

Influência da hormonioterapia na incidência de câncer em transexuais

Influence of hormone therapy on cancer incidence in transsexuals

DOI:10.34117/bjdv7n6-150

Recebimento dos originais: 08/05/2021

Aceitação para publicação: 08/06/2021

Thamer Lucca Adorno Claudino da Costa

Graduando em Fisioterapia

Universidade Paulista-UNIP

Endereço: Rodovia BR 153, Km 503, CEP 74845-090 Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: thamerluccaadorno@outlook.com

Fabrine dos Santos Silva Brandão

Graduanda em Nutrição

Centro universitário de Goiânia-UNICEUG

Endereço: Av. T-2, 1993 – St. Bueno, CEP 74230-257 Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: fabrinebrandao01@gmail.com

Wenya Vanessa Alves Figueiredo

Graduanda em Fisioterapia

Universidade Paulista-UNIP

Endereço: Rodovia BR 153, Km 503, CEP 74845-090 Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: wenyaa.figueiredo@gmail.com

Xisto Sena Passos

Doutor em Medicina Tropical

Universidade Paulista – UNIP

Endereço: Rodovia BR 153, Km 503, CEP 74845-090 Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: xisto.sena@gmail.com

Fernanda Dorneles Moraes

Mestre em Ciências da Saúde

Universidade Paulista-UNIP

Endereço: Rodovia BR 153, Km 503, CEP 74845-090 Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: fernandadmoraes@gmail.com

RESUMO

Objetivo-. Este estudo teve como objetivo verificar a influência da hormonioterapia em transexuais com desenvolvimento de câncer. Métodos - Para esta revisão sistemática foi utilizado o método prisma. Pesquisamos na PubMed/Medline estudos publicados entre 2011 e 2020 que relataram a ocorrência de câncer em transexuais depois da hormonioterapia. Incluímos estudos de casos, série de casos, estudo de coorte, caso-controle e caso clínico, com inclusão de 36 artigos que apresentaram desenvolvimento alguma neoplasia após início da hormonioterapia. Resultados- Foram apresentados 55 casos, porém apenas 51 casos foram identificados com neoplasias após hormonioterapia, sendo 26 casos de FtM e 25 casos de MtF com seguintes cânceres: mama, cervical, fígado, próstata, testículo e neovaginal. Conclusão- A grande maioria dos casos que foram diagnosticados com câncer relataram o uso de hormônios exógenos antes do diagnóstico.

Contudo, novos estudos para investigar e esclarecer o impacto da hormonioterapia no desenvolvimento de câncer em transexuais, para que novas medidas de tratamento e prevenção sejam fornecidas.

Palavras-Chave: Câncer em Transexuais, Câncer em Transgêneros, Câncer em Homens Transexuais, Câncer em Mulheres Transexuais, Efeitos Prolongados da Hormonioterapia em Transexuais.

ABSTRACT

Objective - This study aimed to verify the influence of hormone therapy in transsexuals with cancer development. **Method** - For this systematic review the prism method was used. We searched at PubMed/Medline for studies published between 2011 and 2020 that reported the occurrence of cancer in transsexuals after hormone therapy. We included case studies, case series, cohort study, case-control and clinical case, with the inclusion of 36 articles that presented the development of some neoplasm after the beginning of hormone therapy. **Results**- 55 cases were presented, but only 51 cases were identified with neoplasms after hormone therapy, 26 cases of FtM and 25 cases of MtF with the following cancers: breast, cervical, liver, prostate, testis and neovaginal. **Conclusion**- The vast majority of cases who were diagnosed with cancer reported the use of exogenous hormones prior to diagnosis. However, further studies to investigate and clarify the impact of hormone therapy on the development of cancer in transsexuals so that new treatment and prevention measures can be provided.

Keyword: Cancer in Transsexuals, Cancer in Transgender, Cancer in Transsexual men, Cancer in Transsexual Women Prolonged Effects of Hormone Therapy in Transsexuals.

1 INTRODUÇÃO

Transexualismo se refere a disforia de gênero pelo qual o indivíduo não se aceita e não se vê com o sexo biológico o qual foi destinado ao nascimento, tratando-se então de identidade de gênero¹. Existe duas terminologias que são bastante confundidas pela população, sendo a identidade de gênero e orientação sexual. A identidade de gênero é quando um indivíduo do sexo feminino ou masculino se identifica com sexo oposto, já orientação sexual é quando o indivíduo sente atrações físicas, emocionais e sexuais por mulheres, homens ou ambos os sexos²⁻⁴.

As abreviações utilizadas para transgêneros são: Female-to-Male (FtM) do feminino para masculino, sendo homens trans, nasceram com genitália feminina, porém não se idêntica com sexo biológico; Male-to-Female (MtF) do masculino para feminino, sendo denominadas de mulheres trans, nasceram com genitália masculina, porém não se idêntica com sexo biológico. Portanto há uma disforia de gênero entre o sexo psicológico e sexo biológico desta população^{5,6}.

A não aceitação com sexo biológico faz com que pessoas transgêneros busquem medidas como a hormonioterapia, procedimentos cirúrgicos e redesignação sexual com intuito de maior aproximação das características físicas opostas ao do sexo de origem “biológico”, permitindo através da transição corporal uma satisfação da imagem corporal pela qual foi idealizada, com isso melhorando a qualidade de vida^{6,7}. Na transição os transgêneros passam por uma fase endócrina que irá ser mantida pelo resto da vida, conhecida como hormonioterapia que é a terapia hormônio consistida no fornecimento de hormônios para promoverem as características físicas do sexo oposto desejado, reduzindo os níveis de hormônios endógenos e substituindo por hormônios esteroides sexuais^{8,9}. No caso de FtM o hormônio utilizado é a testosterona para desenvolver as características físicas masculinas, já no caso do MtF o hormônio que será administrado é o estrogênio associado com antiandrógeno para o desenvolvimento das características físicas femininas¹⁰.

Alguns estudos mostram que há diversos fatores para o desenvolvimento de câncer (CA) e os tipos de CA que são acometidos¹¹. Diante da relação endócrina e transexual a levantamentos de estudos científicos que questionam a relação do uso de hormônios com desenvolvimento de CA¹²⁻¹⁴. A monitoração do tratamento endócrino é de extrema importância para verificação de níveis hormonais no organismo, pois sabe-se que a alta dosagem supra fisiológica causa malefícios a saúde do indivíduo⁹.

Este trabalho teve como objetivo verificar a relação do uso da hormonioterapia em transgêneros com desenvolvimento de neoplasia maligna.

2 METODOLOGIA

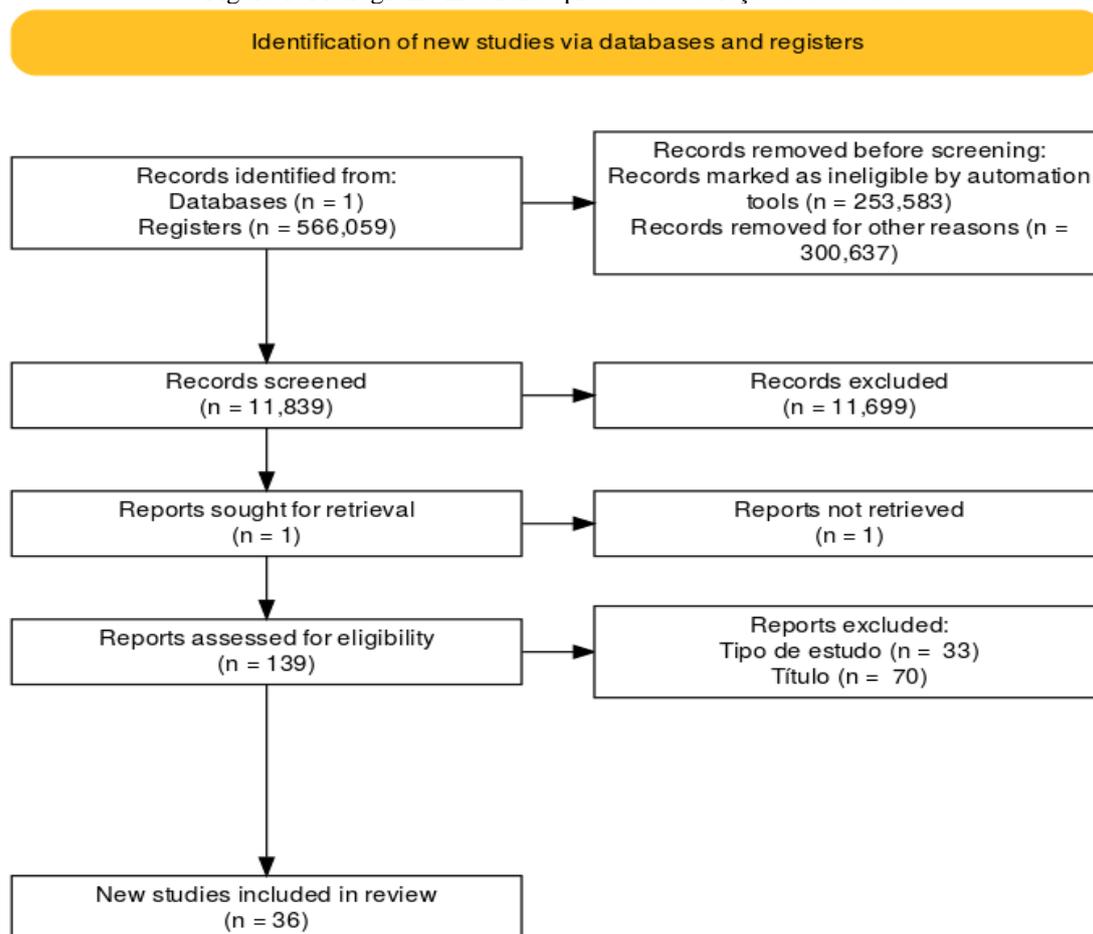
Este estudo constituiu-se de uma revisão sistemática da literatura por meio da utilização do método PRISMA. Durante a busca para aquisição dos resumos para serem verificados usaram-se os seguintes descritores: câncer em transexuais, câncer em transgêneros, câncer em homens transexuais, câncer em mulheres transexuais, efeitos prolongados da hormonioterapia em transexuais com seus respectivos termos em inglês. Foi então realizado uma busca nas seguintes plataformas de pesquisas: National Center for Biotechnology Information (NCBI), na base de dados do (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline). A pesquisa decorreu no período de março de 2020 a maio de 2021.

Para os critérios de inclusão entraram estudos de casos, série de casos, estudos de coorte, caso-controle e casos clínicos, disponíveis em inglês e português. Foram

selecionados todos os casos de CA que tiveram início após terapia hormonal na população transexual registrados nos no período de 2011 a 2020. Foram excluídos nos critérios de exclusão artigos de revisão sistemática, trabalho de conclusão de curso, livros, monografias, artigos duplicados, artigos fora do período proposto pela pesquisa e publicações não relacionadas ao tema proposto, os quais não contribui para conhecimento suficiente do assunto retratado.

No período de 2011 a 2020 (figura 1) foram encontrados um total de 11.839 artigos com seguintes descritores, foram excluídos 11.699 artigos por não se enquadrarem ao tema abordado pela pesquisa, 1 artigo não foi recuperado e 103 artigos não apresentaram os critérios de inclusão. Desses, 36 artigos foram incluídos nessa revisão sistemática, sendo 15 artigos de casos de CA em FtM, 18 artigos de casos de CA em MtF e 3 artigos com casos de CA em ambas as populações.

Figura 1. Fluxograma mostrando processo de seleção dos estudos.



3 RESULTADOS

Foram identificados 55 casos de CA em transexuais que desenvolveram algum tipo de neoplasia. Tendo um total de 29 casos de FtM, sendo, 27 casos de CA de mama, 1 caso de CA cervical e 1 caso de CA de fígado (Tabela 1). E um total de 26 casos de MtF, sendo, 16 casos de CA de mama, 4 CA de próstata, 3 CA de testículo e 3 CA neovaginal. Dos casos de CA de mama 1 não foi comprovado (Tabela 2).

Conforme a tabela 1 e tabela 2 os dados coletados para esse estudo foram caracterizados pelo tipo de CA em transexuais, quando fornecido pelo artigo, além do histórico familiar, que teve como base qualquer histórico de CA na família mesmo sem relação direta com o tipo de CA acometido pelo paciente. A tabela 1 apresenta os dados referentes aos casos de CA em FtM após início da hormonioterapia para transição de mulher para homem com uso de hormônios exógenos.

Tabela 1 – Casos de câncer em transexuais masculinos (FtM) após início da hormonioterapia

Autor Ano	Tipo de estudo	Idade no DX	Histórico familiar	Tempo de TH (anos)	Cirurgias antes DX (anos)	Tipo de CA
Shao(2011)15	Relato de caso	53	Positivo	5 (T)	Histerectomia/BSO(7) NR	CA de mama (CDI)
		27	Positivo	6 (T)		CA de mama (CDI)
Nikolic(2012)16	Relato de caso	42	Negativo	± 2,6 (T)	Mastectomia(1)	CA de mama (CDI) + Metástase pulmonar
Gorren(2013)17	Retrospectivo estudo de coorte	27	Desconhecido	3 (T)	NR	CA de mama (adenocarcinoma tubular)
Gooren(2013)12	Relato de caso	48	Desconhecido	9 (T)	Mastectomia(7)	CA de mama (CDI)
		41	Desconhecido	Desconhecido com (TH)	NR	CA de mama (CDI)
		41	Desconhecido	1 (T)	NR	CA de mama (adenocarcinoma tubular)
Brown(2015)18	Série de casos	74	Desconhecido	13 (T)	NR	CA de mama + CA de mama metastático
		47	Negativo	NR	NR	CA de mama
		64	Desconhecido	± 12 (E)	NR	CA de mama
		42	Positivo	2 (T) e (E)	NR	CA de mama

		57	Negativo	± 3 (E) e 4 (M)	NR	CA de mama
		42	Positivo	3 (T)	MEB (NI)	CA de mama
		48	Desconhecido	Após 4 anos de DX=14 (T)	NR	CA de mama
Katayama(2016)19	Relato de caso	41	Negativo	15 (T)	Mastectomia/Histectomia/BSO(12)	CA de mama (CDI)
Barghouthi(2018)20	Relato de caso	28	Positivo	1 (T)	NR	CA de mama (CDI)
Renterguem(2018)21	Retrospectivo estudo de coorte	31	Negativo	1,3 (T)	NR	CA de mama (CDI)
		52	Positivo	NR	NR	CA de mama (CDI)
Treskova(2018)22	Relato de caso	58	Desconhecido	25 (T)	Histectomia (NI)	CA de mama (CDI)
Tanini(2018)23	Relato de caso	36	Positivo	3 (T)	NR	CA de mama (CDI)
		33	Positivo	2,3 (T)	NR	CA de mama (DCIS)
Fundytyus(2019)24	Relato de caso	48	Positivo	19 (T)	Histectomia/BSO (19) Mastectomia parcial (15)	CA de mama (CDI)
Chotai(2019)25	Relato de caso	58	Positivo	10 (T)	Mastectomia/Neotesticulos (20)	CA de mama
Eismann(2019)14	Relato de caso e retrospectivo estudo de coorte	29	Positivo	4 (T)	NR	CA de mama (DCIS de alto grau)
Beswick(2019)26	Relato de caso	45	Desconhecido	Desconhecido com relato (TH)	NR	Câncer cervical
Ligth(2020)27	Relato de caso	44	Desconhecido	± 2 (T)	NR	CA de mama (CDI)
Lin(2020)28	Relato de caso	17	Desconhecido	1,2 (T)	NR	Carcinoma hepatocelular
Fleudderus(2020)29	Relato de caso	50	Positivo	3 (T)	NR	CA de mama (DCIS)
Kopetti(2020)30	Relato de caso	28	Negativo	2,5 (T)	Mastectomia (2) Histectomia (1)	CA de mama (CDI)

BSO: salpingo-ooforectomia CA: câncer CDI: carcinoma ductal invasivo CDIS: carcinoma ductal in situ DX: diagnóstico FtM: feminino para masculino M: medroxiprogesterona MEB: mamoplastia estética redutora bilateral NI: não há informações NR: não realizado T: testosterona TH: terapia hormonal

A tabela 2 apresenta os dados referentes aos casos de CA em MtF que desenvolveram algum tipo de neoplasia após início da hormonioterapia para transição de homem para mulher com administração de hormônios antiandrógenos e estrogênios.

Tabela 2 – Casos de câncer em transexuais femininos (MtF) após início da hormonioterapia

Autor/Ano	Tipo de estudo	Idade ao DX	Histórico familiar	Tempo de TH (anos)	Cirurgias antes DX (anos)	Tipo de CA
Pattison(2013) ³¹	Relato de caso	43	Negativo	±12 (E)	CRS (±7 meses)	CA de mama (CDI) + metástase óssea
Gooren(2013) ¹⁷	Retrospectivo estudo de coorte	57	Desconhecido	36 (E)	NI	CA de mama [carcinoma ductal negativo do receptor 2 (HER2)]
		56	Desconhecido	±17 (E)	NI	Carcinoma diferenciado, sendo provável CA de mama (Não comprovado).
Turo(2013) ³²	Relato de caso	75	Negativo	±30 (E)	CRS	CA de próstata (PCa)
Fernandes(2014) ³³	Relato de caso	53	Desconhecido	33 (E)	CRS (23)	CCS Neovaginal
Maglione(2014) ³⁴	Relato de caso	55	Desconhecido	30 (E)	Implante mamários (30)	CA de mama (DCI)
		65	Positivo	13 (E)	NR	CA de mama (DCIS)
Sattari(2015) ³⁵	Relato de caso	60	Desconhecido	7 (E)	Orquiectomia/Vaginoplastia(7)	CA de mama (CDI)
Gooren(2015) ¹²	Relatos de casos	46	Positivo	±7 (E)	CRS (±7)	CA de mama (DCI)
		52	Negativo	30 (E) + (CPA)	NR	CA de mama (adenocarcinoma)
Teoh(2015) ³⁶	Relato de caso	41	Negativo	14 (E)	NR	CA de mama (CDI)
Brown(2015) ¹⁸	Relatos de casos	71	Negativo	7 (E)	CRS (NI)	CA de mama metastático
		54	Positivo	Desconhecido com relato (TH)	NR	CA de mama (CDI)
		54	Negativo	NR	NR	CA de mama
Gondusky(2015) ³⁷	Relato de caso	51	Positivo	37 (E)	Orquiectomia (49)	CA de mama (DCIS+CDI)
Miksad(2015) ³⁸	Relato de caso	60	Negativo	35 (E)	Orquiectomia (26)	CA de próstata (PCa)
Corman(2016) ³⁹	Relato de caso	46	Positivo	7 (E)	NR	CA de mama (CDI)
Ellent(2016) ⁴⁰	Relato de caso	65	Desconhecido	35 (E)	NR	CA de próstata (PCa)
Sharif(2017) ⁴¹	Relato de caso	56	Desconhecido	Desconhecido com relato (TH)	Implante mamários	CA de próstata
Chandhoke(2018) ⁴²	Relato de caso	38	Desconhecido	1,3 (E)	NR	CA de testículo metastático
Kvach(2019) ⁴³	Relato de caso	30	Positivo	2 (E)	Estéticas	CA de testículo (seminoma testicular)

Fiez(2019) ⁴⁴	Relato de caso	43	Desconhecido	22 (E)	CRS (22)	CCS neovaginal + metástase ósseas múltiplas
Wang(2019) ⁴⁵	Relato de caso	69	Desconhecido	44 (E)	CRS (44)	CCR metastático + CCS neovaginal + metástase pulmonar
Lienhoop(2020) ⁴⁶	Relato de caso	74	Negativo	±40 (E)	NR	CA de mama (CDI+DCIS)
Elshimy(2020) ⁴⁷	Relato de caso	31	Desconhecido	Desconhecido com relato (TH)	NR	CA de testículo (carcinoma testicular)
Nehlsen(2020) ⁴⁸	Relato de caso	53	Negativo	33 (E)	Orquiectomia (34)	CA de mama (Adenocarcinoma metastático)

CA: câncer CCR: carcinoma de células renais CCS: carcinoma escamoso celular CDI: carcinoma ductal invasivo CDIS: carcinoma ductal in situ CPA: acetato de ciproterona CRS: cirurgia de redesignação sexual CS: carcinoma secretor DX: diagnóstico hormonal E: estrogênio HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico MtF: homem para mulher PCa: adenocarcinoma de próstata TH: terapia hormonal

A tabela 3 e a tabela 4 consistem em dados complementares referentes aos casos de CA em FtM e MtF que desenvolveram algum tipo de neoplasia após início da hormonioterapia, apresentando status dos receptores hormonais do CA e teste de mutação BRCA. Sendo, na maioria dos casos CA de mama dos quais forneceram uma maior quantidade de informações sobre os receptores responsivos aos hormônios esteroides e ao teste de mutações do BRCA.

Desses 26 casos de FtM apresentados na tabela 3, 18 casos testaram positivo para receptor de estrogênio (ER), 13 casos testaram positivo para receptor de progesterona (PR), 7 casos deram positivo e 1 caso apresentou resultado duvidoso para HER2 (receptor tipo 2 de fator de crescimento epidérmico), 8 casos testaram positivo para receptor de androgênio (RA). Nenhum caso apresentou mutação BRCA.

Tabela 3 – Resultados de receptores hormonais e teste de mutação do BRCA em FtM

Autor Ano	Idade ao DX	ER	PR	HER2	RA	BRCA
Shao(2011) ¹⁵	53	+	-	+	NR	-
	27	+	+	+	NR	-
Nikolic(2012) ¹⁶	42	-	-	+	+	NR
Gooren(2013) ¹⁷	27	+	+	NR	NR	NR
Gorren(2015) ¹²	48	-	-	-	NR	NR
	41	+	+	-	NR	NR
Brown(2015) ¹⁸	41	+	+	-	NR	NR
	74	+	-	+	NR	NR
	64	+	+	NR	NR	NR
	42	+	+	NR	NR	NR
	57	NI	NI	NI	NI	NI
	42	NI	NI	NI	NI	NI
Katayama(2016) ¹⁹	41	+	+	-	+	NR
Barghouthi(2018) ²⁰	28	-	-	+	-	-
Renterguem(2018) ²¹	31	+	+	-	NR	-
Treskova(2018) ²²	58	+	-	-	NR	NR
Tanini(2018) ²³	36	+	+	+	+	-
	33	+	+	NR	+	NR
Fundyus(2019) ²⁴	48	+	+	-	+	NI
Chotai(2019) ²⁵	58	+	+	*	NR	NR
Eismann(2019) ¹⁴	29	+	NR	NR	NR	-
Beswick(2019) ²⁶	45	NR	NR	NR	NR	NR
Ligth(2020) ²⁷	44	+	+	-	+	NR
Lin(2020) ²⁸	17	NI	NI	NI	+	NI
Fledderus(2020) ²⁹	50	NR	NR	NR	NR	NR
Kopetti(2020) ³⁰	28	+	-	+	+	-

AR: receptor de androgênio BRCA: genes supressores tumorais CA: câncer DX: diagnóstico ER: receptor de estrogênio FtM: feminino para masculino HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico NI: não há informações NR: não realizado PR: receptor de progesterona TH: terapia hormonal * :duvidoso

Os 25 casos de MtF descritos na tabela 4 que constatarem diagnóstico de CA após início da terapia hormonal, 10 casos testaram positivo para ER, 6 casos testaram positivo para PR, 4 casos deram positivo para HER2, 3 casos testaram positivo para AR e houve 1 caso com mutação no BRCA³⁹.

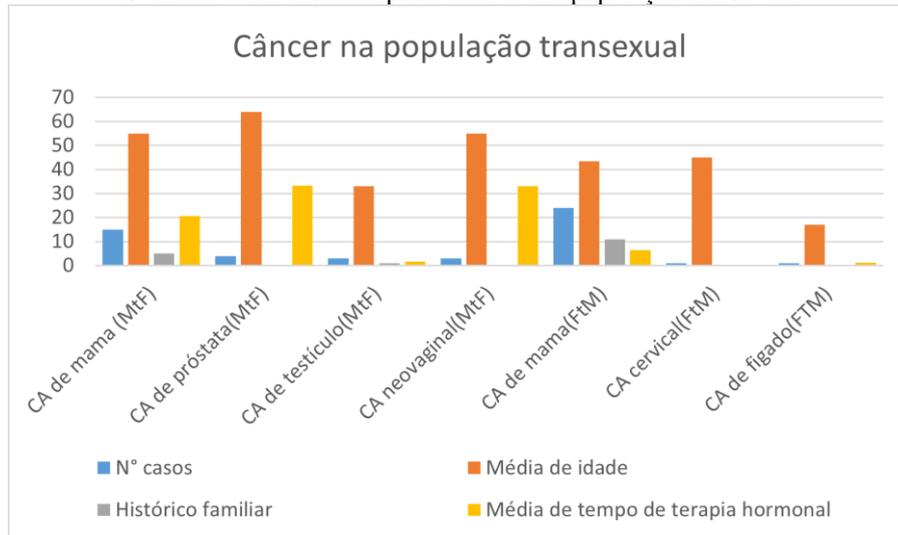
Tabela 4 – Resultados de receptores hormonais e teste genético em MtF

Autor/Ano	Idade ao DX	ER	PR	HER2	AR	BRCA
Pattisno (2013) ³¹	43	-	-	-	NR	NR
Gooren (2013) ¹⁷	57	+	-	+	NR	NR
	56	NR	NR	NR	NR	NR
Turo (2013) ³²	75	NR	NR	NR	NR	NR
Fernandes (2014) ³³	53	NR	NR	NR	NR	NR
Maglione (2014) ³⁴	55	-	-	+	NR	NR
	65	+	+	NR	NR	-
Sattari (2015) ³⁵	60	+	+	-	NR	-
Gooren (2015) ¹²	46	+	+	+	NR	NR
	52	+	-	NR	NR	-
Teoh (2015) ³⁶	41	-	-	-	NR	NR
Brown (2015) ¹⁸	71	+	-	NR	NR	NR
	54	+	-	+	NR	NR
Gondusky (2015) ³⁷	51	-	-	-	NR	-
Mikhsad (2015) ³⁸	60	-	-	NR	+	NR
Corman (2016) ³⁹	46	+	+	-	+	+
Ellent (2016) ⁴⁰	65	NR	NR	NR	NR	NR
Sharif (2017) ⁴¹	56	ER.a+ ER.b-	PR.a+ PR.b-	NR	+	NR
Chandhoke(2018) ⁴²	38	NR	NR	NR	NR	NR
Kvach (2019) ⁴³	30	NR	NR	NR	NR	NR
Fiez (2019) ⁴⁴	43	NR	NR	NR	NR	NR
Wang (2020) ⁴⁵	69	NR	NR	NR	NR	NR
Lienhoop (2020) ⁴⁶	74	+	+	-	NR	NR
Elshim y(2020) ⁴⁷	31	NR	NR	NR	NR	NR
Nehlsen (2020) ⁴⁸	53	-	-	-	-	NR

AR: receptor de androgênio BRCA: genes supressores tumorais CA: câncer DX: diagnóstico ER: receptor de estrogênio HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico MtF: homem para mulher NI: não há informações NR: não realizado PR: receptor de progesterona TH: terapia hormonal

Em virtude dos resultados da pesquisa foi observado através do gráfico 1 uma comparação dos tipos de CA na população transexual, contendo números de casos, histórico familiar, média da idade e do tempo de exposição a terapia hormonal antes do diagnóstico, conforme resultado da pesquisa foi observado que a média de idade foi superior a 40 anos, sendo que, apenas 2 tipos de CA tiveram idade inferior a 30 anos. Tendo em conta uma incidência maior de MtF que tiveram algum tipo de neoplasia depois dos 50 anos de idade, assim como a média de tempo de exposição a terapia hormonal foi maior que 30 anos nesses indivíduos, desse modo sendo a população com maior tempo de exposição a hormônios exógenos que desenvolveram CA. Sem considera que os FtM tiveram a maioria dos casos que apresentaram histórico familiar, além do número de casos de CA serem maiores nessa população. Os casos de CA de mama foram os que tiveram mais relatos de histórico familiar.

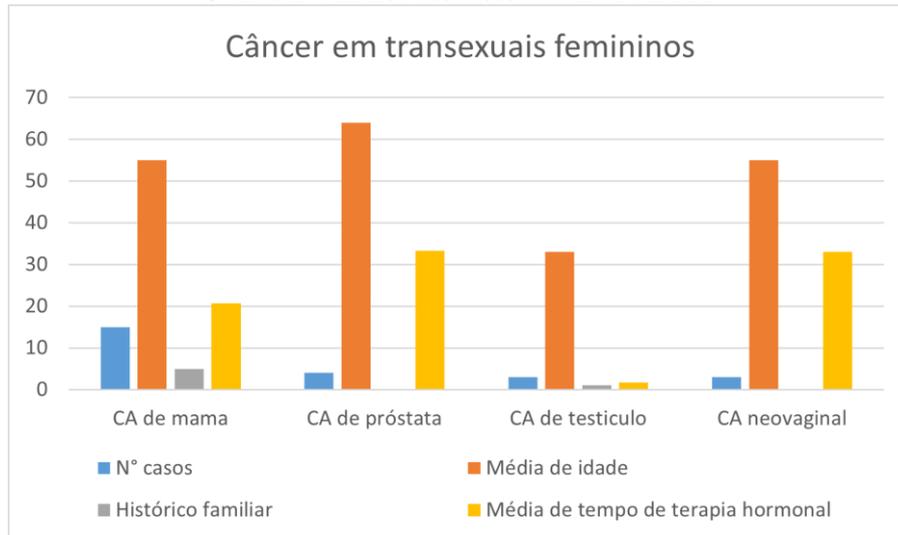
Gráfico 1 – Análise de tipos de câncer na população transexual



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

Perante a apresentação dos casos abordados pelos MtF, apenas um caso de CA de mama não relatou uso hormonal antes do diagnóstico¹⁸ e três casos relataram uso hormonal antes do diagnóstico, mas não forneceram o tempo pelo qual haviam tido com administração do hormônio exógeno, sendo 1 CA de mama¹⁸, 1 CA de próstata⁴¹ e 1 CA de testículo⁴⁷. Sobretudo foram incluídos apenas 25 casos para obtenção dos resultados, entretanto a idade média desses indivíduos que desenvolveram CA em geral após uso de hormônios exógenos foi de 53,8 anos entre a idade de 30-75 anos, consistindo em três casos entre 30-40 anos, cinco casos entre 41-50 anos, nove casos entre 51-60 anos e oito casos acima de 60 anos. O tempo de exposição ao hormônio exógeno nos indivíduos que apresentaram uso hormonal antes do diagnóstico em média foi de 22,4 entre uma faixa de 1,3-44 anos, é preciso pontuar que a média do tempo foi realizada com apenas casos que forneceram o tempo de terapia hormonal, dessa forma dos 25 casos apenas 22 casos tiveram a média de tempo. De acordo com o histórico familiar a um total de 6 casos retratados.

Gráfico 2 - Análise dos casos de câncer em MtF

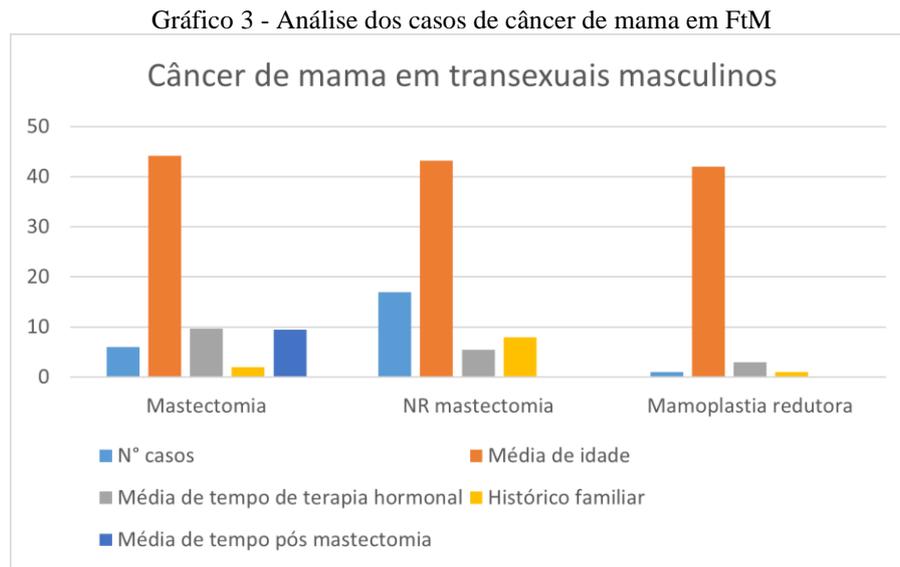


Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

É de salientar que os casos de CA em MtF mencionados no gráfico 2, apresentados por tipos de CA e respectivos resultados, demonstrando número de casos, média de idade, histórico familiar e média de tempo de terapia. Nos casos de mama em MtF a idade média foi de 54,9 e faixa de idade foi de 41-74 anos, com tempo de exposição a terapia hormonal em média de 20,7 e entre uma faixa 7-40 anos, havendo cinco casos com histórico familiar. Já os casos de CA de próstata a média de idade foi de 64, entre uma faixa de idade entre 56-75 anos, com tempo de exposição a terapia hormonal em uma média de 33,3 e numa faixa entre 30-35 anos com administração de hormônios exógenos. Os casos de CA de testículo tiveram idade entre 30-38 anos numa média 33, com tempo de exposição a terapia hormonal na média de 1,7 e entre 1,3-2 anos. Desses três casos um apresentou histórico familiar com CA. Já os casos de CA neovaginal a idade média foi de 55 anos, com faixa de idade 43-69, o tempo de exposição hormonal em média 33 anos, entre 22-44 anos.

Com o levantamento dos 29 estudos apresentados dos FtM, três caso de CA de mama não relataram uso hormonal antes do diagnóstico^{18,21}, 1 casos de CA de mama¹² e 1 caso de CA cervical²⁶ relataram uso hormonal antes do diagnóstico, mas não forneceram o tempo pelo qual haviam tido com administração do hormônio, sendo assim, foram excluídos 3 casos mencionados que não relataram o uso da hormonioterapia para fornecimento dos resultados, ficando um total de 26 casos, pelo qual a idade média desses indivíduos que desenvolveram CA após uso de hormônios exógenos foram de 42,5 entre a idade de 17-74 anos, consistindo em 1 caso com idade abaixo de 20 anos, 5 casos abaixo de 30 anos, 3 casos entre 30-40 anos, 11 casos entre 41-50 anos, 4 casos entre 51-60 anos

e 2 casos acima de 60 anos. Para obtenção da média de tempo dos indivíduos que apresentaram uso hormonal antes do diagnóstico, foram incluídos apenas 24 casos, devido à falta de informações do tempo de administração hormonal nos dois artigos mencionados, isto posto que a média foi de 6,2 entre 1-25 anos. Referindo-se ao histórico familiar foi descrito um total de 11 casos de histórico de família com CA em FtM que fizeram uso hormonal antes do diagnóstico.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

Conforme a exclusão dos três casos de CA de mama em FtM devido não terem realizado terapia hormonal antes do diagnóstico, consequentemente apenas 24 casos de FtM desenvolveram CA de mama após início da terapia hormonal dos quais foram abordados no gráfico 3, assim demonstrando o levantamento dos 17 casos que não realizaram mastectomia, 6 casos realizaram mastectomia e 1 caso realizou mamoplastia estética redutora bilateral antes do diagnóstico. Nos casos que não realizaram a mastectomia a média de idade foi 43,2 e faixa de idade foi de 27-74 anos, com tempo de exposição a terapia hormonal em média de 5,5 e entre uma faixa 1-25 anos, a média foi feita com base em 16 casos. Dos 17 casos 8 tiveram histórico de família com CA. Houve mais um caso que apresentou histórico familiar positivo mas não fazia uso hormonal antes do diagnóstico²¹, portanto não foi incluído nos resultados. Os seis casos que realizaram mastectomia tinham uma média de idade 44,2 e idade entre 28-58 anos, com tempo de exposição a terapia hormonal em uma média de 9,7 e numa faixa entre 2,5-19 anos com administração de hormônios exógenos. O tempo de mastectomia antes do diagnóstico ocorreu entre 1-20 anos numa média 9,5 anos. Desses seis casos apenas dois casos tiveram

histórico familiar com CA. No caso que realizou mamoplastia estética redutora bilateral houve histórico de família com CA.

4 DISCUSSÃO

Dentre os 55 casos incluídos nesta revisão, sendo que, dos 29 casos apresentados dos FtM, somente 2 não indicaram diagnóstico para CA de mama. E apenas 10 casos não indicaram o diagnóstico de CA de mama em MtF dos 26 indivíduos, do qual um caso relatado como CA de mama não pode ser comprovado¹⁷. Observamos que a maioria dos casos apresentaram positividade para ER, sendo que, indivíduos FtM foram mais relevantes ao ER e tiveram maior positividade aos receptores de PR/HER2/RA. Ainda que retratado na literatura que indivíduos do sexo biológico masculino alegaram ser mais propenso a ER e PR positivo⁴⁹.

O câncer de mama é mais susceptível a ER³⁴. A constatação do CA de mama no sexo biológico masculino com resultado do ER positivo relacionado com aumento da idade teve crescimento consideravelmente⁴⁹, conseqüentemente em nosso estudo os casos constatados de CA de mama em MtF tiveram 9 com ER positivo em relação a 15 casos mencionado (tabela 4), com uma idade média 54,9 no momento do diagnóstico, em contraposição a média de idade em FtM foi inferior. A literatura menciona 19 casos de CA de mama em pessoas FtM que ocorreram após períodos curtos de 1 a 10 anos de tratamento com testosterona, com idades de 27 a 58 anos, estudos retratam que a correlação entre o CA de mama e hormônios endógenos são mais presentes em idades avançadas⁵⁰.

Os FtM utilizam hormônios androgênicos para adquirem as características sexuais secundárias do sexo oposto ao nascimento, sendo, o hormônio mais utilizado a testosterona. Já os MtF buscam em seu processo de feminilização a utilização do estrogênio. Segundo Yager⁵¹, há um risco elevado de CA de mama em conseqüências de níveis crescido de estrogênio no sangue e da evidenciação ao estrogênio exógeno juntamente com progesterona na hormonioterapia. O estrogênio tem ação em estimular áreas proliferativas de células mamárias, com isso aumentando a possibilidade de ocorrer mutações de DNA e além de promover a carcinogênese⁵¹⁻⁵³.

Contudo, a alta dosagem de androgênio no corpo do FtM pode ser um fator que aumente o risco de desenvolvimento do CA, inclusivamente no CA de mama, em virtude de desempenhar efeitos genéticos generalizados do tecido mamário, devido a um processo pelo qual a testosterona é convertida em estrogênio através da enzima aromatase por meio

da síntese de estrogênio, no qual a alta circulação do andrógeno acarreta na formação de estrogênio nos tecidos como no caso das glândulas mamárias, assim sendo, uma preocupação em relação a terapia hormonal ao longo prazo devido a afinidade do hormônio a tecidos sensíveis. Além do mecanismo de ativação direta dos receptores de andrógenos que estimulam regiões potenciadoras de CA, ocasionando aumento do crescimento e proliferação celular^{15,54}. Procedendo ao mecanismo de conversão de testosterona em estrogênio há uma proliferação de células mamárias sucedendo a ativação indiretamente do receptor de estrogênio¹⁹. Resultando em níveis de estrogênio sérico sem diminuição consideravelmente em FtM¹⁷. É de enfatizar que a pesquisas em mulheres pós menopausa referindo-se a alta concentração de estrogênio circulantes que aumenta o risco de desenvolvimento de CA de mama⁵⁵⁻⁵⁹.

Estudos afirmam que a combinação de estrogênio mais progesterona, juntamente com a dose e a duração do uso aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias⁶⁰⁻⁶². O estrogênio conjugado com progesterona promove uma ação de acelerar a detecção de tumores ocultos, já que esses tipos de tumores são comuns no CA de mama e tem ação lenta, tornando assim suas detecções demoradas⁶³. Podendo também apresentar efeitos cancerígenos de forma isolada⁶¹.

O CA de mama em indivíduos com sexo biológico masculino é raro, porém existe fatores que predisõem o desenvolvimento, como os fatores intrínseco e extrínseco, sendo que o principal fator é as mutações do BRCA, principalmente o BRCA2⁶⁴, diante disso foi mencionado nesse estudo um caso de mutação genética com uso hormonal antes do diagnóstico³⁹, assim sendo, um risco maior em transexuais femininos que transportam mutações germinativas de BRCA2 contribuindo a cânceres de mama, próstata e pâncreas⁶⁴. Além do mais CA de mama com HER2 costumam ser raros⁶⁵.

A mastectomia em FtM pode desempenhar um papel importante na redução do risco de desenvolvimento do CA apesar de alguns casos relatos após mastectomia foram diagnosticados com CA de mama^{12,16,19,24,25,30,66,67}. Portanto mesmo havendo a remoção dos seios a uma possibilidade do desenvolvimento da neoplasia mamaria. Além desses casos tiveram relatos de CA em FtM que realizaram histerectomia antes do diagnóstico juntamente com terapia hormonal, foram apresentados 5 casos relatando a realização. Este procedimento cirúrgico costuma reduzir o risco de CA de mama em pessoas com sexo biológico feminino, sendo indicado em casos que se opõe ao uso de hormônios exógenos^{68,69}, porém, houve contradição perante a essa abordagem em um estudo que não encontrou nem aumento no risco e nem diminuição enquanto a histerectomia como fator

de prevenção do risco de CA, sugerindo que histerectomia não altera o risco de CA de mama⁷⁰.

Além dos fatores hormonais a também outros fatores de riscos como a idade, que nos casos de MtF que desenvolveram CA de próstata todos apresentaram idade superior a 50 anos^{32,38,40,41}, sabe-se que a uma raridade de casos antes dos 40 anos de idade, além de ser a neoplasia que tem maior aumento em relação ao envelhecimento que demais CA⁷¹. Em sentido mais amplo, o longo tempo de exposição e a dosagem supra fisiológica a hormônios exógenos⁷² juntamente com envelhecimento devido as essas circunstancias existe uma maior probabilidade do desenvolvimento de CA em transexuais⁷³. Sabe-se também que o histórico familiar presentes em casos de CA de próstata é um dos fatores de riscos mais relevantes⁷⁴, posto isso, os 4 casos retratados nessa revisão com CA de próstata em MtF não sofreram influência desse fator de risco por não apresentaram histórico familiar com CA, restando assim a influência do hormônio exógeno, a idade e fatores ambientais.

Embora Gooren¹⁷ tenha sugerido que que não á risco de desenvolvimento de CA devido ao uso da hormonioterapia, constatando ainda que a incidência do CA em transexuais é igual a incidência de CA de mama em homens cisgêneros. Porém a evidência do desenvolvimento de CA após a hormonioterapia está presente na maioria dos casos, além de estudos levantarem a hipóteses dessa influência, evidenciando que transexuais com uso hormonioterapia apresentam neoplasias.

5 CONCLUSÃO

Apesar da escassez de informações precisas relacionadas a essa população, vale salientar que através dos levantamentos de artigos relacionados ao desenvolvimento de câncer após a hormonioterapia foi observado que em grande maioria dos casos que foram diagnosticados com câncer relataram o uso de hormônios exógenos antes do diagnóstico. Portanto, vale evidenciar a relevância que o desenvolvimento de câncer em transexuais pode estar correlacionado com a combinação de fatores hormonais, ambientais e genéticos. Esses fatores hormonais estão relacionados com os tipos de hormônios exógenos administrados e o tempo de exposição do qual apresentam maior probabilidade ao desenvolvimento de neoplasias. Conforme a proporção dos efeitos trazidos pelo envelhecimento e o tempo de exposição os hormônios exógenos, que são de uso contínuo, havendo uma longa duração e conseqüentemente o envelhecimento, posto isso, complicações são surgidas. Contudo, é de extrema importância que novos estudos sejam

feitos para investigar e esclarecer o impacto da hormonioterapia no desenvolvimento de câncer em transexuais, para que novas medidas de tratamento e prevenção sejam fornecidas.

REFERÊNCIAS

1. Athayde AVL de. Transexualismo masculino. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2001;45(4):407–14.
2. American Psychological Association. Answers to your questions: For a better understanding of sexual orientation & homosexuality. *Am. Psychol. Assoc.* 2008;1–6.
3. SBPC, SBEM, CBR. Posicionamento Conjunto Transgênero. 2019;1–36.
4. Roselli CE. Neurobiology of gender identity and sexual orientation. *J. Neuroendocrinol.* 2018 Jul;30(7):e12562.
5. Grossman AH, Park JY, Russell ST. Transgender youth and suicidal behaviors: Applying the interpersonal psychological theory of suicide. *J. Gay Lesbian Ment. Health.* 2016 Oct 30;20(4):329–49.
6. Nguyen HB, Loughhead J, Lipner E, Hantsoo L, Kornfield SL, Epperson CN. What has sex got to do with it? The role of hormones in the transgender brain. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Jan 5;44(1):22–37.
7. Ardebili ME, Janani L, Khazaei Z, Moradi Y, Baradaran HR. Quality of life in people with transsexuality after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual. Life Outcomes.* 2020 Dec 3;18(1):1–11.
8. Fernandez J, Tannock L. Metabolic Effects Of Hormone Therapy In Transgender Patients. *Endocr. Pract.* 2016 Apr;22(4):383–8.
9. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer WJ, Spack NP, et al. Endocrine Treatment of Transsexual Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 Sep 1;94(9):3132–54.
10. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, Cuypere G De, Taes Y, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: A case-control study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;169(4):471–8.
11. Joint R, Chen Z, Cameron S. Breast and reproductive cancers in the transgender population: a systematic review. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2018 Nov;125(12):1505–12.
12. Gooren L, Bowers M, Lips P, Konings IR. Five new cases of breast cancer in transsexual persons. *Andrologia.* 2015 Dec;47(10):1202–5.
13. Mancini I, Rotilio A, Coati I, Seracchioli R, Martelli V, Meriggiola MC. Presentation of a meningioma in a transwoman after nine years of cyproterone acetate and estradiol intake: case report and literature review. *Gynecol. Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):456–9.
14. Eismann J, Heng YJ, Fleischmann-Rose K, Tobias AM, Phillips J, Wulf GM, et al. Interdisciplinary Management of Transgender Individuals at Risk for Breast Cancer: Case Reports and Review of the Literature. *Clin. Breast Cancer.* 2019 Feb;19(1):e12–e19.

15. Shao T, Grossbard ML, Klein P. Breast Cancer in Female-to-Male Transsexuals: Two Cases With a Review of Physiology and Management. *Clin. Breast Cancer*. 2011 Dec;11(6):417–9.
16. Nikolic D V, Djordjevic ML, Granic M, Nikolic AT, Stanimirovic V V., Zdravkovic D, et al. Importance of revealing a rare case of breast cancer in a female to male transsexual after bilateral mastectomy. *World J. Surg. Oncol*. 2012 Dec 28;10(1):1–4.
17. Gooren LJ, Trotsenburg MAA van, Giltay EJ, Diest PJ van. Breast Cancer Development in Transsexual Subjects Receiving Cross-Sex Hormone Treatment. *J. Sex. Med*. 2013 Dec;10(12):3129–34.
18. Brown GR. Breast Cancer in Transgender Veterans: A Ten-Case Series. *LGBT Heal*. 2015 Mar;2(1):77–80.
19. Katayama Y, Motoki T, Watanabe S, Miho S, Kimata Y, Matsuoka J, et al. A very rare case of breast cancer in a female-to-male transsexual. *Breast Cancer*. 2016;23(6):939–44.
20. Barghouthi N, Turner J, Perini J. Breast Cancer Development in a Transgender Male Receiving Testosterone Therapy. *Case Rep. Endocrinol*. 2018 Dec 31;2018:1–3.
21. Renterghem SMJ Van, Dorpe J Van, Monstrey SJ, Defreyne J, Claes KEY, Praet M, et al. Routine histopathological examination after female-to-male gender-confirming mastectomy. *Br. J. Surg*. 2018;105(7):885–92.
22. Treskova I, Hes O, Bursa V. Long-term hormonal therapy resulting in breast cancer in female-to-male transsexual: Case report. *Med. (United States)*. 2018;97(52):1–2.
23. Tanini S, Fisher AD, Meattini I, Bianchi S, Ristori J, Maggi M, et al. Testosterone and Breast Cancer in Transmen: Case Reports, Review of the Literature, and Clinical Observation. *Clin. Breast Cancer*. 2018;19(2):e271–e275.
24. Fundytus A, Saad N, Logie N, Roldan Urgoiti G. Breast cancer in transgender female-to-male individuals: A case report of androgen receptor-positive breast cancer. *Breast J*. 2020 May 20;26(5):1007–12.
25. Chotai N, Tang S, Lim H, Lu S. Breast cancer in a female to male transgender patient 20 years post-mastectomy: Issues to consider. *Breast J*. 2019 Nov 4;25(6):1066–70.
26. Beswick A, Corkum M, D’Souza D. Locally advanced cervical cancer in a transgender man. *Can. Med. Assoc. J*. 2019 Jan 21;191(3):E76–E78.
27. Light M, McFarlane T, Ives A, Shah B, Lim E, Grossmann M, et al. Testosterone therapy considerations in oestrogen, progesterone and androgen receptor positive breast cancer in a transgender man. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2020 Sep 26;93(3):355–7.
28. Lin AJ, Baranski T, Chaterjee D, Chapman W, Foltz G, Kim H. Androgen-receptor-positive hepatocellular carcinoma in a transgender teenager taking exogenous testosterone. *Lancet*. 2020;396(10245):198.

29. Fledderus AC, Gout HA, Ogilvie AC, Loenen DKG van. Breast malignancy in female-to-male transsexuals: systematic review, case report, and recommendations for screening. *The Breast*. 2020 Oct;53:92–100.
30. Kopetti C, Schaffer C, Zaman K, Liapi A, Summa PG di, Bauquis O. Invasive Breast Cancer in a Trans Man After Bilateral Mastectomy: Case Report and Literature Review. *Clin. Breast Cancer*. 2020 Nov;1–4.
31. Pattison ST, McLaren BR. Triple negative breast cancer in a male-to-female transsexual. *Intern. Med. J.* 2013;43(2):203–05.
32. Turo R, Jallad S, Cross WR, Prescott S. Metastatic prostate cancer in transsexual diagnosed after three decades of estrogen therapy. *Can. Urol. Assoc. J.* 2013 Aug 19;7(7–8):E544–E546.
33. Fernandes HM, Manolitsas TP, Jobling TW. Carcinoma of the Neovagina After Male-to-Female Reassignment. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2014 Apr;18(2):E43–E45.
34. Maglione KD, Margolies L, Jaffer S, Szabo J, Schmidt H, Weltz C, et al. Breast Cancer in Male-to-Female Transsexuals: Use of Breast Imaging for Detection. *Am. J. Roentgenol.* 2014 Dec;203(6):W735–W740.
35. Sattari M. Breast cancer in male-to-female transgender patients: A case for caution. *Clin. Breast Cancer*. 2015;15(1):e67–e69.
36. Teoh ZH, Archampong D, Gate T. Breast cancer in male-to-female (MtF) transgender patients: is hormone receptor negativity a feature? *Case Reports*. 2015 May 20;2015:1–3.
37. Gondusky CJ, Kim MJ, Kalantari BN, Khalkhali I, Dauphine CE. Examining the Role of Screening Mammography in Men at Moderate Risk for Breast Cancer: Two Illustrative Cases. *Breast J.* 2015 May;21(3):316–7.
38. Miksad RA, Bublely G, Church P, Sanda M, Rofsky N, Kaplan I, et al. Prostate Cancer in a Transgender Woman 41 Years After Initiation of Feminization. *JAMA*. 2006 Nov 15;296(19):2316–17.
39. Corman V, Potorac I, Manto F, Dassy S, Segers K, Thiry A, et al. Breast cancer in a male-to-female transsexual patient with a BRCA2 mutation. *Endocr. Relat. Cancer*. 2016 May;23(5):391–7.
40. Ellent E, Matrana MR. Metastatic Prostate Cancer 35 Years After Sex Reassignment Surgery. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2016 Apr;14(2):e207–e209.
41. Sharif A, Malhotra NR, Acosta AM, Kajdacsy-Balla AA, Bosland M, Guzman G, et al. The Development of Prostate Adenocarcinoma in a Transgender Male to Female Patient: Could Estrogen Therapy Have Played a Role? *Prostate*. 2017;77(8):824–28.
42. Chandhoke G, Shayegan B, Hotte SJ. Exogenous estrogen therapy, testicular cancer, and the male to female transgender population: a case report. *J. Med. Case Rep.*

2018;12(1):1–5.

43. Kvach EJ, Hyer JS, Carey JC, Bowers M. Testicular Seminoma in a Transgender Woman: A Case Report. *LGBT Heal.* 2019;6(1):40–2.

44. Fierz R, Ghisu G-P, Fink D. Squamous Carcinoma of the Neovagina after Male-to-Female Reconstruction Surgery: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2019 Jan 16;2019(4820396):1–7.

45. Wang G, Ferguson D, Ionescu DN, Hoang L, Barrett S, Niekerk D Van, et al. HPV-Related Neovaginal Squamous Cell Carcinoma Presenting as Lung Metastasis after Male-to-Female Gender Confirmation Surgery. *Case Rep. Oncol.* 2020;13(1):17–22.

46. Lienhoop T, Smetko M, Green L. Breast cancer in transgender women: A case report. *Clin. Imaging.* 2020 Dec;68:20–23.

47. Elshimy G, Tran K, Harman SM, Correa R. Unmasked Testicular Seminoma During Use of Hormonal Transgender Woman Therapy: A Hidden hCG-Secreting Tumor. *J. Endocr. Soc.* 2020 Jul 1;4(7):1–8.

48. Nehlsen AD, Bhardwaj A, Weltz C, Green S. Triple Negative Breast Cancer in a Male to Female Transgender Patient: A Case Report and Literature Review. *Adv. Radiat. Oncol.* 2020;5(5):1083–9.

49. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men. *Cancer.* 2004 Jul 1;101(1):51–7.

50. Baglietto L, Severi G, English DR, Krishnan K, Hopper JL, McLean C, et al. Circulating Steroid Hormone Levels and Risk of Breast Cancer for Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010 Feb;19(2):492–502.

51. Yager JD, Davidson NE. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006 Jan 19;354(3):270–282.

52. Clemons M, Goss P. Estrogen and the Risk of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001 Jan 25;344(4):276–85.

53. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.* 2003 Oct 1;5(5):239–47.

54. Kotsopoulos J, Narod SA. Androgens and breast cancer. *Steroids.* 2012;77(1–2):1–9.

55. Key TJA, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988 Jan;24(1):29–43.

56. Bernstein L, Ross RK. Endogenous Hormones and Breast Cancer Risk. *Epidemiol. Rev.* 1993;15(1):48–65.

57. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, et

- al. A Prospective Study of Endogenous Estrogens and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 1995 Feb 1;87(3):190–7.
58. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. *CancerSpectrum Knowl. Environ.* 2002 Apr 17;94(8):606–16.
59. MUTI P. The Role of Endogenous Hormones in the Etiology and Prevention of Breast Cancer: The Epidemiological Evidence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004 Dec 1;1028(1):273–82.
60. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997 Oct;350(9084):1047–59.
61. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, Ghissassi F El. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol.* 2005 Aug;6(8):552–3.
62. Gompel A. Hormones et cancers du sein. *Presse Med.* 2019 Oct;48(10):1085–91.
63. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF. Modeling of the growth kinetics of occult breast tumors: Role in interpretation of studies of prevention and menopausal hormone therapy. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012;21(7):1038–48.
64. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer Risks for Male Carriers of Germline Mutations in BRCA1 or BRCA2 : A Review of the Literature. *J. Clin. Oncol.* 2004 Feb 15;22(4):735–42.
65. Kornegoor R, Verschuur-Maes AHJ, Buerger H, Hogenes MCH, Bruin PC De, Oudejans JJ, et al. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. *Mod. Pathol.* 2012;25(3):398–404.
66. Burcombe R., Makris A, Pittam M, Finer N. Breast cancer after bilateral subcutaneous mastectomy in a female-to-male trans-sexual. *The Breast.* 2003 Aug;12(4):290–3.
67. Hage JJ, Dekker JJML, Karim RB, Verheijen RHM, Bloemena E. Ovarian Cancer in Female-to-Male Transsexuals: Report of Two Cases. *Gynecol. Oncol.* 2000 Mar;76(3):413–5.
68. Anderson GL, Limacher M. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA.* 2004 Apr 14;291(14):1701–12.
69. Press DJ, Sullivan-Halley J, Ursin G, Deapen D, McDonald JA, Strom BL, et al. Breast cancer risk and ovariectomy, hysterectomy, and tubal sterilization in the women’s contraceptive and reproductive experiences study. *Am. J. Epidemiol.* 2011;173(1):38–47.
70. Woolcott CG, Maskarinec G, Pike MC, Henderson BE, Wilkens LR, Kolonel LN.

Breast cancer risk and hysterectomy status: The Multiethnic Cohort study. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):539–47.

71. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000 Mar;21(3):427–33.

72. Carmo GM do, Ortegá GHP de C, Santana IF, Xavier IR, Silva NCD, Pereira YA, et al. Análise do risco de trombose em transexuais devido a terapia hormonal/Thrombosis risk analysis in transsexuals due to hormonal therapy. *Brazilian J. Dev.* 2020;6(9):71580–71592.

73. Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur. J. Endocrinol.* 2008 Sep;159(3):197–202.

74. Simard J, Dumont M, Soucy P, Labrie F. Perspective: Prostate cancer susceptibility genes. *Endocrinology*. 2002;143(6):2029–40.