

UPORABA KONTRACENCIJE IN HORMONSKE NADOMESTE TERAPIJE PRI ŽENSKAH Z DRUŽINSKO OBREMENJENOSTJO ZA GINEKOLOŠKE RAKE

Maja Krajec

Izveček

Vprašanje o uporabi kontracepcije in hormonske nadomestne terapije pri ženskah z družinsko ogroženostjo je aktualno področje v sodobni medicini. Čeprav se o pomenu hormonov v zadnjem obdobju veliko razpravlja, v klinični praksi še vedno naletimo na odsotnost povsem enotnih priporočil in določeno mero negotovosti. Kljub temu pa novejši podatki iz literature nakazujejo, da je uporaba hormonske terapije v tej specifični populaciji lahko varna. Ključni izziv pri obravnavi žensk z družinsko ogroženostjo ni samo vprašanje, ali so hormoni varni, ampak individualizacija ocene tveganja in zdravljenja.

Ključne besede: kontracepcija, hormonska nadomestna terapija, BRCA, sindrom Lynch

Uvod

Odločitev za predpisovanje hormonske kontracepcije (HK) ali hormonske nadomestne terapije (HNT) pri ženskah z družinsko ogroženostjo za raka rodil in dojk, zlasti pri tistih z monogeno genetsko predispozicijo za rakave bolezni za rakave bolezni predstavlja še vedno pomemben izziv. Sodobna medicina se vse bolj odmika od splošnih prepovedi in prepričanja, da je vsaka oblika hormonske terapije v vseh primerih tvegana in se usmerja k individualni stratifikaciji tveganja in izbiri zdravljenja, ustreznega pripravka in načina aplikacije ter prilagoditev trajanja zdravljenja. Osredotočili se bomo na pomembno področje varnega predpisovanja hormonske terapije pri nosilkah genetskih okvar oz. patogenih različic (PR) v genih *BRCA1* in *BRCA2*, v povezavi s preventivnimi kirurškimi posegi in oceno tveganja za nastanek raka dojk ter zaščito pred rakom jajčnikov kot tudi žensk s sindromom Lynch.

Hormonska kontracepcija pri ženskah z družinsko ogroženostjo

Dadni rak dojk in/ali jajčnikov najpogosteje nastane pri nosilkah PR v genih *BRCA1* in *BRCA2*. Nosilke PR v genu *BRCA 1* imajo tveganje za razvoj raka jajčnikov 36–53 %, za raka dojk pa 60–85 %. Nosilke PR v genu *BRCA 2* imajo tveganje za raka jajčnikov 12–25 %, za raka dojk 50–70 %. Dedne oblike raka endometrija so redkejše. 3% vseh karcinomov endometrija se pojavlja v sklopu sindroma Lynch, ki nastane kot posledica zarodnih PR v genih *MMR* – angl. *mismatch repair* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*). Nosilke PR v teh genih imajo 40–60 % tveganje za razvoj raka endometrija. Pogosto zbolevalo mlajše, to je v starosti okoli 48 let. Poleg kontracepcijskega učinka ima uporaba hormonske kontracepcije terapevtske koristi pri zdravljenju

endometrioze, sindroma policističnih jajčnikov ter dokazano zmanjšuje tveganje za nastanek raka jajčnikov in endometrija.

Dedni sindrom raka dojk/jajčnikov (PR v genih *BRCA1* in *BRCA2*)

Več kot polovica žensk v tej populaciji zboli pred 50. letom starosti, zato je razumevanje vpliva HK zelo pomembno. Uporaba kombinirane HK v splošni populaciji zmanjšuje tveganje za nastanek raka jajčnikov (RR 0.50), z nekoliko višjim tveganjem za nastanek raka dojke (RR 1.17-1.27). Pri razumevanju in interpretacij podatkov raziskav je ključno razlikovati med relativnim in absolutnim tveganjem. Relativno tveganje je epidemiološka mera, ki izraža razmerje pojavnosti bolezni med izpostavljen in neizpostavljen skupino, absolutno tveganje pa predstavlja dejansko verjetnost pojava bolezni v populaciji in vključuje vpliv izhodiščne incidence ter vseh relevantnih dejavnikov tveganja. Pri svetovanju so absolutna tveganja bolj uporabna kot relativna tveganja. Predpisovanje HK je pri nosilkah PR v genih *BRCA1* in *BRCA2* individualizirano, ocenjuje se med koristmi in tveganji zdravljenja. V splošni populaciji je trenutna uporaba HK povezana z 20 do 30% relativnim povečanim tveganjem za rak dojke v primerjavi s tistimi ženskami, ki HK niso nikoli uporabljale. To pomeni, da se osnovna verjetnost obolenja pomnoži s faktorjem 1,2 do 1,3. Daljše trajanje jemanje HK je povezano z višjim tveganjem, ki pa se po prenehanju zmanjša, vendar ostane povišano še 5 do 10 let po prenehanju. Opazovalna raziskava Phillips in sod. (2024), ki temelji na združenih podatkih štirih prospektivnih kohortnih raziskav (3.882 nosilk PR v genu *BRCA1* in 1.509 nosilk PR v genu *BRCA2*), potrjujejo, da je jemanje kombinirane HK pri nosilkah PR v genu *BRCA1* povezano s podobnim relativnim tveganjem za raka dojke, kot ga opazimo v splošni populaciji.

Višje izhodiščno tveganje za raka dojke pri nosilkah PR v genu *BRCA1* sicer pomeni, da se relativna tveganja pri nosilkah pretvorijo v višja absolutna tveganja kot pri ženskah v splošni populaciji. Ključna ugotovitev raziskave je linearna odvisnost tveganja od trajanja uporabe HK, saj se tveganje sorazmerno kumulativno poveča za 3 % z vsako dodatnim letom izpostavljenosti HK.

Pri nosilkah s PR v genu *BRCA2* ta raziskava ni pokazala statistično značilne povezave med HK in povečanim tveganjem za raka dojke. Avtorji priporočajo previdnost pri svetovanju, saj manjše število dogodkov v tej skupini omejuje statistično moč zaključkov.

Pri svetovanju in za izračun individualne ogroženosti za razvoj raka dojk in jajčnikov v klinični praksi uporabljamo napovedni model CanRisk, ki s pomočjo algoritmov, ki vključujejo genetske dejavnike, družinsko anamnezo in podatke o življenjskem slogu, izračunajo individualne ocene tveganja za razvoj raka dojk in jajčnikov. Pri *BRCA1* nosilkah se svetuje kumulativna uporaba na manj kot pet do deset let, saj so statistično značilne povezave s povišanim tveganjem najizrazitejše po petih letih jemanja.

Tabela 1: Ključne ugotovitve pomembnih raziskav o uporabi HK pri BRCA nosilkah

Raziskava	Zasnova raziskave	Rezultati
Mooreman in sod. (2011)	Meta analiza 8 raziskav	RD tveganje: HR 1.2 RJ OR 0.58
Kotsopoulos in sod. (2014)	Raziskava primerov s kontrolami <u>BRCA1</u> : 2492 ujemajočih parov	< 20 let HR 1.45 < 30 let HR 1.06
Schrijver Lieske in sod. (2018)	Prospektivna z dvema retrospektivnima analizama (IBCSm kConFab, BCFR) <u>BRCA1</u> : 6030 <u>BRCA2</u> : 3809	<u>BRCA1</u> : prospetkivna HR 1.08 reptrospektivna HR 1.26 <u>BRCA2</u> : HR 1.75
Yue Yin Xia in sod. (2022)	Raziskava primerov s kontrolami <u>BRCA1/BRCA2</u> : 1733	RJ OR 0.62
Phillips in sod. (2024)	Podatki prospektivnih opazovalnih raziskav <u>BRCA1</u> : 3882 <u>BRCA2</u> : 1509	RD <u>BRCA1</u> : HR 1.29 RD <u>BRCA2</u> : HR 1.07 Trajanje jemanja HK !

Legenda: RD – rak dojke, RJ – rak jajčnikov, HR angl. hazard ration, HK – hormonska kontracepcija, BRCA1 angl. breast cancer gene 1, BRCA2 angl. breast cancer gene 2

Sindrom Lynch

NCCN (National comprehensive cancer network) smernice priporočajo razmislek o uporabi HK in materničnega vložka (angl. *intrauterine device*, IUD) progesteronom kot sredstvo za zmanjševanje tveganja za rak endometrija in jajčnikov pri nosilkah genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch. Združenje ACOG (American College of Obstetrics and Gynecologists) navaja, da se progesteronska kontracepcija (lokalne, oralne) lahko upošteva za preprečevanje raka endometrija pri ženskah s sindromom Lynch (dokaz ravni C). Podatki, ki podpirajo to priporočilo, so bili objavljeni v obsežni raziskavi Dashti in sod. (2015), ki je bila objavljena v reviji JAMA. Uporaba oralne HT vsaj 5 let je povezana z zmanjšanim tveganjem za rak endometrija (HR 0.43) v primerjavi z uporabo krajšo od 6 mesecev. Raziskave so tudi pokazale, da tako oralni kontraceptivi kot depo medroksiprogesteron acetat zmanjšujejo proliferacijo endometrijskega epitelijskega pri ženskah z sindromom Lynch, kar nakazuje njihov zaščitni učinek. Društvo za ginekološko onkologijo (angl. Society of Gynecologic Oncology - SGO) izpostavlja tako kombinirana HT ali progesteronska nudijo zaščito, čeprav so podporni dokazi omejeni.

Hormonska nadomestna terapija pri ženskah z družinsko ogroženostjo

Dedni sindrom raka dojk/jajčnikov (PR v genih *BRCA1* in *BRCA2*)

Učinkovitega presejalnega testa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov ne poznamo. Edini učinkovit ukrep je preventivna adnektomija, s katero zmanjšujemo tveganje za razvoj raka jajčnikov, jajcevodov in PPSC. Po NCCN smernicah je priporočena preventivna tubektomija in ovariektomija pri nosilkah PR v genu *BRCA1* v starosti med 35. in 40. letom, pri nosilkah PR v genu *BRCA2* pa med 40. in 45. letom. Posledica takšnega zdravljenja je prezgodnje prenehanje delovanja jajčnikov oziroma kirurška menopavza z nevrovegetativnimi simptomi in razvojem genitourinarnega sindroma (GUS), s kasnejšim tveganjem za osteoporozo, boleznimi srca, ožilja in živčevja. Te spremembe pomembno vplivajo na kakovost življenja. Podatkov o uporabi HNT iz splošne populacije ne moremo enakovredno vrednotiti pri nosilkah PR v genih *BRCA1/2*.

Loizzi in sod. (2023) v preglednem članku raziskav zdravljenja s HNT pri nosilkah PR v genih *BRCA1/2* predlagajo uporabo HNT po preventivni operaciji z nadaljevanjem do povprečne starosti ob nastopu menopavze. Po dopolnjenem 51. letu je HNT namenjena le ženskam, pri katerih po prekinitvi terapije simptomi še vedno vztrajajo. V raziskavi poudarjajo, da so potrebne dodatne klinične raziskave, na podlagi katerih bomo lahko bolje razumeli koristi in morebitne neželene sopojava HNT pri tej specifični populaciji žensk. Ženske s PR v genu *BRCA1* imajo povečano tveganje za razvoj trojno negativnega raka dojke v mlajši starosti, medtem ko se pri nosilkah PR v genu *BRCA2* bolezen lahko pojavi kasneje, običajno je to hormonsko odvisen rak dojke.

Izsledki raziskave Kostopoulos in sod. (2025) na kohorti žensk s PR v genih *BRCA1/2*, opozarjajo na razmislek o uporabi HNT z estrogenom po ovariektomiji do časa nastopa naravne menopavze za ublažitev simptomov in posledic iatrogene menopavze. Škodljivega učinka HNT na tveganje za raka dojke niso zaznali. Na podlagi ugotovitev o zaščitnem učinku estrogena se odpira vprašanje o dodatnem zaščitnem učinku preventivne histerektomije pri *BRCA1* nosilkah kot preventive proti karcinomu endometrija. Šgtevilo randomiziranih kliničnih raziskav na tem področju je omejeno.

Tabela 2: Ključne ugotovitve kliničnih raziskav o HNT pri BRCA1/2 nosilkah

Raziskava	Načrt raziskave	Rezultati
Rebbeck in sod. (2005)	Prospektivna kohortna raziskava <u>BRCA1</u> : 315 (110 RRSO) <u>BRCA2</u> : 147 (45 RRSO)	HR 0.37
Kotsopoulos in sod. (2016)	Raziskava primerov s kontrolami <u>BRCA1</u> : 432	<u>BRCA1</u> : OR 0.80
Kotsopoulos in sod. (2018)	Prospektivna kohortna raziskava <u>BRCA1</u> : 872 (vsi RRSO)	HR 0.97
Michaelson Cohen in sod. (2021)	Retrospektivna raziskava 150 HNT+, 156 HNT -	RD OR 1.4 (p = 0,077) RRSO \leq 45 let HR 0.8 (13/144) RRSO \geq 45 let HR 3.4 (7/34)
Kotsopoulos in sod. (2025)	Prospektivna multicentrična analiza z ujemanjem parov (target trial) <u>BRCA1</u> : 548 <u>BRCA2</u> : 128	RD HR 0.48 RD E HR 0.37 E+P HR 0.94

Legenda: RRSO - risk reducing salpingo-oophorectom; Povzeto po Huber in sod. (2020).

Tabela 3: Priporočila ginekoloških združenj glede uporabe HNT pri BRCA1/2 nosilkah

NCCN 3.2026	<i>Angl. HRT is generally not contraindicated and thus should be discussed with premenopausal patients who do not have a personal history of breast cancer.</i>
NICE (United Kingdom)	<i>Angl. HRT usage in a woman with familial risk should be restricted as short a duration and as low dose as possible, < 50 years.</i>
ESMO (2023)	<i>Angl. Short-term HRT may be offered after RRSO. In/unaffected BRCA1/2 carriers, discussing limitations and risks, HRT after RRSO may be considered to alleviate menopausal symptoms.</i>
EMAS, IGCS (2020)	<i>Angl. The BRCA1 and BRCA2 gene mutation are associated with increased risk of developing invasive epithelial ovarian cancer. RRSO is there recommended. Data on menopausal hormone therapy after prophylactic oophorectomy are sparse, but short term use seems to be safe.</i>
Slovenska priporočila (2022)	Ni omenjeno.

Legenda: HRT – hormonal replacement therapy, RRSO – risk-reducing salpingo-oophorectomy, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ESMO – European Society for Medical Oncology, EMAS – IGCS-

Sindrom Lynch

Po trenutno veljavnih mednarodnih priporočilih imajo nosilke genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch, možnost preventivne histerektomije, ki zmanjša incidenco karcinoma endometrija, ne vpliva pa na zmanjšanje umrljivosti. Zaradi povečane ogroženosti za raka jajčnikov se lahko odločijo tudi za preventivno tubektomijo z ovariektomijo. Preventivna kirurgija je predvidena po zaključku rodne dobe glede na vrsto genetske okvare in starosti ob diagnozi raka endometrija ali raka jajčnikov pri krvnih sorodnicah. Pri nosilkah zarodnih PR v genih *MLH1*, *MSH2* in *MSH6* od 40. leta ter pri PMS od 50. leta. Ženskam, s prezgodnjim prenehanjem delovanjem jajčnikov oziroma kirurško prezgodnjo menopavzo, v primeru sočasne tubektomije z ovariektomijo ter histerektomije, se lahko ponudi možnost HNT z estrogeni. V splošni populaciji obstajajo podatki o zaščitnem učinku HNT proti razvoju raka debelega črevesja. Podatkov, ki bi usmerjali uporabo HNT pri nosilkah genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch, brez preventivne histerektomije, ni.

Literatura

1. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Feb;143(3):579-86.
2. Xia YY, Gronwald J, Karlan B, et al. Contraceptive use and the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol.* 2022 Mar;164(3):514-521.

3. 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*. 2023 Jan;34(1):33-47.
4. Schrijver LH, Mooij TM, Pijpe A, et al; Oral Contraceptive Use in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Absolute Cancer Risks and Benefits. *J Natl Cancer Inst*. 2022 Apr 11;114(4):540-552.
5. 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 Feb;43(4):422-431.
6. Vermeulen RFM, Korse CM, Kenter GG, et al; Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric*. 2019 Aug;22(4):352-360.
7. Gorman M, Shih K. Updates in Hormone Replacement Therapy for Survivors of Gynecologic Cancers. *Curr Treat Options Oncol*. 2025 Mar;26(3):179-186.
8. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al; Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*. 2018 Aug 1;4(8):1059-1065.
9. Manchanda R, Gaba F, Talaulikar V, et al; Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy and the Use of Hormone Replacement Therapy Below the Age of Natural Menopause: Scientific Impact Paper No. 66 October 2021: Scientific Impact Paper No. 66. *BJOG*. 2022 Jan;129(1):e16-e34.
10. Kotsopoulos J, Narod SA. Menopausal hormone therapy for BRCA mutation carriers: A case for precision medicine. *Maturitas*. 2024 May;183:107886.
11. Kaunitz AM, Reese C, Pinkerton JV. Menopausal Symptom Management in Patients After Risk-Reducing Oophorectomy. *Obstet Gynecol*. 2025 May 2;146(2):223-232.
12. Loizzi V, Dellino M, Cerbone M, et al; The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 1;24(1):764.
13. Kotsopoulos J, Seca M, Gronwald J, et al; Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer in women with a pathogenic variant in BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst*. 2025 Dec 17:djaf363.
14. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al; Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610.
15. Palaia I, Caruso G, Di Donato et al; Hormone replacement therapy in gynecological cancer survivors and BRCA mutation carriers: a MITO group survey. *J Gynecol Oncol*. 2024 May;35(3):e70.
16. Huber D, Seitz S, Kast K, et al; Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):2035-2045.