

Agnieszka Bobola<sup>1, 2</sup> , Anita Gorzelak-Magiera<sup>1</sup>, Katarzyna Steinhof-Radwańska<sup>3</sup> ,  
Andrzej Lorek<sup>2, 4</sup> , Michał Kliber<sup>1, 2</sup> , Iwona Gisterek<sup>2, 5</sup> 

<sup>1</sup>Oddział Onkologii Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra Onkologii i Radioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup>Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>4</sup>Oddział Chirurgii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>5</sup>Oddział Radioterapii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Katowicach

# Genetycznie obciążony transseksualny mężczyzna w trakcie korekty płci z dwoma pierwotnymi nowotworami — opis przypadku

Genetically burdened transgender man during gender reassignment process with two primary neoplasms: a case report

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Bobola A, Gorzelak-Magiera A, Steinhof-Radwańska K, et al. Genetically burdened transgender man during gender reassignment process with two primary neoplasms: a case report. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Lek. Agnieszka Bobola  
Oddział Onkologii Klinicznej  
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne  
ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice  
e-mail: abobola@sum.edu.pl

## STRESZCZENIE

Definicja transpłciowości polega na braku zgodności między płcią biologiczną — przypisaną podczas urodzenia — i doświadczaną tożsamością seksualną. Płeć biologiczna dla osoby transpłciowej jest postrzegana jako obca i nieakceptowalna. Hormonoterapia w trakcie tranzykcji płci stanowi leczenie wielodyscyplinarne, a celem jest rozwinięcie i utrzymanie charakterystycznych cech fizycznych pożądanej płci. Wpływ egzogennych hormonów na patogenezę i rozwój nowotworów w populacji osób transpłciowych jest przedmiotem ciągłych badań i obserwacji. Niepełne dane statystyczne i epidemiologiczne utrudniają wnioskowanie na temat ryzyka chorób nowotworowych u wymienionych osób. W publikacji przedstawiono opis przypadku transpłciowego mężczyzny typu K/M (kobieta/mężczyzna) w trakcie tranzykcji płci z dwoma pierwotnymi nowotworami (rak trzonu macicy i rak okrężnicy), u którego wynik badania DNA metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) ujawnił zespół Lyncha i chorobę von Recklinhausena.

**Słowa kluczowe:** transpłciowość, transpłciowy mężczyzna, hormonoterapia tranzykcji płci, zespół Lyncha, choroba von Recklinghausena, rak jelita grubego, rak trzonu macicy

## ABSTRACT

Transgender is defined as an incongruence between the assigned at birth sex and an experienced gender identity. The biological sex is neither familiar nor acceptable to transgender people. Gender-affirming hormone treatment (GHT) is a multidisciplinary approach aiming to develop and maintain physical characteristics of the desirable sex. The influence of exogenous hormones on the cancer pathogenesis and development is a subject of ceaseless studies and observations. However incomplete statistical and epidemiological data hamper deducing about the risk of cancer among these people. The article describes a case of a transgender female-to-male (FtM) patient during gender transition with two primary neoplasms (endometrial cancer and colon cancer) as well as Lynch syndrome and von Recklinghausen's disease confirmed by next-generation sequencing (NGS).

**Key words:** transgender, transgender man, cross-sex hormone therapy, Lynch syndrome, von Recklinghausen disease, colon cancer, endometrial cancer

## Wprowadzenie

Liczba osób transseksualnych zwiększa się. Mogą wśród nich występować nowotwory. Konieczne jest właściwe podejście do problemu chorób nowotworowych u osób transseksualnych. Przedstawiono przypadek transpłciowego mężczyzny w trakcie tranzykcji płci z dwoma pierwotnymi nowotworami (rak trzonu macicy i rak okrężnicy), u którego wynik badania DNA (*deoxyribonucleic acid*) metodą sekwencjonowania nowej generacji NGS (*next-generation sequencing*) ujawnił zespół Lyncha i chorobę von Recklinhausena.

## Opis przypadku

Trzydziestojednoletni transseksualny chory typu K/M, w trakcie I etapu tranzykcji płci (hormonoterapia) zgłosił się w październiku 2018 roku do Kliniki Onkologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Katowicach po radykalnym leczeniu chirurgicznym z powodu raka trzonu macicy w celu wdrożenia leczenia adiuwantowego. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami płci oraz identyfikacją płciową pacjenta, mimo braku sądowego ustalenia płci i niebinarnego fenotypu, zwracano się do chorego w formie męskiej.

W dzieciństwie u chorego została rozpoznana nerwiakowłókniaakowatość typu 1 na podstawie objawów klinicznych (choroba von Recklinghausena, NF1). Choroba, uwarunkowana genetycznie, jest spowodowana mutacją w genie supresorowym NF-1 i dziedziczy się ją w sposób autosomalny dominujący. W badaniu przedmiotowym manifestowała się zaburzeniami narządu wzroku (guzki Lischa tęczówki, zaburzenia nerwów wzrokowych), układu kostno-szkieletowego (skrzywienie kręgosłupa, niski wzrost) i nerwowego (liczne nerwiakowłókniaki) oraz skóry (plamy *cafe-au-lait*, piegi okolicy pachwinowej i pachowej) oraz dodatkowo charakterystycznym obrazem mózgowia w badaniu magnetycznego rezonansu (FASI, *focal areas of signal intensity*). Chory pozostawał pod stałą opieką okulisty i neurologa. Z zawodu był technikiem masażystą. Obciążony wywiad rodzinny wskazywał na chorobę NF-1 u ojca oraz na synchronicznego raka piersi i jajnika u babki (ze strony matki), która zmarła w 50. roku życia.

W wieku 20 lat chory rozpoczął procedury administracyjno-medyczne związane z kwalifikacją do korekty płci typu K/M. Po pozytywnym zaopiniowaniu przez psychologa, psychiatrę i seksuologa oraz po konsultacjach endokrynologicznych, okulistycznych i badaniu kariotypu chory rozpoczął w 2010 roku I etap tranzykcji płci w postaci hormonoterapii testosteronem. Do 2015 roku pobierał preparaty testosteronu doustnie i następnie w formie iniekcji domięśniowych. W maju 2017 roku lekarz prowadzący rozpoznał u chorego niedokrwistość mikrocytarną w stopniu nasilenia 1 (stężenie hemo-

globiny 10,7 g/dl, średnia objętość erytrocytów 65 fl). Z powodu trudności finansowych chory nieregularnie przyjmował preparaty testosteronu, co skutkowało nieregularnymi krwawieniami miesięcznymi. Lekarz prowadzący uznał to za przyczynę niedokrwistości i kontynuował proces tranzykcji płci.

W październiku 2017 roku chory został przyjęty na oddział chirurgii plastycznej w celu wykonania II etapu korekty płci (mastektomia). Ostatecznie zabiegu nie przeprowadzono z powodu infekcji górnych dróg oddechowych, anemii i zaburzeń krzepnięcia. Chory nie ustalił ponownego terminu zabiegu.

Następnie, kiedy utrzymano reżim hormonoterapii, krwawienia miesięczne ustały, ale niedokrwistość mikrocytarna pogłębiała się stopniowo i chory został skierowany do diagnostyki. W marcu 2018 roku na oddziale chorób wewnętrznych wykonano kolonoskopię, która ujawniła obecność mnogich polipów jelita grubego. Pobrane liczne wycinki z całego jelita grubego w badaniu patomorfologicznym wskazywały zmiany łagodne. W badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. Z rozpoznaniem polipowości gruczolakowatej jelita grubego chory został skierowany do konsultacji chirurgicznej w ośrodku referencyjnym. W sierpniu 2018 roku z powodu krwotoku z dróg rodnych był hospitalizowany na oddziale ginekologii, gdzie wykonano diagnostyczną abrazję jamy macicy i kanału szyjki. W oczekiwaniu na wynik badania patomorfologicznego chory został planowo przyjęty we wrześniu 2018 roku na oddział chirurgii w celu wykonania dodatkowych badań i kwalifikacji do proktokolektomii odtwórczej. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej, oprócz stwierdzonych poprzednio mnogich polipów jelita grubego, opisano macicę o nierównych obrysach z pogrubiałym endometrium patologicznie wzmacniającym się po kontraście o grubości do 23 mm. Ze względu na otrzymany wynik badania wyskrobin jamy i szyjki macicy, który wykazał gruczolakoraka trzonu macicy, procedury chirurgiczne wstrzymano i chorego skierowano na leczenie onkologiczne. Stosowana od 2010 roku hormonoterapia testosteronem w procesie korekty płci została wstrzymana.

Chory został zakwalifikowany do leczenia radykalnego z powodu raka trzonu macicy. Przeprowadzono laparotomię (wrzesień 2018 roku), podczas której usunięto macicę z przydatkami obustronnie oraz wykonano obustronnie limfadenektomię miednicy mniejszej. W badaniu patomorfologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono obecność utkania raka gruczolowego endometrialnego z ogniskową martwicą (*adenocarcinoma endometriales G2 cum necrosi focali*), naciekanie nowotworowe mięśniówki o średnicy 5 × 3 cm i przerzut o średnicy 2,5 cm w prawym jajniku oraz węzły chłonne 21/0+ (zaawansowanie pT3aN0M0 = CS IIIA).

Po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu chory został zakwalifikowany do leczenia uzupełniają-

cego w postaci sekwencyjnej chemioradioterapii. Od października 2018 do kwietnia 2019 roku przeprowadzono leczenie systemowe w standardowych dawkach bez powikłań (6 cykli — karboplatyna 400 mg/m<sup>2</sup> + paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni), a następnie przeprowadzono teleradioterapię 3D-IMRT do dawki całkowitej 50,4 Gy w 28 frakcjach. Ze względu na niekorzystne warunki anatomiczne po stosowanej hormonoterapii przeprowadzenie brachyterapii nie było możliwe. W trakcie leczenia dodatkowo wykonano mammografię spektralną, która nie wykazała zmian patologicznych w gruczołach piersiowych.

Przed decyzją o wznowieniu przerwanej hormonoterapii testosteronem w procesie korekty płci zdecydowano o poszerzeniu diagnostyki o badania molekularne. Chory wykonał badanie DNA metodą NGS w komercyjnym programie badamygeny.pl. Wykryto mutację Leu1511Pro (c.4532T>C) w jednym allelu genu *NF1*, mutację Ile157Thr (c.470T>C) w jednym allelu genu *CHEK2*, mutację Arg211Ter (c.631C>T) w jednym allelu genu *PMS2*. Ujawniona mutacja genu *PMS2* — w kontekście wcześniej rozpoznanego raka trzonu macicy — potwierdzała rozpoznanie zespołu Lynch [dziedziczny, niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*)]. Konsultujący genetyk kliniczny wskazał na wyjątkowo rzadką sytuację, w której jedna osoba posiada dwie patogenne zmiany o istotnym znaczeniu klinicznym.

Poradnictwem genetycznym została objęta również najbliższa rodzina chorego. U ojca potwierdzono mutację genu *NF1*, a u matki i młodszego brata ujawniono mutację genu *PMS2*. Oboje oczekują na badania diagnostyczne przewodu pokarmowego, do momentu publikacji artykułu u żadnego z nich nie rozpoznano choroby nowotworowej.

We wrześniu 2019 roku przeprowadzono próbę endoskopowego usunięcia polipów jelita grubego. Stwierdzono mnogie i nieuszypułowane polipy typu dywanowego LST-G (*laterally spreadnig type granular*) i LST-NG (*laterally spreadnig type non-granular*) w obrębie kątnicy, wstępnicy, zagięcia wątrobowego i proksymalnej części poprzecznicy. Dodatkowo w zstępnicy i esicy uwidoczono pojedyncze polipy siedzące do 2 mm, a w zagięciu esiczo-odbytnicznym wykazano pojedynczy polip o wymiarze 20 mm, który usunięto. Pozostałe zmiany ze względu na rozległość nie kwalifikowały się do usunięcia endoskopowego. W badaniu histopatologicznym pobranych wycinków z kątnicy ujawniono raka gruczołowego G2.

Po przeprowadzeniu diagnostyki w celu oceny stopnia zaawansowania w listopadzie 2019 roku wykonano rozszerzoną prawostronną hemikolektomię z usunięciem sieci większej. Mimo udzielonych choremu wyczerpujących informacji dotyczących dużego ryzyka

wieloogniskowości zmian nowotworowych w jelicie grubym pacjent nie wyraził zgody na zaproponowaną pankolektomię.

W pooperacyjnym raporcie histopatologicznym rozpoznano raka gruczołowego średnio zróżnicowanego G2 wrzodziejącego częściowo śluzowego (*adenocarcinoma mediocre differentiatum G2 exulceratum partim mucinosum*), guz dwuogniskowy w kątnicy i wstępnicy, węzły chłonne 17/0+. W sieci większej znaleziono dwa ogniska przerzutowe i jedno w krezce jelita krętego (zaawansowanie pT3mN0M1c).

Markery nowotworowe CEA i Ca19-9 pozostawały w granicach normy. Chory został zakwalifikowany do leczenia systemowego. Od stycznia do lipca 2020 roku stosowano chemioterapię. Ze względu na przedłużającą się neutropenię o nasileniu w stopniu 3. po pierwszym cyklu według schematu XELOX (oksalipłatyna 130 mg/m<sup>2</sup> dzień 1. + kapecytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 × dziennie — 1.–14. dzień), od drugiego cyklu zmieniono schemat chemioterapii na FOLFOX (oksalipłatyna 85 mg/m<sup>2</sup> dzień 1. + fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> bolus dzień 1. i 2. + fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> wlew 22-godzinny w dniu 1. i 2. — rytm co 14 dni) w osłonie krótkodziałającego czynnika wzrostu kolonii granulocytów. Leczenie było powikłane dwukrotnie krótkotrwałą neutropenią w stopniu 3., neuropatią i osłabieniem w stopniu 1. W trzecim i szóstym miesiącu chemioterapii wykonano kontrolne badania tomografii komputerowej, których wyniki nie ujawniły nawrotu miejscowego i rozsiewu choroby nowotworowej, a markery CEA i Ca19-9 pozostawały w normie.

Obecnie chory oczekuje na konsultację chirurgiczną w celu kwalifikacji do podskórnej mastektomii oraz ewentualnego usunięcia pozostałej części jelita grubego. Do chwili obecnej nie kontynnuje wcześniej przerwanej hormonoterapii testosteronem.

## Omówienie

Osoby transseksualne w codziennym życiu spotykają się z brakiem zrozumienia społecznego, dyskryminacją, stygmatyzacją i licznymi uprzedzeniami (również w obszarze opieki zdrowotnej). Z tego powodu częściej niż osoby heteronormatywne unikają kontaktu z lekarzem. Przekłada się to — między innymi — na zaniechanie badań okresowych oraz programów skriningowych [1, 2]. W rejestrach nowotworów są oni niewidoczni (zarówno w Polsce, jak i na świecie) [1–3], ponieważ dane te nie gromadzą informacji o identyfikacji płciowej chorego oraz ewentualnej tranzycji płci. Brakuje danych o rodzajach i długości hormonoterapii oraz często informacji o stopniu zaawansowania choroby, stanie receptorów hormonalnych w przypadku nowotworów hormonowrażliwych. Z tych powodów niemożliwe jest realne oszaco-

wanie częstotści występowania nowotworów w omawianej grupie oraz ryzyka chorób nowotworowych związanych z prowadzoną hormonoterapią [1, 2].

Chory, którego historię choroby autorzy niniejszej pracy analizują w rejestrach i statystykach nowotworowych, nadal widnieje jako kobieta i jest przykładem ułomności systemu w tym aspekcie. Zwiększająca się liczba osób transseksualnych poszukujących opieki onkologicznej skłania do rewizji obecnego, raczej obojętnego, podejścia lekarzy do problemów transseksualnych chorych [1–4].

Transpłciowość polega na braku zgodności między przypisaną podczas urodzenia płcią biologiczną i doświadczaną tożsamością seksualną. Płeć biologiczna dla osoby transpłciowej jest postrzegana jako obca i nieakceptowalna [5]. Osoby transseksualne otrzymują leczenie hormonalne w celu osiągnięcia zewnętrznych cech płciowych pożądanej płci. Wpływ egzogennych hormonów na patogenezę i rozwój nowotworów w omawianej populacji jest przedmiotem badań i obserwacji [3].

Ponadto, hormonoterapia w procesie tranzycji płci nie jest jedynym czynnikiem ryzyka chorób nowotworowych w tej grupie pacjentów. Styl życia (otyłość, nikotynizm, nadużywanie alkoholu), nosicielstwo szczególnych mutacji genów, choroby wirusowe przenoszone drogą płciową (np. wirus brodawczaka ludzkiego lub niedoboru immunologicznego) stanowią inne potencjalne czynniki ryzyka występowania nowotworów, a chirurgicznie wytworzone neoorgany mogą być również punktem wyjścia procesu nowotworowego [2].

Niewątpliwie wystąpienie dwóch pierwotnych nowotworów u opisanego chorego było przede wszystkim związane ze skumulowanym obciążeniem genetycznym, a nie zależało od stosowanej hormonoterapii. Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego związanego z mutacją genu *PMS2* w zespole Lyncha wynosi do 21% u kobiet, a ryzyko raka endometrium dochodzi do 24% w stosunku do 2–3% w populacji ogólnej [6–8]. Mutacja w genie *NFI* niezależnie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz litych, przy czym szacuje się, iż życiowe ryzyko może wynosić nawet do 60% [9, 10]. Dotychczas brakuje dowodów, aby egzogenne podawanie testosteronu podczas tranzycji płci typu K/M zwiększało ryzyko raka endometrium. W badaniach materiału pooperacyjnego po usunięciu narządu płciowego raportowane są zmiany inwolucyjne trzonu macicy, analogiczne do zmian obserwowanych u pomenopauzalnych kobiet [11–13]. Hormonoterapia wstrzymuje krwawienia miesięczne po kilku miesiącach, a incydentalne przewlekłe plamienia z dróg rodnych wymagają zwiększenia dawki testosteronu [14]. Androgeny są fizjologicznym prekursorem estrogenów w procesie obwodowej aromatyzacji testosteronu, dlatego można byłoby się obawiać wzrostu stężenia estrogeny w surowicy i wtórnie indukcji nowotworów estrogenozależnych

u transpłciowych mężczyzn. Jednak hormonoterapia, która ma na celu utrzymanie stężeń testosteronu w granicach stężeń fizjologicznych cisplciowych mężczyzn (mężczyźni ze zgodnością płci przypisanej podczas narodzin i tożsamością płciową), nie powoduje wzrostu stężenia estrogeny w surowicy [15].

Onkolodzy powinni brać pod uwagę możliwość wystąpienia raka piersi u transseksualnych osób. Ryzyko raka u osób typu K/M po przeprowadzonej mastektomii jest niższe, a w przypadku niewykonania mastektomii — podobne jak w populacji cisplciowych kobiet [16]. Przed planową mastektomią sugeruje się wykonanie mammografii, szczególnie u osób z obciążonym wywiadem rodzinnym, a materiał pooperacyjny powinien zostać poddany badaniu patomorfologicznemu w celu wykluczenia raka [17]. Transpłciowe kobiety oraz transpłciowi mężczyźni, którzy nie przeszli mastektomii, powinni mieć wykonywaną mammografię co 2 lata od 50. roku życia, jeśli czas trwania hormonoterapii wynosi powyżej 5 lat [16]. Z kolei u transpłciowych mężczyzn po mastektomii decyzję o ewentualnych badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi powinno się ustalać indywidualnie. W tej grupie rak piersi może się rozwinąć w tkance gruczołowej, którą zwykle pozostawia się w celu uzyskania dobrego efektu estetycznego. Przy obciążonym wywiadzie rodzinnym do rozważenia pozostaje wykonywanie badań ultrasonograficznych lub rezonansu magnetycznego pozostałego gruczołu piersiowego [16–18].

## Wnioski

Wystąpienie dwóch pierwotnych nowotworów u przedstawionego transpłciowego chorego typu K/M było przede wszystkim związane z kumulacyjnym obciążeniem genetycznym, a nie z zastosowaną hormonoterapią. Niepełne dane o występowaniu, leczeniu, nawrotach chorób nowotworowych w populacji osób transpłciowych nie pozwalają na jednoznaczną ocenę bezpieczeństwa hormonoterapii. Transseksualny chory z chorobą nowotworową w ramach wielodyscyplinarnego leczenia onkologicznego wymaga zaangażowania seksuologa, endokrynologa i psychologa.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Pratt-Chapman M, Potter J. Cancer care considerations for sexual and gender minority patients. *Oncology Issues*. 2019; 34(6): 26–36, doi: 10.1080/10463356.2019.1667673.

2. de Blok CJM, Dreijerink KMA, den Heijer M. Cancer Risk in Transgender People. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019; 48(2): 441–452, doi: [10.1016/j.ecl.2019.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.02.005), indexed in Pubmed: [31027551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027551/).
3. Cathcart-Rake EJ, Lightner DJ, Quevedo FJ, et al. Cancer in transgender patients: one case in 385,820 is indicative of a paucity of data. *J Oncol Pract*. 2018; 14(4): 270–272, doi: [10.1200/JOP.2017.027714](https://doi.org/10.1200/JOP.2017.027714), indexed in Pubmed: [29257720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257720/).
4. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *International Journal of Transgenderism*. 2012; 13(4): 165–232, doi: [10.1080/15532739.2011.700873](https://doi.org/10.1080/15532739.2011.700873).
5. Robacha A. Transseksualizm. In: Lew-Starowicz M, Lew-Starowicz Z, Skrzypulec-Plinta W. ed. *Seksuologia*. PZWL, Warszawa 2018: 287–298.
6. Singh S, Resnick KE. Lynch Syndrome and Endometrial Cancer. *South Med J*. 2017; 110(4): 265–269, doi: [10.14423/SMJ.0000000000000633](https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000633), indexed in Pubmed: [28376523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376523/).
7. NCCN. Cancer risks in Lynch syndrome by gene. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf) (27.12.2019).
8. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2018; 36(29): 2961–2968, doi: [10.1200/JCO.2018.78.4777](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4777), indexed in Pubmed: [30161022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30161022/).
9. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17004, doi: [10.1038/nrdp.2017.4](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4), indexed in Pubmed: [28230061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28230061/).
10. Uusitalo, E. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 1978–1986.
11. Perrone AM, Cerpolini S, Maria Salfi NC, et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals. *J Sex Med*. 2009; 6(11): 3193–3200, doi: [10.1111/j.1743-6109.2009.01380.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01380.x), indexed in Pubmed: [19570144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19570144/).
12. Mueller A, Kiesewetter F, Binder H, et al. Long-term administration of testosterone undecanoate every 3 months for testosterone supplementation in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(9): 3470–3475, doi: [10.1210/jc.2007-0746](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0746), indexed in Pubmed: [17579193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17579193/).
13. Slagter MH, Gooren LJG, Scorilas A, et al. Effects of long-term androgen administration on breast tissue of female-to-male transsexuals. *J Histochem Cytochem*. 2006; 54(8): 905–910, doi: [10.1369/jhc.6A6928.2006](https://doi.org/10.1369/jhc.6A6928.2006), indexed in Pubmed: [16618941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16618941/).
14. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(11): 3869–3903, doi: [10.1210/jc.2017-01658](https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658), indexed in Pubmed: [28945902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945902/).
15. Chan KJ, Jolly D, Liang JJ, et al. Estrogen levels do not rise with testosterone treatment for transgender men. *Endocr Pract*. 2018; 24(4): 329–333, doi: [10.4158/EP-2017-0203](https://doi.org/10.4158/EP-2017-0203), indexed in Pubmed: [29561193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29561193/).
16. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 2019; 365: l1652, doi: [10.1136/bmj.l1652](https://doi.org/10.1136/bmj.l1652), indexed in Pubmed: [31088823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088823/).
17. Fledderus AC, Gout HA, Ogilvie AC, et al. Breast malignancy in female-to-male transsexuals: systematic review, case report, and recommendations for screening. *Breast*. 2020; 53: 92–100, doi: [10.1016/j.breast.2020.06.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.008), indexed in Pubmed: [32679529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679529/).
18. Stone JP, Hartley RL, Temple-Oberle C. Breast cancer in transgender patients: A systematic review. Part 2: Female to Male. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44(10): 1463–1468, doi: [10.1016/j.ejso.2018.06.021](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.06.021), indexed in Pubmed: [30037639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037639/).