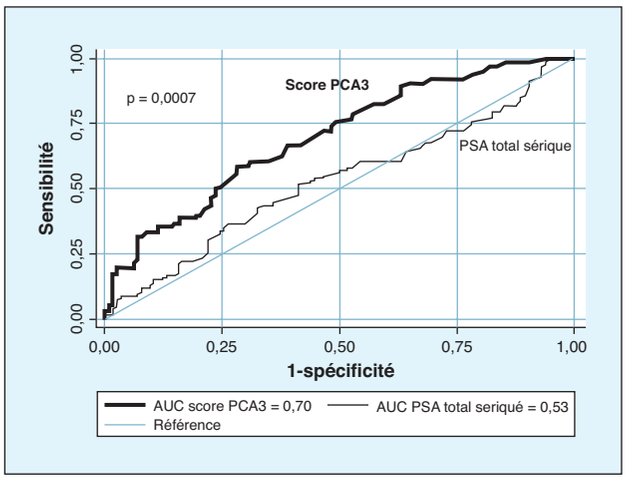

Figure 3. Courbes ROC (AUC) du score PCA3 et du PSA sérique total pour le diagnostic du cancer de la prostate. Les aires sous la courbe (AUC) sont significativement différentes ($p = 0,0007$).

Tableau 2. Performances du PSA, du rapport PSA libre/total et du score PCA3 pour le diagnostic du cancer de la prostate.

	Seuil	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative	Efficience
PSA	≥ 2,5 ng/mL	92 %	8 %	52 %	47 %	52 %
	≥ 4 ng/mL	66 %	32 %	52 %	46 %	50 %
Rapport PSA libre/total	≤ 25 %	81 %	28 %	56 %	57 %	56 %
	≤ 20 %	74 %	50 %	62 %	63 %	63 %
	≤ 10 %	20 %	88 %	65 %	49 %	52 %
Score PCA3	≥ 38*	59 %	72 %	70 %	61 %	65 %
	≥ 35*	60 %	68 %	67 %	61 %	64 %

* : Le seuil de 38 pour le score PCA3 est le meilleur seuil calculé à partir de la courbe ROC *(figure 3)*. Le seuil de 35 est le seuil habituellement retenu dans la littérature.

Tableau 3. Comparaison des spécificités du score PCA3 et du PSA sérique total pour une sensibilité donnée.

Sensibilité	Spécificité correspondante du score PCA3	Spécificité correspondante du PSA sérique total
80 %	45 %	15 %
70 %	55 %	28 %
65 %	62 %	35 %
60 %	69 %	46 %
55 %	72 %	52 %
50 %	76 %	59 %
40 %	80 %	68 %
30 %	93 %	78 %

soit présentant des critères en faveur d'une forme indolente (n = 49). De la même façon, les performances du test urinaire PCA3 sont similaires, voire meilleures, chez ces patients ayant des antécédents de biopsies prostatiques par rapport à la population générale *(tableau 5)*.

Discussion

Le test urinaire PCA3 constitue l'un des rares exemples, depuis la découverte du gène PCA3 en 1999 [3], d'aboutissement d'une procédure d'identification de biomarqueurs de cancer. La mise à disposition d'un kit commercial offre l'opportunité d'une validation des performances précédemment publiées pour le diagnostic du cancer de la prostate. À ce titre, ce travail constitue à notre connaissance, la première série française évaluant en conditions standardisées l'intérêt du test urinaire PCA3 de dernière génération chez des patients adressés pour biopsies prostatiques en raison d'une suspicion de cancer. Il représente aussi l'étude monocentrique au plus fort effectif (245 patients) [5, 13, 17-21].

Le kit Progensa®PCA3 (Gen-Probe, marquage CE 2006) est le seul test urinaire PCA3 actuellement commercialisé. Il s'agit de la troisième génération du test associant une sélection des ARN d'intérêt par des billes électromagnétiques recouvertes d'oligonucléotides complémentaires, l'amplification des ARN sélectionnés par une technique de TMA (*transcription-mediated amplification*), une détection par luminescence et des calibrateurs permettant de quantifier le nombre de copies d'intérêt dans l'échantillon considéré. Le caractère informatif des échantillons urinaires est évalué par la mesure du nombre de copies du gène PSA, représentatif de la richesse du prélèvement en cellules prostatiques. Dans notre expérience, le taux d'échantillons informatifs était de 98 %, concordant avec les chiffres toujours supérieurs à 97 % obtenus dans les autres études publiées ayant utilisé cette technique de troisième génération [10, 13, 14, 16, 22].

Tableau 4. Performances statistiques du test PCA3 en fonction des concentrations de PSA sérique.

	AUC	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Efficience
PSA < 4 ng/mL (n = 80)	0,62 (0,49 – 0,74)	58 %	59 %	63 %	55 %	59 %
4 ≤ PSA < 10 ng/mL (n = 125)	0,77 (0,69 – 0,85)	63 %	74 %	71 %	67 %	69 %
PSA ≥ 10 ng/mL (n = 35)	0,68 (0,49 – 0,86)	55 %	60 %	65 %	50 %	57 %

Pour les aires sous la courbe ROC (AUC), les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % sont données entre parenthèses. Les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) et efficience sont données pour un seuil du score PCA3 à 35.

Tableau 5. Performances du test urinaire PCA3 chez les 80 patients ayant des antécédents de biopsies prostatiques.

	AUC	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Efficience
PSA Seuil ≥ 4 ng/mL	0,45 (0,32 – 0,58)	61 %	29 %	43 %	44 %	44 %
Rapport PSA l/t Seuil ≤ 25 %	0,67 (0,55 – 0,80)	84 %	25 %	52 %	62,5 %	54 %
PCA3 Seuil ≥ 35	0,73 (0,62 – 0,84)	63 %	71 %	67 %	68 %	67,5 %

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative. Pour les aires sous la courbe ROC (AUC), les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % sont données entre parenthèses.

Notre étude confirme par ailleurs les performances du test urinaire PCA3, avec globalement, pour le seuil de 35 habituellement retenu dans la littérature, une sensibilité de 60 % et une spécificité de 68 %. Ces chiffres sont cohérents avec les fourchettes respectives de sensibilité (53 à 82 %) et de spécificité (59 à 89 %) rapportées dans la littérature [9]. De même, la valeur de l'aire sous la courbe (AUC) à 0,70 constitue un témoin fort de l'intérêt diagnostique du test, conforme aux données publiées entre 0,63 et 0,87 [9]. Comme dans toutes les autres études fournissant les chiffres de comparaison [13, 17, 21, 23], elle apparaît bien supérieure à celle du dosage du PSA sérique (0,53) qui, de ce point de vue, se révèle dans notre expérience aussi performant qu'un tirage à pile ou face. Notre meilleur seuil calculé est de 38 mais nos résultats suggèrent que le seuil de 35, utilisé dans plusieurs études, représente un bon compromis entre les exigences d'une sensibilité suffisante pour ne pas laisser échapper des cancers significatifs et d'une spécificité nécessaire à une meilleure sélection des patients pour la décision de biopsies. De fait, nos résultats montrent que le score PCA3 est corrélé au risque de positivité des biopsies prostatiques : plus le score est élevé, plus le risque de découvrir un cancer de la prostate sur les biopsies est élevé. Le test PCA3 apparaît ainsi parfaitement adapté pour une meilleure sélection des patients les plus à même de bénéficier de biopsies prostatiques.

Un point essentiel est que les performances du test PCA3 sont maintenues quelle que soit la concentration sérique du PSA. En particulier, dans le groupe des patients pour lesquels le dosage sérique du PSA est le moins fiable (zone grise entre 4 et 10 ng/mL), le test apporte au PSA la spécificité qui lui manque avec des valeurs aussi hautes que 74 %. De plus, le score PCA3 n'est pas corrélé au volume prostatique contrairement au PSA sérique.

Dans le cadre d'une meilleure prédiction de la positivité des biopsies prostatiques, l'utilité la plus immédiate du test urinaire PCA3 réside probablement dans la situation particulière des patients avec antécédents d'au moins une série de biopsies négatives [10, 16]. Dans ce groupe de patients, il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations consensuelles sur la stratégie de surveillance et, en particulier, sur les conditions de réalisation d'une nouvelle série de biopsies. Le délai à respecter pour réaliser à nouveau une série de biopsies, les critères cliniques, biologiques ou radiologiques qui influencent la décision, ou encore la nécessité même d'une nouvelle série de biopsies ne sont pas clairement définis. Ces imprécisions sont à l'origine d'une grande disparité des pratiques médicales et de la répétition systématique d'un certain nombre de biopsies qui finalement se révéleront à nouveau négatives et donc *a posteriori* inutiles. Assorties d'une morbidité non négligeable, ces nouvelles biopsies sont de plus génératrices d'anxiété pour les patients. Plusieurs études ont montré que le test urinaire PCA3 conservait ses performances prédictives en cas d'antécédent de biopsies [10, 16, 17, 23].

Cette situation (antécédent de biopsies négatives) est à rapprocher d'une autre situation clinique problématique : la prise en charge des patients présentant, sur des biopsies antérieures, un cancer dont les caractéristiques évoquent un cancer peu évolutif ou indolent [12]. Les critères sont diversement exprimés selon les auteurs mais, globalement, il s'agit de cancers bien différenciés (score de Gleason ≤ 6), localisés (stade clinique ≤ T1c c'est-à-dire non palpable au toucher rectal), de faible volume (moins de 3 mm de cancer par carotte envahie ou moins de 5 mm de longueur cumulée de cancer sur l'ensemble des biopsies) et peu diffus au sein de la glande prostatique (moins de 3 carottes sur un total minimal de 10 carottes ou moins de 33 % de carottes envahies) [10, 12, 24]. Là encore, il n'y a pas de recommandations consensuelles sur l'attitude à proposer et sur les modalités de la surveillance (critères imposant la réalisation d'une nouvelle série de biopsies, délai de réalisation). Dans notre étude, chez les patients avec antécédents de biopsies, le test urinaire présente des performances statistiques au moins équivalentes à celles de la population générale. La taille de l'effectif ne permettait pas une analyse séparée des patients avec antécédents de biopsies négatives et des patients avec antécédents de biopsies positives avec un cancer *a priori* indolent. Il apparaît donc difficile de comparer les valeurs de sensibilité (63 %) et de spécificité (71 %) que nous avons observées avec celles décrites dans la littérature pour les patients avec antécédents de biopsies négatives (sensibilité de 47 à 75 % et spécificité de 72 à 87 %) [10, 16, 17, 23]. La même limitation ne nous a pas

non plus permis de tester l'hypothèse que ces valeurs sont conservées quand on isole pour analyse les patients avec antécédents de biopsies positives pour un cancer *a priori* indolent. Nos résultats constituent une ébauche de réponse originale et une confirmation est en cours dans le cadre d'une étude ancillaire du protocole Suracap [12].

D'autres développements sont attendus pour le test urinaire PCA3. Par exemple, son rôle pour la détermination d'un pronostic fait l'objet de publications contradictoires [10, 11, 16, 18, 25-27] qui ne permettent pas pour l'instant de conclure quant à une utilisation du score PCA3 comme un indicateur du score de Gleason (sur les biopsies ou la pièce de prostatectomie), du volume tumoral, du franchissement capsulaire ou d'autres critères histologiques connus pour influencer le pronostic.

Une autre piste de développement est son couplage avec d'autres marqueurs diagnostiques, en particulier urinaires comme les transcrits de fusion TMPRSS2 :ERG [28] ou le gène de l'AMACR [21]. L'intégration à un nomogramme incluant des données cliniques, anamnestiques ou biologiques s'avère aussi potentiellement intéressant [29, 30].

Conclusion

Notre étude confirme l'intérêt du test urinaire PCA3 pour la prédiction de la positivité de biopsies prostatiques réalisées pour suspicion de cancer de la prostate. Il permet d'apporter au dosage sérique du PSA la part de spécificité qui lui manque. Ainsi, l'utilisation du score PCA3, avec un seuil de 35, lui confère des performances identiques quelles que soient les concentrations sériques du PSA. Ceci revêt un intérêt particulier dans certaines situations cliniques difficiles à gérer comme l'existence d'une concentration sérique du PSA dans la zone grise de 4 à 10 ng/mL ou un antécédent d'au moins une série de biopsies négatives ou de biopsies évocatrices d'un cancer indolent.

Remerciements. Nous remercions Madame M. Cottancin et Mademoiselle B. Grangier pour leur assistance technique et le docteur P. Guillem pour son assistance dans les analyses statistiques.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003 ; 361 : 859-64.

2. Hospices civils de Lyon/Institut de veille sanitaire/Institut national du cancer/Francim/Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009. Rapport technique. Septembre 2009. http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/2009.

3. 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.

4. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeney LA, Aalders TW, *et al*. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 2695-8.

5. 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.

6. Balcerczak E, Mirowski M, Sasor A, Wierzbicki R. Expression of p65, DD3 and c-erbB2 genes in prostate cancer. *Neoplasma* 2003 ; 50 : 97-101.

7. Clements JA, Rohde P, Allen V, Hyland VJ, Samaratunga ML, Tilley WD, *et al*. Molecular detection of prostate cells in ejaculate and urethral washings in men with suspected prostate cancer. *J Urol* 1999 ; 161 : 1337-43.

8. 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.

9. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J, Devonec M, Paparel P. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason ? *Urology* 2010 ; 75 : 447-53.

10. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, *et al*. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008 ; 54 : 1081-8.

11. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, *et al*. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008 ; 179 : 1587-92.

12. Mottet N, Irani J. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate : présentation du protocole français. *Prog Urol FMC* 2008 ; 18 : F12-6.

13. 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.

14. 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.

15. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, Van Poppel H, *et al*. EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005 ; 48 : 546-51.

16. 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.

17. 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.

18. van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Witjes JA, Jansen CF, Mulders PF, *et al*. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate* 2008 ; 68 : 1215-22.

19. Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, Wojno KJ, Wei JT. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. *Cancer* 2009 ; 115 : 3879-86.

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. Ouyang B, Bracken B, Burke B, Chung E, Liang J, Ho SM. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol* 2009 ; 181 : 2508-13.

22. Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, Wright BS, Oppenheimer JR, Putzi MJ. PCA3 urine mRNA testing for prostate carcinoma: patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. *Urology* 2009 ; 73 : 363-8.

23. 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.

24. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, *et al*. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998 ; 160 : 2407-11.

25. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, *et al*. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008 ; 179 : 1804-9.

26. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, *et al*. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008 ; 180 : 1975-8.

27. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, *et al*. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010 ; 70 : 10-6.

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. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, *et al*. Prostate Cancer Gene 3 (PCA3): Development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol* 2009 ; 56 : 659-68.

30. Ankerst DP, Groskopf J, Day JR, Blase A, Rittenhouse H, Pollock BH, *et al*. Predicting prostate cancer risk through incorporation of prostate cancer gene 3. *J Urol* 2008 ; 180 : 1303-8.