



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**INCIDENZA DI TUMORI-ORMONOSENSIBILI NELLA
POPOLAZIONE TRANSGENDER: REVISIONE
SISTEMICA E METANALISI**

**INCIDENCE OF HORMONE-SENSITIVE TUMORS IN
THE TRANSGENDER POPULATION: SYSTEMATIC
REVIEW AND META-ANALYSIS**

Relatore:

Dott. Gianmaria Salvio

Tesi di Laurea di:

Chiara De Feo

A.A 2025-2026

INDICE

CAPITOLO 1: ABSTRACT.....	
1.1 Introduzione.....	
1.2 Materiali e metodi.....	
1.3 Risultati.....	
1.4 Conclusioni.....	

INTRODUZIONE

CAPITOLO 2: TRANSESSUALITÀ.....	
2.1 Terminologia.....	
2.2 Processo di transizione.....	
2.3 Terapia ormonale di affermazione di genere.....	
2.3.1 Mascolinizzazione completa nelle persone transgender AFAB.....	
2.3.2 Femminilizzazione completa e de-mascolinizzazione nelle persone AMAB transgender.....	
2.3.3 De-mascolinizzazione e/o de-femminilizzazione parziale.....	
2.4 Monitoraggio durante il trattamento.....	

CAPITOLO 3: TUMORE DELLA MAMMELLA.....	
3.1 Epidemiologia.....	
3.2 Istologia.....	
3.3 Presentazione clinica.....	

3.4 Fattori di rischio.....	
3.5 Percorsi di invio.....	
3.6 Valutazione.....	
3.7 Esame clinico della mammella.....	
3.7.1 Ispezione.....	
3.7.2 Palpazione.....	
3.7.3 Indagini diagnostiche.....	
3.8 Trattamento.....	
3.8.1 Gestione chirurgica.....	
3.8.2 Terapia medica adiuvante.....	
3.8.3 Terapia medica neoadiuvante.....	
3.9 Carcinoma mammario triplo negativo.....	
3.10 Conclusioni.....	

CAPITOLO 4: TUMORE DELLA PROSTATA.....

4.1 Epidemiologia.....	
4.2 Screening e diagnosi.....	
4.3 Ereditarietà genetica.....	
4.4 Medicina di precisione nel carcinoma prostatico.....	
4.5 Trattamento e gestione del carcinoma prostatico.....	
4.5.1 Sorveglianza attiva.....	
4.5.2 Prostatectomia radicale.....	
4.5.3 Crioterapia.....	
4.5.4 Radioterapia.....	
4.5.5 Brachiterapia.....	

4.5.6 Radioterapia a fasci esterni (EBRT).....	
4.5.6.1 Terapia con radio-223.....	
4.5.7 Terapia ormonale.....	
4.5.8 Flutamide.....	
4.5.9 Chlormadinone acetato (CMA).....	
4.5.10 Abiraterone.....	
4.5.11 Immunoterapia.....	
4.5.12 Chemioterapia.....	

CAPITOLO 5: STUDIO SPERIMENTALE.....

5.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO.....	
5.2: MATERIALI E METODI.....	
5.2.1 Strategie di ricerca.....	
5.2.2 Criteri di selezione.....	
5.2.3 Analisi statistica.....	

CAPITOLO 6: RISULTATI.....

6.1 Risultati della ricerca.....	
6.2 Analisi degli outcome.....	
6.2.1 Cancro alla prostata.....	
6.2.2 Cancro della mammella.....	

CAPITOLO 7: DISCUSSIONE.....

CAPITOLO 8: CONCLUSIONI.....

BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO 1: ABSTRACT

1.1 INTRODUZIONE

La crescente diffusione della terapia ormonale di affermazione di genere (gender-affirming hormone therapy, GAHT) ha sollevato interrogativi sul rischio di neoplasie ormono-sensibili nella popolazione transgender, in particolare carcinoma della prostata e della mammella.

1.2 MATERIALE E METODI

È stata condotta una revisione sistematica con meta-analisi della letteratura secondo le indicazioni operative PRISMA, con ricerca su PubMed e Scopus (fino ad aprile 2026); sono stati inclusi studi di coorte retrospettivi/prospettici e studi trasversali.

1.3. RISULTATI

Sono stati identificati 1638 articoli; dopo selezione, sono stati inclusi 7 studi. Per il carcinoma prostatico il rischio appare ridotto nelle donne transgender (GAHT femminilizzante) rispetto agli uomini cisgender: SIR 0,34 (IC95% 0,27–0,42; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). Per il carcinoma mammario: aumento del rischio negli uomini transgender (testosterone) rispetto agli uomini cisgender SIR 16,03 (IC95% 4,16–61,83; $p < 0,0001$; $I^2 = 86\%$), mentre il rischio appare ridotto rispetto alle donne cisgender SIR 0,12 (IC95% 0,03–0,58; $p = 0,008$; $I^2 = 93\%$). Nelle donne transgender (femminilizzazione), il rischio di carcinoma mammario è aumentato rispetto agli uomini cisgender (SIR 13,73; IC95% 2,37–79,48; $p = 0,003$; $I^2 = 94\%$) ma ridotto rispetto alle donne cisgender (SIR 0,07; IC95% 0,01–0,37; $p = 0,002$; $I^2 = 94\%$).

1.4 Conclusioni:

La GAHT femminilizzante appare associata a riduzione del rischio di carcinoma prostatico, ma comporta un aumento del rischio di insorgenza del carcinoma mammario rispetto agli uomini cisgender; la terapia mascolinizzante riduce il rischio di carcinoma mammario rispetto alle donne cisgender, ma non lo annulla rispetto agli uomini cisgender. È indicata una sorveglianza oncologica personalizzata basata su anatomia residua, fattori di rischio individuali e aderenza allo screening

INTRODUZIONE

CAPITOLO 2: TRANSESSUALITA'

2.1 TERMINOLOGIA

Le espressioni transgender e gender diverse (TGD) vengono utilizzate per descrivere nel modo più ampio e completo possibile i membri delle comunità globali di persone con identità o espressioni di genere che differiscono dal genere socialmente attribuito al sesso assegnato alla nascita. Rientrano in questa categoria persone con identità, esperienze o espressioni culturalmente e/o linguisticamente specifiche che non si riconoscono nelle concettualizzazioni occidentali del genere o nel linguaggio utilizzato nella descrizione.

In questa tesi si analizzano le incidenze dei tumori della mammella e della prostata nei transgender e gender diverse. Definire la terminologia è dunque fondamentale per apprezzare il lavoro.

È opportuno specificare che il linguaggio utilizzato potrebbe non essere rappresentativo in modo esaustivo; dibattiti e differenze sui termini appropriati e sulle terminologie specifiche sono comuni e nessun termine può essere utilizzato senza controversie. L'utilizzo di un linguaggio e di una terminologia rispettosa costituisce la base fondamentale per evitare danni anche morali che molte persone TGD potrebbero subire nella ricerca dell'assistenza sanitaria. Pertanto, è auspicabile che, in particolare, i professionisti sanitari utilizzino un linguaggio e una terminologia a sostegno di tali diritti umani nel fornire assistenza a persone TGD. In tal modo si può evitare che molte persone TGD, sentendosi discriminate e quindi insicure nell'accedere ai servizi sanitari, si allontanino da tali servizi e cerchino metodi alternativi di cura, come l'assunzione di ormoni senza prescrizione medica o monitoraggio.^{1}

2.2 PROCESSO DI TRANSIZIONE

L'identità di genere di un individuo è un'identificazione interiore dell'individuo. È pertanto fondamentale il ruolo del valutatore, figura che accerta le incongruenze di genere, identifica eventuali problematiche di salute mentale coesistenti e supporta la persona TGD nella valutazione degli effetti e dei rischi dei trattamenti. Tale professionista definisce se la persona ha la capacità di comprendere il trattamento proposto e se questo è probabilmente benefico. È infatti fondamentale nella prima fase del processo, la connessione tra l'esperienza vissuta e la consapevolezza di sé della persona TGD correlata alla competenza clinica del professionista sanitario. (1)

All'interno del sistema sanitario esiste una notevole variabilità tra procedure e normative: alcuni sistemi adottano un modello di cura che attribuisce priorità alle decisioni delle persone TGD, mentre il professionista sanitario ha ruolo di consulente, salvo controindicazioni gravi. Questi modelli vengono utilizzati per la terapia ormonale e sono definiti modelli di "consenso informato". La valutazione della persona si concentra principalmente sulla capacità di fornire o meno un consenso informato e sulla capacità di utilizzare le informazioni sui trattamenti per prendere decisioni in campo medico. I professionisti sanitari devono determinare quali approcci valutativi siano più adatti ai bisogni delle persone TGD in relazione al contesto. (1)

Essendo persone con identità ed espressioni di genere diverse, non esiste un unico processo di valutazione adatto a tutti. Per alcune persone TGD può essere necessario un processo valutativo relativamente breve, per altri possono essere necessari processi più complessi tanto che, in alcuni contesti si ritiene utile l'utilizzo della psicoterapia. (1)

È fondamentale ricordare che i trattamenti di affermazione di genere possono avere un effetto di prevenzione rispetto al disagio psicologico. Un adulto TGD può presentare incongruenza persistente anche in assenza di marcata sofferenza e trarre comunque beneficio dai trattamenti. Il disagio psicologico si dimostra considerando che le persone TGD possono presentare oltre che incongruenza di genere, anche disturbi dello spettro autistico e altre forme di neurodiversità. Nonostante l'identità transgender sia considerata una delle possibili espressioni naturali dello sviluppo sessuale, il transgender è considerato vulnerabile rispetto alla popolazione generale. Questo sembra derivare non

solo dal disagio associato all'incongruenza stessa, ma anche dal vivere in contesti culturali caratterizzati da atteggiamenti transfobici. Resta dunque fondamentale evitare l'assunzione di sostanze in autoprescrizione e l'utilizzo di farmaci non autorizzati disponibili sul mercato, spesso tramite internet. (1)

2.3 TERAPIA ORMONALE DI AFFERMAZIONE DI GENERE

La terapia ormonale di affermazione di genere ha il fine di ridurre l'azione e i livelli degli ormoni endogeni e di sostituirli con steroidi sessuali congruenti con il genere esperito, seguendo i principi della terapia ormonale sostitutiva, la stessa impiegata nei soggetti con ipogonadismo di sesso maschile biologico.

2.3.1 MASCOLINIZZAZIONE COMPLETA NELLE PERSONE TRANSGENDER AFAB

Per il trattamento mascolinizzante si raccomanda l'impiego di androgeni, nelle persone transgender AFAB che richiedono una mascolinizzazione completa, seguendo gli stessi principi della terapia ormonale sostitutiva nei pazienti maschi cisgender con ipogonadismo. Si può ricorrere all'utilizzo di testosterone undecanato o di preparazioni transdermiche di testosterone, in considerazione delle differenze farmacologiche tra le diverse formulazioni disponibili. (2)

È importante sottolineare la necessità di informare adeguatamente le persone transgender sugli effetti della terapia ormonale mascolinizzante. Gli effetti della terapia sono molto vari, si parte da una presentazione androgina, fino ad una mascolinizzazione completa. I livelli sierici di testosterone dovrebbero essere mantenuti entro il range fisiologico degli uomini adulti cisgender (320-1000ng/dl, ovvero 11,1-34,7 nmol/L). (3)

In passato la formulazione più frequentemente prescritta è stata rappresentata dagli esteri del testosterone a breve durata d'azione per via iniettiva; queste formulazioni creano dei picchi sovrafisiologici subito dopo l'iniezione, associabili a variazioni dell'umore e aumento dell'ematocrito. (4,5) Le formulazioni intramuscolo di testosterone undecanato e transdermiche determinano livelli più stabili: mimano il ritmo fisiologico maschile.

Attualmente, a seguito della recente approvazione da parte dell'AIFA della terapia ormonale affermativa di genere, erogata in maniera gratuita dal Servizio Sanitario Nazionale alle persone transgender, il costo elevato delle formulazioni transdermiche e del testosterone undecanato è ampiamente coperto, al fine di rendere più agevole l'utilizzo come trattamento di prima linea.

Nelle persone sottoposte ad ovariectomia la somministrazione di testosterone deve essere iniziata e proseguita per evitare compromissioni della salute cardiovascolare, ossea,

cognitiva e sessuale e per prevenire l'aumento della mortalità associato alla perdita precoce del supporto ormonale.

Effetti collaterali del trattamento

La somministrazione di testosterone determina effetti mascolinizzanti variabili; nel primo periodo di circa sei mesi è frequente riscontrare aumento della peluria facciale e corporea. A questa si associano modificazioni della composizione corporea e della distribuzione del grasso, con incremento della massa e forza muscolare e cambiamento del tono di voce. (6,7,8) Tra gli effetti dermatologici si riscontrano acne, secrezione sebacea e alopecia androgenetica (9) A livello dell'apparato genitale femminile si avrà una crescita significativa del clitoride (10), così come un aumento del desiderio sessuale e un miglioramento del benessere sessuale nel medio termine. (11,12)

Le formulazioni transdermiche si associano ad amenorrea entro 12-18 mesi dall'inizio e a sanguinamento vaginale importante soprattutto nella fase iniziale del trattamento. La forma intramuscolare a lunga durata d'azione non presenta questo effetto collaterale indesiderato in maniera importante. Nei soggetti AFAB transgender che non raggiungono l'amenorrea, possono essere somministrati un progestinico o analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRHa) (3)

2.3.2 FEMMINILIZZAZIONE COMPLETA E DE-MASCOLINIZZAZIONE NELLE PERSONE AMAB TRANSGENDER

È raccomandato l'utilizzo dell'estradiolo associato a terapie antiandrogeniche per ottenere una completa femminilizzazione e de-mascolinizzazione. È bene evitare l'utilizzo di estrogeni esterificati (etinilestradiolo, EE) ed estrogeni di origine non umana (estrogeni equini coniugati CEE).

Se l'obiettivo è la femminilizzazione massima l'estradiolo dovrebbe essere associato ad antiandrogeni, con dosaggi titolati per mantenere livelli sierici di estradiolo e testosterone ai valori delle donne in età premenopausale. (100-200pg/mL e 50ng/dl, rispettivamente)

Gli estrogeni di origine non umana hanno dimostrato un aumento del rischio trombotico nelle persone transgender (13,14). Tra gli estrogeni naturali si utilizza il 17beta-estradiolo, che deve essere micronizzato o esterificato in compresse per migliorarne l'assorbimento. Le formulazioni transdermiche consistono in cerotti o gel e

non sono soggette al metabolismo epatico di primo passaggio, evitando in questo modo l'aumento dei fattori pro-trombotici. I composti transdermici dovrebbero essere preferiti nei casi di elevato rischio tromboembolico, come un'età avanzata, fumo, obesità, epatopatie, diabete mellito con complicanze vascolari. (15,16)

È suggerito l'impiego di ciproterone acetato (CPA), spironolattone o analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine come antiandrogeni, sarebbe bene non utilizzare come parte del trattamento femminilizzante di base i progestinici. È fortemente raccomandabile informare le persone binarie sugli effetti attesi del trattamento ormonale.

Per quanto riguarda le terapie antiandrogeniche il CPA è un composto progestinico con effetti antiandrogenici che agisce a livello periferico e/o centrale. Tra gli effetti collaterali sono stati riscontrati epatotossicità, depressione maggiore e iperprolattinemia; possono inoltre comparire in associazione meningiomi multifocali (17-18) I GnRHa potrebbero riconoscersi come buona alternativa per sopprimere i livelli di androgeni, con effetti collaterali limitati (19,20) e con alcune evidenze di un migliore profilo metabolico rispetto al CPA, come evidenzia uno studio comparativo pubblicato di recente (21). Il loro elevato costo può limitarne l'utilizzo. (22)

Quando altre opzioni non sono disponibili, può essere preso in considerazione lo spironolattone. Questo farmaco è un diuretico con proprietà antiandrogeniche, antagonista farmacologico dell'aldosterone. Richiede un monitoraggio elettrolitico per evitare effetti collaterali, come un iperkaliemia o un sanguinamento gastrointestinale.

Effetti femminilizzanti:evidenze

È stato dimostrato che meno del 20% delle donne transgender raggiunge uno stadio mammario Tanner 4-5 (6), tanto che la maggior parte sceglie o considera una procedura di aumento mammario dopo 2 anni di trattamento ormonale. (23) All'aumento del seno si associano una riduzione importante della crescita dei peli sia a livello facciale che corporeo (24) e la diminuzione della secrezione sebacea cutanea (25).

Altri cambiamenti che possono verificarsi sono l'aumento del grasso corporeo e la riduzione della massa magra, associati ad una composizione corporea più femminile (26). Nel trattamento femminilizzante non compaiono modifiche della frequenza della voce (27).

Per quanto riguarda gli effetti sulla sessualità, le terapie antiandrogeniche determinano la riduzione delle erezioni spontanee e del volume testicolare (28), associabili ad un iniziale riduzione del desiderio sessuale. Nel medio termine si osserva un miglioramento del benessere sessuale, relazionato al miglioramento della propria immagine corporea (29).

2.3.3 DE MASCOLINIZZAZIONE E/o DE FEMMINILIZZAZIONE PARZIALE

Gli obbiettivi finali di genere non sono uguali per tutti, è per questo importante la comunicazione tra operatori sanitari e pazienti. Gli operatori sanitari dovrebbero esplorare le richieste e le motivazioni sottostanti e informare correttamente i pazienti su trattamenti ed eventuali rischi a lungo termine dei protocolli terapeutici non standardizzati.

È fondamentale ricordare che non esistono soglie precise per ottenere le caratteristiche corporee desiderate, evitando al contempo gli effetti avversi dell'ipogonadismo. Il trattamento personalizzato è quindi fondamentale nel miglioramento della qualità di vita negli adulti non binari.

Tra i farmaci presi in considerazione in questo tipo di trattamento si possono valutare CPA, spironolattone e GnRHα, proposte alle persone AMAB transgender che desiderano de-mascolinizzazione con minima o assente femminilizzazione. Applicando questo approccio è importante considerare il noto impatto negativo della deprivazione androgenica sulla densità minerale ossea (30). La co-somministrazione di estrogeni a dosi bassi, dovrebbe essere discussa con i pazienti ma non esistono evidenze sul dosaggio ottimale per il mantenimento della salute ossea, senza indurre femminilizzazione. Si possono prendere in considerazione anche metodi di riduzione dei peli (31).

Le persone AMAB potrebbero valutare strategie alternative come la somministrazione di estrogeni a bassi dosaggi, senza raggiungere i consueti obbiettivi terapeutici attuati nelle persone transgender binarie. Il trattamento che consente la preservazione della funzione erettile corrisponde a soli estrogeni o CPA a basse dosi (10mg/die o 25 mg a giorni alterni) (32)

Trattamento ormonale nelle persone AFAB transgender che desiderano mascolinizzazione o de femminilizzazione parziale

Il testosterone può essere somministrato a dosaggi inferiori, senza raggiungere i livelli androgenici solitamente raccomandati (3). L'efficacia di questo approccio, i rischi metabolici e ossei e la sicurezza sui tessuti genitali non sono ancora stati descritti in letteratura.

Oltre al testosterone si possono prendere in considerazione altre molecole, come inibitori della 5alfa reduttasi o metodi alternativi come epilazione, per evitare una distribuzione pilifera maschile (32). Chirurgia del torace e lipofilling sono altri interventi che possono essere presi in considerazione.

Basse dosi di testosterone possono essere sufficienti per sopprimere il ciclo mestruale. Oltre a questa tecnica si può pensare a progestinici, come il medrossiprogesterone acetato 5-10 mg/die o MPA depot, analoghi del GnRH, ablazione endometriale o dispositivi intrauterini a rilascio di progesterone prolungato. (3, 32, 33, 34)

2.4

MONITORAGGIO DURANTE IL TRATTAMENTO

Sono fondamentali in questo contesto una corretta anamnesi e un accurato esame obiettivo, volti ad indagare tutte le condizioni mediche che risentono del trattamento ormonale. Queste ultime devono essere riconosciute e trattate. Tra le più importanti si valutano sicuramente le condizioni estrogeno-sensibili, come colelitiasi, macroprolattinoma, malattia coronarica e/o cerebrovascolare; quest'ultima se non risolta, è una controindicazione al trattamento. Per via dei dati limitati sulla sicurezza cardiovascolare il clinico deve indagare tutti i fattori di rischio e gestirli prima di iniziare il trattamento. (3,35)

È fondamentale prendersi del tempo da dedicare al paziente e spiegare in maniera chiara ed esaustiva gli effetti collaterali della terapia ormonale affermativa di genere.

Nel corso dell'esame obiettivo è bene studiare gli arti del paziente, verificare eventuali differenze che potrebbero far sospettare una trombosi venosa profonda; indagare la storia di quest'ultima e di un eventuale embolia polmonare.

La densitometria ossea mediante assorbimetria a raggi x a doppia energia deve essere effettuata al basale in presenza di un elevato rischio anamnesticco di osteoporosi e dopo gonadectomia per scarsa aderenza al trattamento ormonale.

È infine raccomandabile lo screening oncologico routinario di tutti i tessuti. (3)

CAPITOLO 3: TUMORE DELLA MAMMELLA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Il tumore della mammella si presenta come uno dei tumori più comuni. Le donne sono colpite in maniera predominante, con un'incidenza che aumenta con l'età. Oltre l'80% dei tumori mammari viene diagnosticato in donne sopra i 50 anni. Il cancro della mammella è la principale causa di morte per cancro, con 685000 decessi nel mondo nel 2020. (36)

3.2 ISTOLOGIA

La maggior parte dei tumori sono adenocarcinomi, con l'85% dei casi di adenocarcinoma che origina dai dotti mammari il 15% dall'epitelio lobulare. La patologia duttale varia dal carcinoma duttale in situ ai carcinomi invasivi che si sono diffusi oltre la membrana basale nel parenchima mammario adiacente. Altre forme di cancro della mammella includono la malattia di Paget della mammella, i carcinomi mammari infiammatori e i carcinomi papillari. I sarcomi come i tumori filloidi maligni e gli angiosarcomi sono rari.

La tumorigenesi si verifica come risultato della disregolazione delle vie che controllano la proliferazione cellulare e l'apoptosi. La presenza o assenza dei recettori per gli estrogeni, dei recettori per il progesterone e dei recettori 2 del fattore di crescita epidermico umano sulle cellule tumorali mammarie sono importanti nel determinare le opzioni terapeutiche (37)

3.3 PRESENTAZIONE CLINICA

Il cancro della mammella si presenta solitamente come un nodulo mammario indolore. Tuttavia, il 90% delle masse mammarie è di natura benigna, come fibroadenomi, cisti e alterazioni fibrocistiche (36). I tumori mammari possono presentarsi come un nodulo mammario e/o ascellare che può avere caratteristiche dure, immobili, irregolari o fisse; con gonfiore della mammella o cambiamenti della forma e delle dimensioni; come alterazione cutanea tra cui eritema, retrazione, infossamento, ulcerazione e aspetto a buccia d'arancia; o come alterazione del capezzolo come inversione, cambiamenti cutanei o secrezione. Il dolore isolato in assenza di altri segni raramente rappresenta una manifestazione di cancro alla mammella (38)

3.4 FATTORI DI RISCHIO

Sono diversi i fattori di rischio modificabili e non modificabili associati a un aumentato rischio di sviluppare cancro alla mammella. I fattori di rischio modificabili possono essere cambiati o evitati e includono obesità, stile di vita sedentario ed esposizione a ormoni esogeni. Fattori come la predisposizione genetica e l'invecchiamento non sono modificabili e sono pertanto inevitabili. (figura 1)

Table 1. Risk and protective factors associated with breast cancer	
Modifiable risk factors	■ Obesity ■ Increased alcohol consumption ■ Sedentary lifestyle ■ Exogenous hormone exposure including contraceptive pills, hormone replacement therapy ■ Radiation exposure
Non-modifiable risk factors	■ Increasing age ■ Genetic predisposition – including mutations in: ■ BRCA1 or BRCA2 ■ PALB2, TP53, PTEN, STK11, NF1 ■ Endogenous hormone exposure ■ Early menarche, late menopause ■ Nulliparity, late pregnancy
Protective factors	■ Lactation ■ Physical activity ■ Reduced alcohol consumption ■ Use of aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs

(2) (figura 1)

3.5 PERCORSI DI INVIO

Esistono due percorsi principali di invio per i pazienti con sospetto cancro della mammella. Il 52% dei casi di cancro viene diagnosticato tramite invio da parte dei medici di medicina generale attraverso il percorso di invio per sospetto cancro, noto come il percorso chiamato “Two week wait” (“attesa di due settimane”). Il secondo principale percorso diagnostico è rappresentato dal programma di screening. Tutte le donne tra i 50 e i 71 anni sono invitate a partecipare al programma di screening ogni 3 anni. I pazienti a più alto rischio, come quelli con mutazioni dei geni di BRCA1 e BRCA2, possono essere sottoposti a screening più precocemente in base al loro rischio nel corso della vita (39)

3.6 VALUTAZIONE

I pazienti con sospetto cancro alla mammella vengono indirizzati verso una clinica diagnostica rapida per la mammella, dove vengono sottoposti ad una tripla valutazione (39), ovvero anamnesi ed esame clinico, indagini radiologiche, come ecografia e/o mammografia della mammella e dell'ascella e infine, biopsie di eventuali lesioni sospette.

Per le lesioni che coinvolgono la cute o nei casi sospetti di malattia di Paget del capezzolo, può essere eseguita una biopsia punch in anestesia locale. Le lesioni più profonde richiedono una biopsia con ago tranciante, una “core biopsy”, generalmente guidata da

imaging. Se una core biopsy non è possibile, può essere eseguita un'agoaspirazione con ago sottile, "fine needle aspiration cytology", per caratterizzare inizialmente la lesione. Le mammografie non vengono eseguite routinariamente nei pazienti sotto i 40 anni o nelle pazienti che allattano, poiché la mammografia non riflette accuratamente la patologia nel tessuto mammario relativamente denso (40).

3.7 ESAME CLINICO DELLA MAMMELLA

L'esame clinico della mammella comprende la valutazione bilaterale delle mammelle, del torace, delle ascelle e dei linfonodi regionali (41). Questo consiste in:

3.7.1 Ispezione

La paziente deve essere seduta su un lettino da visita inclinato a 30–45°. La cute viene esaminata visivamente per eventuali alterazioni, tra cui retrazioni, aderenze, eritema, cicatrici, masse e alterazioni o secrezioni del capezzolo. La paziente deve poi sollevare le braccia sopra e dietro la testa, seguite dalla pressione delle mani sui fianchi. L'esaminatore deve osservare eventuali alterazioni cutanee risultanti da questi movimenti.

3.7.2 Palpazione

La superficie palmare delle falangi prossimali e medie dell'indice, del medio e dell'anulare viene utilizzata per palpare delicatamente dai margini superiori a quelli inferiori di ciascuna mammella, così come dagli aspetti mediali a quelli laterali, consentendo all'esaminatore di rilevare differenze nella densità del tessuto mammario. Successivamente, le punte dell'indice, del medio e dell'anulare vengono utilizzate per palpare la consistenza del tessuto mammario nei quattro quadranti e nel complesso areola-capezzolo nei piani superficiale, intermedio e profondo. Le masse benigne generalmente non causano alterazioni cutanee e sono spesso lisce, mobili e ben delimitate. Tuttavia, i fibroadenomi e le cisti tese sono consistenti (42).

Per palpare i linfonodi ascellari, l'avambraccio della paziente viene sostenuto dal basso e i quattro confini dell'ascella e i linfonodi ascellari profondi vengono palpati con la punta delle dita della mano opposta. Infine, i linfonodi sovraclaveari vengono palpati bilateralmente (41).

3.7.3 Indagini diagnostiche

I pazienti con carcinoma invasivo ed evidenza di coinvolgimento linfonodale devono essere sottoposti a ulteriori indagini di imaging, come una tomografia computerizzata (TC) del torace, addome e pelvi per ricercare evidenza di metastasi a distanza (43).

L'imaging radiologico è l'indagine più importante per la visualizzazione e caratterizzazione delle anomalie. L'ecografia consente un esame mirato di un'anomalia clinicamente palpabile, mentre la mammografia caratterizza ulteriormente l'area sospetta ed esamina il restante tessuto mammario. La tomosintesi mammaria digitale fornisce immagini radiografiche tridimensionali del tessuto mammario e integra i risultati della mammografia. Alcuni pazienti necessitano di risonanza magnetica con mezzo di contrasto per facilitare il processo decisionale, ad esempio per valutare la possibilità di una chirurgia conservativa della mammella, determinare le dimensioni tumorali quando esiste discrepanza tra le metodiche di imaging, oppure monitorare la risposta alla chemioterapia neoadiuvante.

Una TC di stadiazione del torace, addome e pelvi, e una scintigrafia ossea possono essere eseguite se il paziente o il clinico sospettano metastasi a distanza (40).

Vengono inoltre effettuate valutazioni istopatologiche dei campioni biotici e citologici. La stadiazione della malattia utilizza la classificazione dell'American Joint Committee on Cancer (44). Questa comprende una stadiazione anatomica, definita dalla dimensione del tumore (T), dal coinvolgimento dei linfonodi regionali (N) e dalla presenza di metastasi (M) (figura 2), e una stadiazione prognostica, che incorpora la stadiazione anatomica, il grado tumorale e l'espressione dei recettori per gli estrogeni, dei recettori per il progesterone e dei recettori 2 del fattore di crescita epidermico umano. Il Nottingham Prognostic Index è un sistema consolidato comunemente utilizzato per la stadiazione prognostica (45).

Table 2. Simplified table of the clinical tumour, lymph node and metastases anatomical staging system		
Tumour (T)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumour <2 cm
	T2	Tumour 2–5 cm
	T3	Tumour >5 cm
	T4	Tumour with extension to skin or chest wall
Lymph node (N)	N0	No regional node involvement
	N1	Ipsilateral, movable axillary lymph node involvement
	N2	Ipsilateral, fixed axillary lymph node involvement or non-fixed ipsilateral internal mammary nodes
	N3	Ipsilateral infraclavicular or supraclavicular nodes, or ipsilateral internal mammary nodes in combination with axillary nodes
Metastases (M)	M0	No distant metastasis
	M1	Distant metastasis

Figura 2: Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HKN, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. Br J Hosp Med. 2022. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0459>

3.8 Trattamento

La diagnosi comprende la stadiazione clinica seguita da una discussione centrata sul paziente riguardante le opzioni terapeutiche, in presenza di un infermiere specialista clinico che può supportare il paziente durante tutto il percorso terapeutico. Il trattamento dovrebbe essere fornito da un team multidisciplinare composto da chirurghi senologi, oncologi, radiologi, patologi e infermieri specialisti clinici, nonché psicologi, fisioterapisti e genetisti. Il trattamento si basa sui risultati diagnostici, ma tipicamente consiste in una combinazione di chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapie mirate, come trastuzumab e pertuzumab e terapie endocrine (39).

3.8.1 Gestione chirurgica

Gli obiettivi della chirurgia sono la rimozione del tumore, la stadiazione patologica e un buon risultato estetico postoperatorio (46). La chirurgia conservativa della mammella, come l'ampia escissione locale, comporta la resezione del tumore e di un margine circostante di tessuto macroscopicamente sano, che viene esaminato istologicamente per la presenza di cellule invasive. La radioterapia dopo chirurgia conservativa della mammella è fortemente raccomandata per ridurre il rischio di recidiva.

L'approccio chirurgico alternativo è la mastectomia, proposta quando la chirurgia conservativa non è possibile a causa di fattori tumorali (come un elevato rapporto tra dimensione del tumore e volume mammario), quando la radioterapia è controindicata, quando si prevedono scarsi risultati estetici oppure per scelta della paziente (43). I tassi di recidiva (10–15%) e gli esiti di sopravvivenza sono simili per entrambi i metodi (45).

Le pazienti positive ai geni BRCA1 o BRCA2 vengono spesso informate riguardo all'opzione di una chirurgia più radicale, come mastectomie monolaterali o eventualmente controlaterali a scopo di riduzione del rischio. Per le masse non suscettibili di intervento chirurgico, può essere utilizzata la chemioterapia neoadiuvante con l'obiettivo principale di rendere resecabili le masse localmente avanzate. La chemioterapia neoadiuvante viene utilizzata anche in altri casi in base alla biologia tumorale o alla presenza di caratteristiche localmente avanzate al momento della diagnosi (43).

Per la malattia in situ ciò non è richiesto di routine. Se non vi è un sospetto preoperatorio di coinvolgimento dei linfonodi ascellari, viene eseguita una biopsia del linfonodo sentinella, che comporta l'iniezione intraoperatoria di un colorante e/o di un radionucleotide nell'areola. I linfonodi sentinella, primo sito di drenaggio linfatico, vengono identificati tramite la captazione del colorante ed esaminati per la presenza di metastasi. Le pazienti con biopsia positiva del linfonodo sentinella possono successivamente essere sottoposte a dissezione dei linfonodi ascellari per guidare la prognosi e gli ulteriori trattamenti della paziente, oltre che per limitare la diffusione linfatica (43). La dissezione dei linfonodi ascellari comporta fino al 14% di rischio di causare linfedema dell'arto superiore (48).

Alle pazienti sottoposte a mastectomia viene generalmente offerta la possibilità di una ricostruzione mammaria immediata o ritardata. Questa può essere autologa (basata su tessuti propri), basata su impianti oppure una combinazione delle due. L'approccio adottato deve considerare le comorbidità della paziente, la forma del seno e del corpo, le aspettative, i desideri e l'impatto dei potenziali trattamenti adiuvanti (49).

3.8.2 Terapie mediche adiuvanti

La terapia sistemica adiuvante mira a eradicare le micrometastasi che potrebbero svilupparsi in malattia metastatica. La scelta terapeutica è determinata dalla

stratificazione del rischio, regolata dal carico di malattia, ovvero dal numero di linfonodi positivi e dalle dimensioni del tumore e dalla biologia tumorale, inclusi grado, stato dei recettori ormonali e stato del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano. La radioterapia adiuvante viene eseguita per ridurre il tasso di recidiva del tumore ed è effettuata sia dopo chirurgia conservativa della mammella sia dopo mastectomia in presenza di caratteristiche ad alto rischio, come il coinvolgimento di multipli linfonodi. Le pazienti con tumori positivi per il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano ricevono un'ulteriore terapia biologica mediante l'anticorpo monoclonale anti-recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano trastuzumab o altri farmaci diretti contro tale recettore. Tuttavia, queste terapie biologiche sono cardiotossiche e pertanto le pazienti che le ricevono richiedono un monitoraggio della funzione cardiaca (43).

La terapia endocrina è raccomandata per le pazienti con tumori positivi per i recettori degli estrogeni, conferendo una riduzione del 30% della mortalità annuale per carcinoma mammario nei primi 15 anni. Nelle pazienti positive per i recettori estrogenici, il primo passo consiste nell'interrompere le terapie ormonali, come la pillola contraccettiva e la terapia ormonale sostitutiva. Gli inibitori dell'aromatasi, come l'anastrozolo, prevengono la produzione periferica di estrogeni inibendo l'aromatasi e vengono utilizzati nelle pazienti in postmenopausa, poiché tali farmaci sono inefficaci se le ovaie continuano a produrre estrogeni. Il tamoxifene, un modulatore selettivo del recettore estrogenico, agisce bloccando l'effetto degli estrogeni sul tessuto mammario ed è utilizzato prevalentemente nelle donne in premenopausa. I modulatori selettivi del recettore estrogenico possono aumentare il rischio di tromboembolismo venoso e tumori uterini, mentre gli inibitori dell'aromatasi possono accelerare osteopenia e osteoporosi e richiedono una valutazione della densità minerale ossea prima dell'inizio della terapia (47).

3.8.3 terapia medica neoadiuvante

La chemioterapia neoadiuvante è sempre più utilizzata per lesioni mammarie localmente avanzate e di grandi dimensioni, con l'obiettivo di ridurre il grado e l'estensione del tumore prima dell'intervento chirurgico. La chemioterapia neoadiuvante è fortemente raccomandata nel carcinoma mammario triplo negativo e quando i tumori sono positivi per il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano, poiché spesso rispondono bene.

Inoltre, la chemioterapia neoadiuvante consente ai clinici di valutare la sensibilità al trattamento e di adattare di conseguenza la terapia adiuvante postoperatoria (43).

3.9 Carcinoma mammario triplo negativo

I carcinomi mammari “triplo negativi” non esprimono recettori per gli estrogeni, recettori per il progesterone né recettori 2 del fattore di crescita epidermico umano, rendendo inefficaci le terapie endocrine o biologiche. Le opzioni terapeutiche sono limitate a chirurgia, chemioterapia e radioterapia. A causa dell’associazione con il gene BRCA1, il test genetico viene offerto alle donne con carcinoma mammario di età inferiore ai 50 anni. I carcinomi mammari triplo negativi sono tipicamente più aggressivi e associati a una prognosi peggiore (43).

3.10 Conclusioni

Il carcinoma mammario è la neoplasia maligna più comune al mondo. Pertanto, è utile per tutti i clinici riconoscere la presentazione clinica del carcinoma mammario al fine di consentire un appropriato invio specialistico. Inoltre, la comprensione della diagnosi di carcinoma mammario e delle caratteristiche genetiche è cruciale per comprendere l’appropriatezza delle diverse opzioni terapeutiche. Questa conoscenza dovrebbe essere utilizzata dai clinici nell’ambito di un approccio multidisciplinare per guidare la paziente, ottenendo così i migliori risultati possibili.

CAPITOLO 4: TUMORE ALLA PROSTATA

4.1 EPIEMIOLOGIA

Il carcinoma prostatico rappresenta una delle neoplasie maligne più comuni nella popolazione maschile a livello mondiale (50). Nel 2018, il database GLOBOCAN ha riportato circa 1.276.106 nuovi casi di carcinoma prostatico e circa 358.989 decessi nel mondo, con una prevalenza maggiore nei Paesi sviluppati.

In media, ogni anno si registrano circa 190.000 nuovi casi di carcinoma prostatico e circa 80.000 decessi a livello globale (51). L'incidenza del carcinoma prostatico varia in maniera considerevole tra differenti aree geografiche e gruppi etnici. Gli afroamericani presentano i più elevati tassi di incidenza al mondo (52). Negli Stati Uniti, l'incidenza di questi è notevolmente più elevata rispetto a quella osservata negli uomini caucasici.

I più alti tassi di incidenza del carcinoma prostatico si osservano nei Paesi sviluppati, dove si hanno una maggiore consapevolezza della malattia e una più ampia diffusione dello screening mediante dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) (53).

A livello globale, si prevede che entro il 2030 il carcinoma prostatico raggiungerà circa 1,7 milioni di nuovi casi e 499.000 decessi, a causa dell'aumento esponenziale della popolazione mondiale e dell'incremento della popolazione maschile di età pari o superiore ai 65 anni (54).

4.2 SCREENING E DIAGNOSI

La diagnosi del carcinoma prostatico in stadi avanzati della malattia e il fallimento terapeutico, rappresentano i principali fattori responsabili dell'aumento della mortalità. Attualmente non esiste un singolo test specifico per l'individuazione del carcinoma prostatico. Di norma, il percorso diagnostico inizia con una visita proctologica con esplorazione digito-rettale, procedura per valutare dimensioni ed eventuali anomalie della ghiandola prostatica. Tuttavia, il dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) rimane il principale strumento di screening (55).

Il PSA è una glicoproteina secreta dalle cellule epiteliali della prostata. È normalmente presente nel liquido seminale, ma può essere rilevato anche nel circolo sanguigno (56). Durante il test PSA vengono prelevati campioni di sangue per determinare i livelli sierici dell'antigene. I risultati vengono interpretati considerando un valore soglia di 4 ng/mL.

Valori superiori a 4 ng/mL suggeriscono la necessità di ulteriori accertamenti diagnostici (57).

I pazienti con livelli di PSA compresi tra 4 e 10 ng/mL presentano circa una probabilità su quattro di essere affetti da carcinoma prostatico. Quando il valore del PSA supera 10 ng/mL, la probabilità di carcinoma prostatico supera il 50% (58).

Il PSA è specifico per la ghiandola prostatica ma non specifico per il carcinoma prostatico, pertanto livelli elevati possono essere osservati anche in condizioni benigne, come l'iperplasia prostatica benigna e la prostatite. Inoltre, sono stati riportati casi di uomini senza carcinoma prostatico ma con livelli elevati di PSA. Per tale motivo, la biopsia prostatica viene generalmente eseguita per confermare la presenza del tumore (59).

La biopsia è una procedura medica in cui un ago sottile cavo viene utilizzato per prelevare piccoli campioni di tessuto prostatico da analizzare al microscopio. La biopsia può essere eseguita attraverso la cute tra ano e scroto oppure attraverso la parete rettale (biopsia transrettale) (60).

Durante la biopsia, la prostata viene generalmente localizzata mediante tecniche di imaging quali risonanza magnetica ed ecografia transrettale. Lo scanner MRI produce immagini dettagliate dei tessuti corporei sfruttando un intenso campo magnetico e onde radio (61). I risultati positivi della MRI possono essere utilizzati per indirizzare con precisione il prelievo biotico verso aree sospette della ghiandola prostatica (62).

La risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) può inoltre essere utilizzata come test di triage nei casi in cui DRE, PSA e MRI risultino negativi. La TRUS consiste nell'introduzione nel retto del paziente di una piccola sonda che emette onde sonore attraverso la prostata producendo echi. Tali echi vengono elaborati da un sistema informatico che genera immagini in bianco e nero dell'organo (63).

L'analisi biotica rappresenta uno dei metodi più affidabili per la diagnosi del carcinoma prostatico. I campioni tissutali ottenuti mediante biopsia vengono studiati al microscopio in laboratorio. Le cellule possono inoltre essere analizzate per valutare la rapidità di diffusione del tumore. I risultati biotici vengono generalmente classificati come "negativo per carcinoma prostatico" se le cellule tumorali sono assenti nei campioni biotici;" positivo" per carcinoma prostatico se sono presenti cellule tumorali nei

campioni bioptici; “sospetto” se sono presenti cellule anomale che potrebbero non essere tumorali (64)

Recentemente, l'intelligenza artificiale e gli algoritmi di machine learning hanno subito notevoli progressi, portando allo sviluppo di nuove classificazioni del carcinoma prostatico. Negli ultimi anni, la disponibilità di nuovi marcatori molecolari e l'introduzione di tecniche di imaging avanzate, come la risonanza magnetica multiparametrica e la tomografia a emissione di positroni con antigene di membrana specifico della prostata, hanno modificato il paradigma dello screening, della diagnosi e del trattamento del carcinoma prostatico, orientandolo verso un approccio sempre più personalizzato (65).

Secondo le linee guida più recenti, ogni uomo a rischio di carcinoma prostatico dovrebbe essere sottoposto a risonanza magnetica prostatica prima dell'esecuzione della biopsia (66). Ciò consente di ridurre complicanze quali sintomi del basso tratto urinario, ematuria e disfunzione erettile temporanea. Inoltre, un numero elevato di prelievi bioptici è associato a un maggiore rischio di complicanze, tra cui sanguinamento rettale, emospermia, disturbi emorragici e ritenzione urinaria acuta (67).

Pertanto, la radiomica può contribuire alla selezione e segmentazione del volume prostatico, allo screening, al rilevamento e alla classificazione del carcinoma prostatico, nonché alla stratificazione del rischio, alla pianificazione terapeutica e alla prognosi.

4.3 Ereditarietà Genetica

La familiarità stretta rappresenta il principale fattore di rischio per il carcinoma prostatico. Gli uomini con parenti stretti ai quali sia stato diagnosticato un carcinoma prostatico presentano un rischio di sviluppare la malattia superiore del 50% rispetto agli uomini senza anamnesi familiare positiva (64). I soggetti con parenti di primo grado appartenenti a generazioni successive affette da carcinoma prostatico sviluppano frequentemente una forma a esordio precoce (68).

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato l'ereditarietà dei geni di suscettibilità al carcinoma prostatico. Analisi basate su studi caso-controllo, studi sui gemelli e studi familiari hanno concluso che il rischio di carcinoma prostatico possa derivare da fattori ereditari. La ricerca ha identificato specifiche mutazioni genetiche associate al carcinoma

prostatico ereditario e ha evidenziato che i pazienti portatori di tali mutazioni presentano un rischio aumentato di sviluppare la malattia (69).

Nella valutazione genetica dell'ereditarietà, gli studiosi utilizzano il sequenziamento multigenico sia negli uomini con diagnosi di carcinoma prostatico sia nei soggetti ad alto rischio di sviluppare la neoplasia. Circa il 5,5% di questi individui presenta mutazioni rilevabili nei geni coinvolti nella riparazione del DNA, come *ATM*, *BRCA1* e *BRCA2*.

Il cancro insorge a causa di alterazioni della sequenza del DNA dovute a mutazioni quali mutazioni puntiformi, polimorfismi a singolo nucleotide e alterazioni somatiche del numero di copie (68).

Le mutazioni possono indurre la trasformazione neoplastica delle cellule prostatiche inattivando i geni oncosoppressori e attivando gli oncogeni (70). Questo processo conduce frequentemente a una proliferazione cellulare incontrollata. Le mutazioni genetiche possono essere trasmesse ereditariamente da una generazione all'altra oppure essere acquisite nel corso della vita dell'individuo. Le mutazioni acquisite si verificano generalmente durante la replicazione del DNA nel nucleo cellulare (71).

I geni maggiormente utilizzati come biomarcatori nel carcinoma prostatico comprendono i geni *BRCA*, i geni *HOX*, il gene *ATM*, *RNase L (HPC1, 1q22)*, *MSR1 (8p)* ed *ELAC2/HPC2 (17p11)*.

I biomarcatori presentano numerosi vantaggi nell'ambito delle procedure diagnostiche, della stadiazione tumorale, della valutazione dell'aggressività della malattia e del monitoraggio della risposta terapeutica.

Negli ultimi anni, le tecnologie di profilazione molecolare hanno consentito importanti progressi, tra cui l'identificazione di nuovi biomarcatori in grado di guidare la diagnosi e favorire lo sviluppo della medicina di precisione. Biomarcatori biologici moderni, quali il *Prostate Health Index (PHI)*, il gene di fusione *TMPRSS2-ERG*, il test 4K e *PCA3*, hanno dimostrato di aumentare la specificità e la sensibilità del PSA. Ciò permette di ridurre il numero di biopsie non necessarie e di limitare il fenomeno della sovradiagnosi (72).

4.4 Medicina di Precisione nel Carcinoma Prostatico

La medicina di precisione rappresenta un campo emergente che costituisce un approccio terapeutico alternativo per alcuni pazienti affetti da carcinoma prostatico avanzato, consentendo l'identificazione di trattamenti specifici in base al profilo genetico del tumore. Tale approccio utilizza informazioni genetiche e biomarcatori ambientali per definire diagnosi, prognosi, opzioni terapeutiche e dosaggi farmacologici personalizzati.

La medicina di precisione classifica le malattie mediante il sequenziamento genomico, con l'obiettivo di identificare pazienti portatori di tumori caratterizzati da bersagli terapeutici "azionabili", favorendo decisioni terapeutiche più accurate e mirate (73).

Le mutazioni dei geni correlati al carcinoma prostatico *BRCA1* e *BRCA2* rendono i pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) candidabili al trattamento con *rucaparib* oppure *olaparib*. Altri geni associati al carcinoma prostatico che hanno mostrato una buona risposta terapeutica all'*olaparib* includono *ATM*, *CDK12*, *CHEK2*, *CHEK1*, *PALB2*, *PP2R2A* e *RAD54L* (74).

In uno studio più recente, pubblicato nel 2019, è stata identificata in un paziente cinese affetto da carcinoma prostatico una mutazione del gene *BRCA* (*c.4211C > G*) durante trattamento con radioterapia e terapia di deprivazione androgenica (ADT). Lo studio ha indicato che i pazienti portatori di questa specifica mutazione risultavano sensibili sia all'ADT sia alla radioterapia, rendendo il trattamento più efficace (75).

Tra le mutazioni che rendono difficile il trattamento o la progettazione di terapie efficaci per il carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) vi è la mutazione *F876L*, che altera la tasca di legame del ligando del recettore degli androgeni (AR). Analogamente, la mutazione *W741L/C* stimola un particolare legame del recettore androgenico, favorendone la conformazione attiva. Tali mutazioni costituiscono importanti ostacoli allo sviluppo di trattamenti efficaci per il CRPC (76).

4.5 Trattamento e Gestione del Carcinoma Prostatico

I fattori prognostici, comprendenti il livello iniziale di PSA, lo stadio clinico TNM e il punteggio di Gleason, vengono considerati insieme ad altri parametri, quali funzionalità urinaria basale, comorbidità ed età del paziente, nella scelta del trattamento del carcinoma prostatico (77).

I progressi nella diagnosi e nel trattamento del carcinoma prostatico hanno migliorato la capacità dei clinici di classificare i pazienti in base al rischio e di proporre terapie personalizzate in funzione della prognosi tumorale e delle preferenze del paziente (78).

La sorveglianza attiva, la prostatectomia e la radioterapia sono considerate i trattamenti standard per i pazienti con carcinoma prostatico in stadio I–III. L’ablazione androgenica mediante castrazione chirurgica o farmacologica può determinare remissioni prolungate nei pazienti con malattia in stadio IV e nei pazienti ad alto rischio in stadio III. In questo contesto, antiandrogeni di prima generazione, come *flutamide* e *bicalutamide*, possono risultare utili.

Tuttavia, nei pazienti in stadio IV si sviluppa inevitabilmente resistenza alla castrazione, caratterizzata dalla presenza di mutazioni genomiche a carico del recettore degli androgeni, condizione associata a prognosi sfavorevole (79).

4.5.1. Sorveglianza attiva

La sorveglianza attiva è un programma strutturato che utilizza il monitoraggio clinico e l’intervento terapeutico programmato come principali strategie nella gestione del carcinoma prostatico (80).

Nei pazienti con neoplasie a basso rischio o con ridotta aspettativa di vita, la sorveglianza attiva è considerata l’opzione terapeutica più appropriata. I criteri che guidano tale approccio si basano generalmente sui seguenti fattori: caratteristiche della malattia, condizioni generali di salute, aspettativa di vita, possibili effetti collaterali e preferenze del paziente (81).

I livelli di PSA, la progressione clinica e la progressione istologica rappresentano i principali parametri utilizzati come indicatori di evoluzione del carcinoma prostatico (82).

Tra i vantaggi della sorveglianza attiva vi sono la preservazione della funzione erettile, la riduzione dei costi terapeutici e l’eliminazione di trattamenti non necessari nei tumori indolenti e il mantenimento della qualità di vita e delle normali attività quotidiane.

Gli svantaggi comprendono il rischio di metastatizzazione del tumore prima dell’inizio del trattamento, la possibile perdita dell’opportunità terapeutica curativa, la necessità di trattamenti più complessi e associati a maggiori effetti collaterali nei tumori di dimensioni

maggiori o più aggressivi, la riduzione delle probabilità di preservazione della funzione sessuale soprattutto dopo intervento chirurgico, l'aumento dell'ansia nel paziente e la necessità di controlli medici frequenti (83).

4.5.2. Prostatectomia radicale

La prostatectomia radicale è la procedura di rimozione chirurgica della ghiandola prostatica mediante chirurgia aperta e/o laparoscopica. (84)

La procedura richiede piccole incisioni sull'addome o attraverso il perineo.

La prostatectomia radicale di salvataggio è generalmente raccomandata nei pazienti con recidiva locale in assenza di metastasi dopo radioterapia a fasci esterni, brachiterapia o crioterapia.

Tuttavia, ciò può portare a un aumento della morbidità.

I pazienti di età inferiore ai 70 anni con carcinoma prostatico confinato all'organo, con aspettativa di vita superiore a 10 anni e con poche o nessuna comorbidità, sono i più adatti alla prostatectomia radicale.

Tuttavia, vi sono alcune complicanze associate al suo utilizzo.

Queste complicanze includono incontinenza e disfunzione erettile derivanti dal danno chirurgico allo sfintere urinario e ai nervi erettili. (85)

4.5.3 Crioterapia

Questo metodo prevede l'inserimento chirurgico di **crioprobe** (sonde criogeniche) nella prostata sotto guida ecografica. Consiste nel congelamento della ghiandola prostatica a una temperatura compresa tra $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ per circa 10 minuti. Tuttavia, sono stati riportati casi di complicanze associate a questo metodo, tra cui incontinenza urinaria e ritenzione urinaria, disfunzione erettile, fistola e dolore rettale (86).

4.5.4. Radioterapia

La radioterapia è considerata una delle terapie più efficaci per distruggere le cellule del carcinoma prostatico mediante l'uso di radiazioni ad alta energia. Le radiazioni vengono indirizzate alle cellule tumorali attraverso diverse tecniche, come la brachiterapia (uso di "semi" radioattivi impiantati nel corpo) e la radioterapia a fasci esterni (in cui l'energia viene proiettata attraverso la cute) verso le sedi tumorali.

L'obiettivo della radioterapia è trasferire fasci o particelle ad alta energia direttamente alla prostata senza interessare i tessuti sani. Le dosi vengono stabilite in base al livello del carcinoma prostatico. Questo trattamento è considerato un'opzione valida per pazienti non idonei alla chirurgia. (87)

4.5.5 Brachiterapia

La brachiterapia consiste nel posizionamento diretto di sorgenti radioattive nella ghiandola prostatica mediante semi, iniezioni o fili, sotto guida ecografica transrettale.

Si distinguono due tecniche: una a “basso dosaggio” che consiste in un impianto permanente di semi radioattivi che perdono gradualmente la loro attività ed una ad “alto dosaggio” che si realizza attraverso la somministrazione di una dose di radiazioni alla prostata con possibile rischio di diffusione ai tessuti circostanti. (88)

I vantaggi evidenti della terapia sono la brevità dei tempi del trattamento, completabile in un giorno o meno; la riduzione al minimo del rischio di incontinenza nei pazienti senza precedente resezione transuretrale della prostata (TURP) e la preservazione della funzione erettile.

Gli svantaggi sono invece rappresentati dalla necessità di anestesia generale, dal rischio di ritenzione urinaria acuta e dalla persistenza di sintomi irritativi urinari. (89)

4.5.6 Radioterapia a fasci esterni (EBRT)

La radioterapia a fasci esterni è una tecnica ampiamente utilizzata che impiega fasci di raggi X ad alta intensità diretti specificamente ai tessuti prostatici. Consente di somministrare dosi elevate di radiazioni alla prostata con minore esposizione dei tessuti circostanti.

È considerato un trattamento efficace nei tumori prostatici a rischio intermedio e alto, soprattutto se associata alla terapia di deprivazione androgenica. È utile anche nel controllo delle cellule metastatiche.

I Vantaggi di questo trattamento rispetto alla chirurgia sono evidenti per la possibilità di trattamento in stadi precoci; per i minori rischi di sanguinamento, infarto miocardico, embolia polmonare, incontinenza urinaria e disfunzione erettile e per la riduzione di sintomi come dolore osseo e articolare. (84)

Gli effetti collaterali sono rappresentati dall'urgenza e frequenza urinaria; dalla disfunzione erettile, dalla disuria, dalla diarrea e dalla proctite. (88)

4.5.6.1 Terapia con radio-223

La tecnica con **radium-223 dicloruro (Xofigo)** è utilizzata nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla terapia ormonale. Grazie alla sua capacità di mimare il calcio, viene selettivamente captato dalle cellule tumorali nel tessuto osseo.

È stata associata a un miglioramento della sopravvivenza e del recupero nei pazienti, con ritardo nell'insorgenza di fratture ossee e del dolore. (77)

4.5.7. Terapia ormonale

La terapia ormonale (o **terapia di deprivazione androgenica, ADT**) è utilizzata nel carcinoma prostatico avanzato e/o metastatico. Il suo meccanismo consiste nel bloccare la produzione di testosterone e di altri ormoni maschili, che alimentano la crescita delle cellule tumorali.

La riduzione dei livelli ormonali maschili porta all'inibizione dell'azione degli androgeni sul recettore androgenico. (90). Questo si ottiene mediante orchietomia bilaterale oppure attraverso la castrazione farmacologica tramite analoghi o antagonisti del LHRH.

Gli analoghi del LHRH aumentano inizialmente LH e FSH stimolando i recettori ipofisari, ma successivamente ne causano la down-regulation con riduzione di LH e FSH e quindi del testosterone. Tra gli agonisti più comuni vi sono leuprolide, goserelin, triptorelina e istrelina. Gli antagonisti invece bloccano direttamente i recettori ipofisari, determinando una soppressione immediata della sintesi di testosterone. (91)

Effetti collaterali dell'ADT sono rappresentati da iperlipidemia, affaticamento; vampate di calore, effetto flare, osteoporosi, resistenza insulinica, malattia cardiovascolare, anemia e disfunzione sessuale. (92)

4.5.8 Flutamide

La flutamide è un farmaco non steroideo con attività antiandrogena pura, privo di attività agonista ormonale. Agisce sugli organi androgeno-dipendenti.

È stata utilizzata in associazione con agonisti LHRH con risultati promettenti. Tuttavia, può causare disfunzione epatica, motivo per cui è necessario il monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento.

Il blocco androgenico massimo (MAB) con flutamide può rappresentare un'opzione terapeutica nei pazienti con carcinoma prostatico ormono-resistente senza metastasi ossee o con progressione dopo la prima linea terapeutica. (93)

4.5.9 Chlormadinone acetato (CMA)

Il chlormadinone acetato è un antiandrogeno steroideo orale con attività antitumorale. È utilizzato anche nel carcinoma prostatico, sia in monoterapia sia nella terapia di (MAB).

È stato osservato che riduce la progressione della malattia e diminuisce i livelli di testosterone, PSA e volume prostatico, rallentando la progressione del carcinoma. (94)

4.5.10. Abiraterone

L'abiraterone è una terapia di seconda generazione che agisce sulla produzione di androgeni a livello surrenalico e tumorale. Inibisce in modo irreversibile l'attività enzimatica di CYP17A (attività idrossilasi e liasi), le vie del recettore androgenico e la 3β-idrossisteroide deidrogenasi.

È utilizzato nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico.

Può inoltre inibire enzimi metabolizzanti come CYP1A2 e CYP2D6. Gli effetti collaterali includono edema, ipertensione, affaticamento e ipokaliemia. (95)

4.5.11 Immunoterapia

L'immunoterapia si basa sulla stimolazione del sistema immunitario contro le cellule tumorali. Un esempio è **Sipuleucel-T (Provenge)**, un vaccino per il carcinoma prostatico metastatico resistente alla terapia ormonale.

Viene ottenuto isolando i leucociti del paziente e attivandoli con fosfatasi acida prostatica, associata a una proteina immunostimolante, per poi reinfonderli nel sangue.

Si tratta di una terapia cellulare autologa dendritica somministrata in tre infusioni mensili. Gli effetti collaterali sono generalmente lievi e si manifestano con febbre, nausea, brividi e mialgie. (96)

4.5.12 Chemioterapia

La chemioterapia utilizza farmaci antitumorali per distruggere o inibire la crescita delle cellule cancerose. Il farmaco più utilizzato nel carcinoma prostatico è il docetaxel (Taxotere). (97)

CAPITOLO 5: STUDIO SPERIMENTALE

5.1. INTRODUZIONE ALLO STUDIO

L'aumento dell'accesso alle terapie di affermazione di genere (GAHT) ha portato ad una crescente attenzione verso gli effetti a lungo termine dell'esposizione cronica agli ormoni sessuali nei soggetti transgender. Sebbene tali trattamenti rappresentino un elemento fondamentale del percorso di affermazione di genere, il loro impatto sul rischio di neoplasie ormono-sensibili rimane tutt'ora oggetto di ricerca e dibattito. (98)

Numerosi studi hanno dimostrato che estrogeni e progesterone possono stimolare la crescita del carcinoma mammario nelle donne attraverso l'azione mediata dai recettori per gli estrogeni (ER) e dai recettori per il progesterone (PR).(99) È meno noto il ruolo degli ormoni sessuali nella patogenesi del carcinoma mammario nei soggetti assegnati maschi alla nascita; tuttavia è stato osservato che, condizioni associate a elevati livelli di estrogeni, come l'obesità, sono correlate a un aumento dell'incidenza di carcinoma mammario in questa popolazione.(100)

Sono stati riportati infatti diversi casi di donne transgender con diagnosi di carcinoma mammario. La grande maggioranza dei casi, come nella popolazione femminile generale, era rappresentata da carcinomi duttali invasivi. (101) Tali casi, tuttavia, non risultano omogenei per quanto riguarda l'espressione dei recettori ER e PR; pertanto, il ruolo degli ormoni sessuali nella patogenesi di queste neoplasie rimane ancora poco chiaro.

Analogamente, il carcinoma della prostata è fortemente influenzato dagli androgeni e la deprivazione androgenica viene utilizzata a scopo terapeutico da molti decenni. (102) Coerentemente con l'impiego di terapie esogene a base di estrogeni o progesterone, tutti i casi riportati di donne transgender con carcinoma prostatico presentavano livelli sierici di testosterone nel range di castrazione. (102)

Alla luce di quanto detto, non risulta chiaro se la terapia estrogenica esogena abbia avuto un ruolo diretto nella crescita tumorale. Gli estrogeni non sembrano esercitare un effetto pro-carcinogenico sul carcinoma prostatico preesistente, nonostante siano associati a una riduzione dell'espressione dell'isoforma β del recettore estrogenico, nota per la sua attività antiproliferativa. (103) Inoltre, una revisione di 18 studi prospettici non ha evidenziato

alcuna associazione tra i livelli endogeni di estradiolo e il rischio di carcinoma prostatico. (104)

Nella popolazione generale, il carcinoma prostatico che progredisce nonostante la castrazione farmacologica, definito carcinoma prostatico resistente alla castrazione, rappresenta una forma avanzata di malattia associata a una prognosi peggiore. (102) Le donne transgender che sviluppano sintomi clinici di carcinoma prostatico, costituiscono un piccolo sottogruppo di individui affetti da malattia avanzata che progredisce in un ambiente caratterizzato da deprivazione androgenica. (98)

È interessante notare che l'età media delle donne transgender con carcinoma prostatico riportate in letteratura è relativamente giovane e potrebbe identificare individui portatori di fattori di rischio per lo sviluppo della neoplasia, come una predisposizione genetica. (98). Sebbene i dati disponibili siano limitati, è probabile che esistano numerosi casi non diagnosticati di carcinoma prostatico a basso grado che rimangono subclinici grazie agli effetti della terapia ormonale femminilizzante e dei trattamenti antiandrogeni nelle donne transgender. (98).

Lo sviluppo di un intervallo di riferimento specifico per il PSA (antigene prostatico specifico) nelle donne transgender, presumibilmente molto più basso rispetto a quello utilizzato nella popolazione maschile generale, potrebbe rappresentare una strategia utile per migliorare l'interpretazione dei risultati ottenuti dagli screening.

Nonostante il crescente numero di individui che intraprendono percorsi di affermazione di genere, le conoscenze relative all'incidenza e alle caratteristiche dei tumori ormono-sensibili nella popolazione transgender risultano ancora limitate. La scarsità di studi prospettici, la giovane età delle coorti disponibili e l'eterogeneità dei protocolli terapeutici rendono necessario un ulteriore approfondimento scientifico (98,105). In questo contesto, il presente studio nasce dall'esigenza di valutare il rischio di insorgenza e le caratteristiche dei tumori ormono-sensibili nei soggetti transgender; Si vuole contribuire pertanto ad ampliare le evidenze disponibili e a migliorare le strategie di prevenzione, screening e follow-up oncologico in questa popolazione.

5.2 MATERIALI E METODI

Questo studio è stato condotto seguendo le linee guida della dichiarazione The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (106)

5.2.1 STRATEGIA DI RICERCA

È stata condotta una ricerca sistematica attraverso i database Scopus e PubMed (fino ad aprile 2026). Sono state sperimentate varie combinazioni dei termini “hormone”, “transgender”, “transexual”, “GAHT”, “treatment”, “therapy”, “tumor”, “cancer”, “prostate”, “mammary”, “AFAB”, “AMAB”, “androgen”, “estrogen” e “estradiol”.

5.2.2. CRITERI DI SELEZIONE

Gli studi idonei sono stati selezionati seguendo il modello PICO: popolazione (P: pazienti transgender), intervento (I: terapia ormonale di affermazione di genere), confronto (C: popolazione cisgender), esito (O: tasso di incidenza standardizzato di cancro ormono-sensibile). Sono stati inclusi studi di coorte retrospettivi e prospettici. Non sono state applicate restrizioni linguistiche.

5.2.3. ANALISI STATISTICA

L'analisi è stata eseguita utilizzando il software RevMan v. 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Oxford, Regno Unito). Il principale outcome di interesse dello studio è stato il tasso di incidenza standardizzato (Standardized Incidence Ratio, SIR), una misura epidemiologica utilizzata per confrontare il numero di casi osservati in una popolazione studiata, ovvero la “misura reale” con il numero di casi attesi nella popolazione generale di riferimento. Il calcolo dei casi attesi tiene conto del numero di persone-anno accumulate durante il periodo di osservazione, oltre che di variabili come età, sesso e periodo temporale; è il numero di casi che avremmo osservato nella popolazione in studio se questa avesse sperimentato i livelli di incidenza della popolazione generale di pari età e sesso, è una misura di confronto, fittizia. Il SIR ottiene dividendo i casi osservati per i casi attesi.

$$SIR = \frac{\text{casi osservati}}{\text{casi attesi}}$$

Un SIR pari a 1 indica che l'incidenza osservata coincide con quella attesa nella popolazione di riferimento. Un valore superiore a 1 indica un'incidenza maggiore rispetto

all'atteso, mentre un valore inferiore a 1 indica un'incidenza minore. Per l'analisi combinata dei dati (pooled analysis) è stato utilizzato il metodo della varianza inversa e applicando un modello "random effects". Per fare ciò, è stata utilizzata una trasformazione logaritmica dei dati originali (stima puntuale del rischio ed estremi dell'intervallo di confidenza). Laddove non erano disponibili gli estremi dell'intervallo di confidenza, sono stati calcolati sfruttando il calcolatore opensource disponibile al link <https://www.openepi.com/SMR/SMR.htm>. È stata quindi applicata la statistica I^2 per verificare l'eterogeneità, con $I^2 > 50\%$ e $p < 0,1$ che indicano un'elevata eterogeneità tra gli studi. La significatività statistica è stata fissata a 0,05.

CAPITOLO 6: RISULTATI

6.1. Risultati della ricerca

Utilizzando la strategia di ricerca sono stati trovati 1638 abstract. Dopo la rimozione di 427 duplicati sono stati esaminati 1211 articoli. Di questi, 1179 sono stati identificati per titolo o abstract come articoli su altri argomenti, articoli di revisione, editoriali, case report, linee guida o atti congressuali. Dei restanti 31 articoli valutati per l'idoneità, 9 sono stati esclusi per l'impossibilità nell'estrazione dei dati e 15 perché l'outcome non era riportato; 7 sono stati inclusi nella presente metanalisi (figura 3). In particolare, 4 sono stati inclusi nello studio relativo alla presentazione del tumore della prostata nella popolazione transgender rispetto alla cisgender e altri 4 nello studio del tumore al seno, relazionando la popolazione transgender rispetto alla cisgender. Degli studi inclusi 6 sono studi di coorte retrospettiva e uno è uno studio osservazionale-trasversale. Le caratteristiche relative ad ogni studio sono riportate nella tabella 1

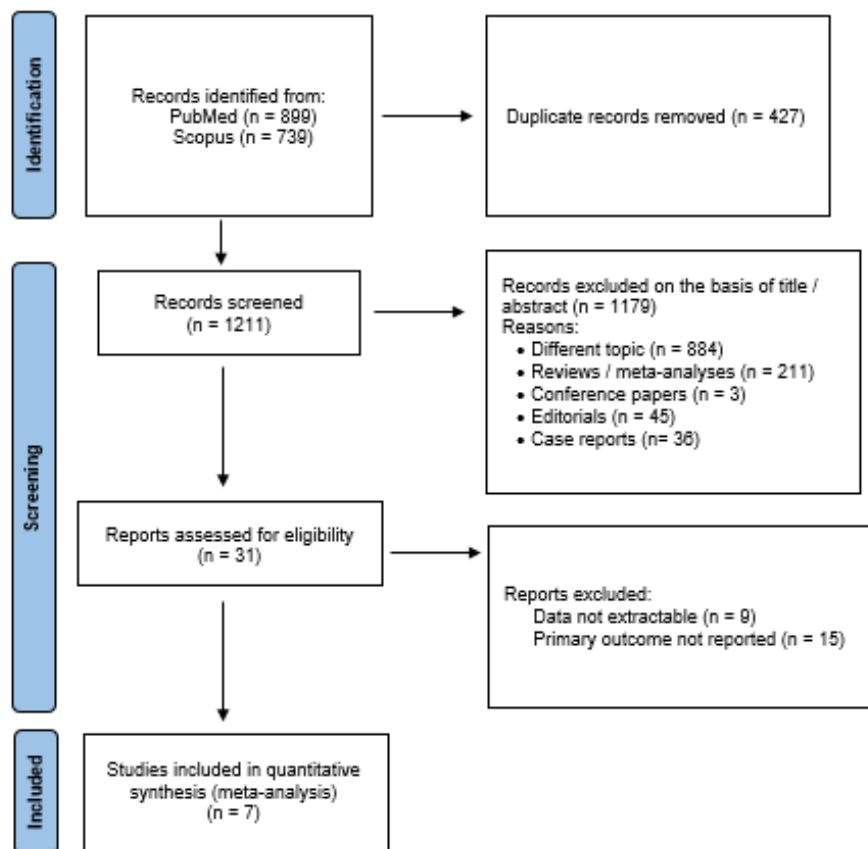


Figura 3. PRISMA-P flowchart

Autore	Anno	Paese	Dataset	Numero dei soggetti	Numero dei casi	Tipo di tumore	Età	Tempo di osservazione	Tipologia di studio
Loria	2025	USA	TriNetX	40727	43	prostata	-	3 anni	Studio di coorte retrospettivo
Nash	2018	USA	NAACRR	805	48	prostata	-	1995-2013	Studio osservazionale-trasversale
de Nie	2020	Olanda	VU University Medical Centre Amsterdam	2281	6	prostata	-	14 anni	Studio di coorte retrospettivo
Silverberg	2017	USA	Kaiser Permanente sites of Georgia, Northern California, and Southern California	2791 2098	8 7	Prostata e mammella	39 32	4 anni 3,5 anni	Studio di coorte retrospettivo
De Blok	2019	Olanda	VU University Medical Centre Amsterdam	1229	4 0	Invasivo mammella Non invasivo mammella	39 (26-51)	1972-2016	Studio di coorte retrospettivo
Goreen	2013	Olanda	VU University Medical Center in Amsterdam	795	1	mammella	16-66	1975-2006	Studio di coorte retrospettivo
Yang	2025	USA	University of Florida Health Integrated Data Repository	1324	5	mammella	-	2012-2023	Studio di coorte retrospettivo

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi

6.2 ANALISI DEGLI OUTCOME

6.2.1. CANCRO ALLA PROSTATA

Il primo outcome analizzato è stato il rischio del cancro alla prostata tra donne transgender in trattamento con estrogeni e uomini cisgender. L'analisi condotta su 4 studi (106,107,108,109) ha mostrato che la terapia ormonale presenta un effetto protettivo, con SIR 0,34 (CI 95% 0,27-0,42; $p < 0,00001$), con bassa eterogeneità tra gli studi ($I^2=0\%$).

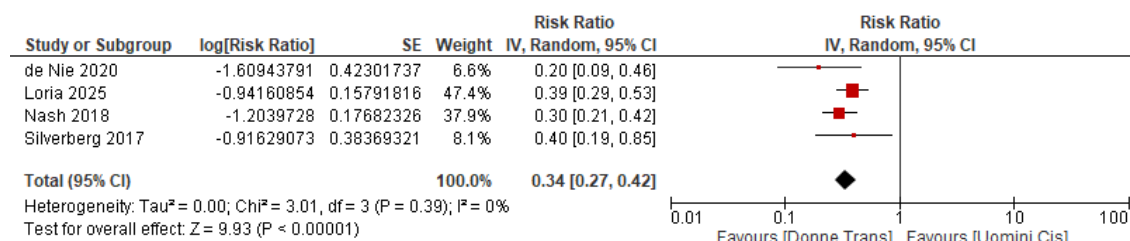


Figura 4: Forest plot: MtF (Donne transgender) vs Uomini cisgender (blocco androgeni + femminilizzazione)

6.2. 2. CANCRO ALLA MAMMELLA

Per quanto riguarda il rischio di cancro mammario, l'analisi condotta su quattro studi (109, 110,111,112) ha mostrato che la terapia ormonale con androgeni appare conferire un rischio di tumore notevolmente maggiore negli uomini transgender rispetto agli uomini cisgender (Figura 5), con SIR 16,03 (CI 95% 4,16-61,83; $p < 0,0001$) e alta eterogeneità tra gli studi ($I^2=86\%$).

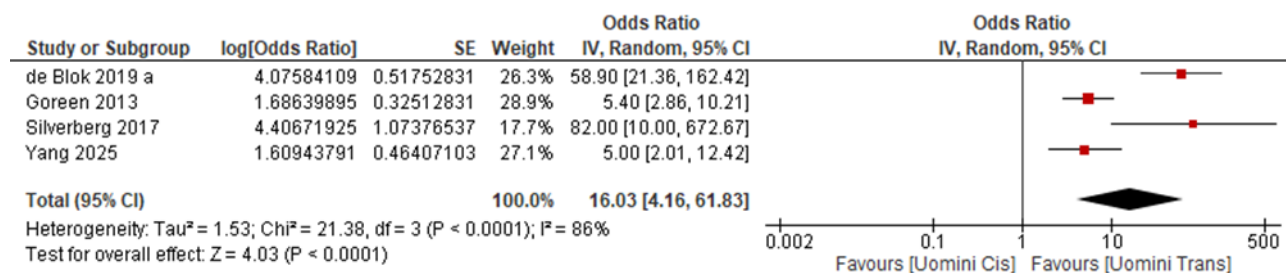


Figura 5: Forest plot FtM (Uomini transgender) vs Uomini cisgender (testosterone)

Tuttavia, confrontando il rischio di cancro associato alla terapia ormonale con testosterone negli uomini transgender rispetto alle donne cisgender, è emersa una notevole riduzione dell'incidenza di tumori mammari (Figura 6), con SIR 0,12(CI 95% 0,03-0,58; P 0,008), ma alta eterogeneità tra gli studi (I2=93%).

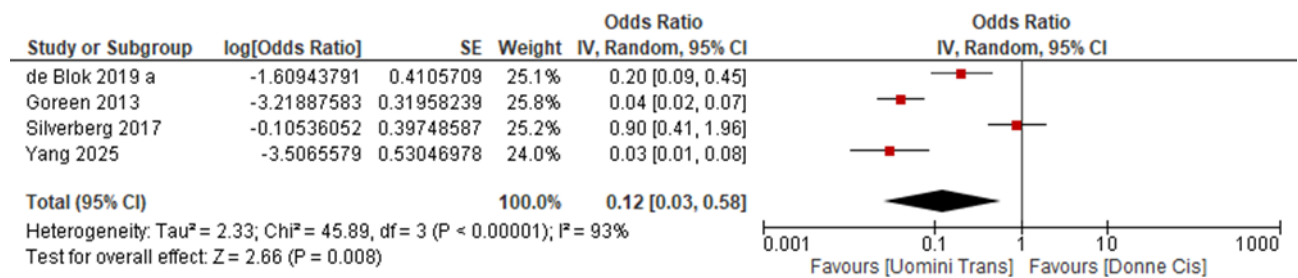


Figura 6. Forest plot: FtM (Uomini transgender) vs donne cisgender (testosterone)

Andando a valutare gli effetti della femminilizzazione e del blocco degli androgeni, la terapia ormonale sembra conferire un rischio maggiore di cancro mammario nelle donne transgender rispetto agli uomini cisgender(Figura 7) con SIR 13,73 (CI 95% 2,37-79,48; p = 0,003) e alta eterogeneità tra gli studi (I2=94%).

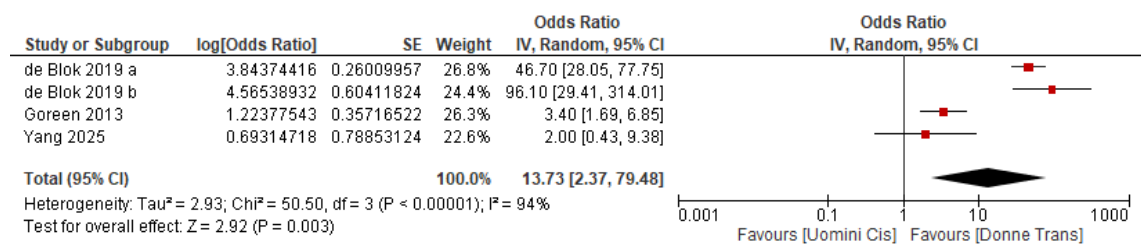


Figura 7. Forest plot: MtF (Donne transgender) vs Uomini cisgender (blocco androgeni + femminilizzazione)

Infine, la terapia ormonale ha mostrato una marcata riduzione del rischio id cancro mammario nelle donne transgender rispetto alle donne cisgender (Figura 8), con SIR di 0,07(CI 95%, 0,01-0,37; p=0,002), ma alta eterogeneità. (I2=94%)

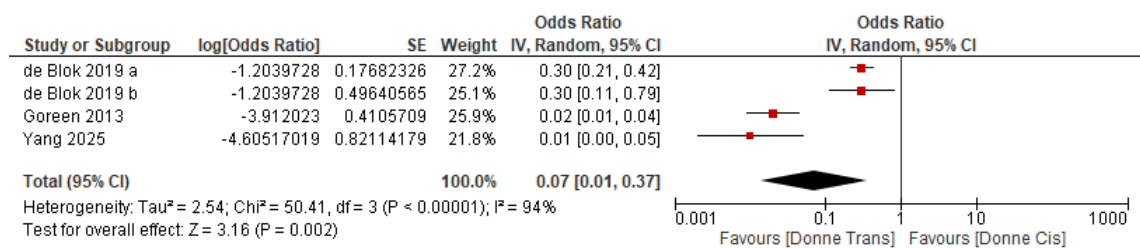


Figura 8. Forest plot: MtF (Donne transgender) vs Donne cisgender (blocco androgeni + femminilizzazione)

CAPITOLO 7: DISCUSSIONE

L'obiettivo della presente metanalisi è stato valutare la relazione tra la terapia ormonale di affermazione di genere e l'incidenza di tumori ormono-sensibili (nello specifico cancro della mammella e della prostata). Come già suggerito da studi precedenti, abbiamo confermato che la terapia di femminilizzazione (estrogeni e/o antiandrogeni) riduce il rischio di cancro prostatico rispetto alla popolazione maschile cisgender, ma aumenta il rischio di tumore mammario rispetto alla stessa popolazione. Tale rischio, tuttavia, rimane più basso rispetto a quello delle donne cisgender. D'altra parte, la terapia virilizzante con androgeni riduce l'incidenza di tumore mammario negli uomini transgender rispetto alla popolazione femminile cisgender, ma tale rischio rimane più alto rispetto alla popolazione maschile cisgender.

Una nota importante riguardante il rischio di cancro nella popolazione transgender è che, oltre alla terapia ormonale questa categoria di soggetti è sottoposta a innumerevoli stress fisici e psichici che in molti casi possono provocare un ritardo nella consultazione medica e un conseguente aggravamento delle condizioni dei pazienti (113); per di più è evidente una prevalenza aumentata di almeno un fattore di rischio per il cancro, comprese infezioni virali come l'HIV e patologie di origine metabolica, quali obesità, diabete e dislipidemia. Le ragioni che influenzano la presenza di questi fattori di rischio possono includere determinanti sociali e ambientali della salute che rimangono insufficientemente affrontati in questa popolazione. (113)

Cioè rende conto anche del fatto che i tumori osservati nella popolazione transgender possono presentare caratteristiche cliniche e biologiche peculiari rispetto agli analoghi tumori insorti nella popolazione cisgender. Ad esempio, De Blok e collaboratori hanno osservato che l'età mediana alla diagnosi di carcinoma mammario era di 52 anni nelle donne transgender e di 46 anni negli uomini transgender, entrambe inferiori rispetto all'età media di 61 anni osservata nelle donne cisgender-. Inoltre, lo stato del recettore HER2 nelle donne transgender era più elevato rispetto a quanto generalmente osservato nel carcinoma mammario maschile. (110)

Ciò potrebbe comportare che, la donna transgender dopo terapia abbia un aumentato rischio di cancro e che la patologia si possa presentare con caratteristiche più aggressive.

Ciò impone quindi una stretta sorveglianza per questa categoria di pazienti, che devono essere informate sui potenziali rischi e sull'utilità di una diagnosi precoce.

Invece, la prevalenza del carcinoma prostatico nella popolazione maschile è maggiore rispetto a quella riscontrata nelle donne transgender. Questo dato è coerente con le evidenze riportate da diversi studi che mostrano una ridotta incidenza di carcinoma prostatico nelle donne transgender rispetto agli uomini cisgender. (114)

La GAHT riduce i livelli di testosterone, un fattore tradizionalmente implicato nella patogenesi del carcinoma prostatico, (118) causando l'atrofia delle strutture androgeno-dipendenti, inclusa la prostata; ciò potrebbe ragionevolmente avere un effetto protettivo contro lo sviluppo tumorale nelle donne transgender. (119).

D'altra parte, nel lungo termine, gli estrogeni potrebbero selezionare forme più aggressive di carcinoma prostatico. (122)) Infine, è importante considerare che la GAHT potrebbe mascherare il carcinoma prostatico riducendo i livelli di PSA, con il rischio di diagnosi mancate o ritardate. (116)

A tal proposito, una sottodiagnosi di carcinoma prostatico potrebbe anche essere spiegata dal limitato accesso allo screening mediante PSA nella popolazione transgender e una più bassa probabilità di ottenere una diagnosi, come suggerito da studi precedenti. Diversi fattori possono inoltre rendere particolarmente complessa la diagnosi di carcinoma prostatico nelle donne transgender, soprattutto nelle pazienti con anamnesi di chirurgia di affermazione di genere o terapia ormonale di affermazione di genere. (114)

La scarsa consapevolezza, il rifiuto psicologico, un'offerta o un'educazione inadeguata da parte dei medici e le barriere sociali potrebbero essere le cause del limitato accesso allo screening del PSA nelle donne transgender rispetto agli uomini cisgender (115). Tuttavia, è importante sottolineare che attualmente non esistono linee guida specifiche sullo screening del PSA nei pazienti transgender; inoltre, questo ambito è caratterizzato da evidenze limitate e notevoli dubbi riguardo al rapporto costo-efficacia. I tradizionali valori di riferimento del PSA sono infatti basati su dati ottenuti da uomini cisgender e potrebbero quindi risultare inappropriati per le donne transgender. (114,116.)

È stato inoltre osservato che l'età e la storia familiare positiva sono associate in modo indipendente a un aumento del rischio di carcinoma prostatico nelle donne transgender.

Questi risultati non sorprendono, poiché sono coerenti con le evidenze disponibili nella popolazione maschile cisgender (117)

La GAHT è risultata negativamente associata al rischio di carcinoma prostatico nella popolazione transgender, ma positivamente associata a recidiva biochimica e metastasi ossee nelle donne transgender con carcinoma prostatico. Studi precedenti avevano ipotizzato un possibile impatto della GAHT sia sulla frequenza (riduzione) sia sulla prognosi (peggioramento) del carcinoma prostatico; tuttavia, il ruolo della terapia ormonale in questo contesto clinico era stato soltanto teorizzato e mai valutato concretamente. (120,121)

Pertanto, esiste un elevato rischio che la prevalenza del carcinoma prostatico nella popolazione transgender sia considerevolmente sottostimata, anche se un possibile effetto protettivo della terapia ormonale di affermazione di genere potrebbe contribuire alla riduzione della prevalenza del carcinoma prostatico.

CAPITOLO 8: CONCLUSIONI

La terapia di femminilizzazione riduce il rischio di cancro prostatico, ma aumenta il rischio di cancro mammario. Tale rischio rimane comunque più basso rispetto a quello delle donne cisgender.

La terapia mascolinizzante, invece, riduce il rischio di cancro mammario, ma questo rimane più alto rispetto alla popolazione maschile cisgender.

È fondamentale, pertanto, che pazienti e personale medico siano informati sul rischio di insorgenza di tumori ormono-sensibili in questa popolazione, e che l'accesso alle metodiche di indagine precoce sia garantito a tutti i soggetti che possano beneficiarne.

{Citation}

BIBLIOGRAFIA

1. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, De Vries ALC, Deutsch MB, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgender Health*. 19 agosto 2022;23(sup1):S1–259. doi:10.1080/26895269.2022.2100644
2. T'Sjoen G, Arcelus J, De Vries ALC et al (2020) European Society for sexual medicine position statement “Assessment and Hormonal Management in Adolescent and Adult Trans People, With Attention for Sexual Function and Satisfaction.” *J Sex Med* 7(4):570–584. [European Society for Sexual Medicine Position Statement “Assessment and Hormonal Management in Adolescent and Adult Trans People, with Attention for Sexual Function and Satisfaction” | The Journal of Sexual Medicine | Oxford Academic](#)
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L et al (2017) Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 102(11):3869–3903
4. Pelusi C, Costantino A, Martelli V et al (2014) Effects of three different testosterone formulations in female-to-male transsexual persons. *J Sex Med* 11(12):3002–3011. [Effects of Three Different Testosterone Formulations in Female-to-Male Transsexual Persons | The Journal of Sexual Medicine | Oxford Academic](#)
5. Defreyne J, Vantomme B, Van Caenegem E et al (2018) Prospective evaluation of hematocrit in gender-affirming hormone treatment: results from European Network for the Investigation of Gender Incongruence. *Andrology* 6(3):446–454 [Prospective evaluation of hematocrit in gender-affirming hormone treatment: results from European Network for the Investigation of Gender Incongruence - Defreyne - 2018 - Andrology - Wiley Online Library](#)
6. Fisher AD, Castellini G, Ristori J et al (2016) Cross-sex hormone treatment and psychobiological changes in transsexual persons: two-year follow-up data. *J Clin Endocrinol Metab* 101(11):4260–4269. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1276>
7. Meriggiola MC, Armillotta F, Costantino A et al (2008) Effects of testosterone undecanoate administered alone or in combination with letrozole or dutasteride in female to male transsexuals. *J Sex Med* 5(10):2442–2453

8. Irwig MS, Childs K, Hancock AB (2016) Effects of testosterone on the transgender male voice. *Andrology* 5(1):107–112. [https:// doi. org/ 10. 1111/ andr. 12278](https://doi.org/10.1111/andr.12278)
9. 45. Wierckx K, Van de Peer F, Verhaeghe E et al (2014) Short- and long-term clinical skin effects of testosterone treatment in trans men. *J Sex Med* gennaio 11(1):222–229. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jsm. 12366](https://doi.org/10.1111/jsm.12366)
- 10 Fisher AD, Castellini G, Ristori J et al (2016) Cross-sex hormone treatment and psychobiological changes in transsexual persons: two-year follow-up data. *J Clin Endocrinol Metab* 101(11):4260–4269. [https:// doi. org/ 10. 1210/ jc. 2016- 1276](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1276)
- 11 Ristori J, Cocchetti C, Castellini G et al (2020) Hormonal treatment effect on sexual distress in transgender persons: 2-year follow-up data. *J Sex Med* 17(1):142–151. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. jsxm. 2019. 10. 008](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.10.008)
12. van Dijk D, Dekker MJHJ, Conemans EB et al (2019) Explorative prospective evaluation of short-term subjective effects of hormonal treatment in trans people-results from the european network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med* 16(8):1297–1309. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. jsxm. 2019. 05. 009](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.05.009)
- 13 Asscheman H, Giltay EJ, Megens JAJ et al (2011) A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 164(4):635–642
14. Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A et al (2014) Venous thromboembolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia* 46(7):791–795. [https:// doi. org/ 10. 1111/ andr. 12150](https://doi.org/10.1111/andr.12150)
- 15 Hamidi O, Davidge-Pitts CJ (2019) Transfeminine hormone therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 48(2):341–355. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. ecl. 2019. 02. 001](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.02.001)
- 16 Dekker HJ, Wierckx K, Van Caenegem E et al (2016) A european network for the investigation of gender incongruence: endocrine part. *J Sex Med* 13(6):994–999. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. jsxm. 2016. 03. 371](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.03.371)
- 17 Kim JH, Yoo BW, Yang WJ (2014) Hepatic failure induced by cyproterone acetate: a case report and literature review. *Can Urol Assoc J* 8(5–6):E458–E461. [https:// doi. org/ 10. 5489/ cuaj. 1753](https://doi.org/10.5489/cuaj.1753)

- 18 Ter Wengel PV, Martin E, Gooren L et al (2016) (2016) Menin giomas in three male-to-female transgender subjects using oes trogens/progestogens and review of the literature. *Andrologia* 48:1130–1137. [https:// doi. org/ 10. 1111/ and. 12550](https://doi.org/10.1111/and.12550)
- 19 Gava G, Cerpolini S, Martelli V et al (2016) Cyproterone acetate vs leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85:239–246. [https:// doi. org/ 10. 1111/ cen. 13050](https://doi.org/10.1111/cen.13050)
- 20 Dittrich R, Binder H, Cupisti S et al (2005) Endocrine treatment of maleto-female transsexuals using gonadotropin-releasing hor mone agonist. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113(10):586–592
- 21 Gava G, Mancini I, Alvisi S et al (2020) A comparison of 5-year administration of cyproterone acetate or leuprolide acetate in combination with estradiol in transwomen. *Eur J Endocrinol* 183(6):561–569. [https:// doi. org/ 10. 1530/ EJE- 20- 0370](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0370)
22. Angus LM, Nolan BJ, Zajac JD et al (2020) A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. *Clin Endocrinol* 00:1–10. [https:// doi. org/ 10. 1111/ cen. 14329](https://doi.org/10.1111/cen.14329) Jun20 20
- 23 de Blok CJM, Staphorsius AS, Wiepjes CM et al (2019) Fre quency, determinants, and satisfaction of breast augmenta tion in trans women receiving hormone treatment. *J Sex Med* 17(2):342–348. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. jsxm. 2019. 10. 021](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.10.021)
24. Heylens G, Verroken C, De Cock S et al (2014) Effects of differ ent steps in gender reassignment therapy on psychopathology: a prospective study of persons with a gender identity disorder. *J Sex Med* 11(1):119–126. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jsm. 12363](https://doi.org/10.1111/jsm.12363)
25. Giltay EJ, Fonk JC, von Blomberg BM et al (2000) In vivo effects of sex steroids on lymphocyte respon-siveness and immunoglob ulin levels in humans. *J Clin EndocrinolMetab* 85:1648–1657. [https:// doi. org/ 10. 1210/ jcem. 85.4. 6562](https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6562)
26. Klaver M, de Blok CJM, Wiepjes CM et al (2018) Changes in regional body fat, lean body mass and body shape in trans persons using cross-sex hormonal therapy: results from a mul ticenter prospective study. *Eur J Endocrinol* 178(2):163–171. [https:// doi. org/ 10. 1530/ EJE- 17- 0496](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0496)

27. Bultynck C, Pas C, Defreyne J et al (2017) Self-perception of voice in transgender persons during cross-sex hormone therapy. *Laryngoscope* 127(12):2796–2804. <https://doi.org/10.1002/lary.26716>
- 28 Meyer WJ III, Webb A, Stuart CA et al (1986) Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal study. *Arch Sex Behav* 15(2):121–138. <https://doi.org/10.1007/BF01542220>
29. Ristori J, Cocchetti C, Romani A et al (2020) Brain sex differences related to gender identity development: genes or hormones? *Int J Mol Sci* 21(6):2123. <https://doi.org/10.3390/ijms21062123>
30. Rachner TD, Coleman R, Hadji P et al (2018) Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:901–910. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30047-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30047-0)
31. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ et al (2018) Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1233–1257. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00241>
32. Cocchetti C, Ristori J, Romani A (2020) Hormonal treatment strategies tailored to non-binary transgender individuals. *J Clin Med* 9(6):1609. <https://doi.org/10.3390/jcm9061609>
33. Dickersin K, Munro MG, Clark M (2007) Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *OBSTET Gynecol* 110:1279–1289. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000292083.97478.38>
34. Francis A, Jasani S, Bachmann G (2018) Contraceptive challenges and the transgender individual. *Womens Midlife Health* 4:12
35. T’Sjoen G, Arcelus J, Gooren L et al (2019) Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocr Rev* 40(1):97–117. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00011>

Mammella

36. World Health Organization. Breast cancer. 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breastcancer> (accessed 10 January 2022)

- 37 Feng Y, Spezia M, Huang S et al. Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- 38 Fonseca MM, Lamb LR, Verma R et al. Breast pain and cancer: should we continue to work-up isolated breast pain? *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(3):619–627. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05354-1>
- 39 NHS England Breast Cancer Expert Advisory Group. Clinical guidelines for the management of breast cancer. 2016. <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/02/guidelines-for-the-management-of-breast-cancer-v1.pdf> (accessed 10 January 2022)
- 40 Royal College of Radiologists. Guidance on screening and symptomatic breast imaging, fourth edition. 2019. https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfcr199-guidance-on-screening-and-symptomatic-breast-imaging.pdf (accessed 10 January 2022)
- 41 Saslow D, Hannan J, Osuch J et al. Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(6):327–344. <https://doi.org/10.3322/canjclin.54.6.327>
- 42 Klein S. Evaluation of palpable breast masses. *Am Fam Physician.* 2005;71(9):1731–1738
- 43 Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- 44 Koh J, Kim MJ. Introduction of a new staging system of breast cancer for radiologists: an emphasis on the prognostic stage. *Korean J Radiol.* 2019;20(1):69–82. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0231>
- 45 Fong Y, Evans J, Brook D et al. The Nottingham prognostic index: five- and ten-year data for all-cause survival within a screened population. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97(2):137–139. <https://doi.org/10.1308/003588414X14055925060514>

- 46 Hammer C, Fanning A, Crowe J. Overview of breast cancer staging and surgical treatment options. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(Suppl 1):S10–S16. https://doi.org/10.3949/ccjm.75.suppl_1.s10
- 47 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771–784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
- 48 Johnson AR, Kimball S, Epstein S et al. Lymphedema incidence after axillary lymph node dissection: quantifying the impact of radiation and the lymphatic microsurgical preventive healing approach. *Ann Plast Surg*. 2019;82(4S Suppl 3):S234–S241. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001864>
- 49 O'Donoghue J, Olsen S. Your guide to breast reconstruction. 2018. http://www.bapras.org.uk/docs/default-source/Patient-Information-Booklets/web_2018-bapras-abs-breast-recon-guide.pdf?sfvrsn=2 (accessed 10 January 2022)

Cancro alla prostate

50. Ziegler, A.; Koch, A.; Krockenberger, K.; Großhennig, A. Personalized medicine using DNA biomarkers: A review. *Qual. Life Res*. 2012, 131, 1627–1638. [CrossRef]
51. Rawla, P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J. Oncol*. 2019, 10, 63–89. [CrossRef] [PubMed]
52. Barbieri, C.; Bangma, C.H.; Bjartell, A.; Catto, J.; Culig, Z.; Grönberg, H.; Luo, J.; Visakorpi, T.; Rubin, M. The Mutational Landscape of Prostate Cancer. *Eur. Urol*. 2013, 64, 567–576. [CrossRef] [PubMed]
53. Haas, G.P.; Delongchamps, N.; Brawley, O.W.; Wang, C.Y.; De La Roza, G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: Perspectives from autopsy studies. *Can. J. Urol*. 2008, 15, 3866–3871. [PubMed]
54. Taitt, H.E. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am. J. Men's Health* 2018, 12, 1807–1823. [CrossRef]
55. Ferlay, J.; Parkin, D.; Steliarova-Foucher, E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur. J. Cancer* 2010, 46, 765–781. [CrossRef]

56. Matshela, R.F.; Maree, L.; van Belkum, C. Prevention and Detection of Prostate Cancer. *Cancer Nurs.* 2014, 37, 189–197. [CrossRef]
57. Babb, C.; Urban, M.; Kielkowski, D.; Kellett, P. Prostate Cancer in South Africa: Pathology Based National Cancer Registry Data (1986–2006) and Mortality Rates (1997–2009). *Prostate Cancer* 2014, 2014, 419801. [CrossRef]
58. Altwaijry, N.; Somani, S.; Parkinson, J.; Tate, R.; Keating, P.; Warzecha, M.; MacKenzie, G.R.; Leung, H.Y.; Dufès, C. Regression of prostate tumors after intravenous administration of lactoferrin-bearing polypropylenimine dendriplexes encoding TNF- α , TRAIL, and interleukin-12. *Drug Deliv.* 2018, 25, 679–689. [CrossRef]
59. Adhyam, M.; Gupta, A.K. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J. Surg. Oncol.* 2012, 3, 120–129. [CrossRef] [PubMed]
60. Suzuki, K.; Kise, H.; Nishioka, J.; Hayashi, T. The Interaction among Protein C Inhibitor, Prostate-Specific Antigen, and the Semenogelin System. *Semin. Thromb. Hemost.* 2007, 33, 46–52. [CrossRef] [PubMed]
61. Lamy, P.-J.; Allory, Y.; Gauchez, A.-S.; Asselain, B.; Beuzeboc, P.; de Cremoux, P.; Fontugne, J.; Georges, A.; Hennequin, C.; Lehmann-Che, J.; et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur. Urol. Focus* 2018, 4, 790–803. [CrossRef]
62. Meyer, A.R.; Joice, G.A.; Schwen, Z.R.; Partin, A.W.; Allaf, M.E.; Gorin, M.A. Initial Experience Performing In-office Ultrasound guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System. *Urology* 2018, 115, 8–13. [CrossRef] [PubMed]
63. Niraj, L.K. MRI in Dentistry—A Future Towards Radiation Free Imaging—Systematic Review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016, 10, ZE14–ZE19. [CrossRef] [PubMed]
64. Chopra, S.; Foltz, W.D.; Milosevic, M.F.; Toi, A.; Bristow, R.G.; Ménard, C.; Haider, M.A. Comparing oxygen-sensitive MRI (BOLD R2*) with oxygen electrode measurements: A pilot study in men with prostate cancer. *Int. J. Radiat. Biol.* 2009, 85, 805–813. [CrossRef]
65. Kasivisvanathan, V.; Rannikko, A.S.; Borghi, M.; Panebianco, V.; Mynderse, L.A.; Vaarala, M.H.; Briganti, A.; Budäus, L.; Hellawell, G.; Hindley, R.G.; et al.

- MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 1767–1777. [CrossRef]
66. Albright, F.; Stephenson, R.A.; Agarwal, N.; Teerlink, C.C.; Lowrance, W.T.; Farnham, J.M.; Albright, L.A.C. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015, 75, 390–398. [CrossRef]
67. Prando, A. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: Comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. *Int. Braz. J. Urol.* 2010, 36, 504–517. [CrossRef]
- 69 Wen, S.; Chang, H.-C.; Tian, J.; Shang, Z.; Niu, Y.; Chang, C. Stromal Androgen Receptor Roles in the Development of Normal Prostate, Benign Prostate Hyperplasia, and Prostate Cancer. *Am. J. Pathol.* 2015, 185, 293–301. [CrossRef]
68. Moran, A.; O'Hara, C.; Khan, S.; Shack, L.; Woodward, E.R.; Maher, E.; Laloo, F.; Evans, D.G.R. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam. Cancer* 2012, 11, 235–242. [CrossRef] [PubMed]
70. Turanli, B.; Grötli, M.; Boren, J.; Nielsen, J.; Uhlen, M.; Arga, K.Y.; Mardinoglu, A. Drug Repositioning for Effective Prostate Cancer Treatment. *Front. Physiol.* 2018, 9, 500. [CrossRef]
71. Bardis, M.D.; Houshyar, R.; Chang, P.D.; Ushinsky, A.; Glavis-Bloom, J.; Chahine, C.; Bui, T.-L.; Rupasinghe, M.; Filippi, C.G.; Chow, D.S. Applications of Artificial Intelligence to Prostate Multiparametric MRI (mpMRI): Current and Emerging Trends. *Cancers* 2020, 12, 1204. [CrossRef] [PubMed]
72. Alford, A.V.; Brito, J.M.; Yadav, K.K.; Yadav, S.S.; Tewari, A.K.; Renzulli, J. The Use of Biomarkers in Prostate Cancer Screening and Treatment. *Rev. Urol.* 2017, 19, 221–234. [CrossRef]
73. Mateo, L.; Duran-Frigola, M.; Gris-Oliver, A.; Palafox, M.; Scaltriti, M.; Razavi, P.; Chandarlapaty, S.; Arribas, J.; Bellet, M.; Serra, V.; et al. Personalized cancer therapy prioritization based on driver alteration co-occurrence patterns. *Genome Med.* 2020, 12, 78. [CrossRef] [PubMed]
74. Giri, V.N.; Morgan, T.M.; Morris, D.S.; Berchuck, J.E.; Hyatt, C.; Taplin, M.; Morris, F.D.S.; Ms, C.C.H. Genetic testing in prostate cancer management:

- Considerations informing primary care. *CA: A Cancer J. Clin.* 2022, 72, 360–371. [CrossRef] [PubMed]
75. Liu, Q.; Tong, D.; Liu, G.; Yi, Y.; Xu, J.; Yang, X.; Wang, L.; Zhang, J.; Ye, J.; Zhang, Y.; et al. A novel BRCA2 mutation in prostate cancer sensitive to combined radiotherapy and androgen deprivation therapy. *Cancer Biol. Ther.* 2018, 19, 669–675. [CrossRef] [PubMed]
76. McCrea, E.M.; Lee, D.K.; Sissung, T.M.; Figg, W.D. Precision Medicine Applications in Prostate Cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018, 10, 175883591877692. [CrossRef]
77. Trewartha, D.; Carter, K. Advances in prostate cancer treatment. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013, 12, 823–824. [CrossRef]
78. Dunn, M.W.; Kazer, M.W. Prostate Cancer Overview. *Semin. Oncol. Nurs.* 2011, 27, 241–250. [CrossRef]
79. Lima, Z.S.; Ghadamzadeh, M.; Arashloo, F.T.; Amjad, G.; Ebadi, M.R.; Younesi, L. Recent advances of therapeutic targets based on the molecular signature in breast cancer: Genetic mutations and implications for current treatment paradigms. *J. Hematol. Oncol.* 2019, 12, 39. [CrossRef]
80. Choo, R.; Klotz, L.; Danjoux, C.; Morton, G.C.; DeBoer, G.; Szumacher, E.; Fleshner, N.; Bunting, P.; Hruby, G. Feasibility Study: Watchful Waiting For Localized Low To Intermediate Grade Prostate Carcinoma With Selective Delayed Intervention Based On Prostate Specific Antigen, Histological And/Or Clinical Progression. *J. Urol.* 2002, 167, 1664–1669. [CrossRef]
81. Bergh, R.C.V.D.; Roemeling, S.; Roobol, M.J.; Aus, G.; Hugosson, J.; Rannikko, A.S.; Tammela, T.L.; Bangma, C.H.; Schröder, F.H. Outcomes of Men with Screen-Detected Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance Who Were Managed Expectantly. *Eur. Urol.* 2009, 55, 1–8. [CrossRef]
82. Luzzago, S.; Suardi, N.; Dell'Oglio, P.; Cardone, G.; Gandaglia, G.; Esposito, A.; De Cobelli, F.; Cristel, G.; Kinzikeeva, E.; Freschi, M.; et al. Multiparametric MRI represents an added value but not a substitute of follow-up biopsies in patients on active surveillance for low-risk prostate cancer. *Eur. Urol. Suppl.* 2017, 16, e1395–e1396. [CrossRef]

83. Costello, A.J. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat. Rev. Urol.* 2020, 17, 177–188. [CrossRef] [PubMed]
84. Mellman, I.; Coukos, G.; Dranoff, G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011, 480, 480–489. [CrossRef] [PubMed]
85. Mohan, R.; Schellhammer, P.F. Treatment options for localized prostate cancer. *Am. Fam. Physician* 2011, 84, 413–420. [PubMed]
86. Mouraviev, V.; Polascik, T.J. Update on cryotherapy for prostate cancer in 2006. *Curr. Opin. Urol.* 2006, 16, 152–156. [CrossRef]
87. Baskar, R.; Lee, K.A.; Yeo, R.; Yeoh, K.-W. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *Int. J. Med. Sci.* 2012, 9, 193–199. [CrossRef]
88. Potosky, A.L.; Legler, J.; Albertsen, P.C.; Stanford, J.L.; Gilliland, F.D.; Hamilton, A.S.; Eley, J.W.; Stephenson, R.A.; Harlan, L.C. Health Outcomes after Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 1582–1592. [CrossRef]
89. Wallner, K.; Lee, H.; Wasserman, S.; Dattoli, M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int. J. Radiat. Oncol.* 1997, 37, 565–569. [CrossRef]
90. Crawford, E.D.; Higano, C.S.; Shore, N.D.; Hussain, M.; Petrylak, D.P. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. *J. Urol.* 2015, 194, 1537–1547. [CrossRef]
91. Heidenreich, A.; Aus, G.; Bolla, M.; Joniau, S.; Matveev, V.B.; Schmid, H.P.; Zattoni, F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2008, 53, 68–80. [CrossRef]
92. Seidenfeld, J.; Samson, D.J.; Hasselblad, V.; Aronson, N.; Albertsen, P.C.; Bennett, C.L.; Wilt, T.J. Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Intern. Med.* 2000, 132, 566–577. [CrossRef] [PubMed]
93. Miyake, H.; Hara, I.; Eto, H. Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Br. J. Urol.* 2005, 96, 791–795. [CrossRef]

94. Sugimoto, M.; Kakehi, Y.; Horie, S.; Hirao, Y.; Akaza, H. A randomized controlled trial evaluating the effect of low-dose chlormadinone in patients with low-risk prostate cancer: PROSAS study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2022, 52, 187–196. [CrossRef]
95. Obligation, R.; Ramzan, I.; Murray, M. Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters: Expression in the Human Prostate and Roles in Prostate Drug Disposition. *J. Androl.* 2006, 27, 138–150. [CrossRef]
96. Stein, M.N.; Singer, E.A.; Patel, N.; Bershadskiy, A.; Sokoloff, A. Androgen synthesis inhibitors in the treatment of castration resistant prostate cancer. *Asian J. Androl.* 2014, 16, 387–400. [CrossRef] [PubMed]
97. Jain, K.K. Personalised medicine for cancer: From drug development into clinical practice. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6, 1463–1476. [CrossRef] [PubMed]
98. McFarlane T, Zajac JD, Cheung AS. Gender-affirming hormone therapy and the risk of sex hormone-dependent tumours in transgender individuals: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(6):700-711.
99. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the breast cancer association consortium studies. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(3): 250-263.
100. Gooren LJ, Trotsenburg MA, Giltay EJ, Diest PJ. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med.* 2013; 10(12): 3129-3134.
101. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA.* 2003; 289(11): 1421-1424.
102. Grossmann M, Cheung AS, Zajac JD. Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27(4): 603-616.
- 103 Russell N, Cheung A, Grossmann M. Estradiol for the mitigation of adverse effects of androgen deprivation therapy. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24(8): R297-R313.
- 104 Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(3): 170-183.

105. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, van Engelen K, Adank MA, Dreijerink KMA, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 2019;365:l1652.
106. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
106. Loria, M., Gilbert, D., Tabernacki, T. et al. Incidence of prostate cancer in transgender women in the US: a large database analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 28, 232–234 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41391-024-00804-4>
107. Nash R, Ward KC, Jemal A, Sandberg DE, Tangpricha V, Goodman M. Frequency and distribution of primary site among gender minority cancer patients: An analysis of U.S. national surveillance data. *Cancer Epidemiol*. 2018 Jun;54:1-6. doi: 10.1016/j.canep.2018.02.008. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29529446; PMCID: PMC5971134.
108. Iris de Nie, Christel J M de Blok, Tim M van der Sluis, Ellis Barbé, Garry L S Pigot, Chantal M Wiepjes, Nienke M Nota, Norah M van Mello, Noelle E Valkenburg, Judith Huirne, Louis J G Gooren, R Jeroen A van Moorselaar, Koen M A Dreijerink, Martin den Heijer, Prostate Cancer Incidence under Androgen Deprivation: Nationwide Cohort Study in Trans Women Receiving Hormone Treatment, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 9, September 2020, Pages e3293–e3299, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa412>
109. Michael J. Silverberg, Rebecca Nash, Tracy A. Becerra-Culqui, Lee Cromwell, Darios Getahun, Enid Hunkeler, Timothy L. Lash, Andrea Millman, Virginia P. Quinn, Brandi Robinson, Douglas Roblin, Jennifer Slovis, Vin Tangpricha, Michael Goodman, Cohort study of cancer risk among insured transgender people, *Annals of Epidemiology*, Volume 27, Issue 8, 2017, Pages 499-501, ISSN 1047-2797, <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.07.007>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279717307172>)
110. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, van Engelen K, Adank MA, Dreijerink KMA, Barbé E, Konings IRHM, den Heijer M. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands.

BMJ. 2019 May 14;365:l1652. doi: 10.1136/bmj.l1652. PMID: 31088823; PMCID: PMC6515308.

111. Gooren LJ, van Trotsenburg MA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med.* 2013 Dec;10(12):3129-34. doi: 10.1111/jsm.12319. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24010586.

112. Yang S, Li Y, Wheldon CW, Islam JY, Prosperi M, George TJ, Shenkman EA, Wang F, Bian J, Guo Y. The Burden of Cancer and Precancerous Conditions Among Transgender Individuals in a Large Health Care Network: Retrospective Cohort Study. *JMIR Cancer.* 2025 Sep 8;11:e73843. doi: 10.2196/73843. PMID: 40921087; PMCID: PMC12416876.

113. Brown J, Pfeiffer RM, Shrewsbury D, O'Callaghan S, Berner AM, Gadalla SM, Shiels MS, Jackson SS. Prevalence of cancer risk factors among transgender and gender diverse individuals: a cross-sectional analysis using UK primary care data. *Br J Gen Pract.* 2023 Jun 29;73(732):e486-e492. doi: 10.3399/BJGP.2023.0023. PMID: 37365010; PMCID: PMC10325612.

114. Manfredi C, Franco A, Ditunno F, et al. Prevalence and Factors Associated With Prostate Cancer Among Transgender Women. *JAMA Oncol.* 2024;10(12):1697–1700. doi:10.1001/jamaoncol.2024.4335

115 Pitak-Arnop P, Messer-Peti R, TangmaneeC, Neff A, MeningaudJP. Prostate cancer awareness among transgender women after gender-affirming surgery. *Prostate.* 2022;82(10):1060-1067. doi:10.1002/pros.24355

116. Nik-Ahd F, Jarjour A, Figueiredo J, et al. Prostate-specific antigen screening in transgender patients. *Eur Urol.* 2023;83(1):48-54. doi:10.1016/j.eururo.2022.09.007

117. Gandaglia G, LeniR, BrayF,etal. Epidemiology and prevention of prostate cancer. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(6):877-892. doi:10.1016/j.euo.2021.09.006

118. BolognaE, Licari LC, Franco A,etal. Gender-affirming hormone therapy in transgender women and risk of prostate cancer: pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;•••. doi:10.1038/s41391-024-00796-1

119. BarabanE,DingCC,WhiteM,etal.Prostate cancer in male-to-female transgender individuals: histopathologic findings and association with gender-affirming hormonaltherapy. *AmJSurgPathol*
120. JacksonSS,HanX,MaoZ,etal.Cancerstage, treatment, and survival amongtransgender patients in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(9):1221-1227. doi:10.1093/jnci/djab028
121. NashR,WardKC,JemalA,SandbergDE, Tangpricha V, GoodmanM.Frequencyand distribution of primary site among gender minority cancer patients: An analysis of U.S. nationa
122. ManfrediC,DitonnoF,FrancoA,etal.Prostate cancer in transgender women:epidemiology, clinical characteristics, and management challenges. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(12):1431-1443. doi:10.1007/s11912-023-01470-w