

# Prostat kanser teşhisinde PCA3

Dr. Hakkı Perk, Dr. Osman Ergün

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

## ÖZET

Serum prostat spesifik antijen prostat kanseri teşhisinde kullanılan en yaygın kanser belirteçidir. PSA prostata spesifiktir fakat Prostat Kanserine spesifik değildir. PSA bazlı tarama programlarının yaygınlaşması ve giderek artan oranda kullanılması ile beraber klinik olarak önemli kansere dönüşmeyecek olan düşük evre Prostat Kanseri teşhis oranı artmaktadır. Bu durum Prostat Kanseri saptama oranlarını arttırmakla birlikte gereksiz ek biyopsilerin sayısını da arttırmıştır. Klinik olarak önemli hale gelecek Prostat Kanserinin tespit edilmesi ve gereksiz biyopsilerin önüne geçilmesine ihtiyaç vardır. Dolayısı ile PSA'dan daha doğru bir şekilde Prostat Kanseri tespitinde kullanılacak acilen yeni bir Prostat Kanseri belirteçine ihtiyaç vardır. PCA3 adında ki prostata özgül kodlama yapmayan mRNA prostat kanserli dokularda ve prostat kanseri metastazlarında %95 den fazla bir oranda eksprese olmaktadır. Bu derlemenin amacı prostat kanseri teşhisinde PCA3 ün yerini güncel literatür eşliğinde değerlendirmektir.

## ABSTRACT

Prostate specific antigen has been used worldwide the most common cancer marker for prostate cancer. PSA specific for prostate tissue but not specific for prostate cancer. Widespread and increase use of PSA-based screening programs lead to increased number of low grade prostate cancer diagnosis which will never return to clinically significant cancer. This issue enhance the detection rates of prostate cancer but also increased the number of unnecessary biopsies. As a result, need for determine the clinically important prostate cancer diagnosis and can prevent unnecessary prostate biopsies. Therefore, there is a urgent need for a new prostate marker, more accurate than PSA to be used in diagnosis of prostate cancer. PCA3 is a prostate-specific noncoding mRNA that is highly over expressed in more than 95% of primary PCa specimens and PCa metastases. The purpose of this review is to discuss the place of PCA3 reputation at prostate cancer diagnosis by the current literature.

**P**rostat Kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen kanser tiplerinden biridir. Prostat kanserinin etiyolojisi belirsizdir ve bu konuda çevresel, hormonal ve herediter faktörler suçlanmaktadır. Otopsi serilerinde 45 yaş üstü erkeklerde 1/3 oranında PK tespit edilmiştir (1). Neyse ki otopsi serilerinde tespit edilen bu tümörlerin birçoğu klinik olarak önemli PK'ne ilerlemezler.

ABD de her yıl tahmini olarak 1 milyon Trans Rektal Prostat İğne Biyopsisi (TRİB) alınmaktadır. Yükselmiş serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyi en sık TRİB alınma sebebinin oluşturmaktadır. 2007 yılında ABD de 186 000 yeni PK vakası tespit edilmiştir (2). PK taramasında yaygın olarak kullanılan aletler PSA ve Digital Rektal Muayene (DRM) dir. Yükselmiş PSA ve/veya DRM bulgularına göre alınan TRİB ile PK tanısı konulmaktadır. PSA uzun yıllardan beri PK'nin erken teşhisinde kullanılmaktadır (3).

## PSA ve prostat kanseri

PSA prostata spesifiktir fakat PK'ne spesifik değildir. PSA>4.0 ng/ml değerinde yapılan metaanalizlerde PSA'nın pozitif öngörü değeri %25 olarak bulunmuştur (4). Yani her 5 biyopsiden 4 ünde kanser tespit edilmemektedir. İlk biyopsi sonuçları negatif olan hastalarda tekrarlayan biyopsilerde %15-34 oranında kanser tespit edilebilmektedir (5,6). PSA temelli tarama programlarının yaygınlaşması ve giderek artan oranda kullanılması ile beraber klinik olarak önemli kansere

dönüşmeyecek olan düşük evre PK teşhis oranı artmaktadır (7,8). Son zamanlarda PSA'nın >2.5 ng/ml olması anlamlı kabul edilerek TRİB kararı verilmektedir. Bu durum PK saptama oranlarını arttırmakla birlikte gereksiz ek biyopsilerin sayısını da arttırmıştır (9). Güncel çalışmalarda PSA ve tümör volümü arasındaki ilişkinin daha düşük olduğu bulunmuştur (10,11). Hangi lokalizasyonlardan ve kaç odaktan biyopsi alınacağı halen tartışma konusudur (12). Bu durum aktif izlem altına alınacak PK hastalarının seçiminde önemli bir problem oluşturmaktadır (13). Biyopsi pahalı ve endişe verici bir işlemdir. Her invaziv girişimin olduğu gibi biyopsinin de komplikasyonları vardır.

DRM ve PSA'nın pozitif prediktif değeri oldukça düşüktür. Alınan ilk biyopsilerde negatiflik saptanma oranı oldukça yüksektir. PSA değeri

*“Klinik olarak önemli hale gelecek PK'nin tespit edilmesi ve gereksiz biyopsilerin önüne geçilmesine ihtiyaç vardır. Dolayısı ile PSA'dan daha doğru bir şekilde PK'nin tespitinde kullanılacak acilen yeni bir PK belirteçine ihtiyaç vardır (11,14).”*

yüksek olup klinik olarak önemli PK gelişmeyen hastalar popülasyonda önemli oranda yer tutmaktadır. Klinik olarak önemli hale gelecek PK'nin tespit edilmesi ve gereksiz biyopsilerin önüne geçilmesine ihtiyaç vardır. Dolayısı ile PSA'dan daha doğru bir şekilde PK'nin tespitinde kullanılacak acilen yeni bir PK belirtecinin ihtiyacı vardır (11,14). Bu yeni belirteçlerin PK için özgül olması, gereksiz biyopsileri engelleyebilmesi, özellikle serum PSA taramalarında gri bölgede olan (3-15 ng/ml) olgularda daha özgül olması gerekmektedir.

## PCA3 geni

1995 yılında yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada aynı hastanın sağlıklı ve kanserli prostat dokuları 'Differential Display' adı verilen bir yöntemle karşılaştırıldı. Tümörli dokularda bulunan DD3 adı verilen cDNA yapısının normal dokularda bulunmadığı tespit edildi. Bu DD3 geni kromozom 9q21-22 ye haritalandı (15). Diğer malignansilere göre PK genlerinde herediter faktörler daha çok rol oynarlar. PCA3 geninin de bir proteini kodlanması gerektiği düşünülerek birçok araştırma yapılmıştır. Ancak PCA3 geninin her hangi bir proteini kodlamadığı ve kodlama yapmayan bir RNA gibi davrandığı tespit edilmiştir (16). PCA3 geninin hücresel lokalizasyonu üzerinde yapılan çok az çalışma vardır. Popa ve ark. PCA3 RNA'nın kanser hücrelerinin sitoplazmasında, High PIN de ve bazı normal hücrelerde bulunurken stromal hücrelerde bulunmadığını bildirdiler (17). PCA3 geninin fonksiyonu hala tam olarak bilinmemektedir ancak PK ne özgü bir gen olduğu kanıtlanmıştır.

## Kanserli ve normal prostat dokusunda PCA3

PCA3 adında ki prostata özgül kodlama yapmayan mRNA normal prostat dokusunda düşük düzeyde ekspresyon edilmektedir (18).PK'li dokuda ise %95 den fazla bir oranda ekspresyon edilir. Benin prostat dokusuna göre kanserli dokuda PCA3 sentezininin 60 ile 100 kat fazla olması bu gene PSA'dan daha çok kansere spesifik olma özelliğini verir (19). Hücresel temelde değerlendirildiğinde PCA3 benin ve malin hücre ayrımını yaklaşık %100 doğrulukla tespit etmektedir (16). Landers ve ark. PCA3 ün kanser dokusunda BPH'ne göre 140 kat fazla sentezlendiğini bildirdiler ve PCA3, GalNAc-T3, Hepsin ve PSMA kombinasyonunun kanser dokusunun BPH'dan ayrımını %100 doğruluk oranı ile sağladığını bildirdiler (20). Thelen ve ark. RTPCR yöntemi kullanılarak PCA3 RNA'yı analize ettikleri tüm prostat kanser örneklerinde

**Tablo 1.** PCA3 ile yapılmış olan değişik çalışmaların sonuçları.

Yazarlar	Yıl	PCA3 Testi	Hasta Sayısı	ROC eğrisi altındaki alan
van Gils ve ark(39)	2007	Fluorescence based	534	0.66 (0.61-0.71)
Marks ve ark(33)	2007	APTİMA	226	0.68 (0.60-0.76)
Groskopf ve ark(28)	2006	APTİMA	143	0.75 (0.57-0.92)
Tinzl ve ark(34)	2004	uPM3	201	0.87 (0.81-0.92)
Fradet ve ark(24)	2004	uPM3	443	0.86 (0.82-0.89)
Hessels ve ark(20)	2003	Fluorescence based RT-PCR	108	0.72 (0.58-0.85)

ROC: receiver operating curve.

tespit ettiler (21). PCA3'ün regülatör mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte von Bokhevan ve Schalken ayrı ayrı yapmış oldukları çalışmalarında PCA3 sentezinin androjen reseptör yolağı ile düzenleniyor olabileceğini öne sürdüler (16,22).

Prostat dışı benin ve kanser dokularında PCA3 transkripsiyonunun bulunmaması bu genin PK'ne spesifik olduğunu göstermektedir. Kanser hücrelerinde PCA3 geninin aşırı ekspresyonu olması, prostat hücresi içeren doku ve sıvı materyallerinin prostat kanseri teşhisinde kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır (19,23,24). Marangoni ve Jung PCA3 ü kan dolaşımındaki prostat kanseri hücrelerini tespit etmede marker olarak kullandılar (25,26).

## PCA3 tespitinde kullanılan testler

Rektal muayene sırasında prostata yapılan masaj sonrasında alınan idrar örneğinde saptanabilmesi nedeni ile ilk biyopsi sonuçları negatif olan erkeklerde ikinci biyopsi kararı verilmeden önce PCA3 birçok çalışmada değerlendirilmiştir. PCA3 testi için DRM sonrası ilk işenen 20-30 ml idrarın toplanması gerekmektedir, DRM olmadan vakaların %80 i tespit edilebilmekte, DRM ile bu oran %98'e yükselmektedir. PCA3 mRNA seviyesi prostat masajı sonrası toplanan idrar sedimentinde ölçülür. Literatürde PCA3 kullanımı üzerine değişik testler mevcuttur ve PK tespit eşik değerleri de farklıdır. Bu

testlerdeki en önemli sorunlar tekrarlanabilirlikleri ve standardizasyonlarıdır. PCA3'ü değerlendiren 3 tanışal test geliştirilmiştir. İlki Hollanda da kullanılan çift zaman çözünürlüklü flüoresan bazlı RTPCR dir (19). İkincisi uPM3 denen nükleik asit dizisi bazlı bir amplifikasyon testidir (23). Üçüncüsü transkripsiyon aracılı amplifikasyonu kullanan APTİMA dir. Şu anda piyasada ticari formu olan PCA3 testi APTİMA dir (27). PCA3 ile yapılmış olan değişik çalışmaların sonuçları Tablo 1 mevcuttur.

## Prostat kanseri tespitinde PSA ve PCA3

PCA3 geninin kansere özgüllüğü kansere bağlı olmayan PSA artışlarında önem kazanmaktadır (28). Serum PSA düzeyleri ile karşılaştırıldığında, üriner PCA3 skoru PK için yüksek oranda özgüldür. Serum PSA değerinin prostat hacminden, yaşdan, enflamasyondan, travmadan ve bazı ilaçlardan (5 alfa redüktaz inh...) etkilenmesi bir dezavantaj oluşturmaktadır. PCA3'ün bu tip durumlardan etkilenmediği düşünülmektedir. PCA3 gen testi PSA ya bağlı şu ikilemlerle durumlarda önemli yer tutar: 1- Artmış PSA seviyesi olup biyopsilerinde kanser saptanmayanlar. 2-Normal PSA seviyesine rağmen kanser olan hastalar. 3- Prostatite bağlı PSA artışı olanlar (28). Laxman ve ark. 234 hastalık serilerinde tek başına PSA veya PCA3 ün prostat kanserini tespit etmede GOLPH2,SPINK1 ve TMP RSS2: ERG e üstün olduğunu buldular (29). Prostat kanseri tespitinde PSA kullanım kısıtlılıklarından biri de iğne biyopsisi patoloji sonuçları ile radikal prostatektomi patolojisi arasındaki tutarsızlıklardır (30). Şu ana kadar yapılmış klinik çalışmalarda idrar PCA3 skoru (PCA3 mRNA/PSA mRNA) serum PSA seviyesinden prostat kanseri teşhisinde daha üstün bulunmuştur (23,31-33).

*“Şu ana kadar yapılmış klinik çalışmalarda idrar PCA3 skoru (PCA3 mRNA/ PSA mRNA) serum PSA seviyesinden prostat kanseri teşhisinde daha üstün bulunmuştur (23,31-33).”*

**Tablo 2.** PCA3 geninin Prostat Kanseri teşhisinde sensitivite ve spesifitesi.

PCA3 testi	PK'li hasta sayısı (%)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Negatif prediktif değer (%)	Kaynaklar
TRF bazlı	24(22)	67	83	90	19
uPM3	152(34)	66	89	84	23
uPM3	62(39)	82	76	87	33
TRF bazlı	174(33)	65	66	80	38

PK: Prostat kanseri, TRF: time-resolved fluorescence

## Kanser volümü, evresi ve PCA3

Nakanishi ve ark. PCA3 skorunun tümör kitlesi ve evreleme ile korelasyon gösterdiğini, kitle ve evredeki artış ile eşgüdümü olarak PCA3 skorunda arttığını, düşük kanser volümünü ön görebildiğini bildirdiler (34). Elde ettikleri veriler ışığında aktif izlem altına alınacak hastalar konusunda PCA3'ün yararlı olabileceğini ortaya koydular. Balcerzak ve ark. reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile formolle fiske edilip parafinlenmiş prostat adenokarsinom dokularında PCA3 mRNA'nın iyi ve orta diferansiyel tümörlerde yüksek oranda bulunduğunu ve yüksek gradeli tümörlerde düşük oranda bulunduğunu ortaya koydular (35). Bununla birlikte Bialkowska- Hobrzska ve ark. aynı teknikle evre ve Gleason skorunu hesaba katmadan PCA3 ün prostat kanserinde yüksek oranda bulunduğunu bildirdiler (36). Haese ve ark. yaptıkları çalışmada PCA3 skoru <35 olanlarda pozitif biyopsi bulgusu olma olasılığı düşük iken (%16), PCA3 skoru ≥35 olanlarda biyopside pozitiflik oranı 2.5 kat fazla (%41) idi (37).

## PCA3 testlerinin sensitivite, spesifite ve prediktif değerleri

534 hastalık prostat biyopsisi yapılmış bir seride PCA3 skoru ve PSA karşılaştırılmıştır (38). PCA3 için eşik değeri 58 kabul edildiğinde PCA3 e ait ROC eğrisi altında kalan alan 0,66 (%95 CI, 0.61-0.71), PSA ya ait ROC

eğrisi altında kalan alan 0.57 (%95 CI 0.52-0.63) olarak bulunmuştur. Yüksek PCA3 skorunun artmış kanser riski ile korele olduğu tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ilk negatif biyopsi değerinden sonra ikinci biyopsiye giden hastalarda PCA3 skoru değerlendirilmiştir. 223 hastaya tekrar biyopsi uygulanmıştır (32). Hastaların %23 ünde prostat kanseri tespit edilmiştir. PCA3 ün ROC eğrisi altında kalan alanı 0.68 (%95 CI, 0.60-0.76) dir ve maksimum sensitivitesi %58, spesitivitesi %72 dir. Fradet ve ark. 517 hastalık geniş serilerinde uPM3 testini kullandılar (23). Bu test idrar örneğindeki PCA3 ü ve PSA mRNA'sını tespit etmektedir. Testin sensitivite ve spesitivitesi ni %66 ya %89 olarak bildirdiler. Pozitif prediktif değeri %75 negatif prediktif değeri %84 idi. Benzer bir çalışmada Tinzl ve ark. 201 hastalık serilerinde uPM3 testini kullandılar, sensitivite: %82, spesitivite: %76, pozitif prediktif değer: %67, negatif prediktif değer: %87 (33). Hessels ve ark. prostat masajı sonrası idrarda RT pcr metodu ile PCA3 ü değerlendirdiler ve sensitivite:%67, spesitivite: %83 ve negatif prediktif değer %90 (19). İdrarda PCA3 RNA tespitine dayanan APTİMA testinin ise sensitivitesi %69 spesifitesi %79 dur (27). Yüksek negatif prediktif değerinden dolayı PCA3 testi gereksiz biyopsi sayısını azaltabilir (38). Yapılan bazı çalışmalarda PCA3 geninin prostat kanseri teşhisindeki sensitivite ve spesifitesi Tablo 2'de özetlenmiştir.

## PCA3 prostatektomi patoloji sonuçlarını öngörebilir mi?

Whitman ve ark. Radikal prostatektomi operasyonu uygulanan 72 hastadan operasyondan önce PCA3 çalışmışlardı (39). 72 hastanın patolojik spesmen patoloji sonuçları ile operasyon öncesi ölçülen PCA3 skorları değerlendirilmiştir. PCA 3'ün ekstra kapsüler yayılım için bağımsız bir prediktör olduğunu tespit etmişlerdir.

Sonuç olarak tüm bu literatür verileri değerlendirildiğinde PCA3 artmış PSA seviyesi olup biyopsilerinde kanser saptanmayan, normal PSA seviyesine rağmen ailesel PK öyküsü olan, PSA artışının prostatit gibi enflamatuar bir olaya mı yoksa PK mi bağlı olduğuna karar verilemeyenlerde yeni bir belirteç olarak ümit vaat etmektedir. Yüksek PCA3 skoru pozitif biyopsiler ile korelasyon göstermektedir ve patolojik Gleason Skoru ile ilişkilidir. PCA3 prostat tümör volümü ve ekstra kapsüler yayılım için bağımsız bir prediktör olabilir. İlk biyopsisi negatif olanlarda kullanımının etkin olduğu bir çok çalışmada ispatlanmıştır ayrıca aktif izlem altına alınacak hastalara karar verme konusunda yararlı olabilir. Son çalışmalar klinik olarak önemli PK teşhisinde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Tüm bu yüz güldürücü sonuçlara rağmen kesin bir yargıya ulaşabilmek için uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer* 2008;112:1650-9.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58: 71-96.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324: 1156-61.
4. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostatespecific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 95-101.
5. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167: 2435-2439.
6. Terris MK. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. *Urology* 1999; 54: 486-489.
7. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2006; 175: 902-6.
8. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 933-8.
9. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Reviews in Urology* 2007; 9(4): 207-212.

10. Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ. The relationship between serum prostate specific antigen level and tumor volume persists in the current era. *J Urol* 2007; 177: 903-6.
11. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004; 172: 1297-1301.
12. Naughton CK, Smith DS, Humphrey PA, et al. Clinical and pathologic tumor characteristics of prostate cancer as a function of the number of biopsy cores: a retrospective study. *Urology* 1998; 52: 808-813.
13. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165-9.
14. Bradford TJ, Tomlins SA, Wang X, et al. Molecular markers of prostate cancer. *Urol Oncol* 2006;24: 538-51.
15. McKillop C. Interview with Jack Schalken PCA3 and its use as a diagnostic test in prostate cancer. *European Urology* 2006;50: 153-154.
16. Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3 (DD3(PCA3)), a highly prostate cancer-specific gene. *Urology* 2003;62: 34-43.
17. Popa I, Fradet Y, Beaudry G, et al. Identification of PCA3 (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization. *Mod Pathol*. 2007 Nov;20(11): 1121-7.
18. Bussemakers MJG, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59: 5975-5979.
19. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003; 44: 8-15.
20. Landers KA, Burger MJ, Tebay MA, et al. Use of multiple biomarkers for a molecular diagnosis of prostate cancer. *Int J Cancer* 2005; 114: 950-956
21. Thelen P, Burfeind P, Grzmil M, et al. cDNA microarray analysis with amplified RNA after isolation of intact cellular RNA from neoplastic and non-neoplastic prostate tissue separated by laser microdissections. *Int J Oncol* 2004; 24: 1085-1092.
22. van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *Prostate* 2003; 57: 205-225.
23. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology*. 2004; 64: 311-315.
24. de Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002; 62: 2695-8.
25. Marangoni K, Neves AF, Cardoso AM, et al. The endothelial nitric oxide synthase Glu-298-Asp polymorphism and its mRNA expression in the peripheral blood of patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Cancer Detect Prev* 2006; 30: 7-13.
26. Jung M, Xu C, Spethmann J, et al. Re: Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-16. *Eur Urol* 2004; 46: 271-272
27. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*. 2006; 52: 1089-1095.
28. Marks LS, Bostwick DG. Prostate cancer specificity of PCA3 gene testing: examples from clinical practice. *Rev Urol* 2008; 10(3): 175-181.
29. Laxman B, Morris DS, Yu J, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008; 68(3): 645-9.
30. Engers R. Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. *World J Urol* 2005; 25: 595-605.
31. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008; 179: 1587-1592.
32. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*. 2007; 69: 532- 535.
33. Tinzi M, Marberger M, Horvath S, et al. DD3PCA3 RNA analysis in urine a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 46: 182-186.
34. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008 May; 179(5): 1804-9.
35. Balcerczak E, Mirowski M, Sasor A, et al. Expression of p65, DD3 and c-erbB2 genes in prostate cancer. *Neoplasma* 2003; 50: 97-101.
36. Bialkowska-Hobrzanska H, Driman DK, Fletcher R, et al. Expression of human telomerase reverse transcriptase, Survivin, DD3 and PCGEM1 messenger RNA in archival prostate carcinoma tissue. *Can J Urol* 2006; 13: 2967-2974.
37. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008 Nov; 54(5): 1081-8.
38. van Gils MP, Hessels D, van Hooij O, 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: 939-943.
39. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):1975-8.