

Il carcinoma della mammella maschile nell'Africa subsahariana e le sue concause

Nei paesi industrializzati il carcinoma mammario colpisce il sesso maschile con una frequenza pari a 0.5-2.4% di quello femminile [1] e, pertanto, può essere considerato realmente raro, ammontando a meno dell'1% di tutti i tumori maschili [2]. Non così nell'Africa subsahariana e particolarmente in Etiopia o Zambia, dove l'incidenza raggiunge il 15-16% di tutti i cancri della mammella [3-4]. Per confronto, nei paesi industrializzati l'incidenza non è più dello 0.6% di tutti i cancri della mammella. Come spiegare questo dato sorprendente?

In generale, il carcinoma mammario maschile è raro poiché la ghiandola mammaria è appena abbozzata e lo scarso parenchima ghiandolare presente non è stimolato continuamente dall'estrogeno. Inoltre, sono totalmente assenti i lobuli mammari, ovvero la porzione secernente della ghiandola, che risulta costituita da tozzi dotti e stroma di sostegno. Difatti, quando il cancro insorge, ha perlopiù caratteristiche microscopiche che ricordano i dotti mammari e solo eccezionalmente forma strutture simil-lobulari.

E' probabilmente necessario che vi sia una condizione di iperestrinismo, o comunque di squilibrio fra i livelli di estrogeno e quelli di testosterone circolanti (ipoandrogenismo), affinché si sviluppi questa neoplasia nell'uomo. Difatti, si è spesso notato che patologie testicolari come il criptorchidismo, l'orchite, i traumi locali, la sindrome di Klinefelter, con i relativi bassi livelli di testosterone, siano presenti nei soggetti affetti da carcinoma mammario. Anche la ginecomastia, ovvero l'ingrandimento della mammella maschile che si osserva alquanto comunemente nei soggetti anziani per ridotta attività testicolare ormonale, si associa alla neoplasia mammaria nel 6-38% dei casi [5]. Entrambe le condizioni sono espressione di riduzione degli androgeni circolanti in presenza di livelli sierici immutati di estrogeno. A conferma del ruolo importante dell'iperestrinismo, è noto che l'80% dei carcinomi mammari maschili mostra recettori cellulari per gli estrogeni ed il 75% recettori per il

progesterone, analogamente a quanto si osserva per il carcinoma mammario femminile post-menopausale.

L'eccesso di estrogeni circolanti può anche derivare da patologie epatiche, che impediscono l'inattivazione degli estrogeni circolanti e consentono una maggiore conversione periferica di androgeni (androstenedione) in estrogeno, tramite l'enzima aromatasi.

Certamente, esistono fattori di rischio genetici, come si osserva nel sesso femminile. Il 20% dei pazienti con cancro della mammella ha in anamnesi un parente di primo grado affetto. Nei paesi industrializzati il 4-40% dei carcinomi mammari maschili presenta mutazioni dei geni BRCA1 o BRCA2 [6]. Sfortunatamente, non sono disponibili dati al riguardo per il continente africano.

Di certo, in Africa sono frequenti le patologie epatiche, siano esse di natura infettiva o secondarie ad eccessivo consumo di alcool. Le infezioni endemiche che danneggiano il fegato portano ad iperestrinismo e possono spiegare il tasso maggiore di carcinoma mammario in Africa. In Egitto, ad esempio, l'infezione da *Schistosoma haematobium*, la cosiddetta bilharziosi, vede la presenza di uova del parassita nei vasi sanguigni portali che ne rimangono ostruiti e la progressiva formazione di granulomi nelle aree di periflebite, con deposizione di tessuto fibroso nel fegato. Non per caso, il più antico carcinoma mammario maschile è descritto in un papiro risalente al 3000-2500 AC [7].

Recentemente, le migliori condizioni sanitarie in Egitto, con decremento dei casi di Bilharziosi cronica, hanno contribuito alla marcata riduzione dei casi di cancro mammario maschile, da un tasso 12 volte maggiore a quello degli USA, fino al tasso attuale dell'1.4%, di poco superiore a quello statunitense [2].

Altre infezioni epatiche appaiono avere un ruolo anche maggiore nella comparsa del carcinoma mammario maschile africano, attraverso la progressione in cirrosi del fegato. L'epatite virale B ha una prevalenza del 12.3% nelle regioni subsahariane ed è una riconosciuta causa di cirrosi (34% dei casi)

fin dalla giovane età in queste popolazioni [5], assieme all'epatite C (17%). L'alcolismo è un'altra causa riconosciuta di cirrosi epatica, che incide per il 18% delle cirrosi nelle regioni subsahariane. Non si può, tuttavia, escludere il contributo di fitoterapie tradizionali nella comparsa di fibrosi e successiva disfunzione epatica cronica [8].

Anche nei paesi industrializzati, la cirrosi epatica pone un rischio quattro volte maggiore di neoplasia mammaria maschile rispetto alla popolazione non affetta [9]. La rarità della patologia fa sì che il sospetto clinico sia basso, sempre che il paziente sia visto da un medico e la diagnosi sia tardiva e la malattia avanzata.

Il segno più frequente è un nodulo sottoareolare, talora dolente e, con il trascorrere del tempo, si osserva la retrazione del capezzolo. Per le dimensioni ridotte della ghiandola mammaria, l'estensione alla cute è frequente, peggiorando lo stadio della malattia [10].

L'Associazione Patologi Oltre Frontiera ha lungamente contribuito con i suoi volontari al funzionamento del Servizio di Anatomia Patologica presso l'Ospedale St. Mary-Lacor di Gulu, nord Uganda.

Uno studio retrospettivo effettuato sui dati dei registri del Servizio per un periodo di 8 anni consecutivi (Gennaio 2009-Dicembre 2016), ha indicato **un'incidenza del 6.2% per il carcinoma mammario maschile in quella regione (rapporto M/F di 21/337)**. L'età media era di 60.5 anni (da 30 a 85). La durata media dei sintomi era di 20.3 mesi ed il diametro medio di 5 cm. I casi con ulcerazione della cute sovrastante e/o metastasi linfonodali ipsilaterali raggiungevano il 60%.

Senza dubbio, la prevenzione delle insufficienze epatiche croniche e la diagnosi precoce delle patologie testicolari potrà in future ridurre il rischio di carcinoma mammario maschile nell'Africa subsahariana.

Riferimenti bibliografici

1. Anan H, Okazaki M, Fujimitsu R, Hamada Y, Sakata N, Nanbu M. Intracystic papillary carcinoma in the male breast. A case report. *Acta Radiol* 2000;41:227-9
2. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, McGlynn KA, Gridley G () Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 185-192
3. Gebremedhin A, Shamebo M. Clinical profile of Ethiopian patients with breast cancer. *East Afr Med J* 1998;75(11):640e3.
4. Bhagwandin S. Carcinoma of the male breast in Zambia. *East African Medical Journal* 1972; 49: 176–199
5. Ahmed A, Ukwenya Y, Abdullahi A, Muhammad I. Management and outcomes of male breast cancer in Zaria, Nigeria. *Int J Breast Cancer* 2012; Article ID 845143
6. Fentiman, I.S., Fourquet A, Hortobayi GN. Male Breast Cancer. *Lancet* 2006; 367, 595-604
7. Soliman M, Hetnał M. Male breast cancer: a clinicopathological study of an Egyptian population (Alexandria experience). *Contemp Oncol (Pozn)* 2016; 20 (4): 335–340
8. Auerbach BJ, Reynolds SJ, Lamorde M, et al. Traditional herbal medicine use associated with liver fibrosis in rural Rakai, Uganda. *PLoS One*. 2012; 7: e41737
9. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:231 – 3.
10. Ndom P, Um G, Bell EM, et al. A meta-analysis of male breast cancer in Africa. *Breast* 2012; 21: 237-41.

