

Capitolo 1 - Epidemiologia del tumore alla prostata nello scenario Europeo

Claudia Santucci¹, Giorgio Gandaglia², Carlo La Vecchia¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di comunità, Università degli Studi di Milano
La Statale, Milano

²Unità di Urologia/Divisione di Oncologia, IRCCS Ospedale San Raffaele,
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Introduzione

Globalmente, il tumore della prostata è il secondo tumore più frequente e la quinta causa di morte per cancro negli uomini (Sung, Ferlay et al. 2021). I tassi di incidenza e mortalità differiscono sostanzialmente in base all'area geografica (Rawla 2019, Culp, Soerjomataram et al. 2020, Bertuccio, Santucci et al. 2021).

Oltre alla predisposizione genetica, alla storia familiare e all'etnia, diversi fattori di rischio individuali, ambientali e professionali sono stati proposti per spiegare le differenze nell'incidenza e mortalità della malattia (Bratt, Drevin et al. 2016, Brookman-May, Campi et al. 2019, Campi, Brookman-May et al. 2019, Krstev and Knutsson 2019, Page, Bancroft et al. 2019). Inoltre, le differenze nei sistemi sanitari, le disuguaglianze socioeconomiche, così come le diverse politiche sanitarie adottate dai singoli Paesi, potrebbero spiegare almeno in parte la variabilità osservata nell'incidenza e mortalità di questo tumore (Dasgupta, Baade et al. 2019, Culp, Soerjomataram et al. 2020). L'utilizzo di strategie di diagnosi precoce basate su marcatori tumorali quali il PSA (antigene prostatico specifico) ha comportato un sostanziale aumento dell'incidenza e al tempo stesso un fenomeno di migrazione degli stadi, con un aumento delle diagnosi di tumore localizzato e, spesso, non clinicamente significativo (ossia una neoplasia che nel tempo non avrà il potenziale di evolvere, metastatizzare e dare sintomi) e una riduzione nella diagnosi di tumore metastatico (Welch and Albertsen 2009).

L'aumento delle diagnosi precoci insieme ai progressi nel trattamento con la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche hanno portato a una diminuzione della mortalità per tumore della prostata (Mottet, van den Bergh et al. 2021). Negli ultimi decenni anche le stime della sopravvivenza mostrano un trend favorevole e la stima della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi risulta essere superiore all'80% in Europa (De Angelis, Sant et al. 2014). Inoltre, vi è una correlazione positiva tra l'incidenza e la sopravvivenza di questo tumore, suggerendo che la diagnosi precoce giochi un ruolo importante (De Angelis, Sant et al. 2014).

Incidenza

Nel 2020, il tumore alla prostata era, dopo quello al polmone, il più frequente negli uomini, con circa 1.4 milioni di nuovi casi (Sung, Ferlay et al. 2021). In Europa il tasso di incidenza di tumore alla prostata era di 63/100.000 (con 473.334 nuovi casi stimati nell'anno 2020). Il rischio di essere affetti da tumore della prostata nel corso della propria vita è stimato essere del 16%, dove circa un uomo europeo su 6 andrà incontro a una diagnosi di neoplasia prostatica. Vi sono considerevoli differenze nei tassi di incidenza tra i vari Paesi europei (**Figura 1**).

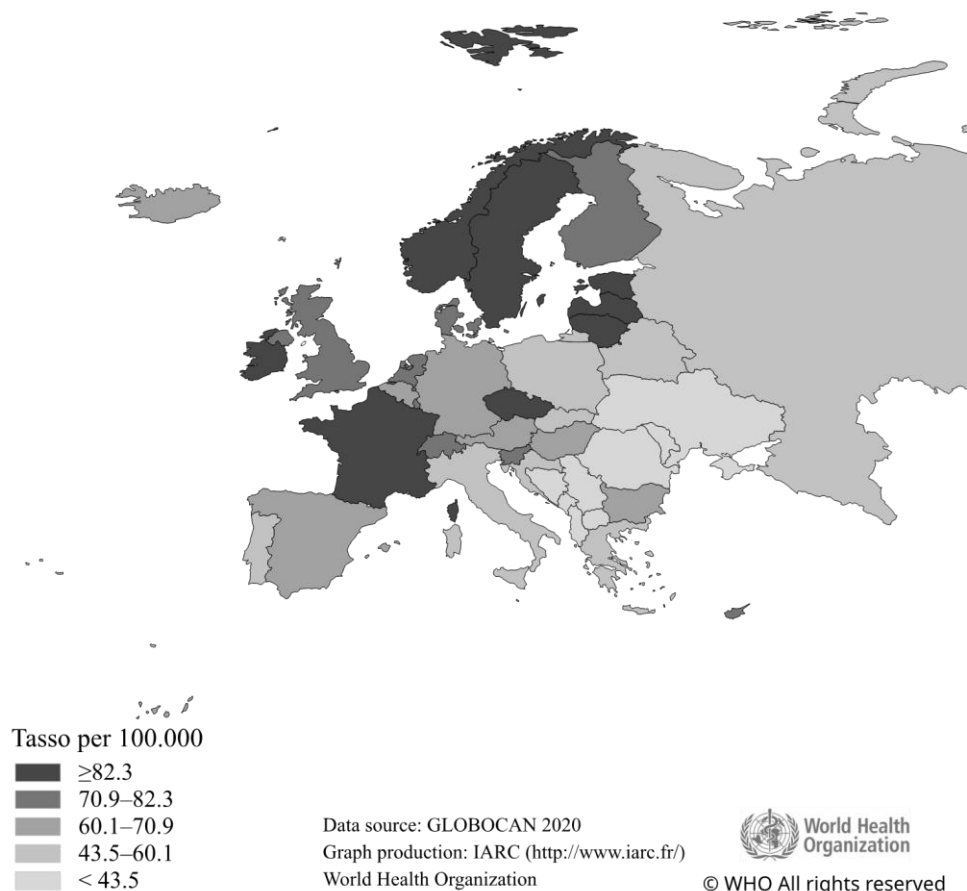


Fig. 1 - Tassi aggiustati (popolazione mondiale) di incidenza per tumore alla prostata, 2020.

L'incidenza più alta si registrava nei Paesi nordeuropei come Irlanda, Francia, Svezia, Norvegia, Estonia e Lituania con tassi aggiustati $\geq 90/100.000$. I tassi di incidenza più bassi si registravano nei Paesi dell'Europa meridionale e orientale, come Bosnia ed Erzegovina, Albania, Moldavia, Ucraina, Serbia, che riportavano tassi inferiori a 40/100.000 persone. In Italia, il tasso aggiustato di incidenza era di 59.9 per 100.000 persone.

Mortalità

Il tumore alla prostata rappresenta globalmente la quinta causa di morte per tumore negli uomini, e nel 2020 sono stati stimati circa 375.304 decessi nel mondo (Sung, Ferlay et al. 2021). In Europa il tasso di mortalità era di 11.1 per 100.000 persone con circa 108.088 decessi. La **Figura 2** riporta i tassi di mortalità aggiustati in vari Paesi europei nel 2020. Anche per quanto riguarda la mortalità vi sono differenze geografiche notevoli in Europa.

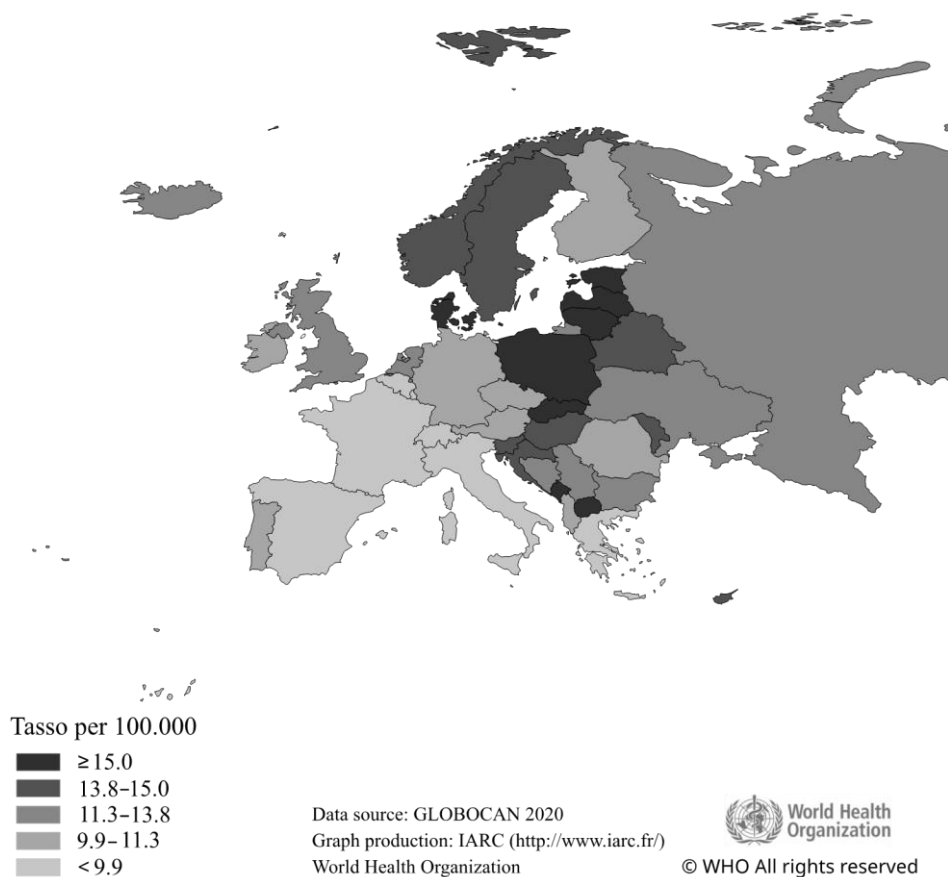


Fig. 2 - Tassi aggiustati (popolazione mondiale) di mortalità per tumore alla prostata, 2020.

Nel 2020, i tassi più elevati si registravano nei Paesi del nord ed est Europa. Estonia, Slovenia, Lettonia, Lituania riportavano i tassi più alti (superiori a 18/100.000), al contrario Svizzera, Belgio, Lussemburgo, Francia, Grecia, Spagna e Italia più bassi (inferiori a 10/100.000).

I trend di mortalità negli ultimi decenni sono favorevoli sia per tutte le età che in adulti tra i 35 e i 64 anni, nei Paesi europei nordoccidentali, mentre è stato osservato un trend sfavorevole in alcuni Paesi dell'Europa orientale (Bertuccio, Santucci et al. 2021).

In **Tabella 1** sono riportati i tassi di mortalità predetti per l'anno 2025 (Bertuccio, Santucci et al. 2021). Si prevede che i tassi aggiustati diminuiscano in quasi tutti i Paesi analizzati e nell'UE nel suo complesso. Le previsioni sono sfavorevoli solo per la Polonia, dove è previsto un aumento del 11% dal 2014 al 2025 mentre sono stabili per la Federazione Russa (+0.3%). Nonostante i favorevoli andamenti dei tassi standardizzati per età, a causa dell'invecchiamento della popolazione, per il 2025 è predetto un aumento del numero di decessi per cancro alla prostata in Germania (+21%), Polonia (+44%), Federazione Russa (+24%), Spagna (+2%), Regno Unito (+6%) e nell'UE (+9%).

Tab. 1 - Numero delle morti predette e tassi per 100,000 predetti per l'anno 2025 per selezionati Paesi Europei, dati di confronto del triennio 2014-2016 e differenza percentuale.

	Morti 2014-2016*	Morti previste 2025 (95% PI)	Tasso 2014-2016*	Tasso predetto 2025 (95% PI)	%
Francia	8604	8000 (7498-8510)	9.02	6.52 (6.08-6.96)	-27.8
Germania	14007	16900 (16077-17734)	11.27	10.3 (9.65-10.95)	-8.6
Italia	7309	7300 (6851-7817)	7.04	5.4 (5.03-5.77)	-23.4
Polonia	4845	7000 (6590-7403)	13.28	14.72 (13.86-15.57)	10.8
Federazione Russa	11345	14100 (11602-16623)	11.76	11.8 (9.81-13.79)	0.3
Spagna	5791	5900 (5473-6288)	8.35	6.73 (6.27-7.19)	-19.4
Regno Unito	11591	12300 (11766-12766)	12.97	10.91 (10.38-11.43)	-15.9
UE (27)	62707	68100 (66300-69873)	10.42	8.79 (8.59-9)	-15.6

*2014 per la Federazione Russa.

Sopravvivenza

La sopravvivenza relativa a 5 anni del tumore alla prostata, calcolata su soggetti con diagnosi effettuata nel periodo 2005-2007, in Europa era dell'81.7% (De Angelis, Sant et al. 2014). Rispetto al periodo 1999-2001 è stato il tumore che ha registrato il maggior incremento di sopravvivenza, che era il 73.4%. Anche questo indice trova delle differenze geografiche nei Paesi europei. Nella maggior parte dei Paesi inclusi del database EUROCARE, la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi era dell'80-90%, a eccezione della Danimarca e Slovenia, dove le stime sono più basse. Nei Paesi dell'Est, invece, la sopravvivenza era minore (72.2%), eccetto per la Repubblica Ceca e la Lituania in cui la sopravvivenza era più elevata.

Miglioramenti nella diagnosi e terapia

Negli ultimi decenni il paradigma di diagnosi e trattamento del tumore della prostata è stato modificato in maniera profonda, portando cambiamenti nell'epidemiologia del tumore nei Paesi europei con un impatto notevole sulla mortalità tumore specifica.

La diagnosi precoce basata sull'utilizzo di marcatori sierici come il PSA nell'ambito di programmi di screening riduce il rischio di mortalità e ha portato nel tempo a una riduzione nell'incidenza di malattia localmente avanzata o metastatica alla diagnosi

(Gandaglia, Albers et al. 2019). Tuttavia, la diffusione del PSA ha causato un aumento nella diagnosi e trattamento di tumori indolenti che non avrebbero portato a manifestazioni cliniche se non diagnosticati (Vickers, Bennette et al. 2012). Attualmente in Europa non esistono programmi di screening condotti dalle autorità sanitarie. Ad ogni modo, l'utilizzo su base individuale del PSA come metodica per la diagnosi precoce del tumore della prostata ha avuto un impatto profondo sull'incidenza e sulla mortalità del tumore stesso.

Negli ultimi anni nuove metodiche diagnostiche quali la risonanza magnetica della prostata sono state dimostrate affidabili per l'identificazione dei pazienti con valori elevati di PSA da sottoporre a biopsie prostatiche (Kasivisvanathan, Rannikko et al. 2018). Tali metodiche possono migliorare l'identificazione di tumori ad alto grado, ridurre il numero di biopsie e, di conseguenza, ridurre le diagnosi di malattie clinicamente non significative, ottimizzando l'algoritmo diagnostico del tumore prostatico.

La chirurgia e la radioterapia rappresentano le opzioni principali per il trattamento del tumore della prostata localizzato in pazienti con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni (Mottet, van den Bergh et al. 2021). Recentemente è stato dimostrato come l'utilizzo di nuovi antiandrogeni (Androgen-Receptor Targeted Agents) al momento della radioterapia con intento radicale, aumenti la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con tumore non metastatico ma ad alto rischio di recidiva secondo le caratteristiche cliniche (Attard, Murphy et al. 2022). Inoltre, diversi miglioramenti sono stati apportati alla terapia nelle forme più avanzate. In particolare, l'introduzione di chemioterapia (docetaxel) e nuovi antiandrogeni nei pazienti con malattia metastatica alla diagnosi o con una progressione a tumore metastatico non sensibile alla castrazione ha portato a significativi miglioramenti nella sopravvivenza. Infine, approcci che si basano sulla teragnostica e, in particolare, sull'uso di traccianti specifici come il PSMA (antigene di membrana della prostata) legati al lutezio, possono essere associati a un miglioramento in termini di sopravvivenza nei malati con tumore metastatico che hanno già ricevuto diverse linee di trattamento (Hofman, Emmett et al. 2021).

Conclusioni

L'incidenza e la mortalità per tumore alla prostata variano sostanzialmente tra i Paesi europei (Bertuccio, Santucci et al. 2021, Gandaglia, Leni et al. 2021), con tassi più alti in Europa settentrionale e orientale. Le differenze nel carico epidemiologico di questo tumore tra i Paesi dell'Europa settentrionale e meridionale, che hanno un'aspettativa di vita simile, potrebbero dipendere da fattori di rischio ambientali, ma i ruoli di questi determinanti rispetto ai fattori genetici rimangono ancora non quantificabili.

Il diffuso utilizzo del PSA test per una diagnosi precoce ha portato a una diminuzione della mortalità ma anche a un incremento dell'incidenza. Sebbene non esistano programmi nazionali formali di screening di massa con il test PSA, la diagnosi precoce

basata sui livelli sierici di PSA è diffusa in molti Paesi con indice di sviluppo umano elevato.

Fattori di rischio non modificabili per il tumore della prostata sono familiarità ed etnia. Circa il 20% dei pazienti con carcinoma prostatico ha una storia familiare, e la presenza di un familiare di primo grado affetto da tumore della prostata raddoppia il rischio di una nuova diagnosi. Il rischio aumenta al crescere del numero di familiari affetti. Per quanto riguarda l'etnia di appartenenza, la razza afroamericana ha una incidenza e mortalità di tumore della prostata circa il doppio rispetto ai corrispettivi caucasici a parità di condizioni socioeconomiche (Gandaglia, Leni et al. 2021).

Stili di vita e fattori ambientali sono possibili cause della genesi e progressione del tumore alla prostata. Malattie infettive, come la gonorrea e il papilloma virus sono stati associati ad una maggiore incidenza di tumore alla prostata (Lian, Luo et al. 2015, Russo, Calogero et al. 2020). Tuttavia, le implicazioni cliniche di questi risultati sono state scarsamente affrontate e restano indefinite. La sindrome metabolica è stata positivamente associata al tumore alla prostata (Gacci, Russo et al. 2017). Il fumo di sigarette e l'obesità sono stati associati a un aumento del rischio di mortalità tumore specifico (Islami, Moreira et al. 2014, Harrison, Tilling et al. 2020), mentre una regolare attività fisica può ridurre la progressione (Benke, Leitzmann et al. 2018). Tuttavia, il livello di evidenza che supporta la loro associazione con il rischio di sviluppare o morire di carcinoma prostatico è ancora basso e le linee guida internazionali non includono raccomandazioni. Associazioni sono state riscontrate con una dieta caratterizzata da cibi fritti, carne lavorata e latticini, ma i dati non sono coerenti. Il consumo di alfa-carotene, licopene, fitoestrogeni, soia e vino rosso sono stati anch'essi associati, ma vi è carente evidenza. Una dieta con supplementazione di vitamina E è risultata associata ad un aumento di rischio di tumore alla prostata (Klein, Thompson et al. 2011). L'utilizzo di inibitori delle 5-alfa reduttasi quali la finasteride e la dutasteride è inversamente associato all'incidenza di tumore della prostata. Tuttavia, il loro uso a scopo preventivo non ha mostrato efficacia in termini di miglioramento della sopravvivenza globale. In seguito a questi risultati non coerenti, le linee guida non raccomandano alcun intervento dietetico o farmacologico preventivo (Mottet, van den Bergh et al. 2021).

In conclusione, l'epidemiologia del tumore alla prostata differisce significativamente nei vari Paesi europei. Fattori di rischio come la familiarità, sindromi ereditarie ed etnia sono ben consolidati. I fattori di rischio modificabili come il fumo di sigaretta, l'obesità e la sindrome metabolica possono influire sullo sviluppo e progressione del tumore alla prostata. Il controllo del tumore della prostata oggi fa riferimento essenzialmente a miglioramenti nella gestione e trattamento, e alla diagnosi precoce.

BIBLIOGRAFIA

Attard, G., et al. (2022). "Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol." *Lancet* 399(10323): 447-460.

Benke, I. N., et al. (2018). "Physical activity in relation to risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." *Ann Oncol* 29(5): 1154-1179.

Bertuccio, P., et al. (2021). "Mortality Trends from Urologic Cancers in Europe over the Period 1980-2017 and a Projection to 2025." *Eur Urol Oncol* 4(5): 677-696.

Bratt, O., et al. (2016). "Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study." *J Natl Cancer Inst* 108(10).

Brookman-May, S. D., et al. (2019). "Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU)." *Eur Urol Focus* 5(5): 756-787.

Campi, R., et al. (2019). "Impact of Metabolic Diseases, Drugs, and Dietary Factors on Prostate Cancer Risk, Recurrence, and Survival: A Systematic Review by the European Association of Urology Section of Oncological Urology." *Eur Urol Focus* 5(6): 1029-1057.

Culp, M. B., et al. (2020). "Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates." *Eur Urol* 77(1): 38-52.

Dasgupta, P., et al. (2019). "Geographical Variations in Prostate Cancer Outcomes: A Systematic Review of International Evidence." *Front Oncol* 9: 238.

De Angelis, R., et al. (2014). "Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study." *Lancet Oncol* 15(1): 23-34.

Gacci, M., et al. (2017). "Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer." *Prostate Cancer Prostatic Dis* 20(2): 146-155.

Gandaglia, G., et al. (2019). "Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019." *Eur Urol* 76(2): 142-150.

Gandaglia, G., et al. (2021). "Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer." *Eur Urol Oncol* 4(6): 877-892.

Harrison, S., et al. (2020). "Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen." *Cancer Causes Control* 31(5): 431-449.

Hofman, M. S., et al. (2021). "[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial." *Lancet* 397(10276): 797-804.

Islami, F., et al. (2014). "A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies." *Eur Urol* 66(6): 1054-1064.

Kasivisvanathan, V., et al. (2018). "MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis." *N Engl J Med* 378(19): 1767-1777.

- Klein, E. A., et al. (2011). "Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)." *JAMA* 306(14): 1549-1556.
- Krstev, S. and A. Knutsson (2019). "Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis." *J Cancer Prev* 24(2): 91-111.
- Lian, W. Q., et al. (2015). "Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies." *Med Sci Monit* 21: 1902-1910.
- Mottet, N., et al. (2021). "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent." *Eur Urol* 79(2): 243-262.
- Page, E. C., et al. (2019). "Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers." *Eur Urol* 76(6): 831-842.
- Rawla, P. (2019). "Epidemiology of Prostate Cancer." *World J Oncol* 10(2): 63-89.
- Russo, G. I., et al. (2020). "Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." *Aging Male* 23(2): 132-138.
- Sung, H., et al. (2021). "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA Cancer J Clin* 71(3): 209-249.
- Vickers, A., et al. (2012). "Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial." *Eur Urol* 62(2): 204-209.
- Welch, H. G. and P. C. Albertsen (2009). "Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005." *J Natl Cancer Inst* 101(19): 1325-1329.