

# **Diplomarbeit**

## **Retrospektive Auswertung der Risikofaktoren von Patientinnen und Patienten der Ambulanz für melanozytäre Nävi**

eingereicht von

**Nina-Kristin Haberhofer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.med.univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. med. univ. Rainer Hofmann-Wellenhof**

**Dr.<sup>in</sup> med. univ. Teresa Maria Kränke**

Graz, 30.03.2022

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre eidesstattlich, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.*

*Graz, am 30.03.2022*

*Nina-Kristin Haberhofer eh.*

## Danksagungen

Zu Beginn möchte ich mich recht herzlich bei meinen beiden Diplomarbeitbetreuern, Univ. Prof. Dr. med. univ. Rainer Hofmann-Wellenhof und Dr. med. univ. Teresa Maria Kränke für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Andreas Kainz für die Sammlung und Übertragung der Daten in eine Excel Tabelle sowie Herrn Dipl. Ing. Michael Herritsch für die Hilfe bei der Ausarbeitung der statistischen Ergebnisse.

Ich möchte mich auch recht herzlich bei Dr. Ulrike Pilger bedanken, die mir 4 Jahre lang ermöglicht hat neben dem Studium in ihrer Ordination mitzuarbeiten und die mein Interesse für die Dermatologie geweckt hat.

Der wohl größte Dank gilt meiner Familie, die mich während meiner gesamten Studienzzeit immer unterstützt hat. Ganz besonders möchte ich mich bei meinen großartigen Eltern bedanken. Danke, dass ihr mich auf diesem Weg begleitet habt und mir immer zur Seite gestanden seid. Ich möchte mich ebenfalls bei meinen Großeltern und meiner Tante, die mir mit medizinischem Rat immer zur Seite stand, bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die von Studienkollegen über die Jahre zu richtigen Freunden wurden, ganz speziell meine ich unsere Flummsi Runde. Seminare, Übungen und Vorlesungen wurden gemeinsam gemeistert und für Prüfungen wurde gemeinsam gelernt und anschließend gefeiert. Danke für diese unfassbar großartigen 6 Studienjahre mit euch!

# Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungen.....	6
II.	Zusammenfassung.....	7
III.	Abstract.....	9
IV.	Abbildungsverzeichnis.....	11
V.	Tabellenverzeichnis.....	13
1.	Einleitung.....	14
1.1.	Melanozytäre Nävi.....	14
1.1.1.	Histologie der melanozytären Nävi.....	14
1.1.2.	Kongenitale NZN.....	15
1.1.3.	Erworbene NZN.....	15
1.1.4.	Dysplastische melanozytäre NZN.....	16
1.1.4.1.	Dysplastisches Nävus Syndrom.....	16
1.2.	Malignes Melanom.....	17
1.2.1.	Definition.....	17
1.2.2.	Epidemiologie.....	17
1.2.3.	Klinik.....	18
1.2.4.	Diagnose.....	19
1.2.5.	Einteilung des malignen Melanoms.....	20
1.2.5.1.	Superfiziell spreitendes Melanom (SSM).....	20
1.2.5.2.	Primäre noduläres Melanom (NMM) .....	20
1.2.5.3.	Lentigo-maligna-Melanom (LMM) .....	21
1.2.5.4.	Akrolentigenöses Melanom.....	21
1.2.6.	Ätiologie und Risikofaktoren.....	22
1.2.6.1.	UV-Exposition.....	22
1.2.6.2.	Anzahl der Melanozytären Nävi.....	22
1.2.6.3.	Familiäre Vorkommnisse von malignen Melanomen.....	23
1.2.6.4.	Vorkommnisse von malignen Melanomen in der eigenen Krankengeschichte.....	23
1.2.6.5.	Hauttyp.....	23
1.2.7.	Prävention.....	25

2.	Material und Methoden.....	26
2.1.	Studiendesign.....	26
2.1.1.	Patientenkollektiv.....	26
2.2.	Statistische Datenauswertung.....	27
3.	Ergebnisse.....	28
3.1.	Geschlechterverteilung.....	28
3.2.	Altersverteilung.....	30
3.3.	Familiärer Zusammenhang bezüglich melanozytärer Nävi.....	30
3.4.	Sonnenexposition.....	32
3.5.	Sonnenbrände im Laufe des Lebens.....	34
3.6.	Sonnenbrände während der Kindheit.....	36
3.7.	Solariumbesuche .....	38
3.8.	Hauttyp.....	39
3.8.1.	Haarfarbe.....	41
3.8.2.	Augenfarbe.....	43
3.9.	Anzahl der Nävi.....	45
4.	Diskussion.....	48
5.	Literaturverzeichnis .....	53

## I. Abkürzungen

NZN	Nävuszellnävus
MM	malignes Melanom
CMN	kongenitale melanozytäre Nävi
DNS	dysplastisches Nävussyndrom
SSM	superfiziell spreizendes Melanom
NMM	noduläres malignes Melanom
LMM	Lentigo-maligna-Melanom

## **II. Zusammenfassung**

### **Einleitung:**

Als eine der wichtigsten Ursachen für ein malignes Melanom gilt eine starke, wiederkehrende UV-Strahlung, wobei vor allem die Sonne im Kindes- und Jugendalter eine große Rolle zu spielen scheint.

Ein erhöhtes Risiko für ein malignes Melanom haben Personen mit 100 oder mehr melanozytären Nävi, einem malignen Melanom in der eigenen Vorgeschichte, in der Familienanamnese oder einem hellen Hauttyp.

Die Inzidenz der malignen Melanome steigt stetig an. Die Statistik Austria gab bekannt, dass im Jahr 2019 in Österreich mindestens 17 von 100.000 Personen der Bevölkerung an einem malignen Melanom erkrankt sind. Bisher lässt sich keine Änderung des steigenden Trends erkennen.

### **Material und Methoden:**

Im Rahmen dieser Studie wurde eine Verbindung von bestimmten Risikofaktoren, von Patientinnen und Patienten der Ambulanz für melanozytäre Nävi, an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie am LKH Graz, mit der Entstehung von malignen Melanomen kontrolliert. Die Beantwortung der Fragestellung ist durch eine statistische Auswertung der retrospektiven Datenerhebung erfolgt. Die dafür benötigten Informationen wurden aus Fragebögen, welche in der Ambulanz für melanozytäre Nävi von Patientinnen und Patienten ausgefüllt wurden, bezogen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten einbezogen, welche sich zwischen dem Jahr 2006 und 2019 in der dermatologischen Ambulanz für melanozytäre Nävi, in Behandlung befanden und den ausgeteilten Fragebogen ausreichend ausgefüllt haben. Die Studienpopulation wurde in Patientinnen und Patienten mit und ohne Melanom in der Vorgeschichte unterteilt.

### **Ergebnisse:**

Das Studienkollektiv setzt sich grundsätzlich aus 2164 Patientinnen und Patienten zusammen mit einem durchschnittlichen Alter von 39,4 Jahren. Insgesamt haben 1935 Patientinnen und Patienten in ihrem Leben bisher kein malignes Melanom gehabt, während 229 Patientinnen und Patienten eine positive Anamnese auf ein malignes Melanom haben.

Die Geschlechterverteilung der Patientengruppe mit Melanomen besteht zu 42% aus weiblichen Patienten, während in der Patientengruppe ohne Melanom 55% weibliche Patienten sind.

Das Vorkommen von mehr als 100 NZN bei Verwandten 1. Grades stellt einen signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung von malignen Melanomen dar ( $R=0,95$ ). In unserem Patientenkollektiv steigt wider Erwarten die Anzahl der Patienten ohne Melanom mit zunehmender Sonnenexposition. In der Gruppe mit nur gelegentlicher Sonnenexposition befinden sich 38% Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom während in der Gruppe mit vorwiegender Sonnenexposition 55% Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom vorhanden sind.

Bei der Frage nach der Anzahl von Sonnenbränden im Laufe des Lebens sinkt die Anzahl der Patienten ohne maligne Melanome von 30 % bei 1-5 Sonnenbränden auf 16 % bei > 20 Sonnenbränden. Das heißt die Anzahl der Patienten ohne Melanome hat sich nahezu halbiert mit steigender Anzahl der Sonnenbrände.

In unserem Patientenkollektiv konnte ebenfalls ein Zusammenhang von der Melanomentwicklung und der Anzahl der NZN gezeigt werden. Das spiegelt sich in einem hohen Korrelationskoeffizienten, welcher bei 0,93 liegt, wider.

### **Diskussion:**

In dieser Studie konnten einige bereits bekannte Risikofaktoren für maligne Melanome bestätigt werden. So geht beispielsweise auch laut unseren Daten eine Anzahl größer 100 Nävi bei Verwandten ersten Grades mit einem erhöhten Risiko für maligne Melanome einher. Einige Risikofaktoren wie etwa Solariumbesuche oder Freizeit im Freien konnten für unsere Patientengruppe als Risikofaktoren nicht bestätigt werden.



### **III. Abstract**

#### **Introduction:**

Strong, recurrent UV radiation is considered one of the most important causes of malignant melanoma, with sun exposure in childhood and adolescence appearing to play a major role. Individuals with 100 or more melanocytic nevi, a history or family history of malignant melanoma, or a fair skin type are at increased risk for malignant melanoma.

The number of malignant melanoma diagnoses is steadily increasing. Austria statistics announced that at least 17 out of every 100,000 people in the population in Austria will be diagnosed with malignant melanoma in 2019. So far, no change in the rising trend can be seen.

#### **Material and Methods:**

In this study, the association of certain risk factors of patients of the outpatient clinic for melanocytic nevi at the Department of Dermatology and Venereology at the University Hospital Graz with the development of malignant melanoma was controlled. The question was answered by a statistical analysis of the retrospective data collection. The information needed for this purpose was obtained from questionnaires distributed in the outpatient clinic for melanocytic nevi. The study included patients who were treated at the outpatient clinic for melanocytic nevi between 2006 and 2019 and who completed the questionnaire sufficiently. The study population was divided into individuals with and without a history of melanoma.

#### **Results:**

The study population is basically composed of 2164 patients with a mean age of 39.4 years. In total 1935 patients haven't had a malignant melanoma in their lifetime while 229 patients have a positive history of malignant melanoma.

The presence of more than 100 NCN in 1st degree relatives represents a significant association with the development of malignant melanoma ( $R= 0.95$ ). The gender distribution of the patient group with melanoma consists of 42% female patients, while in the patient group without melanoma 55% are female patients. In our patient collective, contrary to expectations, the number of patients without melanoma increases with increasing sun exposure. In the group with only occasional sun exposure there are 38%

patients without malignant melanoma while in the group with predominant sun exposure there are 55% patients without malignant melanoma. When asked about the number of sunburns over a lifetime, the number of patients without malignant melanoma decreases from 30% with 1-5 sunburns to 16% with > 20 sunburns. The number of patients without melanoma has almost halved with the increasing number of sunburns ( $R=0.94$ ).

In our patient collective, a correlation of melanoma development and the number of nevi could also be shown. This is reflected in a high correlation coefficient, which is 0.93.

### **Discussion:**

In this study, the already well-known risk factors for malignant melanoma could be partially confirmed. For example, according to our data, a number greater than 100 nevi in first-degree relatives is associated with an increased risk of malignant melanoma. Some risk factors such as solarium visits or outdoor leisure time could not be confirmed as risk factors for our patient group.

## IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs.....	28
Abbildung 2 - Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs mit malignem Melanom.....	29
Abbildung 3 - Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs ohne malignes Melanom.....	29
Abbildung 4 - Vergleich der Altersverteilung der Patientengruppe mit und ohne malignes Melanom.....	30
Abbildung 5 - Verteilung maligner Melanome je Verwandte 1. Grades mit mehr als 100 Nävi.....	31
Abbildung 6 - Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Gruppen bei Verwandten 1.Grades mit mehr als 100 Nävi.....	32
Abbildung 7 - Verteilung maligner Melanome im Zusammenhang mit der Sonnen- exposition.....	33
Abbildung 8 - Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Gruppen.....	34
Abbildung 9 - Verteilung maligner Melanome im Zusammenhang mit Sonnenbränden im Laufe des Lebens.....	35
Abbildung 10 - Verteilung maligner Melanome mit Sonnenbränden während der Kindheit.....	36
Abbildung 11 - Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Gruppe Sonnenbrandanzahl in der Kindheit.....	37
Abbildung 12 - Verteilung der Antwortmöglichkeiten in der Gesamtgruppe Solarienbesuche.....	38
Abbildung 13 - Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Anzahl von Solarienbesuchen.....	39
Abbildung 14 - Verteilung maligner Melanome je Hauttypen I – IV.....	40
Abbildung 15 - Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Hauttypen I – IV.....	41
Abbildung 16 - Verteilung maligner Melanome je Haarfarbe.....	42
Abbildung 17 - Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Haarfarben.....	43
Abbildung 18 - Verteilung maligner Melanome je Augenfarbe.....	44
Abbildung 19 - Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Augenfarben.....	45

Abbildung 20 - Verteilung maligner Melanome nach Anzahl der Nävi.....	46
Abbildung 21 - Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Anzahl von Nävi.....	47

## V. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Hauttypen, ("Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung (UV-Schutz-Verordnung - UVSV)," 2011).....	24
--	----

# 1. Einleitung

## 1.1 Melanozytäre Nävi

Melanozytäre Nävi, auch Nävuszellnävi genannt, sind gutartige Tumore der Haut oder Schleimhaut. Sie bestehen aus pigmentbildenden Melanozyten, welche als spezielle Aufgabe die Pigmentsynthese haben, daher weisen sie eine hell- bis dunkelbraune Pigmentierung auf. Melanozyten sind primär in der Haut, den Haaren und den Augen lokalisiert. Sie lassen sich in kongenitale melanozytäre Nävi, die schon bei der Geburt vorhanden sind, und erworbene melanozytäre Nävi, welche erst in den ersten Lebensjahrzenten entstehen, einteilen. Weiters lassen sich die erworbenen melanozytären Nävi in normale und atypische (dysplastische) melanozytäre Nävi einteilen. Je nach Lage in den Hautschichten können sie weiter unterteilt werden in epidermale melanozytäre Nävi und dermale melanozytäre Nävi. Zu den epidermalen melanozytären Nävi zählen unter anderem Epheliden (Sommersprossen), Café-au-lait-Flecken und Becker Nävi, während zu den dermalen melanozytären Nävi unter anderem der Mongolenfleck und der Nävus bleu zählen.

### 1.1.1 Histologie der melanozytären Nävi

Nävuszellnävi stellen gutartige melanozytäre Läsionen dar, welche histologisch durch Nävuszellnester charakterisiert werden. Diese Nävuszellnester werden durch kugel – bis spindelförmige Nävuszellen gebildet, welche, ähnlich den Melanozyten, auch Melanin produzieren können, allerdings können Nävuszellen das braune Pigment nicht an Nachbarzellen weitergeben, da ihnen hierfür die benötigten Dendriten fehlen.

NZN durchlaufen eine histologische Entwicklung und lassen sich auf Grund dessen in verschiedene Stadien einteilen:

- Zunächst kommt es zu melanozytären Zellnestern an der Junktionszone, welche die Grenze zwischen der Dermis und der Epidermis darstellt. Junktionsnävi treten eher

früh auf und sind kleine runde Makulae mit mittel - bis dunkelbrauner Pigmentierung.

- Bei Compound - Nävi werden zusätzlich zu den Zellnestern in der Junktionszone strangartige Gebilde bis in die Dermis gefunden. Diese Nävi bilden sich oft in der Pubertät aus und stellen sich als runde, leicht erhabene Knötchen mit einer hell- bis dunkelbraunen Pigmentierung dar.
- Die dermalen Nävi stellen die endgültige Entwicklung der Nävi dar. Hier werden histologisch keine Zellnester mehr nachgewiesen. Alle melanozytären Zellen befinden sich lediglich in der Dermis. Dermale Nävi sind pigmentarm, rundlich und erhaben papillomatös geformt. (1)

### **1.1.2 Kongenitale melanozytäre Nävi**

Angeborene melanozytäre Nävi sind melanozytäre Nävi, die direkt bei der Geburt oder kurz danach auftreten und eindeutige histopathologische Merkmale aufweisen.

Angeborene melanozytäre Nävi unterscheiden sich von erworbenen Nävi durch ihre Gesamtgröße, Tiefe der Beteiligung von Nävuszellen und vaskuläre Beteiligung. (2)

Kongenitale Nävi sind typischerweise sehr dunkel, rund bis oval und besitzen regelrechte und gut erkennbare Abgrenzungen. Sie neigen dazu proportional zur Größe mitzuwachsen und erreichen ihre maximale Größe im Erwachsenenalter. (3)

Angeborene melanozytäre Nävi werden hauptsächlich durch sporadische postzygotische somatische Mutationen verursacht, am häufigsten in NRAS. Die primären Komplikationen der großen und riesigen CMN sind die neurokutane Melanozytose und das maligne Melanom. (3)

### **1.1.3 Erworbene melanozytäre Nävi**

Erworbene Nävuszellnävi gelten als die häufigsten Tumore der hellhäutigen Bevölkerung.

In Mitteleuropa haben Erwachsene im Durchschnitt 20-30 dieser erworbenen

melanozytären Nävi mit einem Durchmesser von 2mm oder mehr am gesamten Körper.

Die Anzahl dieser erworbenen melanozytären Nävi, stellt einen Marker für das Risiko ein

malignes Melanom zu entwickeln, dar. Einige Melanome weisen histopathologisch Anteile eines zuvor existierenden Nävus auf. Ab einer Anzahl von mehr als 50, ist das Risiko um das 4- bis 5- fache erhöht, bei einer Anzahl von mehr als 100 ist das Risiko sogar 8-10-mal so hoch. Fall - Kontrollierte Studien zeigten, dass die Aussetzung der Sonne in der Kindheit und dem Jugendalter zu einer vermehrten Entwicklung melanozytärer Nävi führt. (1)

Erworbene melanozytäre Nävi sind meist regellos disseminiert, multipel, rund und kleiner als 5mm.

### **1.1.4 Dysplastische melanozytäre Nävi**

Ein dysplastischer oder atypischer Nävus, auch Clark Nävus genannt, gehört ebenfalls zu den großteils pigmentierten Hautläsionen, allerdings besteht dieser nicht aus normalen Melanozyten oder Nävuszellen, sondern aus atypischen Zellen mit unregelmäßigem Aussehen. Eine Unterscheidung zum malignen Melanom gestaltet sich im frühen Stadium oft sehr schwierig, da sie dieselben Charakteristika nach der ABCD - Regel aufweisen. Beide weisen oft eine Größe >5mm auf, sind asymmetrisch, unscharf begrenzt und unregelmäßig in ihrer Pigmentierung. Atypische Nävi können sowohl alleine, als auch in Verbindung mit gewöhnlichen melanozytären Nävi, sowie in Verbindung mit einem Dysplastischen – Nävus – Syndrom in exzessiver Anzahl auftreten. (4)

#### **1.1.4.1 Dysplastisches Nävus Syndrom**

Das dysplastische Nävus-Syndrom (DNS) hat in der Literatur viele Namen, unter anderem das familiäre atypische multiple Muttermal- und Melanomsyndrom (FAMMM), das B-K mole syndrome oder das Syndrom atypischer Nävi. Jedoch unterscheiden sich diese alle voneinander sowohl in der Klinik als auch in der Histopathologie, weshalb diese Begriffe also nicht bedeutungsgleich sind. Dysplastische Nävi lassen sich in 2 klinische Settings unterteilen, in das DNS vom sporadischen und in das DNS vom familiären Typ. Das DNS vom familiären Typ definiert sich durch ein stark erhöhtes Auftreten der Nävis oder gar Melanomen in der Familienanamnese.



Die Entwicklung eines malignen Melanoms direkt aus einem dysplastischen Nävi ist jedoch ungewöhnlich. Da diese Transformationen in anderen Arten von Nävi (z. B. angeborene Nävi) auftreten, scheinen dysplastische Nävi eine größere Bedeutung als Marker für ein erhöhtes Risiko für Melanome zu haben, als sich selbst zu Melanomen zu transformieren. (5)

## **1.2 Malignes Melanom**

### **1.2.1 Definition**

Das maligne Melanom ist eine hochgradig maligne Neoplasie der Haut, ausgehend von den Melanozyten. Sie neigt dazu, sowohl hämatogen als auch lymphogen zu metastasieren und gilt als die am häufigsten tödlich verlaufende Hauterkrankung der hellhäutigen Bevölkerung. (6)

Zudem allseits bekannten malignen Melanom der Haut, auch kutanes Melanom genannt, gibt es auch maligne Melanome der Schleimhaut, diese werden als mukosale Melanome bezeichnet. Zu den extrakutanen Melanomen zählen unter anderem das Bindehautmelanom und Aderhautmelanom des Auges, das anorektale Melanom sowie Melanome der inneren Organe.

### **1.2.2 Epidemiologie**

Die Häufigkeit der Neuerkrankungen steigt weltweit. Besonders zu beachten sind sozio-ökonomische Faktoren, die Art sich zu kleiden sowie der Lebensstil haben sich verändert, die Leute verbringen vermehrt ihre Freizeit in spärlicherer Kleidung im Freien. (7)

Von einem seltenen Krebs noch vor einem Jahrhundert, hat das durchschnittliche Lebensrisiko für Melanome jetzt 1 von 50 in vielen westlichen Populationen erreicht. Das maligne Melanom gilt heute als der fünfthäufigste Krebs bei Männern und der sechsthäufigste Krebs bei Frauen in den Vereinigten Staaten, wo die Inzidenz von 1973 bis 2002 um 270% zugenommen hat. Die gemeldeten Inzidenzraten variieren in Europa. Sie sind in der Schweiz und den skandinavischen Ländern Norwegen, Schweden und

Dänemark am höchsten. In Europa gibt es einen Unterschied der Inzidenzraten mit den höchsten Raten in den nördlichen und den niedrigsten Raten in den südlichen Ländern. Dies ist wahrscheinlich auf einen erhöhten Schutz gegen UV-Strahlen, welcher typisch für stärker pigmentierte Haut (wie bei Menschen, welche in südeuropäischen Ländern leben) ist, zurückzuführen. Einen weiteren Grund stellt das unterschiedliche Einstrahlungsmuster der Sonne dar, welches in Südeuropa chronisch statt intermittierend ist. Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren, betreffen maligne Melanome meist junge und Menschen mittleren Alters. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Melanoms beträgt 57 Jahre. Es wurde beobachtet, dass die Inzidenz für Melanome bei einem Alter von 25 Jahren bis 50 Jahren linear zunimmt und sich dann verlangsamt, insbesondere bei Frauen. (8)

Im Hinblick auf das Auftreten von Melanomen in Bezug auf das Geschlecht gibt es verschiedenste Studien mit unterschiedlichsten Ergebnissen. Laut Markovic et al., sind Männer etwa 1,5-mal häufiger als Frauen betroffen, ein Melanom zu entwickeln, während nach anderen Studien, die unterschiedliche Prävalenz in beiden Geschlechtern in Bezug auf das Alter analysiert werden muss: die Inzidenzrate von Melanomen ist bei Frauen größer als bei Männern, bis sie das 40. Lebensjahr erreichen. Im Alter von 75 Jahren ist die Inzidenz bei Männern gegenüber Frauen jedoch fast dreimal so hoch. (8,10)

### **1.2.3 Klinik**

Der wichtigste Faktor für eine erfolgreiche Behandlung des Melanoms ist die Früherkennung. Ein klinischer Verdacht tritt dann auf, wenn das Aussehen eines Nävus einer oder mehrerer der folgenden ABCDE- Regeln für maligne Melanome entspricht:

#### **A für Asymmetrie**

Der Nävus weist eine ungleichmäßige oder asymmetrische Form auf: das heißt er ist nicht gleichmäßig rund, oval oder länglich.

### **B für Begrenzung**

Beim Nävus lässt sich keine klare Begrenzung erkennen. Er weist verschwommene, gezackte oder unebene Ränder auf und wächst unregelmäßig in den gesunden Hautbereich ein.

### **C für colour (engl. Für Farbe)**

Im Nävus lassen sich hellere und dunklere Bereiche oder gar verschiedene Färbungen erkennen: Besonders zu achten ist hier auf einen Nävus, der ungleichmäßig gefärbt ist und eventuell mit rosafarbenen, grauen oder schwarzen Punkten vermischt ist.

### **D für Durchmesser**

Der Nävus ist im Durchmesser größer als 5 mm. Es gibt allerdings auch Melanome, die kleiner als 5 mm sind.

### **E für Evolution / Erhabenheit**

Der Nävus sollte auch kontrolliert werden, ob er sich in irgendeiner Art und Weise im Laufe der Zeit verändert hat.

Es kann ebenfalls ein Zeichen für ein Melanom sein, wenn der Nävus mehr als einen Millimeter über das Hautniveau ragt und seine Oberfläche rau, schuppig oder gar krustig ist.

Weitere Symptome können Juckreiz und spontane Blutungen sein. (11)

## **1.2.4 Diagnose**

Die klinische Diagnostik des malignen Melanoms erfolgt meist mittels Dermatoskopie und des oben genannten Schemas, die entscheidende diagnostische Methode ist jedoch die Histologie. Die Einteilung erfolgt nach **T1-4** (Primärtumor) nach der Tumordicke, nach **N0- N3** (lymphogene Metastasierung) und nach **M0- M1c** (Fernmetastasen). Das Tumorstadium ist für die Prognose ausschlaggebend. (12)

Der Breslow Index ist ein Maß für die Tumordicke und dient der histopathologischen Einteilung des malignen Melanoms. Er ist nach dem US-amerikanischen Pathologen Alexander Breslow benannt.

Durch den Breslow Index lässt sich das maligne Melanom in Stadien einteilen und so die daraus abgeleitete Prognose beurteilen. Bei der entfernten Gewebeprobe wird die vollständige Tiefe des eingedrungenen Tumorgewebes, vom Stratum granulosum der Epidermis bis zum tiefsten noch nachweisbaren Tumorgewebe gemessen. Die Tumordicke nach Breslow wird in Millimeter angegeben.

## **1.2.5 Einteilung des malignen Melanoms**

### **1.2.5.1 Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)**

Das superfiziell spreitende Melanom ist der häufigste Melanomtyp, der etwa 70% der Fälle ausmacht. Es ist mit der intermittierenden Exposition gegenüber der Sonne verbunden und befindet sich am häufigsten auf der Rückseite der Beine bei Frauen und auf dem Rücken von Männern. Superfiziell spreitende Melanome können de novo oder in Verbindung mit einem Nävus entstehen. (13)

Klinisch präsentiert sich das SSM als eine beetartige erhabene dunkelbraun bis schwarze Läsion mit einer unregelmäßigen, jedoch scharfen Begrenzung. Es weist oft unregelmäßig gefärbte Areale auf mit einer Vielzahl an Farbmöglichkeiten: hell – bis dunkelbraun, schwarz, grau, rot bei Gefäßreichtum, und weiß bei bereits entstandener Vernarbung. Die Oberfläche des SSM ist oft leicht verletzlich, es kann sich bei einem Übergang in die vertikale Wachstumsphase knotig präsentieren. (12)

### **1.2.5.2 Primäre noduläres Melanom (NMM)**

Das primäre noduläre Melanom macht 5% der Melanome aus und tritt am häufigsten am Stamm und an den Extremitäten von Patienten im fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt auf; es kommt häufiger bei Männern als bei Frauen vor. Das primäre noduläre Melanom hat keine horizontale Wachstumsphase, es erfolgt ein sofortiges und schnelles vertikales Wachstum. (13)

Klinisch präsentiert sich das NMM als rasch wachsender Knoten, der oft gestielt sein kann und meist dunkelbraun bis schwarz gefärbt ist. Es ist meist ein weicher Knoten von bis zu mehreren Zentimetern, der sehr leicht verletzlich ist und somit zu Blutungen neigt. (12)

#### **1.2.5.3 Lentigo-maligna-Melanom (LMM)**

LMM machen 4% bis 15% der kutanen Melanome aus und korrelieren mit langfristiger Sonnenexposition und zunehmendem Alter. Diese Neoplasie kann sich über Jahrzehnte entwickeln, bevor sie in die papilläre Dermis eindringt. Diese Tumoren treten in der Regel in der Haut auf und zeigen eine ausgeprägte Sonnenelastose und andere Merkmale eines langfristigen Sonnenschadens. Unter den Arten von In-situ-Melanomen kann das Lentigo-maligna-Melanom bei sonnengeschädigter Haut schwer von melanozytärer Hyperplasien zu unterscheiden sein. (13)

Klinisch präsentiert sich das LMM als unregelmäßig begrenzter dunkelbraun bis schwarzer, scheckiger Fleck. Der Übergang in die vertikale Wachstumsphase und somit zum invasiven Lentigo-maligna-Melanom zeigt sich durch Bildung von Knötchen. (12)

#### **1.2.5.4 Akrolentigenöses Melanom**

Das Akrolentiginöse Melanom macht 5% der Melanome bei Weißen aus, es ist jedoch die häufigste Art von Melanom unter asiatischen, hispanischen und Patienten afrikanischer Abstammung. Die allgemeine Inzidenz von Melanomen in diesen ethnischen Gruppen ist im Vergleich zu weißen Patientinnen und Patienten gering. (13)

Akrolentigenöse Melanome treten vorwiegend bei älteren Personen (>60 Jahre) an Handflächen und Fußsohlen, Finger- und Zehngliedern, sowie am Nagelapparat auf. Klinisch präsentiert sich das akrolentigenöse Melanom als polyzyklischer, eigenartig geformter, dunkelbraun bis schwarzer, scheckiger Fleck, in dem nach Monaten bis Jahren oft depigmentierte exulzerierte Knoten auftreten. Melanome der Nagelmatrix präsentieren sich als longitudinaler brauner Strich an der Nagelplatte, der mit der Zeit zu Verformungen der Endphalanx führen kann und sogar bewirken kann, dass sich der Nagel ablöst. (12)

## **1.2.6 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die Entstehung eines malignen Melanoms basiert auf der Interaktion von genetischen Dispositionen und Umwelteinflüssen. (8)

### **1.2.6.1 UV-Exposition**

Unzähligen Studienergebnissen zu Folge gilt die Aussetzung gegenüber UV-Strahlen, aufgrund ihres genotoxischen Effekts, als ein wichtiger Umweltfaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms. (8)

Eine signifikante Assoziation wird mit der Anzahl und der Stärke von Sonnenbränden gesehen. Da ein Sonnenbrand durch eine ungewohnte und starke Sonnenexposition verursacht wird, gilt dies als weiterer Hinweis auf die Schädlichkeit der intermittierenden Aussetzung der Sonne. Mark Elwood und Janet Jopsen haben einen Überblick über sämtliche Studien geschaffen. Diese Ergebnisse stimmen mit der Hypothese der intermittierenden UV-Exposition überein, bei der die Wahrscheinlichkeit ein kutanes Melanom zu entwickeln primär durch intermittierende, ungewohnte Sonnenexposition erhöht wird. Weiters bringen starke Sonnenexposition und häufige Sonnenbrände im Kindesalter ein stark erhöhtes Risiko für die Melanomentwicklung mit sich. (14)

### **1.2.6.2 Anzahl der Melanozytären Nävi**

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor stellt die Anzahl sowohl kongenitaler als auch erworbener melanozytärer Nävi dar. Laut einer Studie sind 26% der Melanome histologisch mit Nävi assoziiert. (15)

Die Studie von Elisabeth A. Holly ergab, dass Melanompatienten mehr Nävi von einem Durchmesser größer als 2mm hatten, als Nicht-Melanompatienten.

Die Anzahl melanozytärer Nävi korreliert also stark mit dem Risiko ein Melanom zu entwickeln und basiert vor allem auf der Anzahl, der Größe und der Art der Nävi. (16)

### **1.2.6.3 Familiäre Vorkommnisse von malignen Melanomen**

Eine positive Familienanamnese bezüglich eines Melanoms ist ein bedeutender Risikofaktor ein Melanom zu bekommen. Patienten mit einem Verwandten ersten Grades, welcher ein Melanom in seiner Krankengeschichte hat, haben ungefähr ein 2- mal höheres Risiko selbst ein Melanom zu entwickeln als Patienten ohne eine positive Familienanamnese. Das Risiko erhöht sich in Anwesenheit anderer Risikofaktoren noch mehr. (13)

### **1.2.6.4 Vorkommnisse von malignen Melanomen in der eigenen Krankengeschichte**

Ein internationales Medizinernteam untersuchte 2015 das Risiko, bei einem bereits aufgetretenen malignen Melanom, erneut an einem malignen Melanom zu erkranken. Die Daten wurden dem schwedischen Krebsregister entnommen, mit insgesamt 65.429 Patienten, die zwischen 1958 und 2010 die Diagnose eines invasiven oder in situ Melanoms erhielten. Sie fanden ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für Patienten mit früheren Melanomen erneut an einem zu erkranken im Vergleich zu Patienten ohne Melanome in der Vorgeschichte. (17)

### **1.2.6.5 Hauttyp**

Melanozyten produzieren zwei Arten von Melanin: Eumelanin und Phäomelanin. Eumelanin ist der häufigste Typ bei dunkler Haut und dunklem Haar und wird bei der Bindung des  $\alpha$ -melanozyten-stimulierenden Hormons ( $\alpha$ MSH) an dem Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R) synthetisiert. Bei Personen mit roten Haaren und Sommersprossen, verhindert eine Mutation in MC1R die Eumelaninproduktion, was zu einem höheren Anteil von Phäomelanin führt. Eumelanin reduziert die Akkumulation von UV-induzierten Photoprodukten, während Phäomelanin tatsächlich zu UV-induzierten DNA-Schäden beitragen kann, indem es zur Bildung freier Radikale nach UV- Einwirkung beiträgt. Höhere Melaninspiegel korrelieren mit reduzierter UV-induzierter Photoproduktbildung, Proliferation und Apoptose unabhängig von der MC1R-Funktion in Melanozyten.

Bei Patienten mit Melanomen sind Funktionsverlustmutationen in MC1R mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber UV-induzierter Zytotoxizität und einer erhöhten Inzidenz von Melanomen verbunden. Eine aktuelle Meta-Analyse der MC1R-Varianten und des Melanomrisikos zeigte, dass die meisten Varianten ein erhöhtes Risiko aufwiesen und mit rotem Haar und heller Haut assoziiert waren. (18)

Die Fitzpatrick Skala ist eine einfache Methode, den Hautphototypen von Patienten zu klassifizieren und damit die Fähigkeit der Haut, bei Einwirkung von UV-Strahlung zu bräunen, abzuschätzen.

Bei der Bestimmung des Phototyps wurde der Schwerpunkt auf die Farbe der Haut, der Augen und die Fähigkeit zur Bräunung gelegt. Ursprünglich wurde sie 1975 als eine Vier-Punkte-Skala beschrieben und im Jahr 1988, um die dunkleren Hauttöne (Typen V und VI) erweitert. Die klinische Konsequenz ist, dass UVR-Schutz für alle Hauttypen einschließlich der dunkelsten Haut empfohlen wird. (19)

Hauttyp	I	II	III	IV	V	VI
Hautfarbe	sehr hell	hell	mittelhell	bräunlich	dunkel bis hellbraun	Dunkelbraun bis schwarz
Haarfarbe	rötlich, hellblond	blond, hellbraun	hellbraun, dunkelbraun	braun, schwarz	braun, schwarz	schwarz
Augenfarbe	blau, grün	blau, grau, grün	blau, grün, braun	braun	braun	braun
Sommer-sprossen	sehr viele	viele	kaum	keine	keine	keine
Bräunung	keine	gering	fortschreitend, jedoch langsam	schnell	keine	keine
Sonnen-brand	sehr häufig	häufig	manchmal	selten	kaum	kaum

Tabelle 1: Hauttypen, ("Verordnung zum Schutz vor schädlichen Wirkungen künstlicher ultravioletter Strahlung (UV-Schutz-Verordnung - UVSV)," 2011)



## 1.2.7 Prävention

Zur Prävention von malignen Melanomen gehören zunächst die Verminderung, sowie die erhöhte Achtsamkeit gegenüber den Risikofaktoren, vor allem bei gefährdeten Patienten. Hierzu gehört in erster Linie die Reduktion von UV-Exposition, mit besonders intensiv intermittierenden Sonnenaufenthalten. Die Patienten sollten ihre Haut immer gut mit Kleidung, Hut und Sonnencremen schützen, bevor sie sich ins Freie begeben und die Mittagssonne sollte allenfalls gemieden werden.

Ein nächster wichtiger Punkt zur Prävention von malignen Melanomen beginnt damit, Eltern über die Wichtigkeit von Sonnenschutz aufzuklären um ihre Kinder, vor allem in jungen Jahren, vor einem Sonnenbrand zu schützen.

Eine Aufklärung der Bevölkerung über den potenziell schweren Verlauf eines malignen Melanoms und damit die Steigerung der Aufmerksamkeit gegenüber möglichen Veränderungen an der eigenen Haut, ist ebenfalls ein wichtiger Punkt. Eine regelmäßige Selbstuntersuchung mittels des ABCDE Schemas ist anzuraten. Bei Unsicherheit oder Veränderung ist es unabdingbar sich an einen Dermatologen zu wenden.

Da maligne Melanome früh entdeckt und therapiert werden sollten, gilt es Hochrisikopatienten zu erkennen, in dieser Hinsicht aufzuklären und auch regelmäßig zu kontrollieren. Zu dieser Patientengruppe gehören, wie oben schon erwähnt, Patienten mit heller Haut, vielen durchgemachten Sonnenbränden, mit einer positiven Familienanamnese oder einer positiven Eigenanamnese, sowie Patienten mit vielen melanozytären Nävi.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

In dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit dem Votum EK: 34-143 ex 21/22, am 04.03.2022, genehmigt wurde.

Den Patientinnen und Patienten der Ambulanz für melanozytäre Nävi an der Universitätsklinik für Dermatologie wurde ein Fragebogen zur Beantwortung ihrer Risikofaktoren ausgeteilt. Sie mussten Angaben bezüglich der Anzahl ihrer Muttermale, der Familienhistorie, der Sonnenexposition, der bereits diagnostizierten MM, Augenfarbe, Hautfarbe, uvm, machen.

Es wurden vom Jahr 2006 bis 2019 2166 Fragebögen gesammelt, welche vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Information in eine Excel Tabelle exportiert wurden.

#### **2.1.1. Patientenkollektiv**

Zunächst wurde das gesamte Patientenkollektiv, in eine Gruppe mit der Diagnose eines malignen Melanoms und eine Gruppe ohne diese Diagnose, geteilt. Für diese Diplomarbeit ist speziell die Gruppe mit malignen Melanomen in der Histologie oder der Eigenanamnese interessant, da in diesem Rahmen ermittelt werden sollte, welche Risikofaktoren, Patientinnen und Patienten mit MM aufweisen. Das heißt, dass Patientinnen und Patienten mit einer anderen Form von Hautkrebs, wie etwa einem Plattenepithelkarzinom und dessen Vorläufer der aktinischen Keratose oder einem Basaliom, ausgeschlossen wurden. Ebenso wurden unvollständig ausgefüllte Fragebögen von der Studie ausgenommen. Somit ergab sich ein Patientenkollektiv von insgesamt 2166 Patientinnen und Patienten.

## 2.2 Statistische Datenauswertung

Zunächst wurden die Fragebögen in eine Excel Tabelle übertragen, mit besonderem Augenmerk auf Alter, Geschlecht, Anzahl der Nävi, Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit, sowie im Erwachsenenalter, Sonnenexposition, Hauttyp und Anzahl der Nävi bei Verwandten ersten Grades.

Einschlusskriterium für die Studie waren korrekt ausgefüllte Fragebögen. Es ergibt sich bei den einzelnen Risikofaktoren hin und wieder eine unterschiedliche Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten. Das liegt daran, dass bei einigen Fragebögen Fragen unbeantwortet blieben, um diese dennoch miteinschließen zu können musste die Gesamtzahl angepasst werden. So ergibt sich beispielsweise bei der Geschlechterverteilung eine Gesamtzahl von 2123 Patientinnen und Patienten, da nur 2123 ihr Geschlecht angaben.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit den im Excel vorhandenen statistischen Werkzeugen. Wobei in erster Linie Signifikanzen, lineare Regressionen, Pivottabellen sowie Verteilungsfunktionen verwendet wurden.

Die grafische Darstellung wurde ebenfalls unter zu Hilfenahme der im Excel vorhandenen Grafiktools erstellt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Geschlechterverteilung

Die Gesamtzahl von 2123 Patientinnen und Patienten hatten die Frage nach ihrem Geschlecht im Fragebogen ausgefüllt. Die Gesamtgruppe umfasst 986 (46%) männliche Patienten und 1137 (54%) weibliche Patienten.

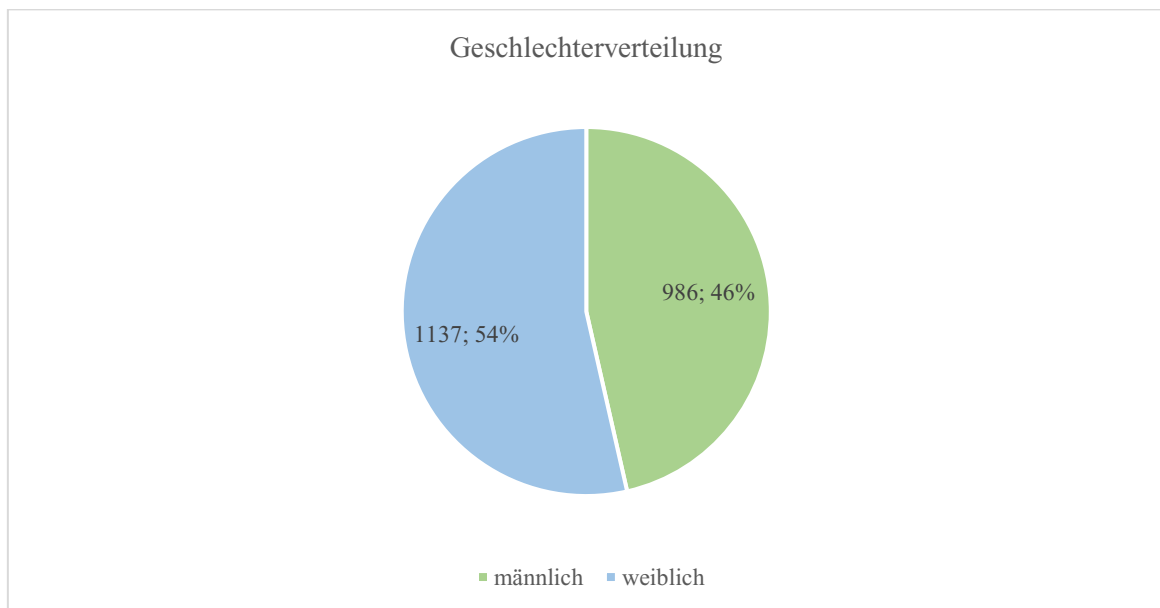


Abb.1: Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs

Bei der Patientengruppe mit Melanomen (n=229) hat sich das Verhältnis weibliche Patienten zu männlichen Patienten im Vergleich zur Patientengruppe ohne Melanome signifikant verändert. In der Patientengruppe mit Melanomen verringerte sich die Anzahl der weiblichen Patienten von 55% auf 42%. Während die Anzahl der männlichen Patienten in der Patientengruppe mit Melanomen im Vergleich zu der Patientengruppe ohne Melanome um 13% auf 58% gestiegen.

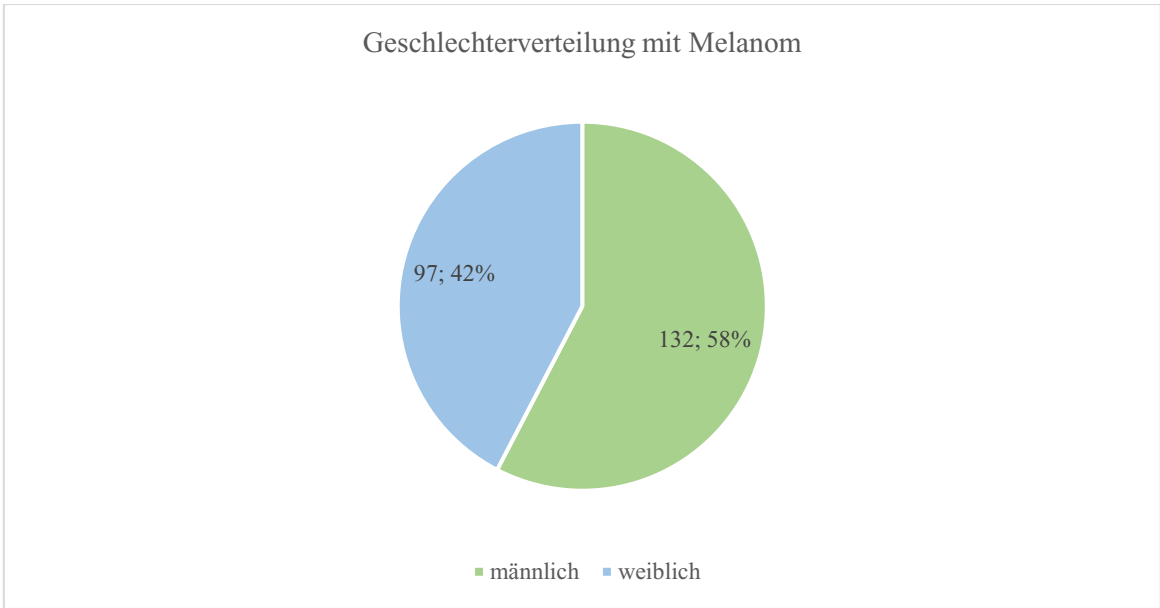


Abb.2: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs mit malignem Melanom

Bei der Patientengruppe ohne Melanome (n=1894) spiegelt sich das Verhältnis weibliche Patienten zu männlichen Patienten aus der Gesamtgruppe wider. Es kommt zu einer geringen Verschiebung des Verhältnisses um 1% zu Gunsten der Frauen in der Patientengruppe ohne Melanome.

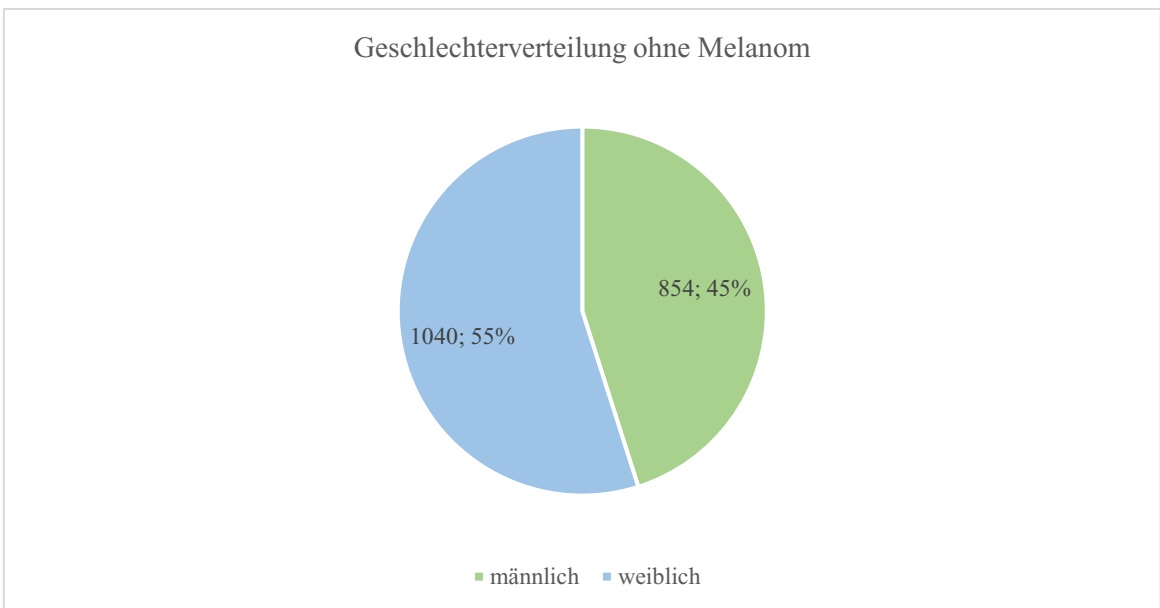


Abb.3: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs ohne malignes Melanom

### 3.2. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der gesamten Patientengruppe liegt bei 39,4 Jahren.

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom beträgt 38 Jahre, während das Alter der Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom auf 51 Jahre steigt.

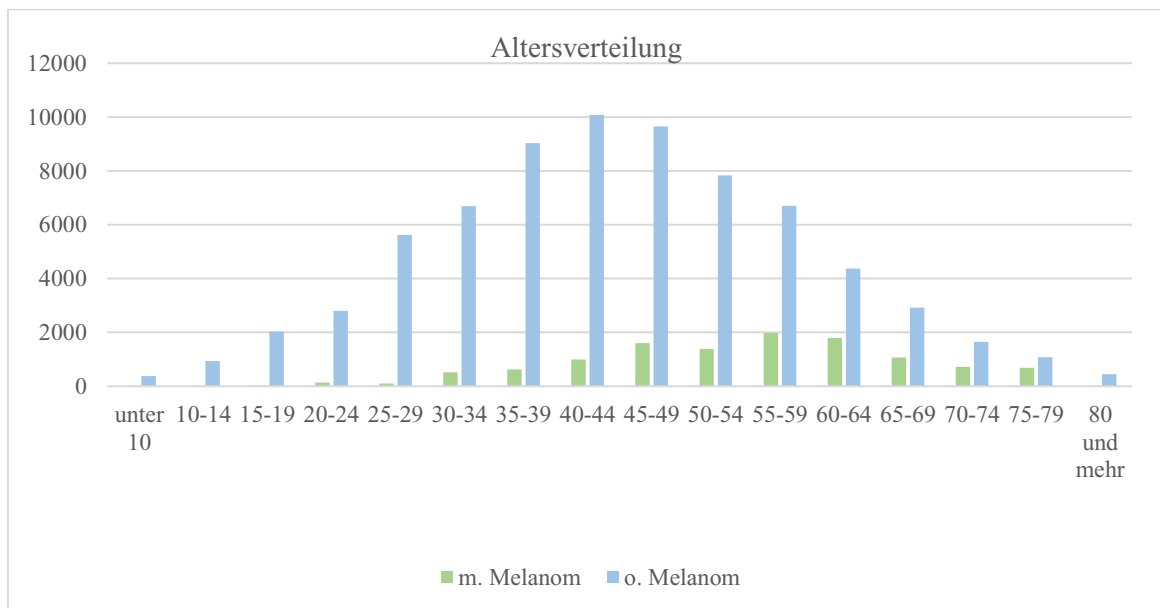


Abb. 4: Vergleich der Altersverteilung der Patientengruppe mit und ohne malignes Melanom

### 3.3. Familiärer Zusammenhang bezüglich melanozytärer Nävi

Bei dem Risikofaktor des familiären Zusammenhangs wurde im Fragebogen nach Vorkommen von mehr als 100 Nävi bei Verwandten ersten Grades gefragt. Die exakte Fragestellung lautete: „Gibt es bei Ihren Verwandten 1. Grades (Mutter, Vater, Geschwister) jemanden mit mehr als 100 Muttermalen?“ Die Antwortmöglichkeiten waren: „Nein; Ja, einen; Ja, mehrere.“

Bei dieser Fragestellung konnten von den ursprünglichen gesamten 2166 Patientinnen und Patienten, 2125, welche die hierfür erforderlichen Fragen beantwortet haben einbezogen werden. Diese Patientengruppe von 2125 Patientinnen und Patienten ließ sich in 229

Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom und 1896 Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom in ihrer Krankengeschichte, einteilen.

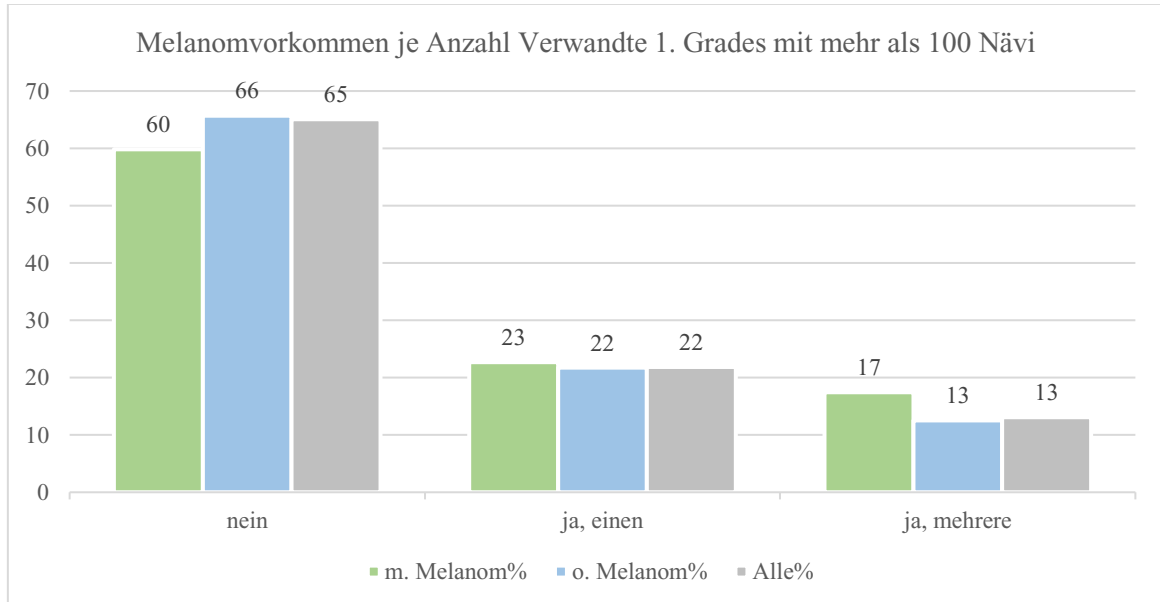


Abb. 5: Verteilung maligner Melanome je Verwandte 1. Grades mit mehr als 100 Nävi

65% (n=1383) Patientinnen und Patienten gaben an keinen Verwandten ersten Grades zu haben, welcher mehr als 100 Nävi aufweist – in dieser Gruppe haben 60% (n=137) der Patientinnen und Patienten ein malignes Melanom und 66% (n=1246) haben kein malignes Melanom in ihrer Krankengeschichte.

23% (n= 52) der Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom in ihrer Historie gaben an einen Verwandten ersten Grades mit mehr als 100 Nävi zu haben. Demgegenüber stehen 22% (n=412) der Patientinnen und Patienten, die zwar einen Verwandten ersten Grades mit mehr als 100 Nävi haben, selbst jedoch kein malignes Melanom hatten.

Interessant wird es bei den 13% (n=278) Patientinnen und Patienten, welche angaben, mehrere Verwandte 1. Grades mit mehr als 100 Nävi zu haben. 17% (n=40) von dieser Gruppe haben ein malignes Melanom in ihrer Krankengeschichte, während 13% (n=238) kein malignes Melanom aufwiesen.

Der unmittelbare Vergleich der verschiedenen Patientengruppen gestaltet sich als schwierig und ist nicht unmittelbar ersichtlich.

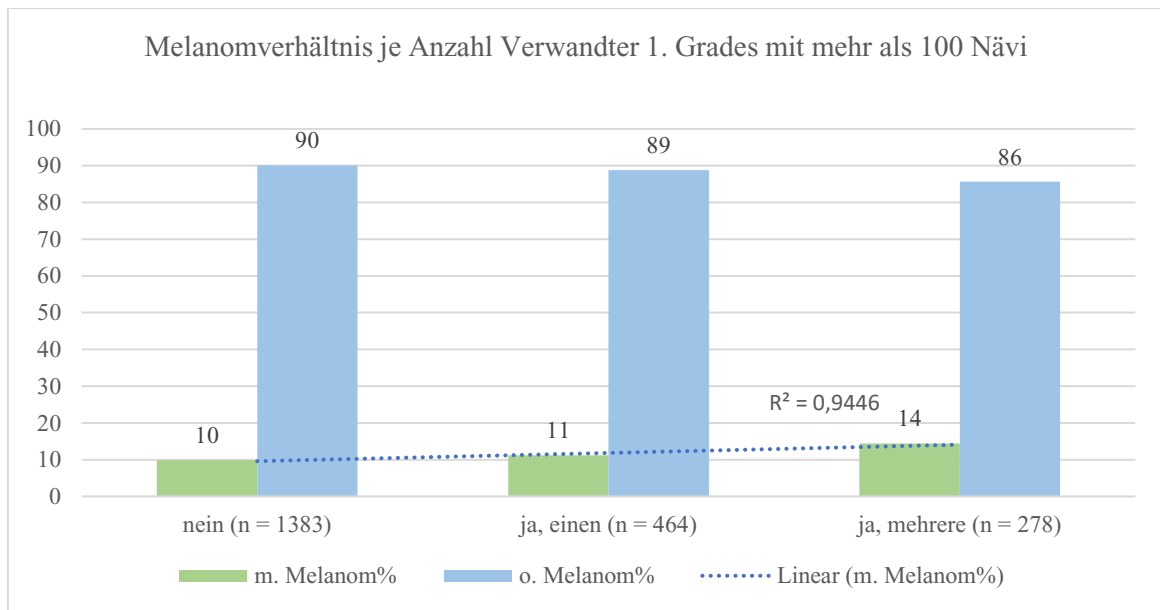


Abb. 6: Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Gruppen von Verwandten 1. Grades mit mehr als 100 Nävi

Daher wurde von jeder Antwortgruppe das Verhältnis zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Melanom errechnet und anschließend mittels einer linearen Regression die Zusammenhänge dargestellt.

Der Korrelationskoeffizient betrug 0,95 zwischen der Familienhistorie und der Häufigkeit von malignen Melanomen.

### 3.4. Sonnenexposition

Hier mussten die Patientinnen und Patienten die Frage „Verbringen sie ihre Freizeit im Freien?“ beantworten. Die 4 möglichen Antworten waren „nie; gelegentlich; vorwiegend; immer“. Es konnten von 2125 Patientinnen und Patienten die Daten für die Auswertung herangezogen werden. Die Patientengruppe von 2125 Patientinnen und Patienten ließ sich wieder in 229 Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom und 1896 Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom in ihrer Krankengeschichte, einteilen.



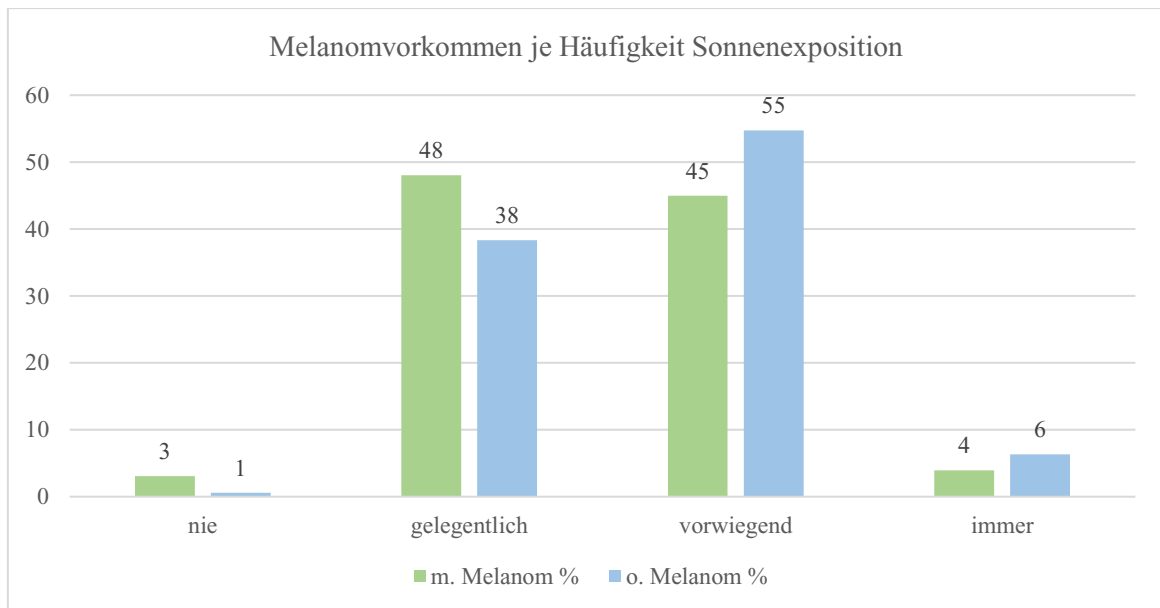


Abb.7: Verteilung maligner Melanome im Zusammenhang mit der Sonnenexposition

Aus der Patientengruppe ohne maligne Melanome gaben 1% (n=11) an ihre Freizeit nie im Freien zu verbringen und 38% (n=727) gaben an sich gelegentlich der Sonne auszusetzen. 55% (n=1038), und damit die größte Gruppe verbringen ihre Freizeit vorwiegend im Freien und 6% (n=120) verbringt ihre Freizeit immer im Freien.

In der Patientengruppe mit malignen Melanomen stellt in der Frage nach der Sonnenexposition mit 3% (n=7) jene Gruppe an Patientinnen und Patienten dar, welche nie ihre Freizeit im Freien verbringen. Die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die ihre Freizeit gelegentlich im Freien verbringen stellt die größte Gruppe mit 48% (n=110) dar. Während die Patientengruppe mit vorwiegender Sonnenexposition 45% (n=103) und jene Gruppe, welche sich immer im Freien sich aufhält bei 4% (n=9) liegt.

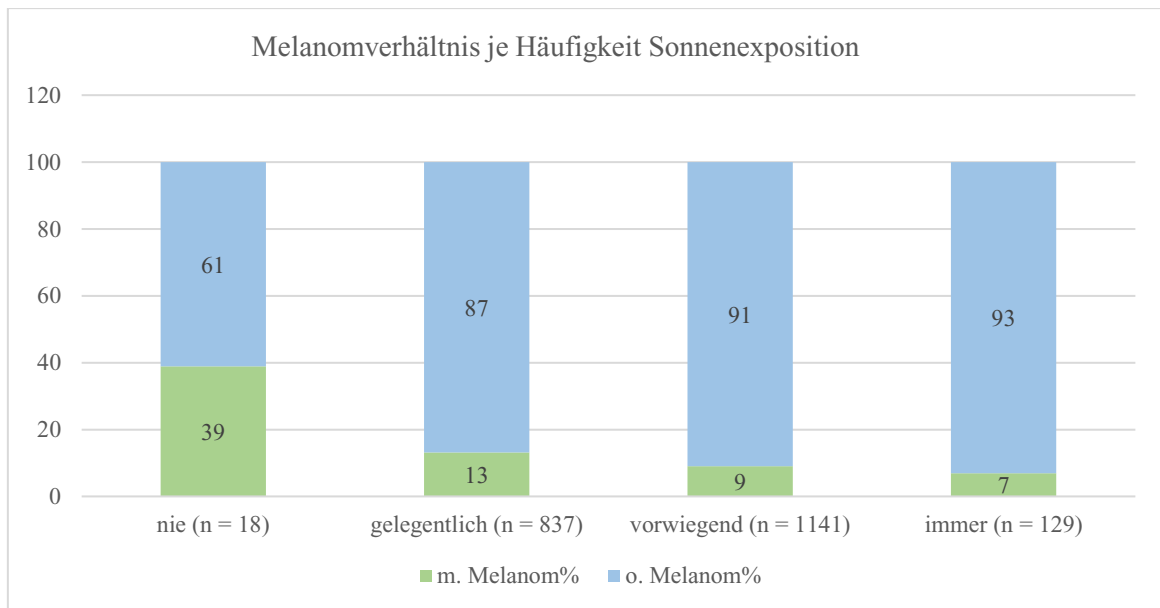


Abb. 8: Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Gruppen

Aus der Grafik (Abb. 8) lassen sich die Widersprüche sehr gut erkennen. So steigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom mit steigender Freizeit im Freien an. In der Patientengruppe mit malignen Melanomen gibt das umgekehrte Phänomen, das mit steigender Sonnenexposition die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit malignen Melanomen sinkt.

### 3.5. Sonnenbrände im Laufe des Lebens

In diesen Punkten wurden die „Anzahl der Sonnenbrände während ihres bisherigen Lebens?“ abgefragt. Die Antwortmöglichkeiten waren 0, 1-5, 6-10, 11-20 sowie über 20 Sonnenbrände. Gewertet werden, konnten bei dieser Fragestellung die Fragebögen von 2124 Patientinnen und Patienten. Die Patientengruppe von 2124 Patientinnen und Patienten ließ sich wieder in 229 Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom und 1895 Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom in ihrer Krankengeschichte, einteilen.

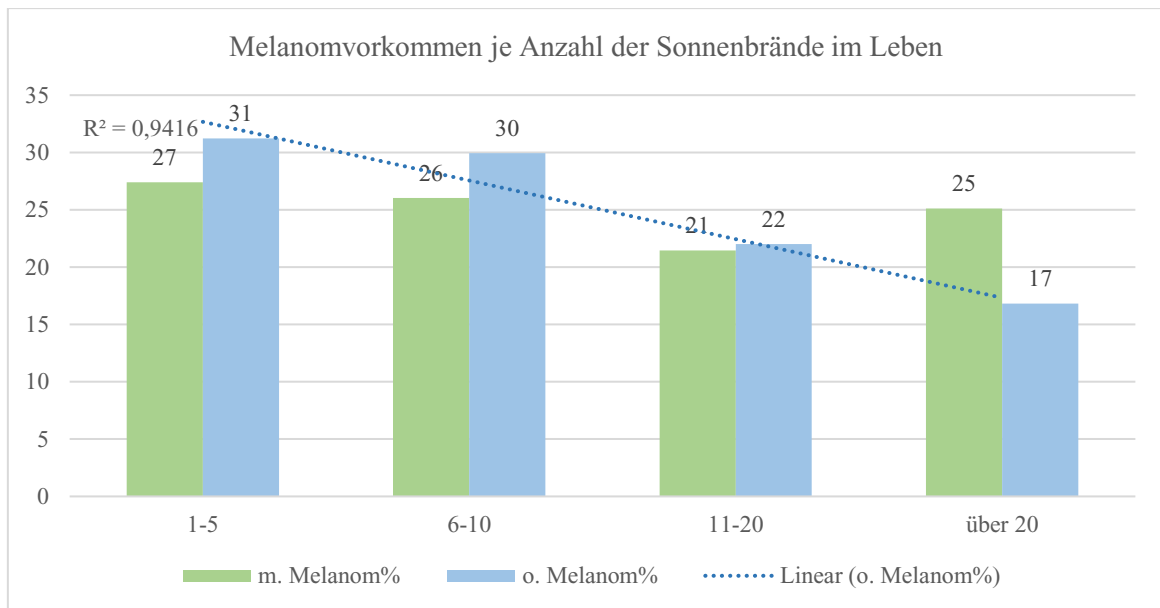


Abb. 9: Verteilung maligner Melanome im Zusammenhang mit Sonnenbränden im Laufe des Lebens

In der Patientengruppe ohne maligne Melanome gaben 31% (n=572) an 1-5 Sonnenbrände erlitten zu haben und 30% (n=548) gaben an bisher 6-10 Sonnenbrände erlitten zu haben. 22% (n=403) aller Patientinnen und Patienten gaben an 11-20 Sonnenbrände Zeit ihres Lebens erlitten zu haben. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, welche in ihren Leben bereits mehr als 20 Sonnenbränden erlitten haben, liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne maligne Melanome bei 17% (n=308).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne maligne Melanome sinkt mit der Anzahl der Sonnenbrände im Leben von 31 % (1-5 Sonnenbrände) auf 17 % (> 20 Sonnenbrände). Das heißt in dieser Patientengruppen halbiert sich die Anzahl der Patienten ohne maligne Melanome.

In dieser Patientengruppe konnte außerdem eine Korrelation zwischen Anzahl der Sonnenbrände und Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,94.

Bei den Patientinnen und Patienten mit malignen Melanomen ist der Zusammenhang nicht so eindeutig und der Korrelationskoeffizient beträgt 0,33. Der nicht so eindeutige Zusammenhang der in der Patientengruppe mit malignen Melanomen befindlichen Patientinnen und Patienten ist auf die geringere Anzahl der Patientinnen und Patienten zurückzuführen. Für die 4 Gruppen mit malignen Melanomen sind nur 221 Patientinnen

und Patienten für die Auswertung vorhanden, während es in den 4 Gruppen ohne maligne Melanome in Summe 1871 Patientinnen und Patienten sind.

### 3.6. Sonnenbrände während der Kindheit

Neben der Anzahl der Sonnenbrände während ihres Lebens wurden die Patientinnen und Patienten explizit nach Sonnenbränden während der Kindheit gefragt. Die genaue Fragestellung lautete: Wie viele Sonnenbrände hatten Sie in Ihrer Kindheit?

Die Antwortmöglichkeiten waren auch hier 0; 1-5; 6-10; 11-20 und über 20 Sonnenbrände sowie nicht erinnerlich. Korrekt ausgefüllt wurde diese Frage bei 2124 Patientinnen und Patienten, wobei 695 von ihnen – das entspricht 33%, angaben sich nicht erinnern zu können. Die Patientengruppe von 2124 Patientinnen und Patienten ließ sich wieder in 229 mit einem malignen Melanom und 1895 Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom in ihrer Krankengeschichte, einteilen.

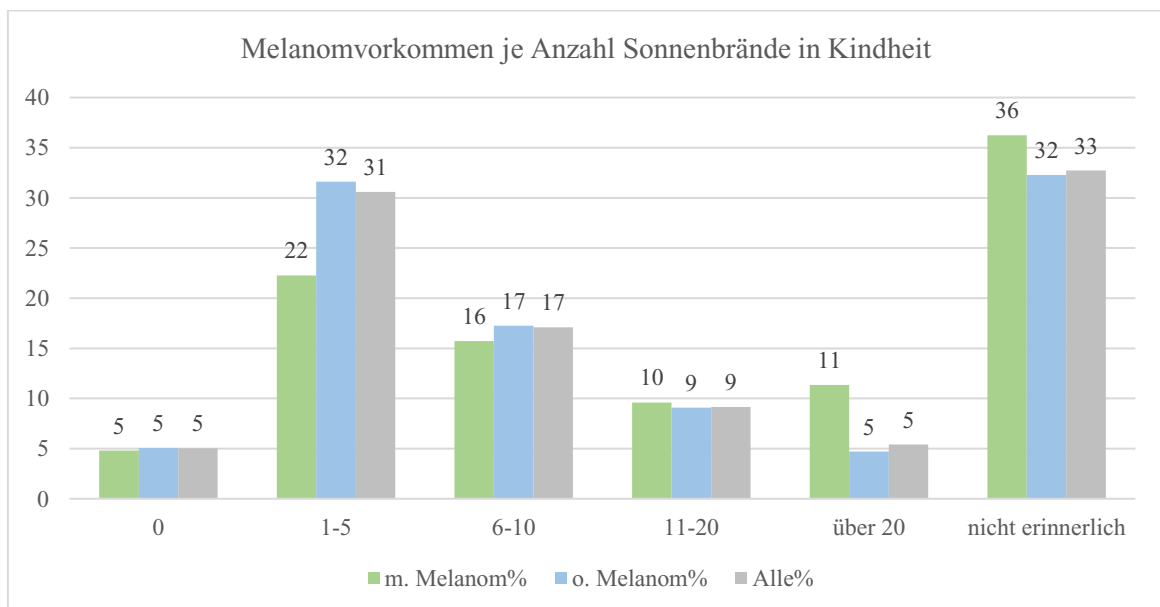


Abb.10: Verteilung maligner Melanome mit Sonnenbränden während der Kindheit

31% (n=650) Patientinnen und Patienten gaben an in ihrer Kindheit 1-5 Sonnenbrände erlitten zu haben. Weitere 17% (n=363) erlitten in ihrer Kindheit 6-10 Sonnenbrände. 9%

(n=194) gaben an in ihrer Kindheit 11-20 Sonnenbrände erlitten zu haben. 11% gaben an in ihrer Kindheit über 20 Sonnenbrände erlitten zu haben.

Von den 695 Patientinnen und Patienten haben 36% eine positive Krankengeschichte auf maligne Melanome, das sind 83 Personen. 612 Patientinnen und Patienten sind bisher an keinem malignen Melanom erkrankt, das entspricht 32%.

In der Grafik (Abb.10) zeigt sich eine Abhängigkeit der Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit mit der von malignen Melanomen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gruppe mit malignem Melanom sinkt mit der Anzahl der Sonnenbrände. Gleichzeitig sinkt auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gruppe ohne maligne Melanome mit der Anzahl der Sonnenbrände.

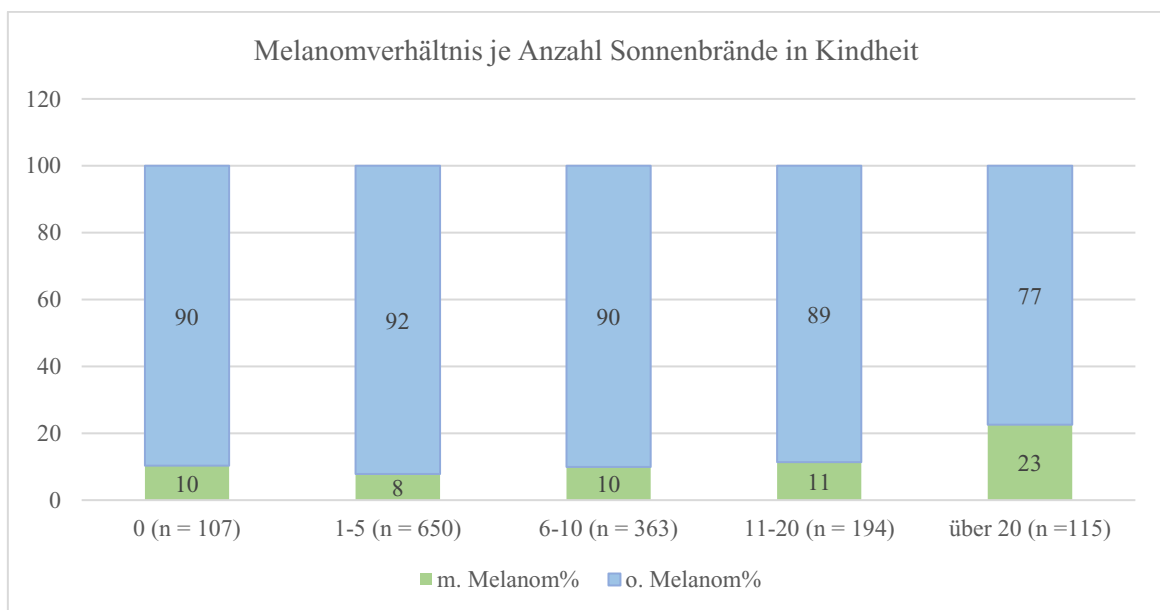


Abb.11: Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Gruppe Sonnenbrandanzahl in der Kindheit

### 3.7. Solariumbesuche

Das Solarium stellt bei der Entstehung des malignen Melanoms ebenfalls einen Risikofaktor dar, weswegen auch nach der Häufigkeit von Solarienbesuchen gefragt wurde. Die Antwortmöglichkeiten waren: häufig im Winter, regelmäßig, selten und gar nicht. Insgesamt haben 2124 Patientinnen und Patienten diese Frage beantwortet, 1895 von diesen weisen kein malignes Melanom auf, 229 Patientinnen und Patienten jedoch schon.

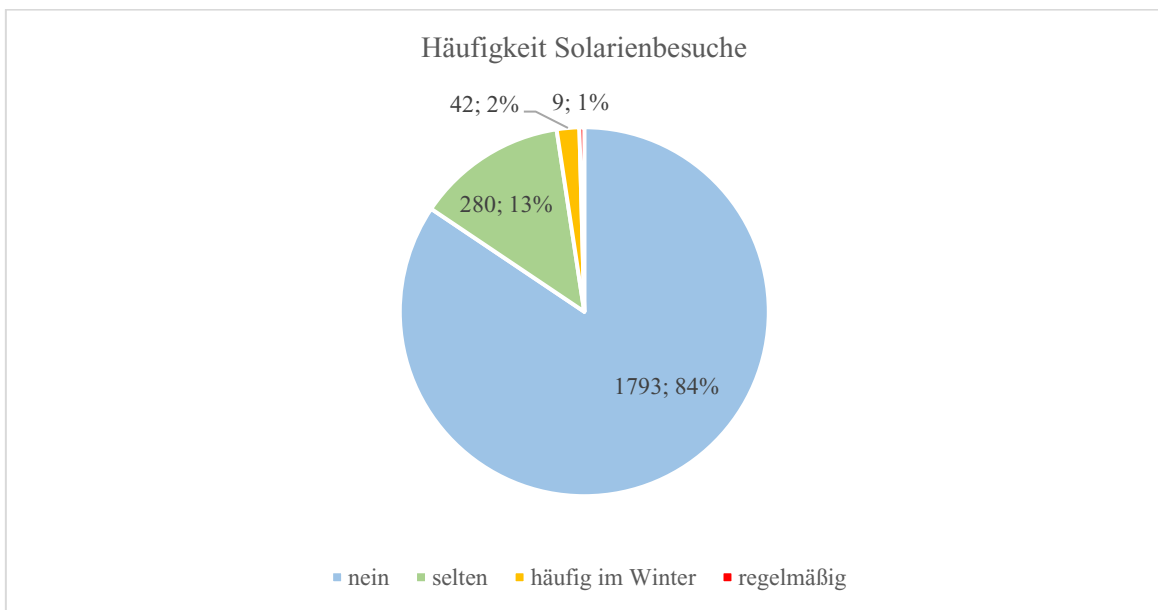


Abb. 12: Verteilung der Antwortmöglichkeiten in der Gesamtgruppe Solariumbesuche

84% der Befragten, das sind 1793 Patientinnen und Patienten, gaben an gar nicht ins Solarium zu gehen. 1581 Patientinnen und Patienten (88%) von diesen hatte bisher kein malignes Melanom und 212 (12%) von diesen hatte bereits ein malignes Melanom. 280 Patientinnen und Patienten (13%) besuchen das Solarium nur selten. 2%, das sind 42 Patientinnen und Patienten gaben an häufig im Winter ins Solarium zu gehen.

9 Patientinnen und Patienten, das entspricht 1%, besuchen regelmäßig das Solarium und keiner von ihnen hatte bisher ein malignes Melanom.

Wie aus der Grafik (Abb.12) ersichtlich sind eigentlich nur 331 Patientinnen und Patienten (16%) für diese Fragestellung relevant.

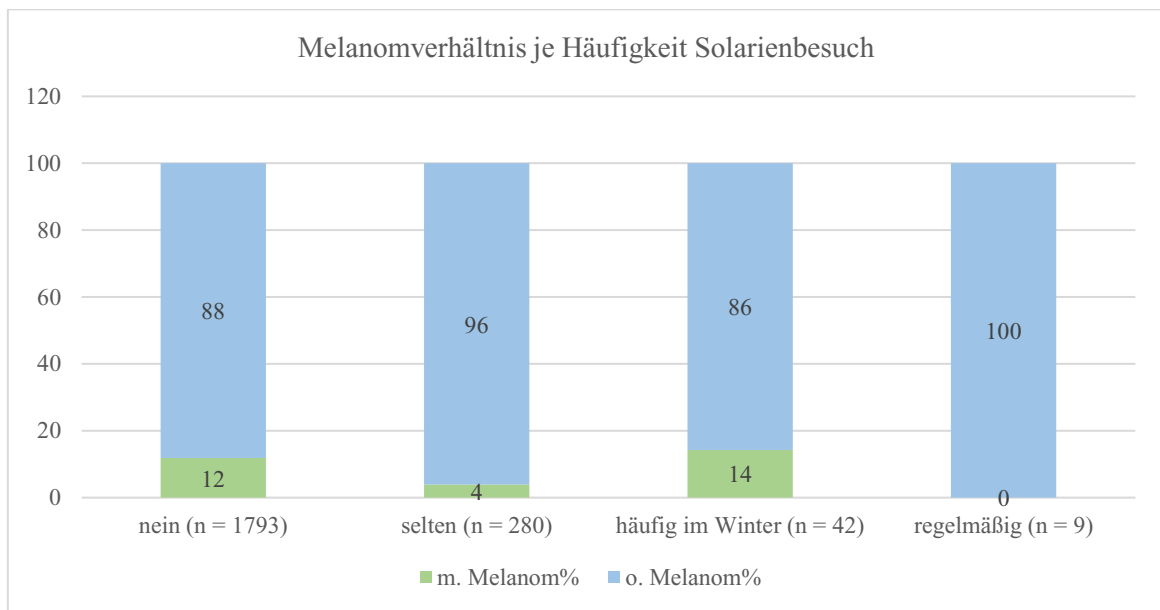


Abb. 13: Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Anzahl von Solarienbesuchen

In allen 4 Gruppe (nein; selten; häufig im Winter; regelmäßig) sind die Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom mit Abstand die größte Patientengruppe. Jene Gruppe, welche angab selten in ein Solarium zu gehen teilt sich in 269 Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom (96%) und 11 Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom (4%) ein. Von den 42 Patientinnen und Patienten welche angaben häufig in ein Solarium zu gehen haben 6 Patientinnen und Patienten, das entspricht 14%, ein malignes Melanom in ihrer Krankengeschichte, während 36 Patientinnen und Patienten das entspricht 85%, bisher an keinem malignen Melanom erkrankt sind.

Ob Solarien daher bei der Entstehung von malignen Melanomen eine Rolle spielen, kann mit den vorhandenen Daten nicht eindeutig beantwortet werden.

### 3.8. Hauttyp

Ebenso relevant für die Risikoeinschätzung an einem malignen Melanom zu erkranken ist der Hauttyp. Diese Frage konnte bei 1514 Patientinnen und Patienten ausgewertet werden. Die Antwortmöglichkeiten waren Hauttyp I; Hauttyp II; Hauttyp III; Hauttyp IV.

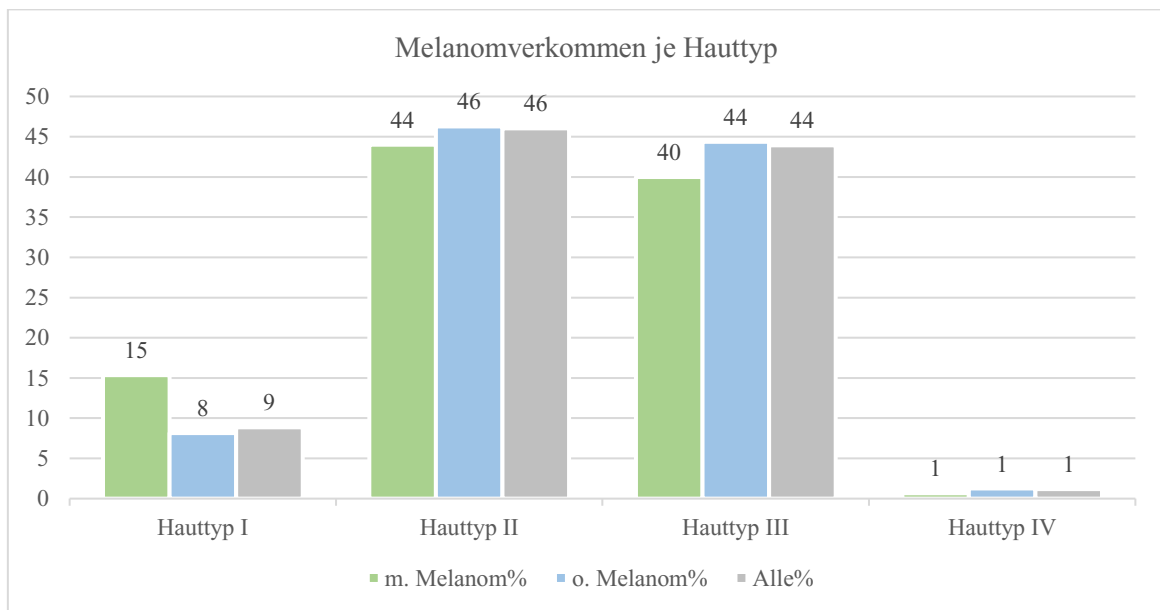


Abb.14: Verteilung maligner Melanome je Hauttypen I-IV

Bei den Hauttypen II und III ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne maligne Melanome zu sehen. Der Unterschied der Patientinnen und Patienten mit malignen Melanomen bei Hauttyp II und Hauttyp III beträgt 4% und bei einer Schwankungsbreite  $p$  von 5,7% ist diese Differenz nicht signifikant. Das Gleiche gilt für den Unterschied der Patientinnen und Patienten ohne maligne Melanome bei Hauttyp II und Hauttyp III. Hier beträgt die Differenz 2% und bei einer Schwankungsbreite  $p$  von 5,9% ist diese Differenz nicht signifikant.

Zusammengefasst sind 1364 (90%) von diesen 1514 Patientinnen und Patienten bisher an keinem malignen Melanom erkrankt, während 150 Patientinnen und Patienten bereits an einem malignen Melanom erkrankt sind. Auffällig bei dieser Fragestellung ist das 652 (30%) der Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten da keine Antworten auf die Fragestellung gegeben worden ist.



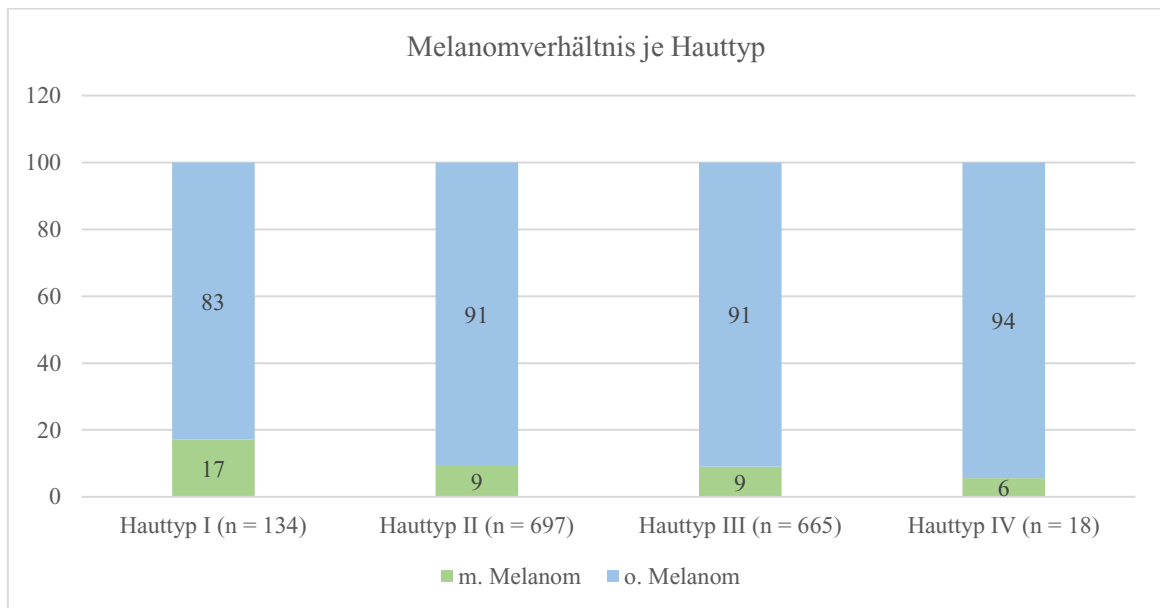


Abb. 15: Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Hauttypen I – IV

Im Vergleich innerhalb der einzelnen Hauttypgruppen fällt auf, dass es in der Gruppe Hauttyp I zu einer um 47% höheren Anzahl von Patientinnen und Patienten mit malignen Melanomen im Vergleich mit den anderen Gruppen kommt.

### 3.8.1. Haarfarbe

Bei der Haarfarbe konnten die Patientinnen und Patienten zwischen rötlich, blond, dunkelblond, braun und schwarz entscheiden. Auch bei dieser Frage konnten die Antworten von 2127 Patientinnen und Patienten ausgewertet werden. Hier sind 1898 von diesen 2127 Patientinnen und Patienten bisher an keinem malignen Melanom erkrankt, während 229 Patientinnen und Patienten bereits an einem malignen Melanom erkrankt sind.

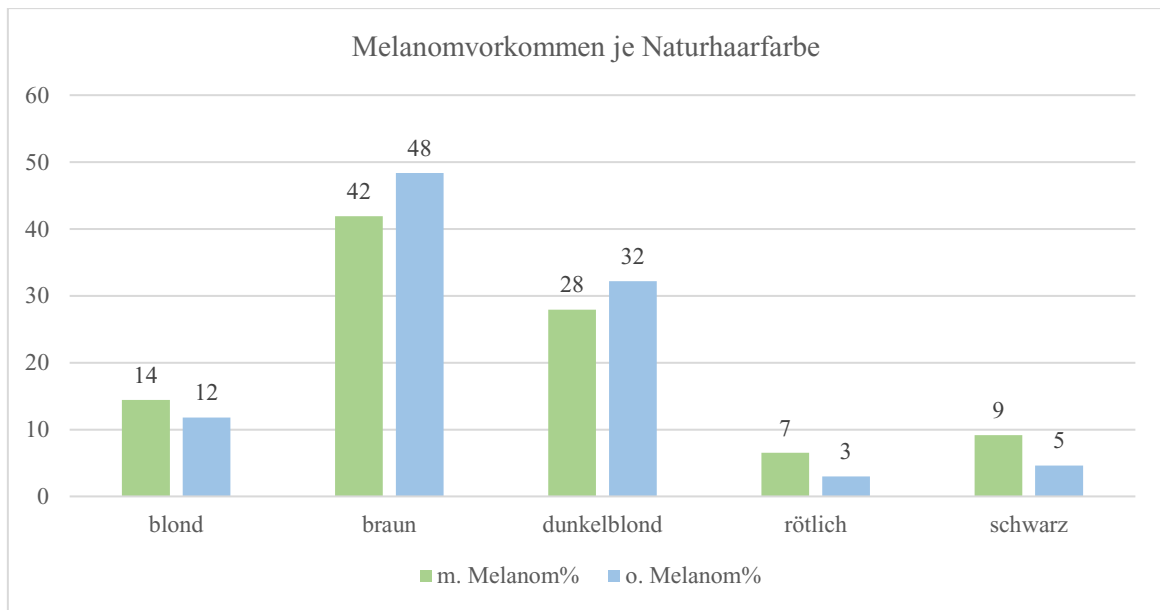


Abb.16: Verteilung maligner Melanome je Haarfarbe

3% (72 Patientinnen und Patienten) gaben an rötliches Haar zu haben – von diesen 72 Patientinnen und Patienten sind 57 bisher an keinem malignen Melanom erkrankt, während 15 Patientinnen und Patienten sehr wohl an einem malignen Melanom erkrankten. Die Differenz der beiden Patientengruppe beträgt 4% bei einer Schwankungsbreite der Differenz von 7,2% ist Differenz zwischen den Patientengruppen statistisch nicht signifikant.

Bei 109 Patientinnen und Patienten (5%) handelt es sich um schwarzhhaarige Personen. In dieser Gruppe haben 21 Patientinnen und Patienten ein malignes Melanom und 88 Patientinnen und Patienten haben kein malignes Melanom. Die Differenz der beiden Patientengruppen beträgt ebenfalls 4% mit einer Schwankungsbreite der Differenz von 7,0%. Daher ist auch hier die Differenz zwischen den Patientengruppen statistisch nicht signifikant.

257 Patientinnen und Patienten (12 %) haben blondes Haar, dieses 257 Patientinnen und Patienten teilten sich in 224 (12%) ohne ein malignes Melanom in der Krankengeschichte und 33 Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom in der Krankengeschichte. Die Schwankungsbreite der Differenz zwischen den beiden Patientengruppen beträgt 6,2% und ist daher statistisch nicht signifikant.

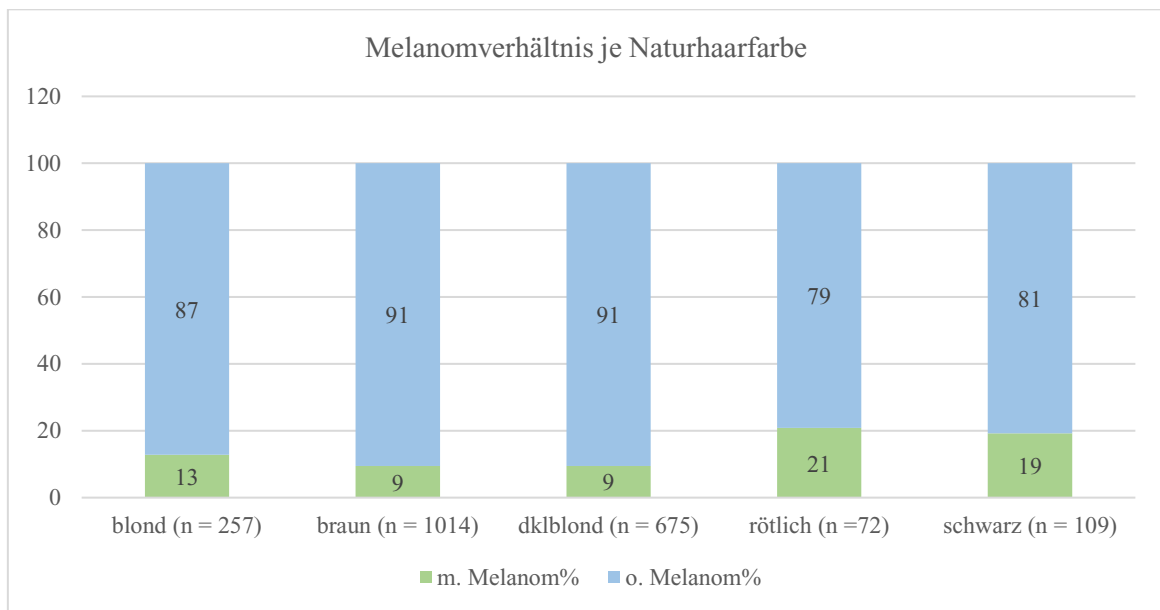


Abb.17: Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Haarfarben

In der Patientengruppe mit roten Haaren ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit malignen Melanomen mit 21% wesentlich höher als in den Gruppen mit Patientinnen und Patienten welche braunes (9%), dunkelblondes (9%) bzw. blondes (12%) Haar haben. Das gleiche auch für die Patientengruppe mit schwarzem Haar in welcher 19% ein malignes Melanom haben.

### 3.8.2. Augenfarbe

Auf die Frage nach der Augenfarbe konnten die Patientinnen und Patienten zwischen schwarz, braun und in einer Gruppe die Augenfarben blau, grün, grau, entscheiden. Bei dieser Frage konnten die Antworten von 2127 Patientinnen und Patienten ausgewertet werden. Von diesen 2127 Patientinnen und Patienten haben 1898 bisher kein malignes Melanom erlitten, während 229 bereits an einem malignen Melanom erkrankt sind.

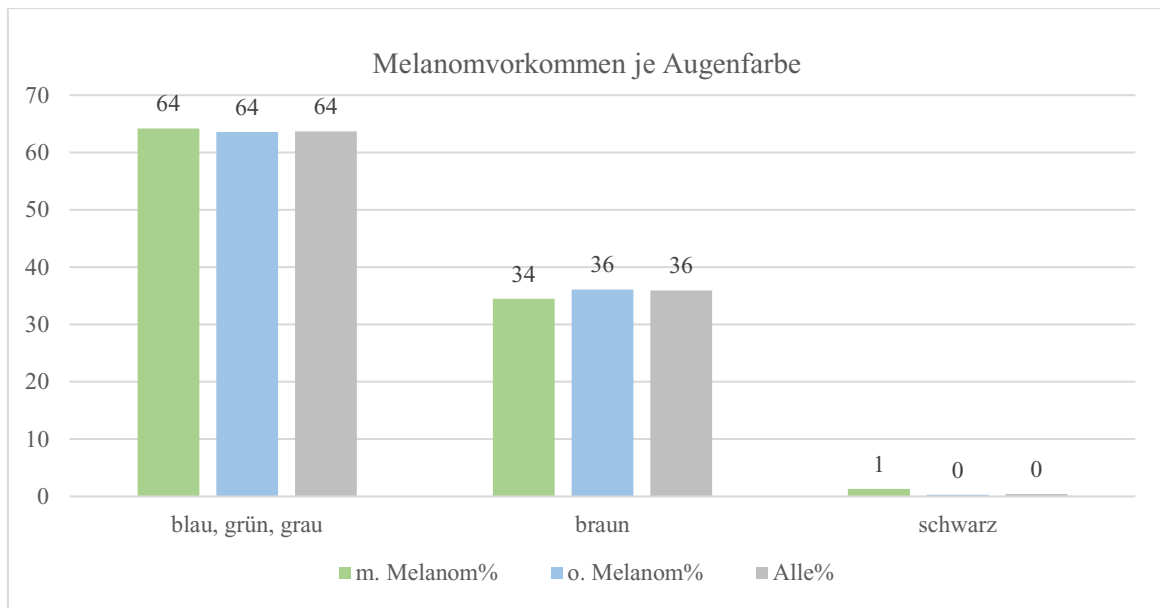


Abb. 18: Verteilung maligner Melanome je Augenfarbe

1354 Patientinnen und Patienten, das entspricht 64% gaben an entweder eine blaue, grüne oder graue Augenfarbe zu haben. Unter diesen 1354 Patientinnen und Patienten finden sich 1207 (64%) ohne ein malignes Melanom und 147 (64%) mit einem malignen Melanom in der Krankengeschichte.

Unter den allen 764 Patientinnen und Patienten (36%) mit einer braunen Augenfarbe finden sich 685 ohne ein malignes Melanom und 79 Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom.

Nur 9 Patientinnen und Patienten gaben eine schwarze Augenfarbe an, von ihnen sind 6 bisher an keinem malignen Melanom erkrankt, während 3 Patientinnen und Patienten bereits in der Vergangenheit ein malignes Melanom hatten. Diese Patientengruppe wird auf Grund ihrer Größe nicht weiter in der Auswertung berücksichtigt.

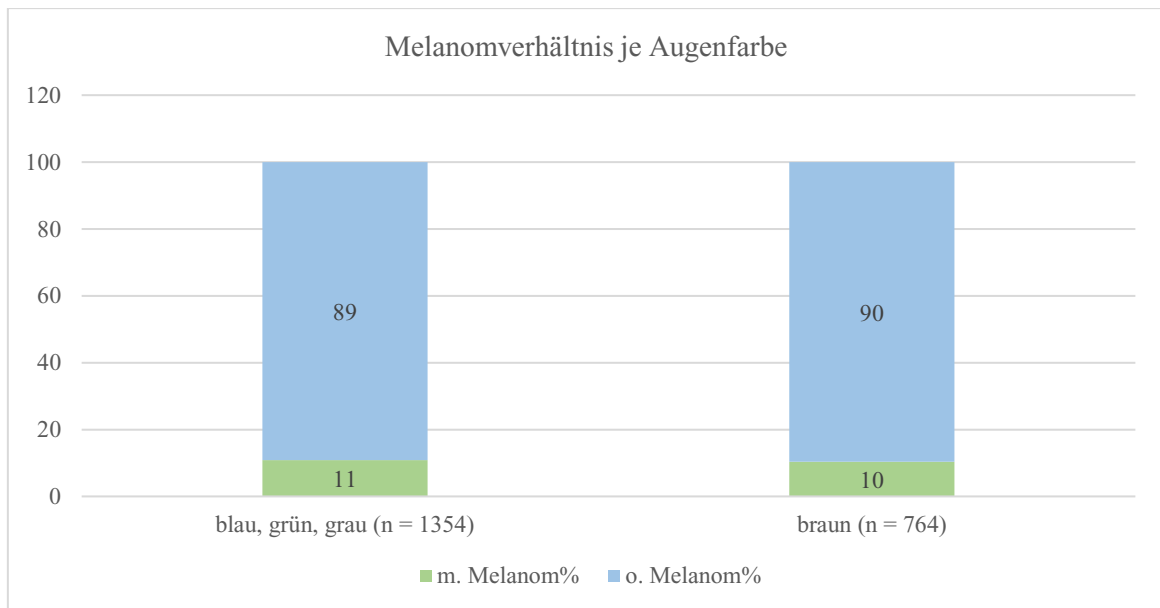


Abb.19: Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Augenfarben

Die Patientengruppe mit der Augenfarbe blau, grün, grau hat die nahezu idente Verteilung von Patientinnen und Patienten mit und ohne maligne Melanome wie jene Patientengruppe mit der Augenfarbe braun. Mit den Daten, die zur Verfügung gestanden sind, kann keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen Augenfarbe und maligner Melanome getroffen werden.

### 3.9. Anzahl der Nävi

Die Fragestellung lautete: „Schätzen Sie die Anzahl der Muttermale“ und es gab folgende Antwortmöglichkeiten: 0; 1-10; 11-50; 51-100; über 100.

Es standen insgesamt 2124 korrekt ausgefüllte Fragebögen zur Verfügung. Mit einer Aufteilung von 229 Patientinnen und Patienten mit malignen Melanomen und 1895 Patientinnen und Patienten ohne maligne Melanome. Auf Grund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten mit keinen Nävi (9 Patientinnen und Patienten oder 0,4% der gesamten Patientengruppe) wurde diese Gruppe aus der Betrachtung ausgeschlossen.

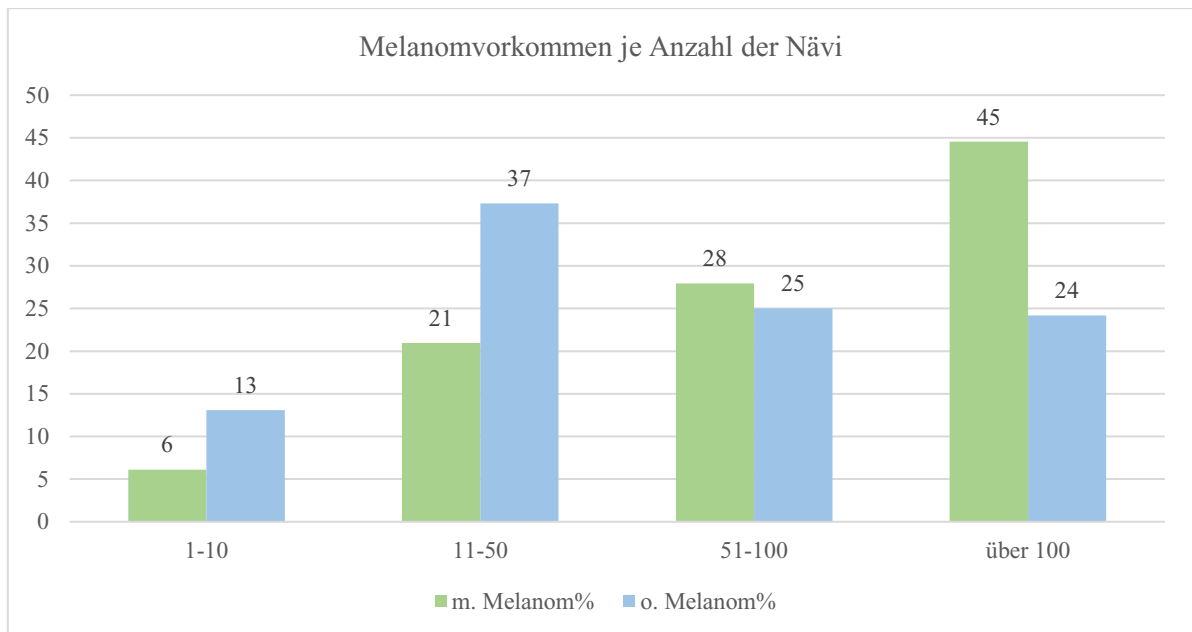


Abb. 20: Verteilung maligner Melanome nach Anzahl der Nävi

262 Patientinnen und Patienten gaben an 1-10 Nävi zu haben, das entspricht gesamt 12%.

Diese teilten sich wiederum in 14 (6%) Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom und 248 (13%) Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom auf.

Unter den 755 (36%) Patientinnen und Patienten, welche angaben 11-50 Nävi zu haben, finden sich 48 (21%) Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom und 707 (37%) Patientinnen und Patienten ohne ein malignes Melanom.

538 Patientinnen und Patienten, das entspricht 25%, haben 51-100 Nävi. Von dieser Patientengruppe haben wiederum 64 (28%) Patientinnen und Patienten ein malignes Melanom, während 474 (25%) Patientinnen und Patienten bisher an keinem malignen Melanom erkrankt sind.

26% der 2124 Patientinnen und Patienten, das sind 560 Personen, gaben an mehr als 100 Nävi zu haben. Diese 560 Patientinnen und Patienten teil sich wie folgt auf: 102 Patientinnen und Patienten haben bisher ein malignes Melanom erlitten, das entspricht 45% aller Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom. Die restlichen 458 (24%) Patientinnen und Patienten hatten bisher kein malignes Melanom.

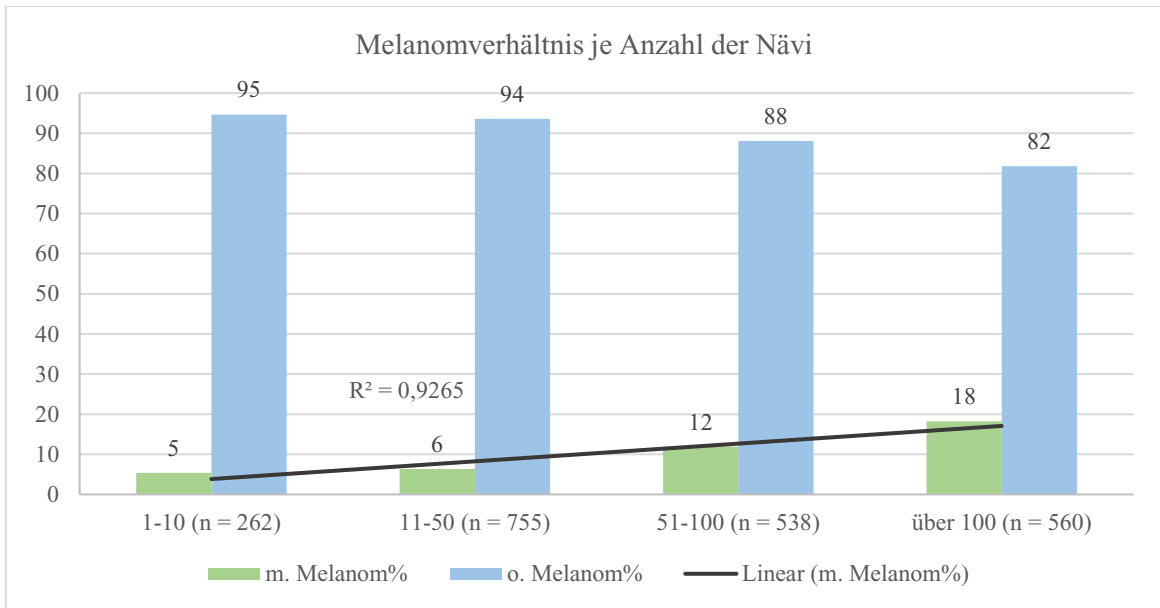


Abb. 21: Verhältnis maligner Melanome innerhalb der Anzahl von Nävi

In Abb. 21 ist eine Abhängigkeit der malignen Melanome mit der Anzahl der Nävi ersichtlich. Diese Abhängigkeit spiegelt sich auch in einem hohen Korrelationskoeffizienten, welcher bei 0,93 liegt, wider.

## 4. Diskussion

Mit dieser Arbeit sollte die Frage behandelt werden, ob bestimmte Risikofaktoren von Patientinnen und Patienten der Ambulanz für melanozytäre Nävi, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie am LKH Graz (z.B. Haarfarbe, Augenfarbe, Anzahl melanozytärer Nävi, Familienanamnese, Sonnenexposition) mit der Entstehung von Melanomen in Verbindung stehen. Vorweg muss erwähnt werden, dass die Patientinnen und Patienten, die sich in der Ambulanz für melanozytäre Nävi in regelmäßigen Kontrollen befinden, nicht mit den normalen Bevölkerungen vergleichbar sind. Alle von ihnen weisen bereits irgendwelche Risikofaktoren für die Melanomentwicklung auf, womit sie enghemmaschiger kontrolliert werden sollten als die breite Bevölkerung.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass einige von den untersuchten Risikofaktoren einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von malignen Melanomen aufweisen.

Es ergibt sich bei den einzelnen Risikofaktoren hin und wieder eine unterschiedliche Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten. Das liegt daran, dass bei einigen Fragebögen Fragen unbeantwortet blieben, um hier diese aber dennoch miteinschließen zu können, musste die Gesamtzahl jedes Mal angepasst werden.

Die 2166 Patientinnen und Patienten wiesen durchschnittlich ein Alter von 39,4 Jahren auf. Allerdings wiesen die Patientinnen und Patienten ohne malignes Melanom ein Durchschnittsalter von 38 Jahren auf, während die mit Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom im Durchschnitt 51 Jahre alt waren. Dass das Durchschnittsalter von Patientinnen und Patienten mit malignen Melanomen höher ist, ist zu erwarten. Generell steigt das Vorkommen von Krebs mit ansteigendem Alter. Die Sonnenschäden durch UV-Exposition kumulieren im Laufe der Jahre und können so zu malignen Melanomen führen.

Die 2123 Patientinnen und Patienten, welche ihr Geschlecht angaben, teilen sich in 1137 (54%) weibliche Patientinnen und 986 (46%) männliche Patienten. In der Patientengruppe mit Melanomen sind 42% weibliche Patienten, während in der Patientengruppe ohne Melanome 55% weibliche Patienten sind. Die Anzahl der männlichen Patienten in der Patientengruppe mit Melanomen ist im Vergleich zu der Patientengruppe ohne Melanom



um 13% gestiegen und beträgt somit 58%. Dies entspricht nicht ganz den Ergebnissen der aktuellen Literatur, in der es heißt, dass Frauen häufiger an malignen Melanomen erkranken. Die Statistik Austria veröffentlichte die Zahlen aus dem Jahr 2019. Es erkrankten insgesamt 1521 Patientinnen und Patienten an einem malignen Melanom, davon waren 833 männliche Patienten und 688 weibliche Patienten. (20)

Ein Risikofaktor der einen signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung eines malignen Melanoms darstellte war das Vorkommen von mehr als 100 NZN bei Verwandten 1. Grades. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,95 zwischen den familiären Vorkommnissen von mehr als 100 NZN und der Häufigkeit von malignen Melanomen. Einerseits haben Menschen mit einer sehr hohen Anzahl an NZN (101-120 Nävi) ein hochsignifikantes Risiko, das fast siebenmal höher ist als bei Menschen mit wenigen Nävi (0-15 Nävi). (21) Der Korrelationskoeffizient betrug in unserer Studie 0,93. Andererseits haben Menschen mit einem Verwandten ersten Grades, welcher bereits an einem malignen Melanom erkrankt ist, ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko selbst an einem malignen Melanom zu erkranken. (13)

Bei der Sonnenexposition im Laufe des Lebens bzw. der Freizeit im Freien kamen widersprüchliche Ergebnisse zu Tage. Die Anzahl der Patienten ohne Melanom steigt mit der erhöhten Sonnenexposition. Man würde angesichts der bisher veröffentlichten Studien erwarten, dass mit einer vermehrten Sonnenexposition das Malignomrisiko steigt, schließlich gilt die UV-Exposition als einer der bedeutendsten Risikofaktoren. Mark Elwood und Janet Jopsen haben in ihrem Paper veröffentlicht, dass das kutane Melanom primär durch intermittierende, ungewohnte Sonnenexposition erhöht wird. (14) Dies könnte eine Erklärung darstellen, wieso bei Patientinnen und Patienten welche ihre Freizeit vorwiegend im Freien verbringen, die Anzahl der malignen Melanome sinkt, da sich hier die Haut an die UV-Exposition gewöhnen konnte und einen Eigenschutz aufbauen konnte.

Die Anzahl der Sonnenbrände im Laufe des Lebens, somit die Schädigung der Haut im Laufe der Jahre, gilt ebenfalls als ein Risikofaktor für die Entstehung von malignen Melanomen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne ein malignes Melanom sinkt mit der steigenden Anzahl der Sonnenbrände von 30% bei 1-5 Sonnenbränden auf 16% bei mehr als 20 Sonnenbränden. Das heißt in dieser Patientengruppen halbiert sich die Anzahl der Patienten ohne Melanome. In diesem Bereich liegt der Korrelationskoeffizient 0,94.

Bei den Patienten mit malignen Melanomen ist der Zusammenhang nicht so eindeutig und der Korrelationskoeffizient beträgt 0,33.

Im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten ohne Melanom in der Vorgeschichte berichteten Menschen mit Melanom mit doppelt so hoher Wahrscheinlichkeit von mindestens einem schweren Sonnenbrand und mit mehr als dreimal so hoher Wahrscheinlichkeit von mehreren schweren Sonnenbränden. (22)

Bei der Frage nach den Sonnenbränden in der Kindheit gaben 33%, das entspricht 695 Patientinnen und Patienten, an sich nicht mehr erinnern zu können. Dennoch konnte in den Daten ein signifikanter Zusammenhang zwischen Sonnenbränden in der Kindheit und der Melanom Entstehung gefunden werden. Die Patientinnen und Patienten, welche angaben an 1-5 Sonnenbrände in der Kindheit erlitten zu haben, teilten sich in 32% ohne ein malignes Melanom und 22% mit einem malignen Melanom.

Weiters wurde ein signifikanter Zusammenhang bei den Patientinnen und Patienten mit über 20 Sonnenbränden festgestellt. Von den 115 Patientinnen und Patienten mit über 20 Sonnenbränden in der Kindheit sind bisher 26 an einem malignen Melanom erkrankt, das entspricht 11%, während 89 Patientinnen und Patienten, das sind 5% von allen Personen, an keinem malignen Melanom erkrankt sind.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gruppe mit malignem Melanom sinkt mit der Anzahl der Sonnenbrände. Gleichzeitig sinkt auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gruppe ohne maligne Melanome mit der Anzahl der Sonnenbrände. Für dieses Phänomen dürften mehrere Umstände verantwortlich sein. Als erstes ist die zeitliche Nähe zur Kindheit zu groß, um sich an die exakte Anzahl der Sonnenbrände zu erinnern.

Das wird deutlich an der Anzahl von Patientinnen und Patienten welche als Antwort „nicht erinnerlich“ angegeben haben. Ein weiterer Grund ist in der geringen Anzahl Patientinnen und Patienten in den restlichen 5 Gruppen (mit und ohne maligne Melanome) zu sehen und in der Tatsache das der Begriff der „Kindheit“ keinen objektiven Zeitraum darstellt

Nach heutigem Wissenstand besteht ein klarer Zusammenhang zwischen Sonnenbränden und der Entstehung von Melanomen besteht. Sonnenbrände werden durch ungewohnt starke Sonneneinstrahlung verursacht und das spricht erneut für die Hypothese, dass ein intermittierendes Expositionsmuster gefährlicher zu sein scheint als eine dauerhafte Aussetzung der Sonneneinstrahlung. (14)

Wider Erwarten konnte bei der Frage nach Solarium Besuchen und dem Vorkommen von malignen Melanomen kein Zusammenhang festgestellt werden. 9 Patientinnen und Patienten, das entspricht 1%, besuchen regelmäßig das Solarium und keiner von ihnen hatte bisher ein malignes Melanom. Da erhöhte UV-Exposition einer der wichtigsten Risikofaktoren ist, würde man einen Zusammenhang zwischen Solarium und der Melanomenstehung erwarten. Ein Grund könnte sein, dass regelmäßige Solariumbesuche keine starke intermittierende UV-Exposition ist, sondern die UV-Strahlung moderat ist und die Haut sich somit an die UV-Strahlung gewöhnen kann. In einem Paper aus dem Jahr 2020 wurden sämtliche Studien gesammelt und nach einem Zusammenhang zwischen Melanomen und Solariumbesuchen gesucht. Das Ergebnis dieses Papers war, dass keine Studien gefunden wurden, die einen kausalen Zusammenhang zwischen moderater Solariennutzung und Melanomrisiko belegen. Die Ergebnisse der bisher veröffentlichten Kohorten- und Fallkontrollstudien, einschließlich neuerer Untersuchungen, beweisen keine Kausalität, und randomisierte kontrollierte Studien, die einen eindeutigen Beweis liefern, fehlen noch. (23)

In der Gruppe Hauttyp I kommt es zu einer um 47% höheren Anzahl von Patientinnen und Patienten mit malignen Melanomen im Vergleich mit den anderen Gruppen. Bei Patientinnen und Patienten mit Hauttyp I und Melanomen sind Funktionsverlustmutationen in MC1R mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber UV-induzierter Zytotoxizität und einer erhöhten Inzidenz von Melanomen verbunden. Eine Meta-Analyse der MC1R-Varianten und des Melanomrisikos zeigte, dass die meisten Varianten ein erhöhtes Risiko aufwiesen und mit rotem Haar und heller Haut assoziiert waren. (18)

Weiters wurde extra die Augen- sowie die Haarfarbe ausgewertet. Schließlich ergibt sich der Hauttyp, der ja sehr wohl relevant für das Melanomrisiko ist, aus Haarfarbe und Augenfarbe.

Die Patientengruppe mit der Augenfarbe blau, grün, grau hat die nahezu idente Verteilung von Patientinnen und Patienten mit und ohne maligne Melanome wie jene Patientengruppe mit der Augenfarbe braun. Daraus kann geschlossen werden, dass die Augenfarbe allein keine signifikante Einflussgröße für maligne Melanome ist.

Auch bezüglich der Haarfarbe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit einem erhöhten Melanomrisiko.

Mehr als 100 Nävi gelten als ein erhöhtes Risiko ein malignes Melanom zu entwickeln. Patienten mit mehr als 100 Nävi haben ein bis zu siebenfaches Melanom Risiko. (24) In unserem Patientenkollektiv konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Melanomentwicklung und der Anzahl der NZN gezeigt werden. Das spiegelt sich auch in einem hohen Korrelationskoeffizienten, welcher bei 0,93 liegt, wider. Die Patientinnen und Patienten teilten sich auf in 229 Patientinnen und Patienten mit malignen Melanomen und 1895 Patientinnen und Patienten ohne maligne Melanome. Von diesen 229 gaben 102 Patientinnen und Patienten an mehr als 100 NZN zu haben. Das bedeutet, dass 45% aller Patientinnen und Patienten mit einem malignen Melanom mehr als 100 NZN aufweisen.

In dieser Studie konnten die Risikofaktoren wie vermehrte Sonnenbrände, ein familiärer Zusammenhang in Bezug auf >100 Nävi, Hauttyp und Anzahl der Nävi eindeutig bestätigt werden. Risikofaktoren wie Solariumbesuche und Freizeit im Freien (Sonnenexposition) konnten mit unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt werden.

Die Gründe hierfür könnten das ausgewählte Patientenkollektiv und die Fragestellungen im Fragebogen sein, die womöglich zu ungenau formuliert waren als auch die zu geringe Anzahl von Patientinnen und Patienten für bestimmte Fragestellungen. Es liegt allerdings auch an den Antwortmöglichkeiten, welche teilweise zu viel Raum für Interpretation bieten und somit nicht objektiv beantwortet werden konnten. Beispielsweise gab es bei Solariumbesuchen und Freizeit im Freien die Antwortmöglichkeiten: „nein, selten, häufig im Winter, regelmäßig“ und „nie, gelegentlich, vorwiegend, immer“. Für aussagekräftige Ergebnisse, die miteinander verglichen werden können, müssten die Antwortmöglichkeiten objektiver sein wie zum Beispiel mit einer Anzahl der Besuche pro Monat und Stunden in der Sonne pro Monat. Weiteres war bei der Frage nach der Familienanamnese die Auswertung nicht möglich. Es haben sehr viele die Frage nicht beantwortet - damit ist das Patientenkollektiv zu klein um die Frage, ob ein Melanom in der Verwandtschaft ein Risikofaktor ist, mit Sicherheit beantworten zu können.

In einer weiterführenden Studie könnten durch die höhere Anzahl von Patientinnen und Patienten und geänderte Fragebögen einige der obengenannten Punkte genauer untersucht werden.

## 5. Literaturverzeichnis

- (1) Hauschild A, Egberts F, Garbe C, Bauer J, Grabbe S, Hamm H, Kerl H, Reusch M, Rempel R, Schlaeger M; expert group "Melanocytic nevi". Melanocytic nevi. Journal of the German Society of Dermatology 2011 Sep;9(9):723-34
- (2) Zayour M., Lazova R. Congenital melanocytic nevi. Clin Lab Med. 2011 Jun;31(2):267-80.
- (3) Moustafa D, Blundell AR, Hawryluk EB. Congenital melanocytic nevi. Curr Opin Pediatr. 2020 Aug;32(4):491-497
- (4) Fritsch P, Dermatologie und Venerologie für das Studium, Kapitel 9 Neoplasien der Haut, p. 392 Springer Verlag 2009
- (5) Clarke LE. Dysplastic nevi. Clin Lab Med. 2011 Jun;31(2):255-65
- (6) Fritsch P, Dermatologie und Venerologie für das Studium, Kapitel 9 Neoplasien der Haut, p. 398 Springer Verlag 2009
- (7) Sanchez JA, Robinson WA. Malignant melanoma. Annu Rev Med. 1993;44:335-42
- (8) Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In Vivo. 2014 Nov-Dec;28(6):1005-11
- (10) Rigel DS. Epidemiology of melanoma. Semin Cutan Med Surg. 2010 Dec;29(4):204-209
- (11) Prof. Dr. med. Imke Satzger (2021, 27. Mai) Früherkennung Hautkrebs. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/frueherkennung.html>
- (12) Fritsch P, Dermatologie und Venerologie für das Studium, Kapitel 9 Neoplasien der Haut, p. 398- 410 Springer Verlag 2009

- (13) Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET; Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Mar;82(3):364-80
- (14) Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997 Oct 9;73(2):198-203
- (15) Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol.* 2003 Dec;139(12):1620-4; discussion 1624
- (16) Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Sep;17(3):459-68.
- (17) Chen T, Fallah M, Försti A, Kharazmi E, Sundquist K, Hemminki K. Risk of Next Melanoma in Patients With Familial and Sporadic Melanoma by Number of Previous Melanomas. *JAMA Dermatol.* 2015;151(6):607–615
- (18) Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018 Jan;34(1):13-24
- (19) Roberts WE. Skin type classification systems old and new. *Dermatol Clin.* 2009 Oct;27(4):529-33, viii
- (20) Statistik Austria, (2022, 26.Jänner) Krebserkrankungen, Haut, [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html)
- (21) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41(1):28-44.
- (22) Whiteman D, Green A. Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control.* 1994 Nov;5(6):564-72. doi: 10.1007/BF01831385. PMID: 7827244.

(23) Reichrath J, Lindqvist PG, Pilz S, März W, Grant WB, Holick MF, DE Gruijl FR. Sunbeds and Melanoma Risk: Many Open Questions, Not Yet Time to Close the Debate. *Anticancer Res.* 2020 Jan;40(1):501-509. doi: 10.21873/anticancerres.13978. PMID: 31892605.

(24) Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg.* 2021 Oct;48(4):543-550. doi: 10.1016/j.cps.2021.05.001. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34503715.