

Gestagene und Meningeome – gibt es einen Zusammenhang?

*M. Birkhaeuser, B. Boettcher, A. Germeyer, P. Hadji, B. Imthurn, A. O. Mueck, J. Neulen, P. Stute, C. Thaler, I. Wiegatz, L. Wildt

■ **Ein Zusammenhang zwischen Sexualsteroiden und Meningeomen wird seit langem vermutet. Unter Einbeziehung jüngerer Studiendaten wurde dies im Zürcher Gesprächskreis diskutiert. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass eine Gestagentherapie bei bekanntem Meningeom sorgfältig abgewogen werden muss.**

Meningeome sind Tumore der Arachnoidalschicht der Hirnhäute. Sie wachsen in der Regel verdrängend und zählen zu den Tumoren des neuronalen Systems. Sie sind meist benigne und können sowohl intrakraniell wie auch im Verlauf des Rückenmarks auftreten. Die klinischen Symptome sind von der jeweiligen Lokalisation abhängig.

Prävalenz und Inzidenz von Meningeomen

Meningeome werden in drei Typen klassifiziert: Grad I, ca. 80–90 % der Fälle, lokal langsam verdrängend wachsend, sehr gute Prognose; Grad II 5–15 % schnell verdrängend wachsend, nach operativer Therapie häufig Rezidive; Grad III 1–3 % maligne, infiltrativ wachsend, sehr schlechte Prognose.

Meningeome sind zahlenmäßig die häufigste Tumorart des ZNS und stellen ca. 34 % aller Hirntumoren dar. Multiple Meningeome werden im Zusammenhang mit der Neurofibromatose Typ II häufig gefunden. Es wird eine Prävalenz von ca. 98/100.000 Personen angenommen. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an und wird mit ca. 8,4/100.000 Personenjahre

für Frauen und ca. 3,6/100.000 Personenjahre für Männer angegeben. Die Ratio zu Ungunsten von Frauen bleibt über die gesamte Lebensdauer erhalten (1).

Steroidhormonrezeptor-Expression in Meningeomen

Es ist seit langem bekannt, dass Meningeome Steroidhormonrezeptoren exprimieren (2). Die Verteilung der Rezeptorentitäten wird mit typischen Schwankungen wie folgt angegeben: Gestagenrezeptor: 62 %, Androgenrezeptor: 6,5 % und Estrogenrezeptor: 2,1 % (3). Insbesondere die immunhistologische Expression von Gestagenrezeptoren wird als prognostisch günstiges Zeichen angesehen und wird vor allem in Grad-I-Meningeomen angetroffen (4, 5). Grad-III-Meningeome exprimieren keine Gestagenrezeptoren. Aufgrund der Steroidhormonrezeptorexpression wurde vermutet, dass Sexualsteroiden einen Einfluss auf den klinischen Tumorbefund haben können und insbesondere das Wachstum dieser Tumore beeinflussen. Es wird beschrieben, dass Meningeome unter einer Cyproteronacetat-(CPA-)Therapie häufiger Gestagenrezeptoren exprimieren, in bis zu 97 %. Außerdem wurde in dieser Gruppe eine deutlich stärkere Androgenrezeptorexpression beschrieben: ca. 73 %. Diese Beobachtung ist wichtig in der Beurteilung möglicher Effekte von Sexualsteroiden auf das Wachstum (6).

Warnhinweise und Risikoeinschätzung

Das BfArM hat im April 2020 einen Rote-Hand-Brief hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Wachstum von Meningeomen und CPA herausgegeben. Im Oktober 2021 wurde

seitens der EMA ein sogenanntes PRAC-Verfahren für die Gestagene Cyproteronacetat (CPA), Chlormadinonacetat (CMA) und Nomegestrolacetat (NOMAC) hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf Meningeome eröffnet. Gestagene als Derivate des 19-Nortestosterons fallen im Hinblick auf Meningeome nicht negativ auf. Interessant ist, dass neben den Gestagenen CPA und CMA mit bekannter anti-androgener Wirkung durch eine direkte Kompetition am Androgenrezeptor auch NOMAC benannt ist. Bei NOMAC besteht zwar eine gewisse Affinität zu Androgenrezeptoren, doch die kompetitive anti-androgene Wirkung ist sehr schwach. Zusätzlich reduziert NOMAC aber die Expression von Androgenrezeptoren in Androgenzielzellen und reduziert somit Androgeneffekte (7–9).

Estradiol und Meningeomrisiko

Eine epidemiologische Untersuchung aus Finnland findet eine Assoziation zwischen einer menopausalen Estrogenmonotherapie und dem Risiko wachsender Meningeome. Das relative Risiko stieg nach drei Jahren typischer Estradioltherapie auf das 1,4-fache an. Eine kombinierte HRT war nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden. Die weit überwiegende Zahl von Frauen verwandte eine Estradiol/Norethisteron-Kombination zur HRT (10). Eine andere Untersuchung zeigt dagegen einen Schutz vor Meningeomwachstum durch eine reine Estrogentherapie (11).

Gestagene und Meningeomrisiko

Bis auf einige wenige epidemiologische Studien (12) zu Gestagenen und Meningeomen stammen die meisten von französischen Arbeitsgruppen. Eine französi-

* Die Autoren bilden das Gremium des Zürcher Gesprächskreises Hormone www.zuercher-kreis-hormone.eu

sche Registerstudie berichtet über ein erhöhtes Meningeomrisiko bei PatientInnen, die zehn Jahre oder länger Dosen über 10 mg/d CPA eingenommen hatten. Bei einer kumulativen Dosis (life span) von > 12 bis < 36 g stieg das Risiko signifikant auf 5,7 RR, bei einer Dosis von > 36 bis < 60 g war der Anstieg 12,0 RR, bei einer Dosis > 60 g 28,4 RR. Die in kontrazeptiven Formulierungen verwandte Dosis von 2 mg/d CPA über 21 Tage pro Monat konnte nicht exakt evaluiert werden, da solche Präparate in Frankreich nicht erstattungsfähig sind. Vorliegende Daten in diesen niedrigen Dosisbereichen beschreiben keine signifikante Risikoerhöhung (13). Um bei einer solchen Medikation die kritische Kumulativdosis von 12 g zu erreichen, müsste eine kontrazeptive Formulierung 22 Jahre lang eingenommen werden. Aus der Publikation ist nicht abzuleiten, ob die Dosis kontinuierlich oder in Intervallen eingenommen wurde. Ebenso wenig sind andere Risikofaktoren für ein Meningeom (z. B. Strahlentherapie) angegeben.

Frauen, die eine langfristige hochdosierte CPA-Behandlung (im Mittel 40 mg/d) durchgeführt hatten, waren bei der klinischen Manifestation des Meningeoms im Mittel deutlich jünger (47 Jahre) als Frauen ohne CPA-Therapie (61 Jahre) (14, 15). Monotherapien mit hochdosiertem CMA und NOMAC, die in Frankreich häufig angewandt werden, zeigen in kleineren Studien vergleichbare Effekte (z. B. 16).

Ein höheres Risiko für Meningeomwachstum durch CPA wird in einer dänischen Observationsstudie gefunden. Inkludiert wurden Daten der gesamten dänischen Bevölkerung (ca. 5,7 Mio) über einen gemittelten Beobachtungszeitraum von 16,8 Jahren. Es wurden 1.982 Personen mit CPA behandelt. 781 männliche Personen erhielten eine kumulative Dosis > 10 g als Therapie bei Prostatakarzinom bzw. zur Therapie bei Transsexualität von Mann zu Frau. In dieser Studie war das Risiko auch bei niedriger kumulativer Dosis (0,1 g–10 g) bereits signifikant erhöht. Diese Studie leidet allerdings an der extrem geringen Zahl der beobachteten Fälle. Im Beob-

achtungszeitraum wurden lediglich drei Meningeome bei Frauen mit einer CPA-Therapie (bis 10 g kumulativ) gefunden. Insgesamt wurden im untersuchten Zeitraum bei Frauen 6.394 Meningeome diagnostiziert. Die übrigen 13 Fälle betrafen Männer (Gesamtzahl: 2.546 Meningeome). Die Autoren weisen auf die steigende Zahl therapierter Personen hin im Zusammenhang mit einer gegengeschlechtlichen Hormontherapie bei Transsexualität von Mann zu Frau. Aufgrund der sehr niedrigen Inzidenz von Meningeomen bei CPA-Therapie ist die errechnete Risikoverteilung mit Vorsicht zu betrachten (17).

Therapeutische Ansätze

Verschiedene Fallberichte beschreiben ein Schrumpfen der Meningeome nach Absetzen der Gestagentherapie (18–20). Dies ist jedoch im Erfolg sehr wechselhaft. In einem Fallbericht wird beobachtet, dass es bei einer Patientin mit multiplen Meningeomen nach dem Absetzen von CPA in einem Teil zur Tumorregression kam, ein anderer Teil wuchs unvermindert weiter (21). Es wurden mehrere Fallberichte publiziert, die eine erfolgreiche Therapie mit Antigestagenen (Mifepriston) nahelegten (22, 23). Eine große randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zeigte jedoch, dass dies nicht als Therapie von Meningeomen hilfreich ist (24). Interessant ist die Beobachtung, dass Männer, die wegen eines Prostatakarzinoms mit einer hormon-ablativen Therapie mittels GnRH-Agonisten behandelt werden, ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, an einem Meningeom zu erkranken (25, 26).

Fazit

Somit ist es vorstellbar, dass nicht die gestagene Komponente von CPA und CMA als Pregnanderivate oder NOMAC als Nor-Pregnanderivat, sondern die antiandrogene Komponente das Wachstum dieser Tumore beeinflusst. In niedriger Dosierung (2 mg/d) wird die gestagene Komponente von CPA zur zentralen Suppression des mittzyklischen LH-Anstieges in Kontrazeptiva genutzt (27). Eine suffiziente kompetitive Blockade von

Androgenrezeptoren wird erst in höheren Dosen (z. B. 50 mg/d) erreicht (28). Schließlich erkranken Männer seltener an diesen Tumoren als Frauen. Für diese Hypothese sprechen auch die aufgeführten Befunde, dass unter einer CPA-Therapie und bei einer hormon-ablativen GnRH-Agonisten-Therapie gegen Prostata-Karzinome ein Anstieg der Meningeomkrankungen bei Männern registriert wird.

Somit ergibt sich aus der diskutierten Datenlage, dass eine Gestagentherapie bei bekanntem Meningeom sorgfältig abgewogen werden muss. Die immunhistochemische Darstellung von Gestagenrezeptoren ist als Prognosefaktor hilfreich, kann jedoch kaum als eine Entscheidungshilfe für eine erforderliche Gestagentherapie angesehen werden. Wenn eine Gestagentherapie dringend geboten ist, sollten 19-Nor-Testosteron-Derivate bevorzugt werden. Gestagendosen der Pregnan- und Nor-Pregnangruppe, die üblicherweise in kontrazeptiven Formulierungen enthalten sind, tragen nach derzeitiger Einschätzung nicht zur Wachstumsförderung von Meningeomen bei.

Literatur

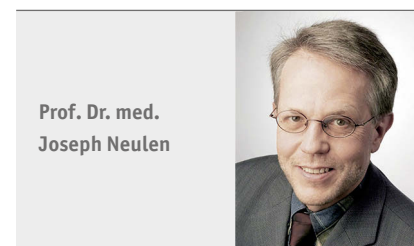
Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Interessenkonflikte

Um jegliche Interessenkonflikte zu vermeiden, wird bei allen Aktivitäten des ZGK strikt auf eine Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Joseph Neulen
Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Aachen
jneulen@ukaachen.de



Literatur

- Wiemels J, Wrensch M, Claus EB: Epidemiology and etiology of meningioma. *J. Neurooncol.* 2010; 99: 307-314
- Tilzer LL, Plapp FV, Evans JP, Stone D, Alward K: Steroid receptor proteins in human meningiomas. *Cancer* 1982; 49: 633-63
- Cardoso de Carvalho GT, Carvalho da Silva-Martins W, Fonseca de Magalhães KCS, Buzelin Nunes C, Nazareth Soares A, de Assis Tafuri LS, Toscano Simões R: Recurrence/Regrowth in Grade I Meningioma: How to Predict? *Front Oncol.* 2020; 10: 1144
- Poniman J, Cangara MH, Kaelan C, Miskand UA, Arsyadi G, Ghaznawi M, Daud D, Ihwan A, Rosyidi RM: Progesterone Receptor Expression and Score Differences in Determining Grade and Subtype of Meningioma. *J Neurosci Rural Pract.* 2020; 11: 552-557
- Maiuri F, Mariniello G, de Divitiis O, Esposito F, Guadagno E, Teodonno G, Barbato M, Del Basso De Caro M: Progesterone Receptor Expression in Meningiomas: Pathological and Prognostic Implications. *Front Oncol.* 2021; 11: 611218
- Portet S, Banor T, Bousquet J, Simonneau A, Flores M, Ingrand P, Milin S, Karayan-Tapon L, Bataille B: New Insights into Expression of Hormonal Receptors by Meningiomas. *World Neurosurg.* 2020; 140: e87-e96
- Shields-Botella J, Duc I, Duranti E, Puccio F, Bonnet P, Delansorne R, Paris J: An overview of nomegestrol acetate selective receptor binding and lack of estrogenic action on hormone-dependent cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 87: 111-122
- Louw-du Toit R, Perkins MS, Hapgood JP, Africander D: Comparing the androgenic and estrogenic properties of progestins used in contraception and hormone therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 491: 140-146
- Sitruk-Ware R: Pharmacological profile of progestins. *Maturitas.* 2008; 61: 151-157
- Korhonen K, Auvinen A, Lyytinen H, Ylikorkala O, Pukkala E: A nationwide cohort study on the incidence of meningioma in women using postmenopausal hormone therapy in Finland. *Am J Epidemiol.* 2012; 175: 309-314
- Dresser L, Yuen CA, Wilmington A, Walker M, Vogel TJ, Merrell RT, Kamson DO: Estrogen hormone replacement therapy in incidental intracranial meningioma: a growth-rate analysis. *Sci Rep.* 2020; 10: 17960
- Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ: Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72: 965-968
- Weill A, Nguyen P, Labidi M, Cadier B, Passeri T, Duranteau L, Bernat AL, Yoldjian I, Fontanel S, Froelich S, Coste J: Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ.* 2021; 372: n37
- Champeaux-Depond C, Weller J, Froelich S, Sartor A: Cyproterone acetate and meningioma: a nationwide-wide population based study. *J Neurooncol.* 2021; 151: 331-338
- Samarut E, Lugat A, Amelot A, Scharbarg E, Hadjadj S, Primot C, Loussoouarn D, Thillays F, Buffenoir K, Cariou B, Druil D, Roualdes V: Meningiomas and cyproterone acetate: a retrospective, monocentric cohort of 388 patients treated by surgery or radiotherapy for intracranial meningioma. *Neurooncol.* 2021; 152: 115-123
- Devalckeneer A, Aboukais R, Bourgeois P, De Witte O, Racape J, Caron S, Perbet R, Maurage CA, Lejeune JP: Preliminary report of patients with meningiomas exposed to Cyproterone Acetate, Nomegestrol Acetate and Chlormadinone Acetate – Monocentric ongoing study on progestin related meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021; 210: 106959
- Mikkelsen AP, Greiber IK, Scheller NM, Hilden M, Lidegaard Ø: Cyproterone acetate and risk of meningioma: a nationwide cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; Jun 29:jnnp-2021-326138. doi: 10.1136/jnnp-2021-326138. Online ahead of print
- Passeri T, Champagne PO, Bernat AL, Hanakita S, Salle H, Mandonnet E, Froelich S: Spontaneous regression of meningiomas after interruption of nomegestrol acetate: a series of three patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161: 761-765
- Bernat AL, Bonnin S, Labidi M, Aldahak N, Bresson D, Bouazza S, Froelich S: Regression of Giant Olfactory Groove Meningioma and Complete Visual Acuity Recovery after Discontinuation of Cyproterone Acetate. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018; 13: 355-358
- Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Veixiau D, Pocard M, George B, Froelich S: Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2015; 157: 1741-1746
- Roux A, Tauziède-Espariat A, Zanella M, Gareton A, Malaize H, Benzakoun J, Zah-Bi G, Oppenheim C, Plu-Bureau G, Chretien F, Pallud J: Symptomatic progestin-associated atypical grade II meningioma. A first case report. *Neurochirurgie.* 2020; 66: 174-178
- Touat M, Lombardi G, Farina P, Kalamarides M, Sanson M: Successful treatment of multiple intracranial meningiomas with the antiprogestone receptor agent mifepristone (RU486). *Acta Neurochir (Wien).* 2014; 156: 1831-1835
- Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Sitruk-Ware R: Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest.* 2006; 24: 727-733
- Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, Feun LG, Fredericks RK, Russell CA, Kabbinnavar FF, Stelzer KJ, Schott A, Verschraegen C: Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 4093-409
- Li Q, Coulson H, Klaassen Z, Sharma S, Ramalingam P, Moses KA, Terris MK: Emerging association between androgen deprivation therapy and male meningioma: significant expression of luteinizing hormone-releasing hormone receptor in male meningioma. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013; 16: 387-390
- Anda T, Honda M, Ishihara T, Kamei T: Progression of intracranial meningioma during luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014; 54: 327-330
- Spona J, Huber J: Efficacy of low-dose oral contraceptives containing levonorgestrel, gestoden and cyproterone acetate. *Gynecol Obstet Invest.* 1987; 23: 184-193
- Kayigil O, Atahan O, Metin A: Cyproterone acetate monotherapy in advanced prostatic carcinoma. *Int Urol Nephrol.* 1997; 29: 213-220