

Streszczenie w języku polskim

Rak prostaty (*prostate cancer*, PCa) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u mężczyzn na świecie, diagnozowanym u ponad miliona pacjentów rocznie. Mimo że rozwój choroby bywa powolny, a pacjenci często są diagnozowani w późnym wieku, PCa może mieć zróżnicowany przebieg. Limfoangioinwazja (*lymphovascular invasion*, LVI), definiowana jako jednoznaczna (ang. *unequivocal*) obecność komórek nowotworowych w wysielonych nabłonkiem przestrzeniach naczyniowych, stanowi istotny czynnik prognostyczny wskazujący na agresywniejszy przebieg choroby i zwiększone ryzyko wznowy biochemicznej oraz przerzutów. Może to istotnie wpływać na skuteczność kliniczną dostępnych opcji terapeutycznych. W ramach rozprawy doktorskiej obejmującej cykl trzech publikacji przeanalizowano wartość kliniczną LVI u pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii (*radical prostatectomy*, RP), w celu wykrycia przedoperacyjnych czynników ryzyka wystąpienia LVI w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym, ewaluacji powiązanych pooperacyjnych czynników ryzyka oraz oceny zjawiska lateralizacji LVI w kontekście przerzutów do węzłów chłonnych.

W badaniach wykorzystano retrospektywne dane pacjentów poddanych RP, w tym informacje demograficzne, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych, a także biopsji gruczołu krokowego. Wieloletnia obserwacja pacjentów (ang. *follow-up*) pozwoliła na zgromadzenie informacji dotyczących pooperacyjnego przebiegu choroby. Preparaty histopatologiczne utrwalano w buforowanej formalinie i zatapiano w parafinie. Za pomocą mikrotomu wykonywano przekroje tkanek, które następnie barwiono hematoksyliną i eozyną (H&E). Materiał histopatologiczny był oceniany przez doświadczonych uropatologów, którzy stosowali wystandardyzowany system raportowania. Ocena obejmowała również analizę obecności oraz lateralizacji LVI. W przypadkach wątpliwości diagnostycznych przeprowadzano barwienie podoplaniną. Analizy statystyczne umożliwiły ustalenie istotnych predyktorów oraz pooperacyjnych następstw związanych z LVI. Ponadto, przegląd systematyczny z metaanalizą pozwolił zidentyfikować dostępne w literaturze czynniki przedoperacyjne predysponujące do wystąpienia LVI w ostatecznym badaniu histopatologicznym.

Badania potwierdzają kluczową rolę LVI w ocenie ryzyka i agresywności PCa. Przegląd systematyczny z metaanalizą potwierdził, że poziom swoistego antygenu sterczowego (*prostate-specific antigen*, PSA), kliniczne stadium T oraz wynik w skali Gleasona z biopsji stercza stanowią najsilniejsze przedoperacyjne predyktory LVI u pacjentów z PCa.

W przeciwieństwie do nich objętość gruczołu krokowego, wskaźnik masy ciała i wiek nie wykazały istotnej korelacji z LVI. Wiele czynników przedoperacyjnych wykrytych za pomocą systematycznego przeglądu literatury korelowało z LVI w końcowym badaniu histopatologicznym, potwierdzając ich istotność w prognozowaniu ryzyka. W drugiej publikacji wykazano, że jednostronna LVI koreluje z jednostronnym zajęciem węzłów chłonnych u pacjentów z PCa z przerzutami do węzłów chłonnych (pN+), zwłaszcza w przypadku LVI po prawej stronie. Z kolei LVI po lewej stronie jest związana z wyższymi stadiami klinicznymi pT i wyższym odsetkiem przypadków obustronnego zajęcia węzłów chłonnych. Ostatnia publikacja podkreśla kluczową rolę LVI w prognozowaniu raka prostaty. Badanie to po raz pierwszy, według najlepszej wiedzy autorów, wykazało związek między LVI a liczbą zajętych węzłów chłonnych u pacjentów pN+. Wyższy wynik w skali Gleasona, stadium kliniczne T3-4 określone za pomocą rezonansu magnetycznego, wyższy przedoperacyjny poziom PSA i odsetek zajętych biopłatów przekraczający 50% to najsilniejsze predyktory wystąpienia LVI. Wyniki badań podkreślają znaczenie uwzględniania LVI w ocenie ryzyka u pacjentów z PCa oraz mogą przyczynić się do reewaluacji strategii terapeutycznych, mając na celu optymalizację leczenia i wydłużenie przeżycia pacjentów z PCa.

Streszczenie w języku angielskim

Prostate cancer (PCa) is one of the most common cancers in men worldwide, diagnosed in over a million patients annually. Despite the slow progression of the disease, and often late diagnosis, PCa can have a varied course. Lymphovascular invasion (LVI), defined as the unequivocal presence of cancer cells within endothelial-lined vascular spaces, is an important prognostic factor indicating a more aggressive disease course and an increased risk of biochemical recurrence and metastasis. This can significantly impact the clinical effectiveness of available therapeutic options.

In this doctoral dissertation, which includes a series of three publications, the clinical value of LVI in patients undergoing radical prostatectomy (RP) was analyzed to identify preoperative risk factors for LVI in postoperative histopathology, evaluate associated postoperative risk factors, and assess the phenomenon of LVI lateralization in the context of lymph node metastasis.

The studies used retrospective data from patients who underwent RP, including demographic information, laboratory and imaging results, as well as prostate biopsy data. Long-term patient follow-up provided information on the postoperative course of the disease. Histopathological samples were fixed in buffered formalin and embedded in paraffin. Tissue sections were made with a microtome and then stained with hematoxylin and eosin (H&E). Histopathology was assessed by experienced uropathologists who used a standardized reporting system. The evaluation also included the analysis of the presence and lateralization of LVI. In cases of diagnostic uncertainty, podoplanin staining was performed. Statistical analyses allowed for the identification of significant predictors and postoperative outcomes related to LVI. Additionally, a systematic review with a meta-analysis identified preoperative factors in the literature predisposing to LVI in final histopathology.

Research confirms the key role of LVI in assessing the risk and aggressiveness of PCa. A systematic review with a meta-analysis confirmed that prostate-specific antigen (PSA) levels, clinical T stage, and Gleason score from prostate biopsy are the strongest preoperative predictors of LVI in PCa patients. In contrast, prostate volume, body mass index, and age showed no significant correlation with LVI. Many preoperative factors identified through a systematic review of the literature correlated with LVI in final histopathology, confirming their importance in risk prognosis. The second publication demonstrated that unilateral LVI correlates with unilateral lymph node involvement in PCa patients with lymph node metastases (pN+), particularly in cases of right-sided LVI. In contrast, left-sided LVI is associated with

higher clinical pT stages and a higher proportion of bilateral lymph node involvement cases. The final publication emphasizes the crucial role of LVI in predicting prostate cancer prognosis. This study was the first, to the best of the authors' knowledge, to reveal the association between LVI and the number of affected lymph nodes in pN+ patients. A higher Gleason score, clinical T3-4 stage defined by magnetic resonance imaging, higher preoperative PSA level, and a percentage of positive biopsy cores exceeding 50% are the strongest predictors of LVI. The results highlight the importance of considering LVI in assessing the risk in PCa patients and may contribute to the reevaluation of therapeutic strategies, aiming to optimize treatment and extend survival in PCa patients.