



PSDTA Carcinoma della prostata

## **Allegato 1 : Fattore di rischio e prevenzione primaria**

**Anno di pubblicazione 2023**

La curva di incidenza cresce esponenzialmente con l'età, aumenta sensibilmente dopo i 50 anni e circa due tumori su tre vengono diagnosticati in persone con più di 65 anni, con un picco di incidenza che si attesta tra i 75 e i 79 anni.

- Razza: la razza nera è più a rischio di sviluppare un carcinoma della prostata, verosimilmente in correlazione ad alti livelli di androgeni, DHT e 5-alfa reduttasi.

- Fattori ormonali:

a) il testosterone rappresenta il principale fattore di crescita e proliferazione delle cellule tumorali

b) è stato anche dimostrato in Letteratura che alti livelli di IGF-1 sono correlati con il rischio di sviluppare il tumore della prostata con un'associazione simile a quella del testosterone. Con tassi di IGF-1 elevati si corre un rischio nove volte maggiore di contrarre il cancro alla prostata

- Familiarità: il rischio di ammalarsi di tumore della prostata risulta raddoppiato nel caso un familiare di primo grado risulti affetto da questa neoplasia; tale rischio aumenta fino a 5-11 volte se due o più parenti risultano affetti.

- Fattori dietetici: eccessivo apporto calorico, elevato consumo di grassi saturi, alto consumo di prodotti caseari e assunzione di calcio (in relazione alla soppressione dei livelli circolanti di vitamina D).

- Obesità: vi è evidenza in Letteratura che l'obesità sia correlata non solo con il rischio di sviluppare un tumore della prostata, ma anche con quello di una maggiore letalità nei pazienti affetti dalla neoplasia. L'obesità è infatti coinvolta nella de-regolazione di vari *pathways* ormonali con conseguente aumento di livelli di insulina, estradiolo e citochine infiammatorie che possono avere un ruolo nello sviluppo del tumore della prostata.

- Fumo di sigaretta: plurimi studi di Letteratura hanno dimostrato il ruolo del fumo non solo nella patogenesi del tumore della prostata, ma anche nell'associazione con caratteristiche di aggressività del tumore alla diagnosi e con una peggiore prognosi correlata alla neoplasia, che sembra essere mantenuta fino a 10 anni dopo la cessazione del fumo

- Precedenti diagnosi biotiche di HG-PIN multifocale e/o ASAP

- Fattori genetici: Le mutazioni genetiche associate ad un aumentato rischio di tumore della prostata possono essere germinali o somatiche. Le mutazioni presenti nella linea germinale, a differenza di quelle somatiche, possono essere trasmesse per via ereditaria. Nel carcinoma della prostata, solo un piccolo sottogruppo di pazienti (meno del 15%) ha una malattia su base ereditaria. Il carcinoma prostatico può essere associato alla sindrome HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) e alla sindrome di Lynch, entrambe legate a mutazioni germinali dei geni coinvolti nella riparazione del DNA. Complessivamente, circa il 12% dei pazienti con tumore della prostata in stadio IV è portatore di mutazioni germinali a carico di almeno uno dei 16 geni coinvolti nei deficit di riparazione del DNA (DNA Damage Response), più frequentemente quelle a carico di BRCA2. E' interessante notare che la percentuale aumenta progressivamente in funzione dello stadio e della fase di evoluzione della malattia; la percentuale di mutazioni di questi geni a livello germinale è risultata infatti alquanto inferiore nei pazienti affetti da neoplasie prostatiche localizzate. La percentuale di mutazioni germinali a carico di questi geni, e in particolare di BRCA2, è risultata inoltre maggiore nei pazienti con una storia familiare di carcinoma mammario e negli ebrei Ashkenazi. Le mutazioni germinali a carico di BRCA2, e in minor misura, di BRCA1 implicano pertanto un aumentato rischio di sviluppare il cancro della prostata. Vi sono poi altre mutazioni a carico di geni coinvolti nel riparo del DNA come ATM, PALB2 e CHEK2, anch'esse correlate ad un aumentato rischio di sviluppare un cancro prostatico.

Il carcinoma della prostata può essere inoltre associato a mutazioni somatiche. Le mutazioni somatiche dei geni coinvolti nel riparo del DNA sono state descritte nel 19% delle neoplasie localizzate alla prostata e nel 23% delle neoplasie metastatiche in fase di resistenza alla castrazione. La maggior parte di queste mutazioni interessa i geni BRCA2 e ATM10-11. Tali mutazioni somatiche possono essere anche associate ad analoghe mutazioni germinali.

Vi sono invece anche fattori che sono stati dimostrati avere un ruolo protettivo nei confronti del tumore della prostata:

- Fattori dietetici: fibre vegetali, pesce, caffè, vitamina D, assunzione di statine (correlata alla diminuzione dei livelli di colesterolo).

- Attività fisica: studi di letteratura hanno dimostrato una moderata associazione inversamente proporzionale tra l'attività fisica e il rischio di tumore della prostata. Il meccanismo attraverso il quale l'attività fisica può

ridurre il rischio di della neoplasia prostatica non è stato ancora definito, ma è possibile che sia correlato all'alterazione dei livelli ormonali (quali per esempio la riduzione dei livelli di testosterone), dei meccanismi antiinfiammatori e dell'asse IGF.