

Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon päriliku vähiriskiga naistel: tõenduspõhised soovitused ja kliinilised kaalutlused

Anastassia Butorina¹, Laura Roht^{2, 3}, Aleksandra Šavrova⁴

Eesti Arst 2026;
105(3):136–142

Saabunud toimetusse:
31.08.2025
Avaldamiseks vastu võetud:
07.10.2025
Avaldatud internetis:
23.03.2025

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik,
³ Põhja-Eesti Regionaalhaigla hematoloogia-onkoloogia kliinik,
⁴ Põhja-Eesti Regionaalhaigla kirurgiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Anastassia Butorina
butorinaanastassia@gmail.com

Võtmesõnad:
kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon, pärilik kasvajasündroom, rinnavähk, munasarjavähk

Kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon (KHK) on laialdaselt kasutusel soovimatu raseduse ennetamiseks. Samas kasutatakse seda kliinilises praktikas ka mitmete haiguste ja seisundite raviks, mille puhul on vajalik ovulatsiooni pärssimine, näiteks endometrioos, polümenorröa, premenstruaalne sündroom. Üldpopulatsioonis on palju uuritud ka KHK võimalikku mõju teatud paikmete vähiriskile. On leitud, et KHK kasutamine vähendab munasarja-, endomeetriumi- ja kolorektaalvähi riski. Rinnavähi riski ja KHK seos on jäänud ebaselgeks, sest uuringute tulemused on vastuolulised, näidates nii seose puudumist kui ka riski vähest suurenemist. Oluliselt keerulisemaks muutub KHK rakendamise riskihinnang ja soovituste andmine naistele, kellel on pärilik eelsoodumus teatud pahaloormuliste kasvaja tekkeks. Päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomiga seostub kõrgem risk rinna- ja munasarjavähi tekkeks, Lynchi sündroomi puhul näiteks endomeetriumi-, munasarja- ja kolorektaalvähi arenguks ning Li-Fraumeni sündroomi korral esineb muu hulgas kõrgem risk haigestuda rinnavähki. Kuna need sündroomid soodustavad vähi arengut, tekib küsimus, kuidas võiks KHK kasutamine mõjutada nende naiste vähiriski. Samas võib KHK kasutamine olla neile naistele ka potentsiaalselt kasulik kasvaja tekke riski vähendamise kaudu.

Artikli eesmärk on anda ülevaade olemasolevatest teadusandmetest ja rahvusvahelistest soovitustest KHK kasutamise kohta naistel, kellel on pärilik eelsoodumus rinna-, munasarja-, endomeetriumi- ja/või kolorektaalvähi tekkeks. Fookuses on pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom, Lynchi sündroom ja Li-Fraumeni sündroom. Artiklis on käsitletud vaid KHKd, seega jäid fookusest välja ainult progestageeni kasutamisel põhinevad meetodid, näiteks implantaat, depoosüst, emakasisene hormonaalne süsteem ja minipillid.

PÄRILIK RINNA- JA MUNASARJAVÄHI SÜNDROOM

Pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom on geneetiline seisund, mida iseloomustab üldpopulatsiooniga võrreldes märgatavalt suurem risk haigestuda elu jooksul eelkõige rinna- ja munasarjavähki. Geenid *BRCA1* ja *BRCA2* osalevad DNA vigade parandamises ning on seega olulised genoomi stabiilsuse säilitamises. Haigusseoselised muutused nendes geenides põhjustavad pärilikku rinna- ja munasarjavähi sündroomi.

Üldpopulatsioonis on munasarjavähi risk 1,4%, kuid *BRCA1* haigusseoseliste muutuste kandjatel on risk haigestuda 70. eluaastaks hinnanguliselt 48% ja *BRCA2* kandjatel kuni 20%. Rinnavähi puhul on risk haigestuda elu jooksul *BRCA1* haigusseoselise muutuse

esinemise korral kuni 72% ning *BRCA2* puhul kuni 69%. Võrdluseks, üldpopulatsioonis on naise keskmine risk haigestuda elu jooksul rinnavähki 13% (1–3).

Sündroomi sagedus üldpopulatsioonis (mehed ja naised) on umbes 0,2–0,3% ehk 1/400 (4). Eestis on *BRCA1* ja *BRCA2* geenide haigusseoseliste geenivariantide sagedust hinnatud Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu kohordis ligi 4800 isikuga valimil, kus neid mutatsioone tuvastati ligikaudu 0,6%-l uuritud geenidonoritest ehk sagedusega 1 juhtum 160 isiku kohta (5).

Kõrge riskiga naistele on näidustatud esmase ennetuse meetmena riski vähendav kahepoolne salpingo-ooforektoomia, mis võib vähendada munasarjavähi riski kuni 80% ja rinnavähi riski kuni 50% (6), ning

riski vähendav mastektomia, mis vähendab rinnavähi riski vähemalt 90% võrra (7). Noore naise jaoks, kes on hiljuti teada saanud, et ta on *BRCA1* või *BRCA2* haigusseoselise geeni variandi kandja, ei pruugi see lahendus olla sobiv, kuna kahepoolne salpingo-ooforektoomia põhjustab enneaegse menopausi. Lisaks sellele, et operatsioon mõjutab naise fertiilsust, on enneaegne menopaus seotud kardiovaskulaarhaiguste ja suremuse suurenenud riskiga ning sageli ka vasomotoorsete, une- ja meeleoluhäirete ning seksuaalfunktsiooni muutustega, mis võivad mõjutada elukvaliteeti. Üheks võimalikuks alternatiiviks on kemopreventsioon KHKga.

KHK kasutamine vähendab munasarjavähi riski üldpopulatsioonis kuni 50%. On leitud, et see kaitse suureneb KHK kasutamise ajaga ja kestab kuni 30 aastat pärast seda, kui naine on KHK lõpetanud (1, 8).

Uuringud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite ja rinnavähi riski seose kohta on vastuolulised, ulatudes riski puudumisest kuni 20–30% suurenemiseni. Metaanalüüsis, mis hõlmas 54 uuringut, leiti 7% suurem risk kunagiste ja 24% suurem risk praeguste kasutajate seas, kuid risk kadus 10 aasta jooksul pärast kasutamise lõpetamist (9). Oxfordi FPA (Family Planning Association) uuring ei leidnud seost KHK kasutamise ja rinnavähi riski vahel (10). Eelnevate uuringute algandmed pärinevad 1970.–80. aastatest, kui uuriti peamiselt varajasi, kõrgema östrogeenisaldusega preparaate, mistõttu tulemusi ei saa täielikult üldistada tänapäevastele väikse doosiga vahenditele. Kaasaegsem Taani prospektiivne uuring leidis praegustel või hiljutistel kasutajatel umbes 20% kõrgema suhtelise rinnavähi riski, võrreldes mittekasutajatega, kuid autorid rõhutasid, et absoluutne lisarisk oli väga väike, 0,1% kümne aasta jooksul. Oluliseks piiranguks jäi andmebaasipõhisus – puudusid andmed oluliste elustiilitegurite (kehamassiindeks, alkohol, suitsetamine) kohta, mis võib mõjutada tulemusi (11). Seega ei saa olemasolevate andmete põhjal praegu täpselt rinnavähi ja KHK seost defineerida.

Päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomiga naiste puhul on raske hinnata KHK mõju vähiriskile, kuna usaldusväärsete uuringute teostamist piiravad väikesed kohordid. Samuti satuvad naised sageli meditsiini vaatevälja alles pärast kasvaja

teket ehk keeruline on hinnata KHK mõju enne vähki haigestumist. Mõningaid uurin-
guid teaduskirjanduses siiski leidub.

Uuringud on näidanud, et KHK kasutamine vähendab märkimisväärselt munasarjavähi riski – kuni 50% võrra –, kusjuures kaitsev toime suurenes kasutuse kestusega ning see mõju võib püsida ka üle kümne aasta pärast kasutamise lõpetamist. Tulemused olid sarnased nii *BRCA1* kui ka *BRCA2* geeni haigusseoseliste variantide kandjatel (12, 13).

Uuringud KHK kasutamise ja rinnavähi riski seose kohta geenide *BRCA1* ja *BRCA2* haigusseoseliste variantide kandjatel on andnud vastuolulisi tulemusi. Mõned uuringud viitavad suurenenud rinnavähi riskile, eriti pikaajalise (> 5 aastat) kasutamise või varase kasutusea (< 20 eluaasta) korral. Retrospektiivsed uuringud on näidanud, et KHK kasutamine võib *BRCA1* geeni kandjatel suurendada rinnavähi riski kuni 39% (14, 15), samas kui teised on leidnud riski vähenemist (16) või seose puudumist (17). Värskeimas, 2025. aasta uuringus leiti, et *BRCA1* geeni haigusseoselise variandi kandjatel oli KHK kasutus seotud riski suurenemisega ja risk kasvas kasutusaja pikenedes. *BRCA2* geeni puhul selget seost ei leitud (18).

Metaanalüüsid on samuti andnud erinevaid tulemusi: mitmed on näidanud, et KHK kasutamine ei ole statistiliselt oluliselt seotud rinnavähi riskiga geenide *BRCA1* ja *BRCA2* haigusseoseliste variantide kandjatel (1, 19), samas kui teised uuringud on andnud segaseid tulemusi, sõltuvalt alarühmadest, uuringu tüübist ja uuritavast populatsioonist (12, 15, 20). 2022. aasta metaanalüüs, mis hõlmas 12 uuringut, näitas, et KHK kasutamine oli seotud rinnavähi suurenenud riskiga nii *BRCA1* kui ka *BRCA2* geeni haigusseoseliste variantide kandjatel, eriti neil, kes kasutasid neid ≥ 5 aastat (21). Uuringute ülesehituse erinevused – näiteks kontrollrühma määratlemine, perekondlik vähi esinemine, rahvastiku demograafilised eripärad, vanus diagnoosimisel, kasutatud ravimite koostis ja kasutusaeg – võivad selgitada tulemuste vastuolulisust.

Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) ja USA rasestumisvastaste meetodite kõlblikkuse kriteeriumid (MEC; *Medical Eligibility Criteria*) ei käsitle *BRCA* geenide haigusseoseliste variantide esinemist KHK kasutamise

vastunäidustusena, kui puudub isiklik rinnavähi anamnees (22, 23). Samas on Ühendkuningriigi kontratseptsiooni kriteeriumide alusel (*United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, UKMEC) soovitud ettevaatlikumad – UKMEC paigutab KHK kasutamise 3. kategooriasse, viidates teoreetilistele riskidele, mis võivad üles kaaluda kasu (24). Aga riikliku tervise ja tervishoiu kvaliteedi instituudi (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) juhised, tuginedes teadmisele, et KHK võib suurendada rinnavähi riski ja samas vähendada munasarjavähi riski, soovitavad arutada naisega kõiki riske ja kasusid ning läheneda KHK kasutamisele patsiendipõhiselt. Munasarjavähi ennetuseks soovitatakse KHKd kasutada ainult juhul, kui munasarjavähi riski langus kaalub üles rinnavähi riski suurenemise või riski vähendava operatsiooni ajastus ei ole sobilik (vanus, pereplaneerimine) (25). Euroopa meditsiinilise onkoloogia ühing (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) soovitab, et hormonaalsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise otsused geenide *BRCA1* ja *BRCA2* haigusseoseliste variantide kandjatel peaksid arvestama rinnavähi riski võimalikku suurenemist, rasestumisvastaste vahendite tõhusust ja mugavust ning nende kaitsvat mõju munasarjavähi suhtes. Kuigi hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei ole tervetel kandjatel täielikult vastunäidustatud, tuleks võimaluse korral eelistada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid ning vältida pikaajalist kokkupuudet väliste hormoonidega (26). USA riikliku vähivõrgustiku (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ravijuhend lubab kaaluda KHK kasutamist ovulatsiooni pärssimiseks ja/või rasestumisvastaseks meetodiks (2).

Kokkuvõttes, KHK ei ole vastunäidustatud päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomiga naistel, kui on vajadus rasestumisvastaseks kaitseks, kuid KHKd ei soovitata kasutada ainult munasarjavähi ennetamiseks juhul, kui rasestumisvastane kaitse ei ole vajalik. Sündroomi kandjaid tuleb teavitada kõikidest võimalikest riskidest ja kasudest ning kaasata nad otsustusprotsessi.

LYNCHI SÜNDROOM

Lynchi sündroom on autosoom-dominantselt päranduv kasvajasündroom, mille põhjuseks

on haigusseoselised geenivariandid DNA vigade parandusmehhanismis osalevates geenides: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ja *EPCAM*. Need geenid parandavad replikatsiooni ajal tekkinud vigu DNAs ja nende kahjustuse korral tekib mikrosatelliitide ebastabiilsus. Haigusseoseliste variantide olemasolu korral nimetatud geenides suureneb risk mitmete pahaloomuliste kasvaja tekkeks.

Üldpopulatsioonis (mehed ja naised) hinnatakse sündroomi sageduseks 0,3–0,4% ehk 1/279 (27). Eestis on hinnatud Lynchi sündroomi sageduseks 1/770 (5). Lynchi sündroomi sünnilevimus oli Eestis aastatel 1930–2003 hinnanguliselt 1/8638 (28).

Kõige sagedasem Lynchi sündroomiga seotud vähk on kolorektaalvähk, mille eluaegne haigestumiskulu on kuni 61% (29). Sooleväliste kasvaja hulgas on endomeetriumi vähk kõige sagedasem – eluaegne risk ulatub sõltuvalt konkreetsest geenist kuni 57%-ni. Samuti on suurenenud risk munasarjavähi tekkeks – hinnanguline eluaegne risk sõltuvalt konkreetsest geenist on kuni 38% (30).

Uuringud näitavad, et KHK kasutamine üldpopulatsioonis võib vähendada kolorektaalvähki riski. 2022. aasta metaanalüüs näitas, et KHK kasutajatel vähenes jämesoolevähi risk 21% (31). Kaitsvat toimet on täheldatud ka endomeetriumi vähki puhul: täheldati riski vähenemist kuni 50%, kusjuures mida pikem oli kasutusaeg, seda suurem oli langus (iga 5 aasta pikkune kasutus vähendas riski keskmiselt 24% võrra ning 10–15aastase kasutamise korral oli risk juba ligi 50% väiksem võrreldes mittekasutajatega). Kaitsev toime oli püsiv ja pikaajaline, kestes vähemalt 30 aastat pärast KHK kasutamise lõpetamist (32, 33).

Andmed endomeetriumi vähki ennetamise kohta hormoonravi abil Lynchi sündroomi populatsioonis on piiratud. 2015. aastal avaldatud uuringus ilmnes, et Lynchi sündroomiga naistel, kes kasutasid KHKd vähemalt 1 aasta, oli statistiliselt oluline vähiriski vähenemine võrreldes nendega, kes ei kasutanud seda üldse. Tugevaim kaitsev toime ilmnes pikaajalise (> 5 aasta) kasutamise korral – risk vähenes kuni 60% (34).

Kuigi andmed on piiratud, võib KHK pakkuda kaitset ka Lynchi sündroomiga seotud munasarjavähi vastu. Selline kaitsev toime on selgelt tõendatud üldpopulatsioonis ning geenide *BRCA1* ja *BRCA2* haigus-

seoseliste variantide kandjate seas. Lynchi sündroomiga seotud munasarjavähk erineb siiski bioloogiliselt geenidega *BRCA1* ja *BRCA2* seotud vähist, mistõttu ei ole selge, kas KHK-l on samasugune kaitsev mõju ka Lynchi sündroomi kandjatel. Nimelt on nendel kahel sündroomil erinev geneetiline profiil, mistõttu erineb ka histoloogia: Lynchi sündroomiga seotud munasarjavähid on sagedamini endometrioidsed, mis on vähem agressiivsed ning mida avastatakse varasemas staadiumis, *BRCA* geenidega seotud munasarjavähid on peaaegu alati *high-grade*'i seroossed kartsinoomid, mis on agressiivsed ja avastatakse sageli hilisstaadiumis (35). Sõltuvalt histoloogiast võib ka KHK kaitsev toime erineda: kuna KHK kaitsev mehhanism põhineb ovulatsiooni pärssimisel ja hormoonide reguleerimisel, võib KHK toime olla efektiivne just geenide *BRCA1* ja *BRCA2* haigusseoseliste variantidega seotud seroosete kasvaja puhul, mis on ovulatsiooniga rohkem seotud. Lynchi sündroomiga seotud kasvajatel võib patogeenes olla vähem hormonaalselt sõltuv, mistõttu pole kindel, kas KHK-l on sama tugev kaitsev mõju (36).

Sellel põhjal võib KHK kasutamine olla mõistlik kaalutlus premenopausis Lynchi sündroomiga naistele, kes ei ole läbinud riski langetavat hüsterektoomiat ja salpingo-ooforektoomiat ning soovivad kunagi tulevikus rasestuda. Otsus tuleks teha individuaalselt, arvestades naise vanust, pereplaneerimise soovi ja võimalikku vähiriski. KHK võimalikku mõju kolorektaalvähi riskile Lynchi sündroomiga naistel ei ole sihipäraselt uuritud.

NCCN juhised ei soovita Lynchi sündroomi puhul KHKd kasutada rutiinseks vähiennetuseks, kuid lubavad kaaluda seda pärast Lynchi sündroomi kandjaga arutamist juhul, kui lisaks rasestumisvastase meetodi rakendamisele on eesmärk vähendada endomeetriumi- või munasarjavähi riski (29). NICE ravijuhised ei anna konkreetset soovitusi KHK kasutamise kohta vähi preventsooniks, kuid samas ei keela KHKd kasutada rasestumisvastase meetodina pärast kõigi riskide ja kasude kaalumist (25). WHO ja *Centers for Disease Control and Prevention Medical Eligibility Criteria* (CDC MEC) ei määra KHK kasutamisele piiranguid naistel, kellel puudub isiklik vähianamnees, ka geneetilise eelsoodumuse korral (22, 23).

Kokkuvõttes, KHK võib pakkuda mõõdukat kaitset endomeetriumi- ja potentsiaalselt ka munasarjavähi vastu Lynchi sündroomiga naistel. Rutiinseks vähiennetuseks ei ole KHK siiski esmavaliku meetod, eriti kui rasestumisvastane kaitse pole vajalik. Otsustamine peaks põhinema individuaalsel riskihinnangul, sündroomi kandja soovidel ja arsti-patsiendi ühisel otsusel, kus arvesse võetakse kõiki potentsiaalseid kasusid ja riske.

LI-FRAUMENI SÜNDROOM

Li-Fraumeni sündroom (LFS) on pärilik kasvajasündroom, mis on seotud laia vähispektriga, sealhulgas varajase algusega vähivormide tekkega. Li-Fraumeni sündroom on põhjustatud pärilikest haigusseoselistest muutustest *TP53* geenis. *TP53* on tuumori supressorgeen, seda on nimetatud ka genoomi valvuriks. Geenimutatsiooni korral ei suuda valk p53 DNAs vigu ära tunda, kontrollida ja parandada ning seetõttu saavad areneda kasvaja. Enamiku Li-Fraumeni sündroomi kasvajatest põhjustavad viis vähitüüpi: neerupealise koore kartsinoomid, rinnavähk, kesknärvisüsteemi kasvaja, osteosarkoomid ja pehmete kudede sarkoomid. Seejuures on rinnavähi eluaegne risk 80–90%, mis on suurem kui päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomiga naistel. Klassikalise Li-Fraumeni sündroomiga naiste ja meeste vähiriskid on vastavalt 90% ja 70% ning 50% vähkidest esineb enne 40. eluaastat. Hinnanguline levimus üldpopulatsioonis (mehed ja naised) jääb vahemikku 1/5000 kuni 1/20 000 inimese kohta (37–39). Eestis on sündroomi sageduseks hinnatud 1/4600 (5).

Kuna Li-Fraumeni sündroom on harva esinev geneetiline seisund, on usaldusväärseid teadusuuringute tulemusi KHK kasutamise kohta selle geeni kandjatel vähe. Praegused vähesed andmed ei näita seost KHK kasutamise ja rinnavähi riski vahel Li-Fraumeni sündroomiga naistel. Siiski tuleb arvestada, et uuringus oli mittekasutajate rühm väga väike (ainult 25 naist 154-st) ja see piirab tulemuste usaldusväärsust (40).

ESMO, NCCN ja NICE ei käsitle Li-Fraumeni sündroomi korral eraldi rasestumisvastaste meetodite valikut. Kõrge vähiriskiga seoses (sh rinnavähi kõrge risk) soovivad eksperdid üldiselt eelistada mittehormonaalseid meetodeid. Kui aga KHK kasutamine on ikkagi vajalik, siis

tuleks kasutada seda võimalikult lühikest aega ning eelistada madalama võimaliku östrogeenisaldusega ravimit.

TEISED HARVEM ESINEVAD SÜNDROOMID

Kõige sagedamini on Cowdeni sündroomi põhjustajaks haigusseoseline pärilik muutus *PTEN* geenis. *PTEN* on tuumori supressor geen. Cowdeni sündroomiga inimeste suurim vähirisk on rinnavähk. Cowdeni sündroomiga naise eluaegne rinnavähi risk

on hinnanguliselt 85%, endomeetriumi- ja munasarjavähi risk kuni 28%. Hinnanguliselt mõjutab Cowdeni sündroom umbes ühte inimest 200 000 – 250 000 inimese kohta (41).

Peutzi-Jegheri sündroom on harva esinev autosoom-dominantne kasvajasündroom, mille põhjuseks on *STK11* geeni haigusseoselised variandid. *STK11* geen mõjutab rakkude kasvu ja jagunemist ning viib seedetrakti polüüpide tekkeni ja iseloomulike pigmendilaikudeni suu ja näo piirkonnas. Peutzi-Jegheri sündroomi

Tabel 1. Haigestumisrisk ja kombineeritud hormonaalse kontratseptsiooni (KHK) mõju erinevate pärilike kasvajasündroomide korral

Sündroom	Seotud geenid	Seotud kasvaja	Eluaegne haigestumisrisk	KHK mõju
Pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	Rinnavähk, munasarjavähk	Rinnavähk: <i>BRCA1</i> puhul kuni 72%, <i>BRCA2</i> korral 69%. Munasarjavähk: <i>BRCA1</i> puhul 48%, <i>BRCA2</i> korral 20%	Munasarjavähk: risk väheneb kuni 50%. Rinnavähk: mõju vastuoluline, võib suurendada kuni 39% (<i>BRCA1</i> haigusseoselise variandi puhul), <i>BRCA2</i> puhul seos ebaselge
Lynchi sündroom	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i>	Kolorektaalvähk, endomeetriumi- ja munasarjavähk	Kolorektaalvähk: kuni 61%. Endomeetriumi- ja munasarjavähk: kuni 57%. Munasarjavähk: kuni 38%	Endomeetriumi- ja munasarjavähk: riski vähenemine kuni 50%. Munasarjavähk: võimalik kaitse, aga tõendatud andmed piiratud. Kolorektaalvähk: spetsiifilised uuringud puuduvad, kuid üldpopulatsioonis täheldatud 21% riski langust
Li-Fraumeni sündroom	<i>TP53</i>	Rinnavähk, neeru- ja luu-koosseisude kartsinoomid, kesknärvisüsteemi kasvaja, osteosarkoomid, pehmete kudede sarkoomid	Rinnavähk: 80–90%, kasvaja laia spektri suhtes kõrge risk	Rinnavähk: riski suurenemist ei täheldatud, kuid andmed piiratud ja tõenduse tase madal

Tabel 2. Eri organisatsioonide (NCCN, ESMO, NICE) kasutussuovitused pärilike kasvajasündroomide korral

	NCCN (2, 29)	ESMO (26)	NICE (25)
Pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom	KHK ei ole vastunäidustatud, võib kaaluda kasutamist ovulatsiooni pärssimiseks ja/või rasestumisvastaseks meetodiks	KHK ei ole vastunäidustatud, kuid soovitus eelistada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid	KHK ei ole vastunäidustatud. Lubatud kaaluda kasutamist munasarjavähi preventsooniks juhul, kui 1) munasarjavähi riski vähenemine kaalub üles rinnavähi suurenenud riski; 2) kui riski vähendava operatsiooni ajastus ei ole sobiv (pereplaneerimine, naise vanus)
Lynchi sündroom	Soovitus kaaluda KHK kasutamist endomeetriumi- ja munasarjavähi riski vähendamiseks pärast kõikide riskide ja kasude arutamist naisega, kui vajalik on ka rasestumisvastane toime	Spetsiifilisi juhiseid ei anna	KHK ei ole vastunäidustatud. Vajalik individuaalne lähenemine, kõikide riskide ja kasude arutamine naisega
Teised haruldasemad pärilikud kasvajasündroomid	Individuaalne lähenemine, teiste rasestumisvastaste meetodite kaalumise		

KHK – kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon; NCCN – USA riiklik vähivõrgustik, *National Comprehensive Cancer Network*; ESMO – Euroopa meditsiinilise onkoloogia ühing, *European Society for Medical Oncology*; NICE – Suurbritannia riiklik tervise ja tervishoiu kvaliteedi instituut, *National Institute for Health and Care Excellence*

esinemissagedus üldpopulatsioonis (mehed ja naised) jääb vahemikku 1/50 000 kuni 1/200 000 (42), Eestis hinnanguliselt 1/4600 (5). Peutzi-Jegheri sündroomiga isikutel on erinevate vähitüüpide eluaegne risk hinnanguliselt järgmine: rinnavähi risk on kuni 54%, munasarjavähi risk 21% ning endomeetriumi- ja haigestumise risk umbes 9% (42).

Difuusne mao- ja lobulaarne rinnavähi sündroom, varem tuntud ka kui pärilik difuusne maovähi sündroom, on autosoom-dominantselt päranduv kasvajasündroom, mille puhul on suurenenud risk haigestuda difuussesse maovähki ja lobulaarsesse rinnavähki. Sündroomi iseloomustab iduliini ehk pärilik patogeenne variant enamasti tuumori supressorgeenis *CDH1*. Sünnilevimuseks maailmas hinnatakse 5–10/100 000. Selle sündroomi puhul on naistel eluaegne risk haigestuda rinnavähki kuni 55% ning maovähki 56%. Eraldi KHK mõju selle sündroomiga naiste vähiriskile ei ole uuritud, kuid soovitatakse KHKd vältida, kuna riski langetav totaalne gastrektoomia võib vähendada KHK-vahendite absorptsiooni organismis ja seega mõjutada rasestumisvastast toimet (43).

Haruldasmate pärilike vähisündroomide, nagu Cowdeni sündroomi, Peutzi-Jegheri sündroomi ning difuusse mao- ja lobulaarse rinnavähi sündroomi puhul on teaduskirjanduses väga vähe andmeid KHK kasutamise kohta. Kuna nende sündroomide esinemissagedus on väike, on usaldusväärsete uuringute korraldamine keeruline. Seetõttu puuduvad ka konkreetset soovitusi rasestumisvastaste vahendite valiku kohta. Rahvusvahelistes juhendites on soovitatud sellistel juhtudel individuaalset nõustamist, konkreetse sündroomi kandja riskiprofiili arvestades alternatiivsete mittehormonaalsete rasestumisvastaste meetodite kaalumist ning regulaarset jälgimist ja söeluuringuid, lähtudes kehtivatest juhenditest.

KOKKUVÕTE

KHK on laialdaselt kasutatav rasestumisvastane meetod, mille lisaks rasestumisvastasele toimele võib olla mõju naiste vähiriskile. Üldpopulatsioonis vähendab KHK tõestatult munasarja-, endomeetriumi- ja kolorektaalvähi riski, samas kui rinnavähi riski võivad need pisut suurendada. Naiste puhul, kellel on pärilik eelsoodumus teatud

pahaloomuliste kasvaja tekkeks, näiteks pärilik rinna- ja munasarjavähi sündroom, Lynch'i sündroom või Li-Fraumeni sündroom, on KHK kasutamise mõju komplekssem ja vajab individuaalset lähenemist. Päriliku rinna- ja munasarjavähi sündroomiga naistel võib KHK kasutamine oluliselt vähendada munasarjavähi riski, kuid võib olla seotud ka rinnavähi suurenenud riskiga. Lynch'i sündroomiga naistel võib KHK pakkuda kaitset endomeetriumi- ja võimalik, et ka munasarjavähi vastu. Li-Fraumeni sündroomi korral on andmed piiratud, kuid olemasolevad uuringud ei näita kindlat seost KHK kasutamise ja rinnavähi riski suurenemise vahel. Harvem esinevate sündroomide puhul, nagu Cowdeni, Peutzi-Jegheri ja teiste kohta puuduvad usaldusväärsed andmed, mistõttu on soovitatav individuaalne nõustamine ja mittehormonaalsete meetodite eelistamine. Kokkuvõttes võib KHK olla sobiv valik ka geneetilise vähiriskiga naistele, kui eesmärk on rasestumisvastane kaitse, kuid nende kasutamine vajab riskide ja kasude põhjalikku kaalumist ning patsiendi informeeritud otsust.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitletud teemaga.

SUMMARY

Combined Hormonal Contraceptives in Women with Hereditary Cancer Risk: Evidence-Based Recommendations and Clinical Considerations

Anastassia Butorina¹, Laura Roht^{2,3}, Aleksandra Šavrova⁴

Combined hormonal contraceptives (CHC) are widely used for contraception, but may have an additional effect on cancer risk. In the general population, CHCs reduce the risk of ovarian, endometrial, and colorectal cancers, although they may slightly increase the risk of breast cancer. Among women with hereditary cancer predisposition syndromes, the impact of CHC use is more complex and requires individualized consideration. In hereditary breast and ovarian cancer syndrome, CHCs can substantially lower the risk of ovarian cancer but may be associated with an increased risk of breast cancer. For women with Lynch

¹ Oncology Resident, Haematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, ² Clinical geneticist, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, ³ Clinical geneticist, The North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia, ⁴ Senior Gynaecologist, Surgical Clinic, The North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Anastassia Butorina butorinaanastassia@gmail.com

Keywords: combined hormonal contraceptives, hereditary cancer syndrome, breast cancer, ovarian cancer

syndrome, CHCs may provide protection against endometrial cancer and possibly ovarian cancer. In Li-Fraumeni syndrome, data remain limited, and current evidence does not show a clear link between CHC use and increased breast cancer risk. For rarer syndromes such as Cowden or Peutz-Jeghers, there is a lack of reliable data, and non-hormonal methods are generally preferred. Overall, CHCs may be a suitable contraceptive option even for women with cancer predisposition syndromes, but their use requires careful assessment of risks and benefits, alongside informed patient decision-making.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:4188–98.
- Daly MB, Pal T, AlHilli, et al. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Version 1.2026. Fort Washington (PA): NCCN; 2025.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402–16.
- National Cancer Institute. BRCA gene changes: cancer risk and genetic testing. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2024 <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>.
- Vaiküll K. Sekkumist võimaldavad geenivariandid TÜ Eesti Geenivaramu valimis – haigusseoselise tüvastamine ja võimalik kasutamine geneetilises tagasisides. Magistritöö. Tartu: Tartu Ülikool; 2018.
- Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80–7.
- Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2009;101:80–7.
- Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol* 2018;4:516–21.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl* 1996;347:1713–27.
- Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception* 2013;88:678–83.
- Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228–39.
- van Bommel MHD, IntHout J, Veldmate G, et al. Contraceptives and cancer risks in BRCA1/2 pathogenic variant carriers: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2023;29:197–217.
- Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225:51.e1–51.e17.
- Schrijver LH, Olsson H, Phillips KA, et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: retrospective and prospective analyses from a BRCA1 and BRCA2 mutation carrier cohort study. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pk023.
- Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143:579–86.
- Milne RL, Knight JA, John EM, et al. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2005;14:350–6.
- Haile RW, Thomas DC, McGuire V, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2006;15:1863–70.
- Phillips KA, Kotsopoulos J, Domchek SM, et al. Hormonal contraception and breast cancer risk for carriers of germline mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2025;43:422–31.
- Barańska A, Kanady W. Oral contraceptive use and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancers* 2022;14:4774.
- Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju235.
- Park J, Huang D, Chang YJ, et al. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis* 2022;43:231–42.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. *MMWR Recomm Rep* 2024;73:1–126.
- Percy L. The new UK Medical Eligibility Criteria (UKMEC): what has changed? *J Fam Plann Reprod Health Care* 2016;42:81–2.
- Slade E, Berg L, Dworzynski K, et al. Guideline Committee. Ovarian cancer: identifying and managing familial and genetic risk—summary of new NICE guidance. *BMJ* 2024;385:q807.
- Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2023;34:33–47.
- Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2017;26:404–12.
- Roht L, Laidre P, Tooming M, et al. The prevalence and molecular landscape of Lynch Syndrome in the affected and general population. *Cancers* 2023;15:3663.
- Gupta S, Weiss JM, Axell L, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. Version 1.2025. Fort Washington (PA): NCCN; 2025.
- Underkofler KA, Ring KL. Updates in gynecologic care for individuals with lynch syndrome. *Front Oncol* 2023;13:1127683.
- Abusal F, Aladwan M, Alomari Y, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk – A meta-analysis and systematic review. *Ann Med Surg* 2022;83:104254.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16:1061–70.
- Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, et al. Contemporary hormonal contraception and risk of endometrial cancer in women younger than age 50: a retrospective cohort study of Danish women. *Contraception* 2020;102:152–8.
- Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, et al. Female hormonal factors and the risk of endometrial cancer in Lynch Syndrome. *JAMA* 2015;314:61–71.
- Hodgson A, Turashvili G. Pathology of hereditary breast and ovarian cancer. *Front Oncol* 2020;10:531790.
- Fu Z, Consortium OCA, Brooks MM, et al. Lifetime ovulatory years and risk of epithelial ovarian cancer: a multinational pooled analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2023;115:539–51.
- Schneider K, Zelle K, Nichols KE, et al. Li-Fraumeni Syndrome. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2025.
- Hosseini MS. Current insights and future directions of Li-Fraumeni syndrome. *Discov Oncol* 2024;15:561.
- Blondeaux E, Arecco L, Punie K, et al. Germline TP53 pathogenic variants and breast cancer: A narrative review. *Cancer Treat Rev* 2023;114:102522.
- Khincha PP, Best AF, Fraumeni JF, et al. Reproductive factors associated with breast cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2019;116:199–206.
- American Cancer Society. Cowden Syndrome. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2024 <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/genetics/family-cancer-syndromes/cowden-syndrome.html>.
- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223–62; quiz 263.
- Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020;21:e386–e397.