

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo 36

**Settore Concorsuale:** 06/H1 - GINECOLOGIA E OSTETRICIA

**Settore Scientifico Disciplinare:** MED/40 - GINECOLOGIA E OSTETRICIA

RISCONTRI ISTOLOGICI IN INDIVIDUI TRANSGENDER AFAB IN TERAPIA CON  
TESTOSTERONE

**Presentata da:** Ilaria Mancini

**Coordinatore Dottorato**

Susi Pelotti

**Supervisore**

Maria Cristina Meriggiola

**Esame finale anno 2024**

## **Introduzione**

Nel DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) del 2013, la disforia di genere (GD) è definita come un “ malessere affettivo-cognitivo dell’individuo derivante da una marcata incongruenza tra il sesso percepito e quello assegnato alla nascita”(1). La terminologia e l’uso del termine hanno tuttavia continuato a modificarsi nel tempo così come l’assistenza medica ad essa connessa. Infatti, nell’11<sup>a</sup> edizione dell’International Classification of Disease (ICD-11), già diffuso nel 2018 ma ufficialmente in vigore dal 1 gennaio 2022, si parla di Incongruenza di Genere (GI) e non più di disforia di genere, abbandonando quindi il connotato di sofferenza presente nel DSM-V (2). Tale definizione ha comportato una de-patologizzazione di quest’entità nosografica, ora inserita nella categoria delle condizioni correlate alla salute sessuale e non più ai disturbi mentali.

Il termine incongruenza di genere racchiude in sé l’intero spettro di persone transgender, includendo sia i gruppi binari sia quelli non-binari (i quali non si identificano completamente né nel genere maschile né in quello femminile). Nella letteratura scientifica inoltre, le persone transgender vengono spesso identificate con i termini Assegnato Femmina alla Nascita (AFAB) e Assegnato Maschio alla Nascita (AMAB)(3).

La cura delle persone transgender deve essere gestita da centri altamente specializzati, dove specialisti della salute mentale, endocrinologi e altre figure sanitarie si occupano di un adeguato inquadramento olistico della condizione in tutte le diverse fasi della vita, con lo scopo ultimo di supportare gli interventi di affermazione di genere ma anche la prevenzione e la gestione della patologia cronica in questa popolazione. I trattamenti possono includere una combinazione di terapie mediche (ormonali), chirurgiche (riassegnazione chirurgica genitale e procedure chirurgiche non genitali), mentali e altri trattamenti relati (4). L’acquisizione delle caratteristiche sessuali secondarie del sesso desiderato è fortemente dipendente dai trattamenti ormonali, considerati sicuri se assunti sotto adeguata supervisione medica, sebbene potenziali rischi a lungo termine esistano e necessitino di adeguato monitoraggio e screening (5). L’obiettivo della terapia ormonale è duplice: da un lato ridurre i livelli di ormoni sessuali endogeni e quindi di ridurre le caratteristiche sessuali secondarie del genere assegnato alla nascita, dall’altro rendere i livelli di ormoni endogeni sovrapponibili ai

livelli fisiologici del genere desiderato. La terapia ormonale rappresenta inoltre uno step necessario per poter procedere ad un eventuale trattamento chirurgico: almeno sei mesi di terapia ormonale sono raccomandati prima di poter essere sottoposti ad interventi chirurgici che precludono in modo irreversibile il potenziale riproduttivo dell'individuo (6).

Negli individui AFAB la chirurgia può avere ripercussioni sulla fertilità (isterectomia e/o annessiectomia bilaterale) o meno (es. chirurgia mammaria). La chirurgia di affermazione di genere genitale è condotta, nella maggior parte dei casi, attraverso vie chirurgiche mini-invasive come l'approccio laparoscopico, vaginale, vaginale assistito per via laparoscopica e laparoscopico robot-assistito (5). Gli individui AFAB rappresentano un modello di studio interessante per la valutazione degli effetti a lungo termine della terapia con testosterone sugli organi genitali. Le modificazioni istologiche sul tratto genitale femminile indotte dall'esposizione prolungata al testosterone sono scarsamente descritte in letteratura e poco si sa in merito alla sicurezza a lungo termine di tale terapia (7)(8). Questo dato è diventato particolarmente importante negli ultimi anni in seguito alla sentenza della Corte Costituzionale del 2015, che ha fermamente eliminato l'obbligo di intervento di sterilizzazione per poter procedere al cambio anagrafico di nome e genere (9). Da qui un numero sempre più crescente di individui AFAB con genitali interni indenni e prolungata esposizione al T.

Questo studio descrittivo si pone l'obiettivo di indagare gli effetti a lungo termine del testosterone sull'apparato genitale femminile e consolidare o aggiungere conoscenze in questo campo.

## **Materiali e Metodi**

In questo studio retrospettivo sono stati analizzati i dati istologici ottenuti dalla valutazione anatomopatologica di utero, cervice, ovaia e salpingi di 187 soggetti AFAB sottoposti ad isterectomia totale ed annessiectomia bilaterale da gennaio 2000 a agosto 2023 presso la Ginecologia dell'IRCCS Sant'Orsola di Bologna. La popolazione inclusa nello studio, considerato il periodo di arruolamento, aveva prevalentemente

diagnosi di Disforia di genere secondo il DSM-V(1), sebbene la definizione sia stata recentemente sostituita dal termine Incongruenza di Genere nell'ICD-11 (2).

In accordo con le linee guida dell'Endocrine Society del 2017 (5) e con le linee guida WPATH del 2012 (10), tutti i pazienti erano in terapia con testosterone (T) da almeno un anno al momento della chirurgia di affermazione di genere (GAS) e tutti avevano un'età superiore ai 18 anni, limite legale per la legge italiana. I nuovi Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Versione 8 del 2021(6), stabiliscono la necessità di trattamento ormonale di affermazione di genere stabile nel tempo prima della GAS. Questo include almeno 6 mesi di terapia ormonale o un periodo di trattamento più lungo se richiesto per il raggiungimento dei risultati chirurgici desiderati, a meno che la terapia ormonale sia non desiderata o controindicata. Per gli adolescenti questa tempistica di trattamento è prolungata fino ad almeno 12 mesi (6).

La formulazione di testosterone più utilizzata nei soggetti in studio è stata quella parenterale come il T enantato (TE) 100-200 mg somministrati ogni 2-4 settimane, o T undecanoato (TU) 1000 mg ogni 12-16 settimane. L'utilizzo delle formulazioni transdermiche come il T gel (25-100 mg/die, a seconda dei livelli sierici di T) è anch'esso riportato.

Valutazioni antropometriche sono state eseguite in tutti i soggetti: l'altezza è stata valutata mediante stadiometro come distanza tra il vertice e il pavimento, chiedendo al soggetto di mantenere la posizione in piedi eretta, a piedi nudi e con le spalle ben adese al muro. Il body mass index (BMI) è stato calcolato come peso in chilogrammi diviso il quadrato dell'altezza in metri (kg/m<sup>2</sup>).

Immediatamente dopo la chirurgia, l'intero utero, salpingi e ovaie sono stati trasportati nel laboratorio anatomopatologico per l'analisi. Le sezioni istologiche sono state fatte longitudinalmente lungo il diametro maggiore delle ovaie e lungo il diametro longitudinale dell'utero. Le sezioni in paraffina sono quindi state colorate con ematossilin-eosina per l'analisi istologica. Le sezioni sono state analizzate utilizzando microscopio con magnificazione a 20x e 40x.

- 1) Istologia endometriale: (a) endometrio atrofico (ghiandole tubulari rivestite da epitelio cuboidale con basso rapporto nucleo-citoplasma, assenza di attività proliferativa o secretiva e separate da stroma compatto); (b) endometrio

proliferativo; (c) iperplasia ghiandolare (ghiandole proliferative con epitelio colonnare stratificato alto con elevato rapporto nucleo/citoplasma e con elevato numero di figure mitotiche); (d) endometrio polipoide (proliferazione dell'epitelio mucoso con formazione di polipi o pseudopolipi); (e) endometrio secretivo (ghiandole endometriali rivestite da epitelio colonnare basso con citoplasma rosa e secrezione ghiandolare prominente) (11).

- 2) Istologia cervicale: (a) cervicite cronica (infiammazione della mucosa cervicale con aumento dei linfociti formanti follicoli linfoidi con centro germinale) con o senza metaplasia; (b) atrofia esocervicale; (c) normale (11).
- 3) Istologia tubarica: (a) infiammazione cronica; (b) normale; (c) atrofia (11,12).
- 4) Istologia ovarica: (a) Follicoli in vari stadi di sviluppo maturativo; (b) Corpo luteo (struttura rotondeggiante, gialla, lobulata con centro cistico e cellule della granulosa e della teca luteinizzate; struttura fisiologica post-ovulatoria che si forma a seguito del rilascio dell'ovocita da parte del follicolo dominante); (c) Teratoma cistico maturo (anche chiamato cisti dermoide; il più comune tumore ovarico a cellule germinali); (d) Tumore di Brenner (tumore composto da epitelio transizionale/urothelial-like, tipicamente inserito nel contesto di stroma fibroso); (e) Cisti endometriosa (risultato di endometrio funzionale localizzato sulla superficie ovarica)(11,12)

## **Analisi statistica**

Tutti i dati continui sono stati espressi come media o mediana e deviazione standard della media, mentre i dati categorici sono stati espressi come frequenza e percentuale.

## **Risultati**

Nell'analisi sono stati inclusi i dati istologici ottenuti dall'analisi di 187 persone AFAB sottoposte a chirurgia di affermazione di genere e in particolare ad isterectomia totale ed annessiectomia bilaterale.

### **a. Caratteristiche demografiche e basali**

Le caratteristiche basali e demografiche sono riassunte nella Tabella 1. Al momento della chirurgia, l'età media complessiva era  $31,5 \pm 6,9$  anni. Il BMI era di  $24,9 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>. Nessun paziente era stato sottoposto ad ovariectomia, chemioterapia o radioterapia prima dell'intervento di affermazione di genere. Tutti i pazienti erano in trattamento con testosterone, con una durata di terapia mediana di 36 mesi (intervallo 12-168 mesi).

	<b>Media <math>\pm</math>DS (Range)</b>
<b>Età (anni)</b>	31.5 $\pm$ 6.9 (21-50)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.9 $\pm$ 4.2 (16,5-46,9)
<b>Parità</b>	<b>n. (%)</b>
-0	183 (97,9)
-1	2 (1,05)
-2	2 (1,05)
<b>Tipo di testosterone utilizzato</b>	<b>n (%)</b>
Testosterone im	141 (75,5)
Testosterone gel	37 (19,8)
Sconosciuto	9 (4,7)
	<b>Mediana (Range)</b>
<b>Durata della terapia con testosterone preoperatoria (mesi)</b>	36 (12-168)
Sconosciuta (n. %)	8 (4,3%)
<b>Fumatori</b>	<b>n. (%)</b>
- no	113 (60,4)
- $\leq$ 15 sig/die	57 (30,5)
- $>$ 15 sig/die	12 (6,4)
<b>Comorbidità</b>	<b>n. (%)</b>
Nessuna	155 (82,9)
Obesità (BMI $>$ 30)	21 (11,2)
Iperensione arteriosa	4 (2,2)
Diabete mellito tipo 2	0 (0)
Ipercolesterolemia	2 (1,1)
Steatosi epatica	2 (1,1)
Altre	32 (17,1)

**Tabella 1: caratteristiche demografiche e basali dei soggetti**

Dati espressi come media  $\pm$  SD o mediana; BMI: Indice di massa corporea

## **b. Istologia uterina**

Tabella 2 mostra i dati derivanti dall'analisi istologica dell'utero.

96/187 (51,4%) uteri si presentavano con un endometrio atrofico/ipoattivo, 76/187 (40,6%) con endometrio proliferativo, mentre 4/187 con endometrio secretivo. Iperplasia endometriale senza atipia è stata riscontrata in 1/187 (0,5%), endometrio polipoide in 8/187 casi (4,3%) e metaplasia tubarica in 2/187 (1,1%). Nessun caso di iperplasia endometriale con atipie o carcinoma endometriale è stato identificato. In 12/187 (6,4%) soggetti AFAB sono stati riscontrati polipi endometriali, in 9 soggetti (4,8%) adenomiosi all'analisi istologica e in 32 soggetti miomi uterini (17,1%).

<b>Riscontri istologici uterini</b>	<b>n (%)</b>
Endometrio atrofico/ipoattivo	96 (51,4)
Endometrio proliferativo	76 (40,6)
Endometrio secretivo	4 (2,2)
Endometrio polipoide	8 (4,3)
Metaplasia tubarica	2 (1,1)
Iperplasia senza atipia	1 (0,5)
Polipi	12 (6,4)
Adenomiosi	9 (4,8)
Miomi	32(17,1)

**Tabella 2: Istologia uterina**

Dati espressi come numero di soggetti (%)

## **c. Istologia cervicale**

Minime modificazioni dell'istologia cervicale sono state riscontrate e sono riassunte nella Tabella 3.

Il riscontro più frequente è stata la cervicite cronica (174/187, 93%) associata a differenti tipi di metaplasia (132/187, 76%). Solo rari casi di atrofia esocervicale (2/187, 1,1%), micropoliposi (5/187, 2,7%) e di cervice indenne (3/187, 1,6%) sono stati identificati. In 3/187 (1,6%) soggetti il riscontro istologico è stato quello di coilocitosi isolata o associata ad aree di L-SIL (low-grade squamous intraepithelial lesion).

<b>Riscontri istologici cervicali</b>	<b>n (%)</b>		<b>n (%)</b>
Cervicite cronica	174 (93)	<b>Con metaplasia</b>	132 (76)
		squamosa	84 (64)
		transizionale	35 (27)
		glandulo-cistica	11 (8)
		erosiva	2 (1)
Atrofia	2 (1,1)		
Indenne	3 (1,6)		
Micropoliposi	5 (2,7)		
Coilocitosi/Coilocitosi con aree di LSIL	3 (1,6)		

**Tabella 3: istologia cervicale**

Dati espressi come numero di soggetti (%). L-SIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

#### **d. Istologia tubarica**

I riscontri istologici relativi all'analisi delle salpingi sono riassunti nella Tabella 4. In 90/187 soggetti (48,1%) le salpingi sono risultate indenni, mentre in altri 91/187 soggetti (48,7%) c'è stato riscontro di infiammazione cronica. In 15 soggetti (8%) sono state evidenziate cisti sierose paratubariche. Più rari sono invece stati i casi di atrofia (2/187, 1,1%), foci di endometriosi (1/187, 0,5%) e foci di endosalpingite (3/187, 1,6%).

<b>Riscontri istologici tubarici</b>	<b>n (%)</b>
Indenni	90 (48,1)
Infiammazione cronica	91 (48,7)
Atrofia	2 (1,1)
Foci di endometriosi	1 (0,5)
Foci di endosalpingosi	3 (1,6)
Cisti sierosa paratubarica	15 (8)

**Tabella 4: istologia tubarica**

Dati espressi come numero di soggetti (%).

### e. Istologia ovarica

In Tabella 5 sono riassunti i riscontri istologici ovarici. La maggior parte dei tessuti ovarici analizzati evidenzia follicoli in vari stadi di sviluppo (117/187, 62,5%). In 27 analisi istologiche (14,4%) è stata identificata fibrosi della corticale ovarica, mentre in 20 soggetti (10,7%) è stato identificato il corpo luteo, talvolta emorragico. In minime percentuali di casi l'analisi istologica ha mostrato quadri di adenofibroma, cisti endometriosa, teratoma cistico maturo, tumore di Brenner, cistoadenoma o iperplasia delle cellule del Leydig.

Riscontri istologici ovarici	n. (%)
Follicoli in vari stadi di sviluppo	117 (62,5)
Fibrosi della corticale	27 (14,4)
Sclero-atrofico	6 (3,2)
Multicistico	4 (2,2)
Corpo luteo/ corpo luteo emorragico	20 (10,7)
Cisti sierosa	2 (1,1)
Cisti endometriosa	4 (2,2)
Adenofibroma	2 (1,1)
Teratoma cistico maturo	1 (0,5)
Tumore di Brenner	2 (1,1)
Cistoadenoma con papille endofitiche	1 (0,5)
Iperplasia cellule Leydig	1 (0,5)

### Tabella 5: istologia ovarica

Dati espressi come numero di soggetti (%).

### Discussione

In questo studio riportiamo i riscontri istologici degli organi rimossi in corso di chirurgia di affermazione di genere di 187 individui transgender AFAB. Nessuna patologia maligna è stata riscontrata in questa coorte di individui i quali assumevano T prima della chirurgia con tempi di assunzione fino a 168 mesi.

I transgender men e le persone gender non-conforming rappresentano un modello di studio interessante per la valutazione dell'effetto a lungo termine sul tratto genitale

della terapia con testosterone. Nonostante l'ampio e diffuso utilizzo del trattamento ormonale con testosterone nella popolazione transgender, i dati in merito alla sua sicurezza e ai suoi effetti sui differenti tessuti sono estremamente ridotti.

Inoltre, in Italia, in seguito alla sentenza della Corte Costituzionale del 2015, l'intervento chirurgico per la riassegnazione di genere non rappresenta più un passaggio obbligatorio o necessario per il cambio di nome e di genere anagrafico. Da qui l'aumento sempre più imponente di persone transgender che non si sottopongono a interventi di chirurgia genitale demolitiva (isterectomia e annessiectomia bilaterale) con la conseguente permanenza in sede di organi quali utero, salpingi e ovaia. Diventa quindi di fondamentale importanza lo studio degli effetti a lungo termine delle terapie ormonali androgeniche e in particolare del trattamento con testosterone su tali tessuti (9).

#### **a. Effetti del T sull'utero**

I dati disponibili in letteratura in merito agli effetti della terapia con T su utero ed endometrio non sono concordanti: alcuni dati riportano un predominante effetto atrofico dell'ormone sull'endometrio, mentre altri report supportano un effetto proliferativo del trattamento prolungato con T, dovuto probabilmente alla periferica aromatizzazione del T ad estradiolo, con conseguente potenziale aumento del rischio di iperplasia o carcinoma endometriale (7,8,13–15). Tuttavia ad oggi sono riportati in letteratura solo 6 casi di carcinoma endometriale in transgender men (7,16–20).

Nella nostra analisi retrospettiva, non è stato riscontrato nessun caso di patologia maligna endometriale o di iperplasia endometriale con atipie, mentre è stato evidenziato un solo caso di iperplasia endometriale senza atipie (0,5%). Nel 51,6% dei campioni è stato evidenziato un endometrio atrofico/ipoattivo, mentre nel 40,6% dei soggetti il riscontro istologico è di endometrio proliferativo e nel 2,2% di endometrio secretivo, suggerendo e confermando la possibilità di cicli ovulatori in corso di terapia con testosterone, come riportato in studi precedenti e nella review pubblicata dal nostro gruppo del 2021 (21–23).

Nel campione analizzato il 4,8% dei soggetti ha evidenziato un quadro di adenomiosi all'analisi istologica, prevalenza simile a quella della popolazione generale cisgender (9-62%)(24). Una stima della reale prevalenza di adenomiosi rimane comunque una sfida in campo scientifico e medico, dal momento che la maggior parte dei dati

disponibili in letteratura si basa sulla valutazione di dati istologici in donne sottoposte ad isterectomia e quindi già di per sé con problematiche o sintomi uterini. Molto più complesso rimane valutare la prevalenza di adenomiosi mediante dati strumentali, in particolare ecografici, in assenza di analisi istologica: studi recenti condotti su donne afferenti in ambulatorio ginecologico per counseling contraccettivo o per altre indicazioni, hanno stimato una percentuale di adenomiosi mediante ecografia transvaginale del 20,9-34,5% (25).

### **b. Effetti del T sulla cervice uterina e ruolo dello screening cervicale**

In questa analisi condotta su 187 transgender men in terapia con T, non sono stati riportati casi né di lesioni premaligne ad alto grado né di lesioni maligne, ma al contrario sono state evidenziate elevate percentuali di cervicite cronica (93%) associata o meno a metaplasia. In letteratura sono stati descritti solo due casi di lesioni maligne cervicali: un caso di carcinoma squamoso in situ (26) e un caso di adenocarcinoma cervicale (20). Resta comunque importante ipotizzare e considerare una possibile sottostima della patologia ginecologica maligna in questa popolazione. Questo è dovuto a multipli fattori: bassa aderenza ai protocolli di screening, ridotto accesso alle cure mediche, mancanza di protocolli dedicati agli specifici bisogni di questa popolazione.

I soggetti transgender rappresentano infatti una popolazione potenzialmente vulnerabile all'infezione da HPV e di conseguenza alla patologia cervicale ad essa connessa. Si tratta di una popolazione complessa in termini di gestione dei protocolli di screening, trattandosi spesso di soggetti con identità legale e anagrafica maschile ma con anatomia genitale femminile intatta. Inoltre si tratta di una popolazione che può presentare difficoltà all'accesso alle cure e che presenta spesso riluttanza alla valutazione e alle procedure ginecologiche, essendo queste causa di distress.

I dati suggeriscono che i transgender men intraprendono relazioni con partner di tutto lo spettro di genere, spesso presentano partner multipli e conducono rapporti sessuali con penetrazione vaginale o anale senza metodi barriera quali il condom, con conseguente maggiore frequenza di malattie sessualmente trasmesse (MST), sebbene la percentuale di individui che si sottoponga allo screening cervicale sia molto bassa

(27). Da qui la necessità di creare procedure di screening fruibili e accettate da tale popolazione.

Le linee guida americane per gli individui transgender raccomandano l'inizio dello screening cervicale mediante paptest a partire dall'età di 21 anni indipendentemente dall'età di inizio dell'attività sessuale e del percorso di transizione (28). Tuttavia, secondo i dati provenienti dalla National Transgender Survey, solo il 27% delle persone transgender con cervice intatta si sottopone a paptest (29). In considerazione dell'elevato grado di incongruenza generato dalla differenza tra l'identità di genere percepita e l'anatomia genitale, è stato proposto l'utilizzo di tamponi vaginali HPV self-collected, con lo scopo di minimizzare il discomfort e il distress percepiti (28).

Anche la versione 8 dei SOC raccomanda ai professionisti sanitari di proporre lo screening cervicale ai soggetti transgender con anatomia genitale femminile, seguendo le linee guida locali per le donne cisgender. Questo include la vaccinazione contro l'HPV e l'HPV DNA test associato o meno a paptest (6).

Considerando tuttavia le difficoltà che le procedure di screening della cervice uterina riscontrano nella popolazione transgender, maggiormente utile potrebbe essere valutare la reale prevalenza di anomalie cervicali in questa popolazione.

### **c. Effetti del T sull'attività ovarica**

Nessun caso di patologia maligna ovarica è stato riscontrato nella nostra analisi.

Casi di patologia maligna ovarica nella popolazione transgender in terapia con T sono riportati in letteratura (30,31). Non ci sono ad oggi evidenze che dimostrino un aumento del rischio di tumori ovarici associato alla terapia con T, sebbene studi prospettici a lungo termine non siano ad oggi disponibili (32). Alla luce delle limitate evidenze disponibili in letteratura in merito al rischio oncologico del tratto genitale femminile dopo prolungata esposizione a testosterone, i SOC 8 raccomandano di evitare interventi di ovariectomia associata o meno a isterectomia con il solo scopo di prevenire la patologia maligna ovarica o uterina in soggetti transgender men o genere diverso che presentino per caratteristiche anamnestiche un rischio di base di tumore sovrapponibile a quello della popolazione generale cisgender (6).

La gonadectomia rappresenta una procedura chirurgica irreversibile che conduce alla perdita definitiva della fertilità oltre che della produzione endogena di steroidi sessuali, utili per il mantenimento della salute ossea e cardiovascolare. I nuovi SOC del 2022

raccomandano di discutere tutte le differenti opzioni per la conservazione della fertilità prima di una eventuale gonadectomia negli individui transgender o genere diversi (6). Diventa quindi di cruciale importanza discutere del rischio di infertilità e delle opzioni per la preservazione della fertilità (FP) con la popolazione transgender men prima di trattamenti definitivi (5). Se un soggetto desidera sottoporsi ad isterectomia, deve comunque essere offerta la possibilità di preservazione delle ovaie e quindi di possibile procreazione futura con ovociti omologhi. In alternativa, qualora venga deciso di procedere ad ovariectomia contestuale o meno all'isterectomia, prima della chirurgia dovrebbe essere proposta la crioconservazione degli ovociti e/o la crioconservazione di tessuto ovarico che potrà essere fatta contestualmente all'intervento di gonadectomia (6).

L'analisi istologica ovarica condotta in questo studio, ha evidenziato nella quasi totalità dei soggetti arruolati la presenza di follicoli ovarici nonostante la prolungata esposizione androgenica e in numerosi casi (62,5%), sono stati evidenziati follicoli in vari stadi di sviluppo maturativo, indicatori di riserva ovarica residua. Sebbene il ruolo degli steroidi sessuali sullo sviluppo dei follicoli preantrali rimanga poco chiaro, studi recenti evidenziano un effetto degli androgeni sulla crescita follicolare precoce: De Roo et al nel 2017 hanno analizzato le ovaie di 40 AFAB al momento della chirurgia di affermazione di genere (isterectomia e annessiectomia bilaterale) dopo almeno 1 anno di terapia con T, mostrando che la maggior parte dei follicoli evidenziati erano primordiali (circa 70%) e solo in percentuali molto più basse di trattava di follicoli primari o secondari (33). Questo dato conferma l'arresto della maturazione follicolare nel transmen in terapia con T.

Altri dati recenti supportano una mancanza di riduzione dei livelli di AMH (anti-mullerian hormone) in transmen in trattamento con T per 12 settimane, supportando ulteriormente l'assenza di effetti della terapia ormonale sulla riserva ovarica (21).

Il T rappresenta il trattamento principale nei transgender men per ottenere una virilizzazione dei caratteri sessuali secondari attraverso l'aumento dei livelli sierici di T. Questo aumento induce un feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG), con conseguente riduzione dei livelli di ormone follicolo stimolante (FSH) e luteinizzante (LH) (34) ma senza una completa soppressione a livelli prepuberali (35). Questa potrebbe essere la causa di ovulazioni inattese e del riscontro istologico ovarico di follicoli in vari stadi di sviluppo (33,36). I livelli sierici di estradiolo non

completamente soppressi in corso di terapia con T, potrebbero suggerire una residua attività ovarica che si affianca all'aromatizzazione periferica (15,37).

Nella maggior parte dei pazienti, il T esogeno porta alla cessazione del ciclo mestruale a distanza di 1-12 mesi dalla prima somministrazione, mediante una duplice azione sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e sull'endometrio stesso (5). In ogni caso amenorrea non significa anovulazione, pertanto la terapia con T non può e non deve essere considerata un metodo contraccettivo (38). Sebbene l'eccesso di androgeni derivante dal trattamento ormonale influenzi l'ovulazione, l'intercorrere di cicli ovulatori è comunque possibile (21,39).

Nel 2020, Taub et al hanno riportato un singolo caso di ovulazione in un soggetto AFAB a distanza di due settimane dall'inizio della terapia con T e sette casi di aumento dei livelli urinari di pregnanediolo-3-glucuronide (usato come marker di ovulazione) seguiti da episodi di sanguinamento genitale. Questo dato è suggestivo per cicli ovulatori disfunzionali. Inoltre lo stesso gruppo ha osservato che una minore durata della terapia con T si associava a maggiori possibilità di ovulazione (21). La presenza di elevati livelli di androgeni endogeni determina anch'essa alterazione del processo ovulatorio e della fertilità, come per esempio nelle PCOS o nelle iperplasie surrenaliche congenite, tuttavia casi di gravidanze spontanee sono riportati anche in queste popolazioni (40,41).

Nell'analisi retrospettiva condotta, la presenza di cicli ovulatori in soggetti transgender in terapia androgenica è confermata anche dal riscontro istologico di corpi lutei (10,7%).

Di conseguenza, i soggetti transgender men sessualmente attivi e con anatomia pelvica e genitale intatta, necessitano di un counseling adeguato in merito al rischio di gravidanza e al potenziale effetto teratogeno sul feto della terapia con T (42).

Mancano purtroppo ad oggi linee guida che permettano ai patologi un'oggettiva valutazione della densità follicolare ovarica relata all'età o, come in questo caso, alla precedente esposizione ad androgeni esogeni.

## **Conclusioni**

I dati in merito agli effetti istologici a lungo termine della terapia con testosterone sul tratto genitale femminile della popolazione AFAB rimangono ad oggi estremamente

deficitari, a fronte di una sempre più frequente conservazione degli organi genitali interni femminili. Questi elementi, accanto al ridotto accesso ai protocolli di screening anche quando presenti, rendono necessaria una più accurata ed approfondita ricerca in questo campo, con il fine di gestire nel modo più opportuno il counseling e il successivo management di questi soggetti.

Questa analisi dei dati ribadisce l'importanza di un'adeguata informazione in merito al rischio di ovulazione e di gravidanza, seppur con i limiti legati al disegno retrospettivo dello studio.

Emerge inoltre, la sempre più concreta necessità dell'elaborazione di refertazioni anatomopatologiche standardizzate e specifiche per la popolazione transgender, che garantiscano la possibilità di confronto tra i diversi dati disponibili in letteratura.

## **Bibliografia**

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. ICD-11 - ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cited 2021 Aug 16]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
3. T'Sjoen G, Arcelus J, De Vries ALC, Fisher AD, Nieder TO, Özer M, et al. 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*. 2020 Apr;17(4):570–84.
4. Chen S, Loshak H. Primary Care Initiated Gender-Affirming Therapy for Gender Dysphoria: A Review of Evidence Based Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [cited 2023 Oct 9]. (CADTH Rapid Response Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563451/>
5. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017 Nov 1;102(11):3869–903.
6. 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 Transgend Health*. 23(Suppl 1):S1–259.
7. Grynberg M, Fanchin R, Dubost G, Colau JC, Brémont-Weil C, Frydman R, et al. Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online*. 2010 Apr;20(4):553–8.
8. Khalifa MA, Toyama A, Klein ME, Santiago V. Histologic Features of Hysterectomy Specimens From Female-Male Transgender Individuals. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Nov;38(6):520–7.
9. Fisher AD, Senofonte G, Cocchetti C, Guercio G, Lingiardi V, Meriggiola MC, et al. SIGIS–SIAMS–SIE position statement of gender affirming hormonal treatment in transgender and non-binary people. *J Endocrinol Invest*. 2022 Mar 1;45(3):657–73.
10. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *International Journal of Transgenderism*. 2012 Aug

1;13(4):165–232.

11. Robert J. Kurman. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 3rd ed. Springer, New York, NY: Springer-Verlag; 1987.

12. Mills SE. *Histology for Pathologists*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 4309 p.

13. Grimstad FW, Fowler KG, New EP, Ferrando CA, Pollard RR, Chapman G, et al. Uterine pathology in transmasculine persons on testosterone: a retrospective multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Mar;220(3):257.e1-257.e7.

14. Loverro G, Resta L, Dellino M, Edoardo DN, Cascarano MA, Loverro M, et al. Uterine and ovarian changes during testosterone administration in young female-to-male transsexuals. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;55(5):686–91.

15. Perrone AM, Cerpolini S, Maria Salfi NC, Ceccarelli C, De Giorgi LB, Formelli G, et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals. *J Sex Med*. 2009 Nov;6(11):3193–200.

16. Yoshida H, Uno M, Ogimoto K, Kobayashi-Kato M, Tanase Y, Ishikawa M, et al. Endometrioid Endometrial Carcinoma With NKX3.1 Expression in a Transgender Man: A Case Report. *International Journal of Gynecological Pathology* [Internet]. 2023;42(3). Available from: [https://journals.lww.com/intjgynpathology/Fulltext/2023/05000/Endometrioid\\_Endometrial\\_Carcinoma\\_With\\_NKX3\\_1.12.aspx](https://journals.lww.com/intjgynpathology/Fulltext/2023/05000/Endometrioid_Endometrial_Carcinoma_With_NKX3_1.12.aspx)

17. Jeevananthan A, Iyengar RM. Case Report: Invasive Endometrial Cancer in a Trans Man and Risk of Testosterone Therapy. *Journal of the Endocrine Society*. 2021 May 1;5(Supplement\_1):A789–A789.

18. Bobola A, Gorzelak-Magiera A, Steinhof-Radwańska K, Lorek A, Kliber M, Gisterek I. Genetically burdened transgender man during gender reassignment process with two primary neoplasms: a case report. *Oncology in Clinical Practice*. 2021;17(4):183–6.

19. Seay K, Shih K, Kredentser A, Wu D, Schmidt E. Endometrial cancer in a transgender male: A rare case and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep*. 2023 Jun;47:101199.

20. Urban RR, Teng NNH, Kapp DS. Gynecologic malignancies in female-to-male transgender patients: the need of original gender surveillance. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 May;204(5):e9–12.

21. Taub RL, Ellis SA, Neal-Perry G, Magaret AS, Prager SW, Micks EA. The

effect of testosterone on ovulatory function in transmasculine individuals. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):229.e1-229.e8.

22. Light AD, Obedin-Maliver J, Sevelius JM, Kerns JL. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. *Obstet Gynecol.* 2014 Dec;124(6):1120–7.

23. Mancini I, Alvisi S, Gava G, Seracchioli R, Meriggiola MC. Contraception across transgender. *Int J Impot Res.* 2021 Feb 8;

24. Upson K, Missmer SA. Epidemiology of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* 2020 May;38(2–03):89–107.

25. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Jul;60(1):118–31.

26. Driák D, Samudovský M. Could a man be affected with carcinoma of cervix?--The first case of cervical carcinoma in trans-sexual person (FtM)--case report. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2005;48(1):53–5.

27. Reisner SL, Deutsch MB, Peitzmeier SM, White Hughto JM, Cavanaugh T, Pardee DJ, et al. Comparing self- and provider-collected swabbing for HPV DNA testing in female-to-male transgender adult patients: a mixed-methods biobehavioral study protocol. *BMC Infect Dis.* 2017 Jun 23;17(1):444.

28. McDowell M, Pardee DJ, Peitzmeier S, Reisner SL, Agénor M, Alizaga N, et al. Cervical Cancer Screening Preferences Among Trans-Masculine Individuals: Patient-Collected Human Papillomavirus Vaginal Swabs Versus Provider-Administered Pap Tests. *LGBT Health.* 2017 Aug;4(4):252–9.

29. Patel JM, Dolitsky S, Bachman GA, Buckley de Meritens A. Gynecologic cancer screening in the transgender male population and its current challenges. *Maturitas.* 2019 Nov;129:40–4.

30. Dizon DS, Tejada-Berges T, Koelliker S, Steinhoff M, Granai CO. Ovarian cancer associated with testosterone supplementation in a female-to-male transsexual patient. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(4):226–8.

31. Hage JJ, Dekker JJ, Karim RB, Verheijen RH, Bloemena E. Ovarian cancer in female-to-male transsexuals: report of two cases. *Gynecol Oncol.* 2000 Mar;76(3):413–5.

32. Joint R, Chen ZE, Cameron S. Breast and reproductive cancers in the

- transgender population: a systematic review. *BJOG*. 2018 Nov;125(12):1505–12.
33. De Roo C, Lierman S, Tilleman K, Peynshaert K, Braeckmans K, Caanen M, et al. Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017 Jun 1;34(6):557–66.
  34. Irwig MS. Testosterone therapy for transgender men. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 Apr 1;5(4):301–11.
  35. SPINDER T, SPIJKSTRA JJ, VAN DEN TWEEL JG, BURGER CW, VAN KESSEL H, HOMPES PGA, et al. The Effects of Long Term Testosterone Administration on Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion and on Ovarian Histology in Eugonadal Female to Male Transsexual Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989 Jul 1;69(1):151–7.
  36. Krempasky C, Harris M, Abern L, Grimstad F. Contraception across the transmasculine spectrum. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Feb;222(2):134–43.
  37. Berra M, Armillotta F, D’Emidio L, Costantino A, Martorana G, Pelusi G, et al. Testosterone decreases adiponectin levels in female to male transsexuals. *Asian J Androl*. 2006 Nov;8(6):725–9.
  38. T’Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):97–117.
  39. Light AD, Obedin-Maliver J, Sevelius JM, Kerns JL. Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. *Obstet Gynecol*. 2014 Dec;124(6):1120–7.
  40. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jun;70(6):833–7.
  41. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME--PART 1. *Endocr Pract*. 2015 Nov;21(11):1291–300.
  42. Light AD, Zimbrunes SE, Gomez-Lobo V. Reproductive and Obstetrical Care for Transgender Patients. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017 Jun;6(2):149–55.