

Zusammenfassung

Bei 196 Patienten mit urothelialen Tumoren wurde der Acetyliererphänotyp mittels zweier im Harn ausgeschiedener Koffeinmetabolite bestimmt. Der Anteil der „langsamen“ Acetylierer, die bei Exposition gegen aromatische Amine hinsichtlich der Entstehung eines Harnblasentumors prädisponiert sind, weicht mit 55 % im Gesamtkollektiv nicht von der Verteilung in der normalen Bevölkerung ab. Personen mit anzunehmender beruflicher Exposition gegen aromatische Amine ($n = 40$) weisen mit 65 % einen höheren Anteil „langsamer“ Acetylierer auf. Die Ausdehnung des Tumors bei Erstdiagnose, das histopathologische Grading und auch der Verlauf der Harnblasentumore der Klassifikation T1G1 und T1G2 waren unabhängig vom Acetyliererstatus. Der Acetyliererstatus erlaubt somit keine Aussage über die Prognose von Urotheltumoren.

Schlüsselwörter

Harnblasenkarzinom – Aromatische Amine – N-Acetyltransferase-2 – Histopathologischer Befund – Prognose

Untersuchung zur klinischen Relevanz der Acetyliererphänotypisierung bei 196 Urotheltumorpatienten

W. Schöps¹, V. Prior¹, K. Golka², M. Blaszkewicz², I. Cascorbi³, I. Roots³, H. M. Bolt² und G. Kierfeld¹

¹ Klinik für Urologie, Klinikum Leverkusen

² Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund

³ Institut für Klinische Pharmakologie, Charité, Humboldt-Universität Berlin

Urotheliale Tumoren können beim Menschen u. a. durch Exposition am Arbeitsplatz gegen kreberzeugende aromatische Amine, wie z. B. Benzidin oder 2-Naphthylamin, ausgelöst werden. So wurden zwischen 1969 und 1978 107 und von 1978–1992 weitere 380 Urothelkarzinome in der Bundesrepublik als Berufskrankheit anerkannt. Von beruflich gegenüber aromatischen Aminen Exponierten ist bekannt, daß das Erkrankungsrisiko durch eine verminderte Aktivität des vorwiegend in der Leber lokalisierten Enzyms N-Acetyltransferase 2 (NAT-2) begünstigt wird.

Für dieses Enzym, das u. a. aromatische Amine, Arzneistoffe wie Isooniazid und Dapson sowie Koffein als Substrat umsetzt, bestehen beim Menschen 2 Phänotypen.

Die „langsamen“ Acetylierer setzen weniger Substrat pro Zeiteinheit um als „schnelle“ Acetylierer. Dies hat zur Folge, daß der oxidative Stoffwechselweg in einem erhöhten Maße beschritten wird. Bei aromatischen Aminen führt dies zu einer vermehrten Bildung von Arylnitreniumionen, die Harnblasentumore auszulösen vermögen.

Der Anteil der „langsamen“ und „schnellen“ Acetylierer an der Gesamtbevölkerung variiert erheblich in verschiedenen ethnischen Gruppen. In Mitteleuropa beträgt der Anteil der langsamen Acetylierer in der

Mehrzahl der Studien zwischen 50 und 60 %. Der Anteil der „langsamen“ Acetylierer an der Gesamtbevölkerung der kanadischen Eskimos beträgt 5 %, der Japaner 6,4 %, der Polynesier Neuseelands 7 %, der Chinesen 15–22 %, der Ägypter ca. 83 % und der Marokkaner ca. 90 % (Übersicht s. [9]).

1979 stellten Lower et al. [8] erstmals in einer epidemiologischen Studie das vermehrte Auftreten „langsamer“ Acetylierer bei Harnblasentumorpatienten mitteleuropäischer Herkunft im Vergleich zu einer tumorfreien Kontrollgruppe fest. Eine Vielzahl weiterer Autoren bestätigte diese Beobachtung, während 2 Autoren, in jedoch kleinen Kollektiven, ein Überwiegen des „schnellen“ Acetyliererphänotyps beobachteten (Übersicht s. [9]).

In den beruflich vermehrt gegen aromatische Amine exponierten Harnblasentumorkollektiven wird ein eindeutiges Überwiegen der „langsamen“ Acetylierer von mehreren Autoren beschrieben [1, 4–7].

Aufgrund dieser Literaturangaben (Abb. 1) wurden im eigenen Patientengut folgende Fragen untersucht:

- Korreliert das histopathologische Stadium bei Diagnosestellung mit dem Acetyliererstatus?
- Unterscheiden sich die Erkrankungsverläufe beider Acetyliererphänotypen, so daß der Acetyliererstatus als Prognosefaktor gewertet werden könnte?

Dr. W. Schöps, Klinik für Urologie, Dhünnberg 60, D-51375 Leverkusen

Examination of the clinical relevance of N-acetyltransferase 2 in patients with urothelial tumours

W. Schöps, V. Prior, K. Golka, M. Blaszekwicz, I. Cascorbi, I. Rootz, H. M. Bolt and G. Kierfeld

Summary

A total of 196 patients with urothelial tumours were phenotyped for N-acetyltransferase 2 by the molar ratio of two caffeine metabolites excreted in urine. The proportion of "slow" acetylators, who are genetically predisposed to urothelial tumours if they have been exposed to aromatic amines in the past, in the entire group was 55 %, within the range in a normal population. Among 40 patients with assumed former occupational exposure to aromatic amines, 65 % were "slow" acetylators. Invasiveness, histopathological grading of the urothelial tumour at the time of first diagnosis, and course were not related to acetylator phenotype.

Key words

Bladder cancer – N-Acetyltransferase 2 – Histopathological grading – Invasiveness – Prognosis

Kollektiv und Untersuchungsmethode

In die vorliegende Untersuchung, die von Juni 1991 bis Juni 1993 durchgeführt wurde, wurden 67 anhand des Tumornachsorgeregisters der Klinik für Urologie einbestellte und 129 ($n = 196$) stationäre urologische Patienten bzw. Patientinnen aus dem Einzugsbereich des Klinikums Leverkusen einbezogen. Sie waren im Zeitraum von 1977–1993 an einem histologisch gesicherten urothelialen Tumor erkrankt und mit unterschiedlichen Behandlungskonzepten therapiert wor-

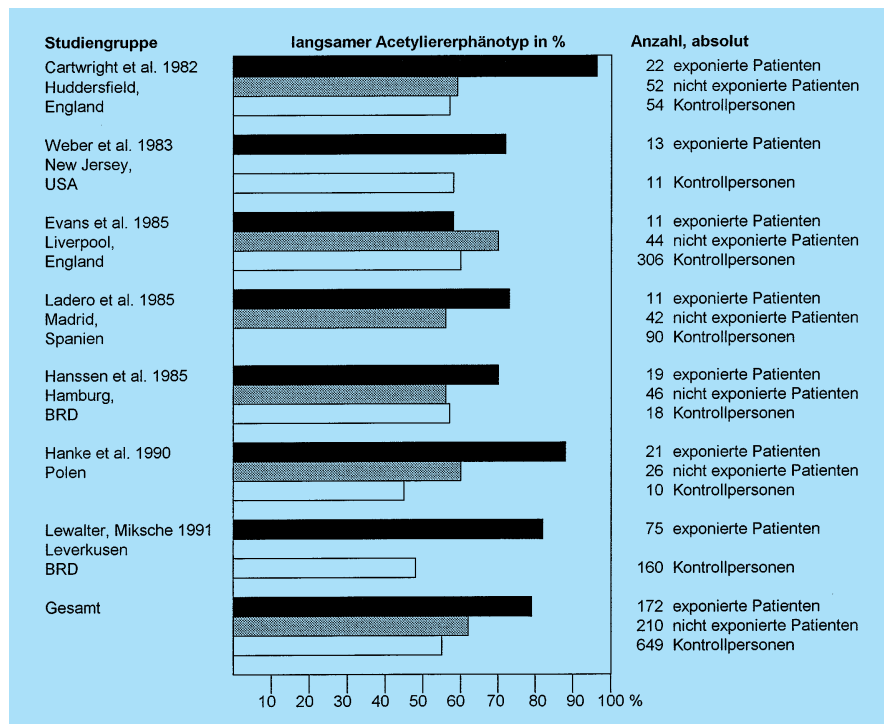


Abb. 1. Prozentuale und absolute Häufigkeit des langsamen Acetyliererphänotyps bei Patienten mit urothelialen Tumoren und erwiesener beruflicher Exposition gegen aromatische Amine (■) sowie Patienten mit urothelialen Tumoren ohne bekannte berufliche Exposition (▨) und Gesunden (□). (Kontrollkollektiv von Lewalter, Miksche entspricht dem Gesamtkollektiv von Arbeitern in einer Benzidinsyntheseanlage, die zwischen 1951 und 1967 dort eingesetzt waren)

den. Der Acetyliererstatus wurde phänotypisch mit einer modifizierten Koffeinmethode nach Grant [3] bestimmt. Hierfür wird 2 h nach dem Genuß von 2 Tassen Kaffee von dem Patienten eine Harnprobe gewonnen, auf pH 3,5 eingestellt und bei -20°C gelagert. Der Acetyliererphänotyp wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie anhand des Quotienten zweier Koffeinmetabolite, des (acetylierten) AFMU (5-Acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil) und des (nicht acetylierten) 1-X (1-Methylxanthin) bestimmt. In einem Teilkollektiv von 53 Patienten wurde die Phänotypisierung durch eine Genotypisierung überprüft. Hierfür wurde der Acetyliererstatus aus lymphozytärer DNA mittels der Polymerase-Kettenreaktion und Charakterisierung durch Restriktionsenzyme bestimmt [2].

Ergebnisse

Unter den 196 ausgewerteten Patienten mit urothelialen Tumoren fanden sich 107 (55 %) „langsame“ und 89 (45 %) „schnelle“ Acetylierer. In einem Teilkollektiv von 40 Patienten, bei denen eine berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen an-

zunehmen ist, ist der Anteil der „langsamen“ Acetylierer mit 65 % erhöht ($X^2 = 1,70$). Bei Chemiebetriebswerkern, für die die höchste Exposition gegen aromatische Amine anzunehmen ist, finden sich 9 „schnelle“ (32 %) und 19 „langsame“ (68 %) Acetylierer ($X^2 = 1,83$). Die Zunahme des Anteils der „langsamen“ Acetylierer in den beiden untersuchten Teilkollektiven ist jedoch gegenüber den 156 beruflich nicht exponierten Harnblasentumorpatienten nicht signifikant.

Der Acetyliererphänotyp wurde einerseits der Ausdehnung des Primärtumors (T) (Tabelle 1), andererseits dem histopathologischen Grading (G) (Tabelle 2) bei Erstdiagnose zugeordnet. Dabei zeigte sich, daß sowohl die Ausdehnung des Tumors ($X^2 = 0,0016$, $\beta \leq 0,05$) als auch die Differenzierung ($X^2 = 0,1603$, $\beta \leq 0,01$) unabhängig vom Acetyliererphänotyp ist.

Weiterhin wurde geprüft, ob die Erkrankungsverläufe der T1G1- und

Tabelle 1
T-Kategorie und Acetyliererstatus der Patienten mit urothelialen Tumoren [n (%)]

	Schnelle Acetylierer	Langsame Acetylierer	Gesamt
Ta, T1	63 (46)	73 (54)	136 (69)
T2 bis T4	26 (45)	32 (55)	58 (30)
TX	0	1	1 (0,5)
Tis	0	1	1 (0,5)
Gesamt	89 (45)	107 (55)	196 (100)

Tabelle 2
Histopathologisches Grading und Acetyliererstatus der an einem urothelialen Tumor Erkrankten [n (%)]

	Schnelle Acetylierer	Langsame Acetylierer	Gesamt
G0	5 (42)	7 (58)	12 (6)
G1	29 (47)	33 (53)	62 (32)
G2	31 (47)	35 (53)	66 (34)
G3	19 (48)	21 (53)	40 (20)
G4	3 (50)	3 (50)	6 (3)
GX	2 (20)	8 (80)	10 (5)
Gesamt	89 (45)	107 (55)	196 (100)

Tabelle 3
T1G1-Tumoren: Rezidiv und Acetyliererstatus. Mediane Beobachtungszeit der 52 auswertbaren Fälle: 70 Monate (12–174 Monate) [n (%)]

	Schnelle Acetylierer	Langsame Acetylierer	Gesamt
Tumorfrei	8 (53)	7 (47)	15 (27)
Rezidiv ohne Progression	16 (47)	18 (53)	34 (61)
Rezidiv mit Progression	1 (33)	2 (67)	3 (5)
Nicht auswertbar	2 (50)	2 (50)	4 (7)
Gesamt	27 (48)	29 (52)	56 (100)

Tabelle 4
T1G2-Tumoren: Rezidiv und Acetyliererstatus. Mediane Beobachtungszeit der 45 auswertbaren Fälle: 37 Monate (8–114 Monate) [n (%)]

	Schnelle Acetylierer	Langsame Acetylierer	Gesamt
Tumorfrei	11 (52)	10 (48)	21 (45)
Rezidiv ohne Progression	11 (50)	11 (50)	22 (47)
Rezidiv mit Progression	0	2	2 (4)
Nicht auswertbar	2	0	2 (4)
Gesamt	24 (51)	23 (49)	47 (100)

T1G2-Tumoren Unterschiede in Abhängigkeit vom Acetyliererphänotyp aufweisen (Tabellen 3, 4). Der Acetyliererstatus hat keinen signifikanten Einfluß auf den Krankheitsverlauf ($X^2 = 0,0195$), er kann daher nicht als Prognosefaktor gewertet werden. T1G3-Tumoren (n = 7) konnten hinsichtlich des Krankheitsverlaufes nicht ausgewertet werden, da in nur 4 dieser Fälle ein Harnblasentumor erstmals diagnostiziert wurde und aufgrund der geringen Fallzahl eine Auswertung des Krankheitsverlaufes nicht sinnvoll war. Aus dem gleichen Grunde wurden weitere Kombinationen der Ausdehnung des Primärtumors und des histopathologischen Gradings nicht ausgewertet.

Diskussion

Die Verteilung der beiden Acetyliererphänotypen in der hier untersuchten Gruppe der Patienten mit urothelialen Tumoren weicht (im Unterschied zu früheren Untersuchungen) nicht mehr von der Normalbevölkerung der Bundesrepublik ab. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer neueren Untersuchung von Cascorbi et al. [2]. Als Ursache für diese Verschiebung wäre auch im Hinblick auf die Latenzzeit der Tumorerkrankung, die Einstellung der heimischen Produktion der vier erwiesenermaßen beim Menschen karzinogenen aromatischen Amine [2-Naphthylamin (1941), 4-Aminodiphenyl (1953), Benzidin (1971), 4-Chlor-o-toluidin (1986)] zu diskutieren. Das Produktionsende ist jedoch nicht mit dem generellen Ausschluß von Expositionsmöglichkeiten gleichzusetzen, da Importe, alte Bestände und herstellungsbedingte Verunreinigungen auch nach dem Produktionsende noch als Expositionsmöglichkeit in Betracht zu ziehen sind.

Das Kollektiv der Patienten, für die eine erhöhte berufliche Exposition angenommen werden darf, weist jedoch im Vergleich zu den nicht erkennbar exponierten Patienten einen deutlichen Trend in Richtung auf einen erhöhten Anteil an „langsamen“ Acetylierern auf. Allerdings ist die Zunahme nicht statistisch signifikant.

Erstmals konnte an einem großen Patientenkollektiv gezeigt werden, daß das Erkrankungsrisiko und der Verlauf der urothelialen Tumorerkrankung unabhängig vom Acetyliererstatus sind und somit der Acetyliererstatus keine prognostische Bedeutung hat. Da jedoch bei beruflich gegen aromatische Amine exponierten Patienten eine Verschiebung hin zu den „langsamen“ Acetylierern zu beobachten ist, stellt der Acetyliererstatus möglicherweise bei der Begutachtung von Harnblasentumoren im Rahmen des Berufskrankheitenverfahrens einen Parameter dar, der auf Kollektivebene bei gegen aromatische Amine exponierten Harnblasentumorpatienten gehäuft auftritt.

Literatur

1. Cartwright RA, Rogers HJ, Barkham-Hall et al. (1982) Role of acetyltransferase in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet* 2: 842–846
2. Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmüller J, Maurer A, Mrozikiewicz P, Roots I (1994) Polymorphisms of the human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) in German bladder cancer patients. *Nanyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol [Suppl]* 349: p132
3. Grant DM, Tang BK, Kalow W (1984) A simple test for the acetylator phenotype using caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 17: 459–464
4. Hanke J, Krajewska B (1990) Acetylation phenotypes and bladder cancer. *J Occup Med* 32: 917–918
5. Hanssen HP, Agarwal DP, Goedde HW, Bucher H, Huland H, Brachmann W, Ovenbeck R (1985) Association of N-acetyltransferase polymorphism and environmental factors with bladder carcinogenesis. Study in a North German population. *Eur Urol* 11: 263–266
6. Ladero JM, Kwok CK, Jara C, Fernandez L, Silmi AM, Tapia D, Uson AC (1985) Hepatic acetylator phenotype in bladder cancer patients. *Ann Clin Res* 17: 96–99
7. Lewalter J, Miksche LW (1991) Empfehlungen zur arbeitsmedizinischen Prävention expositions- und dispositionsbedingter Arbeitsstoff-Beanspruchungen. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed* 31: 135–139
8. Lower GM, Nilsson T, Nelson CE, Wolf H, Gamsky TE, Bryan GT (1979) N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer. Approaches in molecular epidemiology. *Environ Health Perspect* 29: 71–79
9. Prior V (1994) Untersuchungen an einem urologischen Patientengut zur Frage des Einflusses des Acetyliererstatus und anderer Faktoren bei der Entstehung von urothelialen Tumoren. Homburg/Saar Universität, Medizinische Fakultät, Dissertation
10. Weber WW, Hein DW, Litwin A, Lower GM Jr (1983) Relationship of acetylator status to isoniazid toxicity, lupus erythematosus, and bladder cancer. *Fed Proc (United States)* 42: 3086–3097