

1. Streszczenie

Wstęp: Rak gruczołu krokowego jest jedną z najczęstszych chorób nowotworowych na świecie i najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce. Pomimo coraz szerszego wachlarza dostępnych badań zarówno diagnostyki obrazowej jak i molekularnej, stale poszerzającego się arsenału terapii systemowych, rozwoju techniki robotycznej, teleradioterapii, brachyterapii to rak gruczołu krokowego stanowił drugą, co do częstości przyczynę zgonu z powodu nowotworów. Poszukiwanie nowych markerów prognostycznych jak i celów terapeutycznych dla przyszłych terapii nowotworowych wydaje się zasadne. Podoplanina (PDPN) jest przezbłonową glikoproteiną typu-1, która uczestniczy w procesie karcinogenezy wielu nowotworów oraz jest uznanym markerem śródbłonna naczyń limfatycznych. Chociaż niektóre doniesienia sugerują, że ekspresja PDPN może być korzystnym czynnikiem prognostycznym w rakach szyjki macicy, jelita grubego, niektórych podtypach raka płuc, to dominująca ilość danych klinicznych i eksperymentalnych wskazuje ekspresję podoplaniny jako niepomyślny czynnik rokowania wielu nowotworów.

Cel pracy: Celem niniejszej pracy jest immunohistochemiczna ocena poziomu ekspresji podoplaniny w raku gruczołu krokowego a także skorelowanie jej z danymi kliniczno-patologicznymi.

Materiał i metody: Materiałem do przeprowadzenia badania stanowiły archiwalne bloczki parafinowe pochodzące od 96 pacjentów z rozpoznanym i potwierdzonym badaniem histopatologicznym rakiem gruczołu krokowego, po przeprowadzonej radykalnej prostatetkomii, w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu w latach 2011-2015. Uzyskane preparaty poddano badaniu z wykorzystaniem metody immunohistochemicznej (IHC) celem oceny ekspresji: podoplaniny (PDPN), Ki-67 (marker proliferacji komórkowej), CD31 oraz CD 34 (markery naczyń krwionośnych, które pozwoliły na ocenę gęstości mikronaczyń). Ekspresję markerów skorelowano z danymi kliniczno-patologicznymi uzyskanymi w wyniku retrospektywnej obserwacji pacjentów.

Wyniki: W badaniu nie stwierdzono obecności PDPN w komórkach raka gruczołu krokowego. Pozytywną ekspresję IHC zarówno błonową jak i cytoplazmatyczną podoplaniny zaobserwowano w komórkach podścieliska raka gruczołu krokowego w 88% (84/96) oraz komórkach śródbłonna naczyń limfatycznych 89% (85/96). Wysoki poziom ekspresji PDPN w komórkach podścieliska korelował ujemnie z wielkością guza i skalą Gleasona. Natomiast nasilenie ekspresji podoplaniny w komórkach śródbłonna naczyń limfatycznych wykazała istotnie statystycznie wyższą gęstość naczyń PDPN+ w guzach mniejszych, bez obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, z niższym wynikiem skali Gleasona oraz niższym przedoperacyjnym stężeniem markera PSA w surowicy krwi. Wysoka gęstość naczyń PDPN+ była związana również z istotnym statystycznie dłuższym czasem wolnym od progresji choroby. Wykazano również ujemną korelację pomiędzy ekspresją podoplaniny w komórkach podścieliska raka a gęstością mikronaczyń ocenianą za pomocą CD31 oraz CD34 oraz ujemną korelację pomiędzy gęstością naczyń PDPN+ a ekspresją markera proliferacji Ki-67 w komórkach raka gruczołu krokowego. Ponadto analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wykazała, że większa gęstość naczyń krwionośnych oraz większa ekspresja Ki-67 koreluje z krótszym czasem wolnym od progresji choroby.

Wnioski: W oparciu o przeprowadzone badanie gęstość naczyń limfatycznych znakowanych ekspresją podoplaniny w rakach gruczołu krokowego może mieć korzystne znaczenie prognostyczne, a wyższa gęstość naczyń limfatycznych znakowanych podoplaniną w przypadkach raka gruczołu krokowego bez przerzutów do węzłów chłonnych i odwrotna zależność w przypadkach naczyń krwionośnych może świadczyć o związku progresji tego nowotworu z procesem angiogenezy, a nie limfangiogenezy.

2. Summary

Background: Prostate cancer is a prevalent malignancy worldwide and constitutes the most commonly diagnosed cancer among men in Poland. Despite the availability of various diagnostic tools, including imaging and molecular diagnostics, and advancements in treatment modalities such as robotic surgery, teloradiotherapy, and brachytherapy, prostate cancer remains the second leading cause of cancer-related mortality. Consequently, there is an urgent need to explore novel prognostic markers and therapeutic targets to improve future treatment strategies. Podoplanin (PDPN), a type-1 transmembrane glycoprotein implicated in carcinogenesis across various cancers, is of particular interest due to its established role as a marker for lymphatic vascular endothelium. While some studies suggest a potential favorable prognostic role for PDPN expression in certain cancers like cervix and colon carcinomas, as well as specific subtypes of lung cancer, a prevailing body of clinical and experimental evidence indicates that podoplanin expression generally portends an unfavorable prognosis in many malignancies.

Objective: The primary objective of this study is to analyze podoplanin expression levels in prostate cancer tissues using immunohistochemistry and correlate these findings with clinicopathological parameters.

Material and methods: Archival paraffin blocks from 96 patients with histopathologically confirmed prostate cancer, who underwent radical prostatectomy at the Provincial Specialized Hospital in Wroclaw between 2011 and 2015, were used for the study. Immunohistochemistry (IHC) was employed to evaluate podoplanin (PDPN) expression, along with Ki-67 (a marker of cell proliferation), and vascular markers CD31 and CD34 to assess microvessel density. The expression of these markers was then correlated with clinicopathological data obtained from retrospective patient follow-up.

Results: Podoplanin expression was not detected in prostate cancer cells; however, positive IHC expression of both membrane and cytoplasmic podoplanin was noted in lining cells of prostate cancer

(88% of cases) and lymphatic vessel endothelial cells (89% of cases). High podoplanin expression in lining cells correlated inversely with tumor size and Gleason score. Conversely, increased podoplanin expression in lymphatic vessel endothelial cells was associated with smaller tumors, absence of regional lymph node metastases, lower Gleason scores, and lower preoperative serum PSA levels. Furthermore, high podoplanin-labeled vessel density correlated with longer progression-free survival. Negative correlations were observed between podoplanin expression in cancer lining cells and microvessel density, as well as between podoplanin-labeled vessel density and Ki-67 expression in prostate cancer cells. Analysis of disease progression-free survival time indicated that higher vascular density and Ki-67 expression were associated with shorter time to disease progression.

Conclusions: This study suggests that podoplanin-labeled lymphatic vessel density in prostate cancer may hold favorable prognostic significance. The higher density of podoplanin-labeled lymphatic vessels in prostate cancer cases without lymph node metastasis, coupled with the inverse relationship observed in blood vessels, suggests that cancer progression may be more closely tied to angiogenesis rather than lymphangiogenesis.