

## PERFORMANCE DU DOSAGE DE L'ARN MESSAGER DU PSA DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DU CANCER DE LA PROSTATE.

Fouad Berrada<sup>1</sup>, Julie Amyot<sup>2</sup>, Claudette deMontigny<sup>2</sup> et M'Bark Sadouk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Université Al-Akawayn,  
Faculté des sciences et d'ingénierie, BP 1832,  
Ifrane 53 000 (Maroc)  
Professeur invité, département de biochimie,  
Centre Hospitalier de l'Université de Montréal.

<sup>2</sup>Département de biochimie  
CHUM, Hôpital Saint-Luc

### INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CaP) représente la deuxième cause de mortalité par cancer chez les hommes après celui du poumon. Sa prévalence est de 1 sur 6 et son taux de mortalité de 1 sur 30 (1). En 2004, les décès par CaP représentaient 11,6 % des décès par cancer au Canada. Au Québec, 900 décès ont été attribués au CaP en 2004. Une composante héréditaire serait responsable d'environ 42 % des cas (2). Les autres facteurs de risque connus sont l'âge, une diète riche en gras et viande rouge ainsi que pauvre en fruits et légumes, l'obésité et l'exposition aux androgènes. Le pronostic du CaP ne cesse de s'améliorer grâce au traitement précoce des formes localisées et aux campagnes de sensibilisation et de dépistage. Deux procédures sont couramment utilisées pour le dépistage, soit le toucher rectal et le dosage de l'antigène prostatique spécifique ou PSA (l'abréviation APS est aussi utilisée en français). La Société américaine du cancer recommande le dosage du PSA, ainsi qu'un toucher rectal, sur une base annuelle chez les hommes de plus de 50 ans et ayant une espérance de vie de plus de 10 ans, ainsi que chez les hommes de 40 à 45 ans en présence de facteurs de risque.

### INTÉRÊTS ET LIMITES DU DOSAGE DU PSA

Le PSA est une glycoprotéine de poids moléculaire de 33 kDa qui appartient à la famille des kallikréines, protéines dotées d'une activité protéase similaire à celle de la chymotrypsine (3). Le PSA participe à la liquéfaction du sperme après l'éjaculation en clivant des protéines présentes dans le liquide séminal. Plusieurs auteurs attribuent au PSA un rôle néfaste dans le cancer de la prostate, mais son véritable rôle dans la physiopathologie de ce cancer demeure inconnu. Le PSA existe dans la circulation sous trois formes : lié à l' $\alpha_1$ -antichymotrypsine, lié à l' $\alpha_2$ -macroglobuline ou, pour une faible fraction, sous forme libre. Sa demi-vie est de 2 à 3 jours.

Le dosage du PSA total dans le sérum, généralement par immunoessai, est très utile dans le diagnostic et le suivi du CaP. Une concentration sérique de 4  $\mu\text{g/L}$  est généralement utilisée comme limite supérieure des valeurs de référence et un taux supérieur à 10  $\mu\text{g/L}$  indique une forte probabilité de CaP. Les concentrations sériques comprises entre 4 et 10  $\mu\text{g/L}$  sont dans une zone grise où il est difficile de distinguer entre un CaP et une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Dans ces cas, le dosage de la fraction libre du PSA permet une meilleure discrimination entre les deux conditions. Le ratio PSA libre/PSA total est plus petit que 0,25 dans 95 % des CaP, dont le taux de

**Tableau 1**

Spécificité diagnostique du test ARNm-PSA chez les individus sains.

| Auteurs       | # Référence    | Spécificité diagnostique (%) |
|---------------|----------------|------------------------------|
| Moreno 1992   | 12             | 100                          |
| Seiden 1994   | 15             | 100                          |
| Katz 1994     | 16             | 100                          |
| Jaakkola 1995 | 17             | 100                          |
| Cama 1995     | 18             | 100                          |
| Ghossein 1997 | 19             | 100                          |
| Zhang 1997    | 20             | 100                          |
| Ylikoski 1999 | 21             | 94                           |
| Ogawa 1999    | 22             | 100                          |
| Iinuma 1999   | 23             | 100                          |
| Ylikoski 2001 | 24             | 100                          |
| Gelmini 2001  | 25             | 100                          |
| Shariat 2002  | 26             | 93                           |
|               | <b>Moyenne</b> | <b>99</b>                    |

PSA total se situait entre 4 et 10  $\mu\text{g/L}$ . Un ratio plus petit que 0,14 indique la présence d'un cancer plus agressif. Cependant, les immunoessais présentent plusieurs limitations qui peuvent affecter l'exactitude du dosage, telles que l'interférence potentielle d'anticorps hétérophiles présents dans certains spécimens, les réactions immunologiques croisées avec d'autres constituants sériques ou une sensibilité analytique insuffisante pour la détection des tumeurs à un stade précoce.

### DOSAGE DE L'ARNm-PSA

Pour pallier aux limitations des marqueurs de tumeurs dosés par immunoessais, une approche moléculaire a été proposée dans le cas du CaP, ainsi que pour d'autres types de cancers,

**Tableau 2**

Spécificité diagnostique du test ARNm-PSA dans l'hyperplasie bénigne de la prostate.

| Auteurs        | # Référence | Spécificité diagnostique (%) |
|----------------|-------------|------------------------------|
| Seiden 1994    | 15          | 100                          |
| Katz 1994      | 16          | 100                          |
| Jaakkola 1995  | 17          | 100                          |
| Cama 1995      | 18          | 100                          |
| Thiounn 1997   | 27          | 92                           |
| Zhang 1997     | 20          | 100                          |
| Heung 2000     | 28          | 100                          |
| Straub 2001    | 29          | 93                           |
| Hara 2001      | 30          | 100                          |
| Ylikoski 2002  | 31          | 95                           |
| Straub 2003    | 13          | 84                           |
| <b>Moyenne</b> |             | <b>97</b>                    |

notamment le cancer différencié de la thyroïde (4) et le cancer du sein (5). Cette approche consiste à doser, dans un échantillon sanguin, l'ARN messager d'un marqueur spécifique au tissu transformé. Le principe repose sur la détection de cellules cancéreuses libres dans la circulation sanguine et sur la puissante sensibilité de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Les cellules tumorales cibles se trouvent diluées dans la circulation sanguine parmi des milliards de leucocytes. L'intérêt de la transcriptase inverse-PCR (RT-PCR) réside dans sa capacité à obtenir des milliards de copies d'ARNm à partir d'une seule cellule tumorale cible. Sur le plan technique, une enzyme transcriptase inverse est utilisée dans un premier temps pour synthétiser un brin d'ADN complémentaire de l'ARNm cible. Par la suite l'ADN est amplifié par une enzyme polymérase. Dans le cas du CaP, il s'agit d'amplifier et de doser l'ARNm du PSA (ARNm-PSA) ou encore celui du PSM (antigène membranaire prostatique spécifique). Comme pour l'ARNm de la thyroglobuline, le test ARNm-PSA ne permet pas de distinguer entre les cellules épithéliales normales et malignes car il s'agit d'un marqueur des cellules épithéliales normales et non de cellules tumorales. Mais chez les patients ayant subi une ablation complète de l'organe (thyroïdectomie ou prostatectomie radicale), on vise normalement un niveau non détectable du marqueur. Dans ce cas, la spécificité diagnostique se trouve considérablement augmentée puisque cette spécificité sera établie par rapport à la présence de cellules épithéliales et non par rapport à celle de cellules épithéliales malignes.

#### ÉTUDES CLINIQUES

Le taux de récurrence du CaP est estimé à 25-30 %. La détection de cellules prostatiques dans la circulation après prostatectomie totale pourrait indiquer une récurrence à un stade précoce.

**Tableau 3**

Spécificité diagnostique du test ARNm-PSA dans des pathologies autres que le CaP.

| Auteurs        | # Référence | Spécificité diagnostique (%) |
|----------------|-------------|------------------------------|
| Ghossein 1995  | 32          | 100                          |
| Katz 1995      | 33          | 88                           |
| Jaakkola 1995  | 17          | 100                          |
| Sokoloff 1996  | 34          | 95                           |
| Thiounn 1997   | 27          | 82                           |
| Goldman 1997   | 35          | 84                           |
| Okubo 1999     | 36          | 100                          |
| Hara 2002      | 37          | 99                           |
| <b>Moyenne</b> |             | <b>94</b>                    |

Plusieurs chercheurs étudient également la possibilité d'utiliser le test RT-PCR pour établir la stadification moléculaire du CaP avant d'intervenir de façon invasive.

Un des problèmes des dosages d'ARNm est celui de la spécificité tissulaire du marqueur. On sait que la protéine PSA peut être exprimée faiblement dans certains tissus autres que l'épithélium prostatique, comme l'endomètre, les glandes parotides ou le sein (6). L'ARNm-PSA est exprimé dans des cellules non prostatiques (7,8) et dans certaines cellules tumorales dont celles du sein (9), du rein (10) ou du mélanome (11). Ce problème se pose également avec le dosage de l'ARNm de la thyroglobuline utilisé dans le suivi du cancer différencié de la thyroïde.

La première étude sur l'intérêt du dosage de l'ARNm-PSA a été publiée en 1992 par Moreno et al. (12) qui ont détecté la présence de cellules épithéliales prostatiques dans le sang périphérique chez 4 patients sur 17 atteints de CaP aux stades cliniques D1 à D3 en utilisant une méthode RT-PCR qualitative. Les stades cliniques D1 à D3 correspondent à D1 : propagation du cancer limitée aux ganglions lymphatiques régionaux uniquement; D2 : le cancer atteint les ganglions lymphatiques distaux et présence de métastases dans les os ou viscères; D3 : c'est une récurrence, malgré une hormonothérapie adéquate.

Les techniques de RT-PCR qualitatives ont par la suite été utilisées dans plusieurs études publiées dans les années 90. Les techniques quantitatives n'ont été appliquées qu'à partir de 2003 (13,14). Malgré l'hétérogénéité des protocoles cliniques et des conditions techniques utilisées, et considérant qu'il n'existe aucune standardisation entre les tests utilisés dans les différentes études, une première conclusion intéressante se dégage, soit que la spécificité diagnostique du test ARNm-PSA semble excellente. Les résultats obtenus chez des individus sains (Tableau 1) montrent une spécificité diagnostique moyenne de 99 % (93-100 %). Chez les patients atteints d'une HBP (Tableau 2), la spécificité diagnostique moyenne est de 97 % (84-100 %). Dans d'autres études, la spécificité diagnostique a été établie

**Tableau 4**

Sensibilité diagnostique du test ARNm-PSA dans les formes localisées de CaP.

| Auteurs        | # Référence | Sensibilité diagnostique (%) |
|----------------|-------------|------------------------------|
| Seiden 1994    | 15          | 8                            |
| Katz 1994      | 16          | 12                           |
| Zhang 1997     | 20          | 13                           |
| Ghossein 1995  | 32          | 16                           |
| Corey 1997     | 38          | 19                           |
| Thiounn 1997   | 27          | 22                           |
| Casteldo 1997  | 39          | 24                           |
| Shriat 2002    | 26          | 24                           |
| Cama 1995      | 18          | 34                           |
| Adsan 2002     | 40          | 34                           |
| Loric 1995     | 41          | 35                           |
| Okubo 1999     | 36          | 36                           |
| Straub 2003    | 13          | 39                           |
| Straub 2001    | 29          | 40                           |
| Ogawa 1999     | 22          | 48                           |
| linuma 1999    | 23          | 53                           |
| Sokoloff 1996  | 34          | 59                           |
| <b>Moyenne</b> |             | <b>29</b>                    |

dans des conditions cliniques autres que la HBP (Tableau 3). Ainsi Katz et al. (33) rapportent une spécificité de 88 % chez 58 patients avec un CaP confiné à la prostate et donc considéré comme bénin par les auteurs. Goldman et al. (35) rapportent une spécificité de 84 % dans une cohorte de 90 patients dont 54 avaient un résultat négatif à la biopsie. Certains auteurs ont calculé la spécificité diagnostique du test ARNm-PSA en présence d'autres cancers que le CaP (17,32,34,36), notamment celui de la vessie, ainsi que de pathologies non prostatiques (27) ou non malignes (37). La spécificité diagnostique moyenne dans ces cas, quoique inférieure à celle obtenue dans la HBP ou chez les individus sains, demeure tout de même excellente à 94 % (82-100 %).

Toutefois, lorsqu'on considère la sensibilité diagnostique du test, les données sont moins probantes. L'absence de standardisation des dosages d'ARNm-PSA utilisés et l'hétérogénéité des groupes de patients se reflètent sur la sensibilité diagnostique rapportée qui varie beaucoup d'une étude à l'autre. Néanmoins la majorité des auteurs attribuent au test ARNm-PSA une valeur clinique dans le diagnostic et le suivi du CaP. Un problème qui devra être résolu concerne la façon de calculer la sensibilité

**Tableau 5**

Sensibilité diagnostique du test ARNm-PSA dans les formes avancées de CaP.

| Auteurs       | # Référence    | Sensibilité diagnostique (%) |
|---------------|----------------|------------------------------|
| Ghossein 1995 | 32             | 30                           |
| Corey 1997    | 38             | 46                           |
| Adsan 2002    | 40             | 48                           |
| Katz 1995     | 33             | 72                           |
| Sokoloff 1996 | 34             | 72                           |
| Straub 2001   | 29             | 72                           |
|               | <b>Moyenne</b> | <b>53</b>                    |

diagnostique du test. Faut-il la calculer par rapport à la présence du CaP, peu importe son stade? Ou ne considérer que les stades avancés?

Les chercheurs travaillent surtout avec le système de classification TNM, qui regroupe les patients selon le stade du cancer établi par l'examen anatomopathologique. Une tumeur de stade T1-T2 est un cancer confiné à la prostate et qui est non décelable au stade T1. Au stade T3, le CaP commence à envahir les tissus avoisinants et au stade T4, la propagation atteint la vessie, la région pelvienne et le rectum. Un stade N indique la présence de métastases aux ganglions lymphatiques et un stade M des métastases à distance (os, poumon, foie). La plupart des chercheurs rapportent séparément les sensibilités obtenues aux stades T1-T2, aux stades > T2 et aux stades métastatiques. Plusieurs études indiquent que la sensibilité diagnostique moyenne du test ARNm-PSA augmente avec le stade du CaP (Tableaux 4-6). Dans les formes localisées de CaP, la sensibilité selon les différentes études variait de 0 à 59 %, la moyenne se situant à 29 % (Tableau 4). Dans les formes avancées non métastatiques de CaP (Tableau 5), la sensibilité moyenne augmente à 53 % (30-72 %), et en présence de métastases (Tableau 6), elle passe à 62 % (35-88 %). Ghossein et al. (32) concluent que la détection d'ARNm-PSA chez des patients, dont le taux de PSA total est inférieur au seuil de sensibilité analytique, suggère une libération continue de cellules malignes malgré une apparente rémission du cancer. Cependant la positivité du test ARNm-PSA chez les patients avec un CaP bien localisé représente une limitation à l'utilisation de ce test pour la stadification préopératoire du cancer, du moins avec les dosages RT-PCR qualitatifs. Il faut se rappeler qu'en terme de sensibilité, il s'agit de détecter l'équivalent d'une seule cellule prostatique parmi des milliards de cellules sanguines (38).

Une corrélation entre la positivité du test ARNm-PSA et les données anatomopathologiques dans les cancers localisés (T1-2b), correspondant à la pénétration tumorale de la capsule et à la présence du cancer sur les marges chirurgicales, a également été rapportée (16,18). Dans une autre étude effectuée chez 83 patients, le test RT-PCR a été considéré supérieur au toucher rectal, au tomodensitogramme, à la résonance magnétique nucléaire ou au score de Gleason pour prédire le stade du

**Tableau 6**

Sensibilité diagnostique du test ARNm-PSA dans les formes métastatiques de CaP.

| Auteurs       | # Référence    | Sensibilité diagnostique (%) |
|---------------|----------------|------------------------------|
| Ghossein 1995 | 32             | 35                           |
| Ghossein 1997 | 19             | 45                           |
| Seiden 1994   | 15             | 50                           |
| Jaakkola 1995 | 17             | 50                           |
| Castaldo 1997 | 38             | 50                           |
| Ylikoski 1999 | 21             | 60                           |
| Okubo 1999    | 36             | 63                           |
| Zhang 1997    | 20             | 64                           |
| Katz 1994     | 16             | 79                           |
| Cama 1995     | 18             | 80                           |
| Sokoloff 1996 | 34             | 88                           |
| Shariat 2002  | 26             | 88                           |
|               | <b>Moyenne</b> | <b>62</b>                    |

cancer (16). La même équipe rapporte, dans une étude ultérieure chez 94 patients recrutés consécutivement, un taux de récurrence à 6 mois post-chirurgie de 19 % pour les patients RT-PCR positifs comparativement à 2 % pour ceux testés négatifs avant la prostatectomie (33). Adsan et al. (40) rapportent une valeur prédictive en préopératoire de 73 % pour le risque de récurrence après la chirurgie.

D'autres utilités cliniques ont été suggérées pour le test ARNm-PSA. Ghossein et al. (19) ont rapporté une corrélation entre la positivité de la RT-PCR et la mortalité chez les patients avec un CaP métastatique réfractaire à l'hormonothérapie. Les taux sériques de PSA ne démontrent pas un tel pouvoir de prédiction de la mortalité. Des résultats similaires ont été rapportés par Halabi et al. (42) pour une cohorte de 162 patients avec un CaP résistant à l'hormonothérapie. Le dosage de l'ARNm-PSA permet aussi de mesurer le succès du traitement des patients ayant subi une radiothérapie sans chirurgie préalable (25). Enfin, ce test peut aussi être utilisé comme marqueur du relâchement des cellules prostatiques dans la circulation suite à une prostatectomie radicale (22,28), à une biopsie (30) ou après une brachythérapie (43). La comparaison des dosages de l'ARNm-PSA avant et après chirurgie pourrait renseigner sur le degré de libération des cellules prostatiques de leur site d'origine permettant ainsi d'évaluer leur degré de propagation dans la circulation générale.

Parmi les études défavorables au test ARNm-PSA, celle de Sokoloff et al. (34) rapporte un taux de faux positifs de 59 % pour des CaP aux stades T1-T2. Goldman et al. (35) ont rapporté une sensibilité de seulement 14 % dans un groupe 36 patients ayant eu confirmation d'un CaP suite à une biopsie

positive. Dans ces deux études, une meilleure optimisation de la spécificité et de la sensibilité analytique de la méthode aurait pu améliorer la performance diagnostique d'où l'importance de la standardisation du test (44,45). Deux autres études, celle de linuma et al. (23) et celle de Martinez-Pineiro et al. (46) n'ont pas pu mettre en évidence de corrélation entre le test ARNm-PSA et les données anatomopathologiques ou le stade clinique du CaP. Dans la première étude, 16 patients sur 30 (53 %) avec un CaP étaient positifs pour l'ARNm-PSA, dont 7 patients avec un CaP confiné (23). Dans la deuxième étude effectuée chez 200 patients, une corrélation significative entre la RT-PCR et la stadification du CaP n'était observée que si le test était effectué à partir des ganglions pelviens, mais pas à partir de prélèvements sanguins (46).

Des problèmes analytiques affectent encore les techniques RT-PCR en temps réel. Ces problèmes concernent l'absence de standardisation, la variabilité interassais, l'expression de l'ARNm cible dans d'autres tissus que le tissu cible ainsi que l'incapacité à différencier les cellules tumorales des cellules normales.

## CONCLUSION

En conclusion, la quantification de l'ARNm-PSA apparaît prometteuse pour le suivi du CaP. Sa spécificité diagnostique semble excellente. Il reste à mieux démontrer son utilité et son avantage par rapport au dosage sérique du PSA, et le cas échéant, à préciser le contexte d'utilisation chez les patients avec un CaP. Il faut aussi standardiser les méthodes d'extraction de l'ARN et la quantification de l'ARNm-PSA.

## RÉFÉRENCES

- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
- Yousef GM, Diamandis EP. An overview of the kallikrein gene families in humans and other species: emerging candidate tumor markers. *Clin Biochem* 2003;36:443-52.
- Ringel M, Balducci-Silano PL, Anderson JS, Spencer CA, Silverman J, Sparling YH, et al. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction of circulating thyroglobulin messenger ribonucleic acid for monitoring patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4037-42.
- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:781-91.
- Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:275-82.
- Smith MR, Biggar S, Hussain M. Prostate-specific antigen messenger RNA is expressed in non-prostate cells: implications for detection of micrometastases. *Cancer Res* 1995;55:2640-4.
- Henke W, Jung M, Jung K, Lein M, Schlechte H, Berndt C, et al. Detection of PSA mRNA in blood by RT-PCR does not exclusively indicate prostatic tumor cells. *Clin Chem* 1996;42:1499-500.

9. Zarghami N, Diamandis EP. Detection of prostate-specific antigen mRNA and protein in breast tumors. *Clin Chem* 1996;42:361-6.
10. Rae F, Bulmer B, Nicol D, Clements J. The human tissue kallikreins (KLKs 1-3) and a novel KLK1 mRNA transcript are expressed in a renal cell carcinoma cDNA library. *Immunopharmacology* 1999;45:83-8.
11. Ghossein RA, Bhattacharya S, Coit DG. Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) detection of melanoma-related transcripts in the peripheral blood and bone marrow of patients with malignant melanoma. What have we learned? *Recent Results Cancer Res* 2001;158:63-77.
12. Moreno JG, Croce CM, Fischer R, Monne M, Vihko P, Mulholland SG, et al. Detection of hematogenous micrometastasis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52:6110-2.
13. Straub B, Muller M, Krause H, Schrader M, Miller K. Quantitative real-time rt-PCR for detection of circulating prostate-specific antigen mRNA using sequence-specific oligonucleotide hybridization probes in prostate cancer patients. *Oncology* 2003;65 Suppl:12-7.
14. Kurek R, Ylikoski A, Renneberg H, Konrad L, Aumuller G, Roddiger SJ, et al. Quantitative PSA RT-PCR for preoperative staging of prostate cancer. *Prostate* 2003;56:263-9.
15. Seiden MV, Kantoff PW, Krithivas K, Propert K, Bryant M, Haltom E, et al. Detection of circulating tumor cells in men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2634-9.
16. Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, Cama C, Perlman H, Seaman E, et al. Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay. *Urology* 1994;43:765-75.
17. Jaakkola S, Vornanen T, Leinonen J, Rannikko S, Stenman UH. Detection of prostatic cells in peripheral blood: correlation with serum concentrations of prostate-specific antigen. *Clin Chem* 1995;41:177-9.
18. Cama C, Olsson CA, Raffo AJ, Perlman H, Buttyan R, O'Toole K, et al. Molecular staging of prostate cancer. II. A comparison of the application of an enhanced reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate specific antigen versus prostate specific membrane antigen. *J Urol* 1995;153:1373-8.
19. Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, et al. Prognostic significance of detection of prostate-specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology* 1997;50:100-5.
20. Zhang Y, Zippe CD, Van Lente F, Klein EA, Gupta MK. Combined nested reverse transcription-PCR assay for prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen in detecting circulating prostatic cells. *Clin Cancer Res* 1997;3:1215-20.
21. Ylikoski A, Sjoroos M, Lundwall A, Karp M, Lovgren T, Lilja H, et al. Quantitative reverse transcription-PCR assay with an internal standard for the detection of prostate-specific antigen mRNA. *Clin Chem* 1999;45:1397-407.
22. Ogawa O, Iinuma M, Sato K, Sasaki R, Shimoda N, Satoh S, et al. Circulating prostate-specific antigen mRNA during radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: with special reference to neoadjuvant hormonal therapy. *Urol Res* 1999;27:291-6.
23. Iinuma M, Sato K, Ogawa O, Sasaki R, Kato T. Detection of prostate-specific antigen mRNA in preoperative peripheral blood of patients with prostate cancer: relationship to pathological parameters of the surgical specimens. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1999;90:548-56.
24. Ylikoski A, Karp M, Pettersson K, Lilja H, Lovgren T. Simultaneous quantification of human glandular kallikrein 2 and prostate-specific antigen mRNAs in peripheral blood from prostate cancer patients. *J Mol Diagn* 2001;3:111-22.
25. Gelmini S, Tricarico C, Vona G, Livi L, Melina AD, Serni S, et al. Real-Time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for the measurement of prostate-specific antigen mRNA in the peripheral blood of patients with prostate carcinoma using the taqman detection system. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:385-91.
26. Shariat SF, Gottenger E, Nguyen C, Song W, Kattan MW, Andenoro J, et al. Preoperative blood reverse transcriptase-PCR assays for prostate-specific antigen and human glandular kallikrein for prediction of prostate cancer progression after radical prostatectomy. *Cancer Res* 2002;62:5974-9.
27. Thiounn N, Saporta F, Flam TA, Pages F, Zerbib M, Vieillefond A, et al. Positive prostate-specific antigen circulating cells detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction does not imply the presence of prostatic micrometastases. *Urology* 1997;50:245-50.
28. Heung YM, Walsh K, Sriprasad S, Mulvin D, Sherwood RA. The detection of prostate cells by the reverse transcription-polymerase chain reaction in the circulation of patients undergoing transurethral resection of the prostate. *BJU Int* 2000;85:65-9.
29. Straub B, Muller M, Krause H, Schrader M, Goessl C, Heicappell R, et al. Detection of prostate-specific antigen RNA before and after radical retropubic prostatectomy and transurethral resection of the prostate using "Light-Cycler"-based quantitative real-time polymerase chain reaction. *Urology* 2001;58:815-20.
30. Hara N, Kasahara T, Kawasaki T, Bilim V, Tomita Y, Obara K, et al. Frequency of PSA-mRNA-bearing cells in the peripheral blood of patients after prostate biopsy. *Br J Cancer* 2001;85:557-62.
31. Ylikoski A, Pettersson K, Nurmi J, Irjala K, Karp M, Lilja H, et al. Simultaneous quantification of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 mRNA in blood samples from patients with prostate cancer and benign disease. *Clin Chem* 2002;48:1265-71.
32. Ghossein RA, Scher HI, Gerald WL, Kelly WK, Curley T, Amsterdam A, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with localized and metastatic prostatic carcinoma: clinical implications. *J Clin Oncol* 1995;13:1195-200.
33. Katz AE, de Vries GM, Begg MD, Raffo AJ, Cama C, O'Toole K, et al. Enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction for prostate specific antigen as an indicator of true pathologic stage in patients with prostate cancer. *Cancer* 1995;75:1642-8.
34. Sokoloff MH, Tso CL, Kaboo R, Nelson S, Ko J, Dorey F, et al. Quantitative polymerase chain reaction does not improve preoperative prostate cancer staging: a clinicopathological molecular analysis of 121 patients. *J Urol* 1996;156:1560-6.

35. Goldman HB, Israeli RS, Lu Y, Lerner JL, Hollabaugh RS, Steiner MS. Can prostate-specific antigen reverse transcriptase-polymerase chain reaction be used as a prospective test to diagnose prostate cancer? *World J Urol* 1997;15:257-61.
36. Okubo Y, Ito T. RT-PCR assay for detecting PSA mRNA in peripheral blood of prostate cancer patients. *Hinyokika Kyo* 1999;45:25-30.
37. Hara N, Kasahara T, Kawasaki T, Bilim V, Obara K, Takahashi K, et al. Reverse transcription-polymerase chain reaction detection of prostate-specific antigen, prostate-specific membrane antigen, and prostate stem cell antigen in one milliliter of peripheral blood: value for the staging of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:1794-9.
38. Corey E, Arfman EW, Liu AY, Vessella RL. Improved reverse transcriptase-polymerase chain reaction protocol with exogenous internal competitive control for prostate-specific antigen mRNA in blood and bone marrow. *Clin Chem* 1997;43:443-52.
39. Castaldo G, Cecere G, di Fusco V, Prezioso D, d'Armiento M, Salvatore F. Prostate-specific antigen (protein and mRNA) analysis in the differential diagnosis and staging of prostate cancer. *Clin Chim Acta* 1997;265:65-76.
40. Adsan O, Cecchini MG, Bisoffi M, Wetterwald A, Klima I, Danuser HJ, et al. Can the reverse transcriptase-polymerase chain reaction for prostate specific antigen and prostate specific membrane antigen improve staging and predict biochemical recurrence? *BJU Int* 2002;90:579-85.
41. Loric S, Dumas F, Eschwege P, Blanchet P, Benoit G, Jardin A, et al. Enhanced detection of hematogenous circulating prostatic cells in patients with prostate adenocarcinoma by using nested reverse transcription polymerase chain reaction assay based on prostate-specific membrane antigen. *Clin Chem* 1995;41:1698-704.
42. Halabi S, Small EJ, Hayes DF, Vogelzang NJ, Kantoff PW. Prognostic significance of reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate-specific antigen in metastatic prostate cancer: a nested study within CALGB 9583. *J Clin Oncol* 2003;21:490-5.
43. Siddiqua A, Chendil D, Rowland R, Meigooni AS, Kudrimoti M, Mohiuddin M, et al. Increased expression of PSA mRNA during brachytherapy in peripheral blood of patients with prostate cancer. *Urology* 2002;60:270-5.
44. Berteau P, Dumas F, Gala JL, Eschwege P, Lacour B, Philippe M, et al. Molecular detection of circulating prostate cells in cancer II: Comparison of prostate epithelial cells isolation procedures. *Clin Chem* 1998;44:1750-3.
45. Gala JL, Heusterspreute M, Loric S, Hanon F, Tombal B, Canghai PV, et al. Expression of prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen transcripts in blood cells: implications for the detection of hematogenous prostate cells and standardization. *Clin Chem* 1998;44:472-81.
46. Martinez-Pineiro L, Rios E, Martinez-Gomariz M, Pastor T, de Cabo M, Picazo ML, et al. Molecular staging of prostatic cancer with RT-PCR assay for 27-prostate-specific antigen in peripheral blood and lymph nodes: comparison with standard histological staging and immunohistochemical assessment of occult regional lymph node metastases. *Eur Urol* 2003;43:342-50.

## ABRÉVIATIONS

|            |   |
|------------|---|
| PSA ou APS | antigène prostatique spécifique             |
| CaP        | cancer de la prostate                       |
| HBP        | hyperplasie bénigne de la prostate          |
| PCR        | réaction de polymérisation en chaîne        |
| PSM        | antigène membranaire prostatique spécifique |
| RT         | transcription inverse                       |