

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

Retrospektive Analyse der Lateralität von Hauttumoren an einer saarländischen Kohorte

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

Vorgelegt von:

Roman Bromig

geb. am 08.12.1995 in Freising

Tag der Promotion: 10.01.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Cornelia S. L. Müller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Walter Schulz-Schaeffer

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	5
1.1 Zusammenfassung-Deutsch.....	5
1.2 Zusammenfassung-Englisch-Abstract	6
2. Einleitung	7
2.1. Definition, Epidemiologie	7
und Mortalität von Hautkrebs	
2.2. Die Haut und ihre Karzinogenese	8
2.3. Maligne Hauttumore.....	9
2.3.1. Das maligne Melanom.....	9
2.3.2. Das Merkelzellkarzinom	14
2.3.3. Das Plattenepithelzellkarzinom	16
2.3.4. Das Sarkom	18
2.4. Rolle der UV-Strahlung in der Genese	20
maligner Tumore	
2.5. Lateralität von Hauttumoren.....	24
2.6. Fragestellungen dieser Arbeit	25
3. Material und Methodik.....	25
4. Ergebnisse	27
4.1. Maligne Tumore	27

4.1.1. Das Plattenepithelkarzinom.....	29
4.1.2. Das Merkelzellkarzinom	31
4.1.3. Das maligne Melanom.....	32
4.1.4. Das Sarkom	40
4.2 Benigne Tumore/Vergleichsgruppe	42
5. Diskussion	44
6. Limitationen	53
7. Anhang	55
7.1 Literaturverzeichnis	55
7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	71
7.3 Patienteninformation	72
7.4 Datenschutzerklärung	73
7.5 Einwilligungserklärung	75
7.6 Fragebogen	79
7.7 Ethikantrag.....	77
7.8 Lebenslauf	85
7.9 Danksagungen	86

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung-Deutsch

Die Lateralität der Hauttumore bzw. die signifikante Ungleichverteilung dieser Tumore stellt ein in letzter Zeit vermehrt untersuchtes Phänomen dar. Nachdem dieses bereits in amerikanischen, sowie in Multicenter- Studien für einzelne Tumore betrachtet wurde, beschäftigt sich diese Studie mit der Lateralität der Hauttumore an einer saarländischen Kohorte. Hierzu wurden insgesamt 441 Hauttumore von Patienten der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums des Saarlandes hinsichtlich ihrer Lateralität, sowie genauen Lokalisation untersucht. Die Studie schloss dazu 293 maligne Hauttumore ein. Als eine Kontrollgruppe fungierten 148 benigne Tumore. Die malignen Tumore konnten in Merkelzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, maligne Melanome und Sarkome unterteilt werden. Des Weiteren konnten die malignen Melanome noch in die Untergruppen des superfiziell spreitenden-, des akrolentiginösen- und des nodulären malignen Melanoms untergliedert werden. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte über Chi-Quadrat-Test, bei ordinalskalierten Daten wurde der Kruskal-Wallis bzw. der Man-Witney-U-Test verwendet. Für die benignen Tumore konnte in der Auswertung keine Präferenz für eine Körperlateralität bzw. einvermehrtes Auftreten an einer bestimmten Körperstelle festgestellt werden. Sowohl die MCCs als auch die Plattenepithelkarzinome zeigten eine signifikante linksseitige Häufung, bei den PECAs konnte diese Häufung weiterhin vermehrt auf UV-expositionierter Haut nachgewiesen werden. Für die Melanome ergab sich keine signifikante Ungleichverteilung in ihrer Lateralität und nur das nodulär maligne Melanom zeigte hierbei überhaupt eine linksseitige Tendenz. Auch für die Sarkome fand sich kein signifikant vermehrt linksseitiges Auftreten, es konnte lediglich eine linksseitige Tendenz gefunden werden. Die genauen Gründe für diesen Trend bleiben bis zu diesem Zeitpunkt unbekannt. Die oft angeführte Hypothese, dass dieses Phänomen durch eine ungleiche UV-Bestrahlung während des Autofahrens hervorgerufen wird, ist allerdings anzuzweifeln. Eine embryologische Hypothese, die sich auf die ungleiche Verteilung der Zellen während der Entwicklung beruft, scheint zur Zeit plausibler zu sein. Für die abschließende Klärung sind allerdings weitere Studien angezeigt.

1.2. Zusammenfassung-Englisch-Abstract

The laterality of skin tumors or rather the significantly disproportionate appearance of skin tumors on one side of the body, is a phenomenon that has gotten more attention in recent years. After this phenomenon had already been described for various tumors by American-, as well as other multicenter studies, this study aims to examine the laterality of skin tumors on a cohort comprised of participants of the German region of the Saarland. For this purpose 441 skin tumors from patients of the department for dermatology and venerology of the Saarland university clinical center were examined for their laterality and exact location on the body. This study included 293 malignant skin tumors, as well as 148 benign tumors, that acted as a control group. The malignant tumors included Merkel cell carcinoma, squamous cell carcinoma, malignant melanoma and sarcoma of the skin. Malignant melanomas were further subdivided into superficially spreading-, acrolentiginous- and nodular malignant melanoma. Statistical analysis of the acquired data was done by using chi-square test or Kruskal-Wallis/Man-Whitney-U test for ordinal variables. No preference for any side or location on the body could be found for the benign skin tumors. For the Merkel cell carcinomas as well as for the squamous cell carcinomas a statistically significant left-sided excess could be found. Squamous cell carcinoma furthermore showed this excess on chronically UV-exposed skin. This left-sided excess however could not be found in the malignant melanoma. Here only the nodular melanoma even showed a left-sided trend. The same was found for sarcomas where no significant left-sided excess could be found, only a left-sided trend was observed. At this point in time, it is not yet clear what causes this tendency for skin tumors to appear on the left more often than on the right side of the body. The often stated hypothesis that this phenomenon is caused by unequal exposure to UV-radiation while driving remains unsatisfactory and has slowly been abandoned in recent years. An embryological explanation, that focusses on the uneven distribution of cells during development is, at this time, more likely to be the cause of the phenomenon. For a conclusive answer however more studies will have to be conducted.

2 Einleitung

2.1 Definition, Epidemiologie und Mortalität des Hautkrebses

Etwa 492.000 Menschen wurden laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Jahr 2016 erstmalig mit Krebs diagnostiziert. Während die Inzidenz von einigen Krebsarten durch Früherkennungsmaßnahmen und effizientere Therapiemöglichkeiten sinkt, erlebt z.B. das maligne Melanom bereits seit mehreren Jahren einen starken Anstieg in seiner Inzidenz (Robert-Koch-Institut, 2016). So ist es noch immer für 18.000 Neuerkrankungen sowie 1% aller Krebstoten in Deutschland verantwortlich (Kraywinkel et al., 2012). Damit bleiben maligne Tumore der Haut in Deutschland, sowie großen Teilen der Welt eine prävalente Erkrankung mit großen gesundheitlichen und gesellschaftlichen Auswirkungen. Epidemiologisch unterscheidet man hierbei grob die Hauttumore in maligne Melanome (schwarzer Hautkrebs) und epithelialen Hautkrebs (weißer Hautkrebs) unter den sowohl Basalzellkarziome wie auch Plattenepithelkarzinome gezählt werden, sowie auch eine kleine Gruppe weiterer Hautkrebsentitäten. Weltweit geht die WHO von jährlich 287.723 neu diagnostizierten malignen Melanomen aus. Wobei sich hier die höchsten Inzidenzen für malignen Hauttumoren in Australien finden (56 pro 100.000 Einwohner) (International Agency for the research of cancer; 2018). In Deutschland kann mit einer Inzidenz von etwa 14 Fällen pro 100.000 Einwohner gerechnet werden (Kraywinkel et al., 2012). So bleibt das maligne Melanom in Deutschland bei Frauen die viert-, bei Männern die fünft häufigste Krebsart (Robert-Koch-Institut, 2016). Die Inzidenz von epithelialen Tumoren genau zu bestimmen erweist sich als schwieriger, da hierzu sowohl in den USA, als auch in Europa keine einheitliche Datenerhebung in den nationalen Krebsregistern erfolgt. Dabei überwiegt allerdings der Anteil der Basalzellkarzinomen weit über dem der Plattenzellkarzinomen (Kraywinkel et al., 2012). Weltweit ist hierbei das Auftreten von epithelialen Tumoren sehr unterschiedlich. In Europa z.B. variiert die Inzidenz zwischen 9-96 Fällen pro 100.000 Einwohner. In Australien wird von bis zu 499 pro 100.00 Einwohnern ausgegangen (Que et al., 2018). Seltenerer Hautkrebsarten wie bsp. das Merkelzellkarzinom kann mit etwa 0,1-0,88 pro 100.000 Einwohnern beziffert werden (Amaral et al., 2017). Eine Entwicklung, die dabei alle diese Hautkrebsarten gemeinsam haben, ist der teils dramatische Anstieg den sie in den letzten Jahrzehnten gezeigt haben. So hat sich beispielsweise die Inzidenz des malignen Melanoms seit dem Jahr 1970 mehr als verfünffacht. Selbst das im Juli 2008 eingeführte Hautkrebscreening für Personen ab dem 35. Lebensjahr konnte den Anstieg der malignen Melanome nur geringfügig bremsen (Robert-Koch-Institut, 2016). Ein Grund für den starken Anstieg von Hautkrebsarten in den letzten Jahrzehnten wird oft den sich ändernden Schönheitsidealen und der damit einhergehenden höheren UV-Exposition zugeschrieben. Während zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch heller Hautbilder als ästhetisch galten, so änderte sich dieser Trend ca. ab den 1940er Jahren. Von dort an wurde gebräunte Haut immer mehr zum Schönheitsideal. Bereits damals konnte in den Jahren zwischen 1930-1960 ein Anstieg der Melanominzidenz von 300-400% festgestellt werden

(Chang et al., 2014). Somit bleibt UV-Strahlung der wichtigste exogene Risikofaktor für die Entstehung vieler Arten von malignen Hauttumoren. Dies ist wohl der Hauptgrund warum Australien mit seiner überwiegend hellhäutigen Bevölkerung, aber starken Sonneneinstrahlung, zu dem Land mit den meisten Melanomen pro Kopf gehört (Kraywinkel et al., 2012). Bei der Mortalität von Hauttumoren machen in Deutschland maligne Melanome etwa 1% aller krebsbedingten Todesfälle aus (Robert-Koch-Institut, 2016 und Rasterelli et al., 2014). Wobei sich zeigt, dass hier Männer eine etwas höhere Mortalität aufweisen (Rasterelli et al., 2014). Auch wenn die Mortalität bei kutanen Plattenepithelkarzinomen kürzlich gesunken ist, gehen Strang et al. allerdings noch immer von einer Mortalität von etwa 1:100.000 Patienten-Jahren aus (Strang et al., 2019).

2.2 Die Haut und ihre Karzinogenese

Die Haut ist das größte Organ des Menschen, mit bis zu 2m² Fläche bildet sie die Barriere des Menschen gegen seine Außenwelt. Sie ist damit mehr als andere Organe ständig schädigenden Faktoren und wechselnden Bedingungen ausgesetzt. Somit ist es auch nicht verwunderlich, dass Erkrankungen der Haut zu den häufigsten des Menschen zählen. Hierunter sind für diese Arbeit besonders die malignen Tumorerkrankungen der Haut von Bedeutung. Im Folgenden soll, bevor auf die einzelnen Tumore eingegangen wird, kurz die Karzinogenese dieser malignen Erkrankungen vorangestellt werden. Karzinogenese bezeichnet hierbei den Vorgang der Umwandlung einer vormals gesunden Körperzelle in eine maligne Tumorzelle. Die Entstehung maligner Erkrankungen kann in vier Phasen unterschieden werden: Initiation, Promotion, maligne Transformation und Tumorprogression (Baba AI et al., 2007 und Weston et al., 2003). Die Initiierungsphase ist gekennzeichnet durch eine Mutation in einer vormals gesunden Körperzelle durch ein Karzinogen. Karzinogene sind dabei sehr heterogen und reichen von chemischen Substanzen über UV-Strahlung bis hin zu onkogenen Viren (Weston et al., 2003 und Pitot et al. 1993). Die Mutation ist dann irreversibel wenn sie nicht durch DNA-Reparaturmechanismen ausgebessert, oder die Zelle nicht in die Apoptose geht. Für die Entstehung einer malignen Tumorerkrankung ist dabei wichtig, dass die Mutation in einem Gen vorliegt das an der Regulierung oder Initiierung des Zellzyklus beteiligt ist (Baba AI et al., 2007). Die Mutation liegt somit meist in einem Protoonkogen oder einem Tumorsuppressorgen. In der zweiten Phase der Promotion kommt es durch eine Wachstumsstimulation zur Vermehrung der initiierten Zelle. Als Wachstumsstimulus kann dabei wie z.B. beim Mamakarzinom ein hormoneller Einfluss vorliegen, aber auch eine Entzündung kann z.B. die Proliferation anregen (Baba AI et al., 2007 und Pitot et al., 1993). Die initiierte Zelle gibt damit ihre geschädigte DNA an die Tochterzellen weiter, was unter anderem dazu führt, dass das Genom der Tochterzelle noch instabiler und anfälliger für die Anhäufung von zusätzlichen Mutationen wird. Durch weitere Wachstumsproliferation entsteht eine Präneoplasie die sich zunächst noch wie ein benigner Tumor verhält. Sie weist nur ein lokal begrenztes Wachstum auf und hat noch nicht die Fähigkeit Metastasen zu setzen. In den Anfangsstadien ist die Promotion noch reversibel, je häufiger

allerdings die Teilungsrate und damit die Anzahl der Neumutationen die entstehen, desto eher wird ein malignes Wachstum wahrscheinlich (Baba AI et al., 2007). In der Phase der malignen Transformation kommt es zu weiteren genetischen Schäden und der Entstehung einer neoplastischen Zelle mit malignem Phänotyp. Diese Differenzierung kann durch eine hohe Teilungsrate sowie durch karzinogene Einflüsse verstärkt werden (Baba AI et al., 2007 und Weston et al., 2003). In der Phase der Progression findet das eigentliche Tumorwachstum statt. Die transformierten malignen Zellen gehen in unkontrolliertes Wachstum über und immortalisieren. Sie entdifferenzieren sich immer weiter von ihrem Ursprungsgewebe und beginnen in das umliegende Gewebe einzuwandern und es zu verdrängen. Weiterhin erlangen die Tumore die Möglichkeit zur Angiogenese um sich selbstständig mit Nährstoffen versorgen zu können. Außerdem gelingt es vielen Tumoren über ihren Ursprungsort hinweg Tochtergeschwüre (Metastasen) zu setzen (Baba AI et al., 2007 und Pitot et al., 1993). Die Zeit, die der Tumor für das Durchlaufen dieser Stadien benötigt, auch Latenzzeit genannt, ist je nach Tumor unterschiedlich und kann von wenigen Jahren bis zu Jahrzehnten variieren (Baba AI et al., 2007).

2.3 Maligne Tumore

Im Gegensatz zu benignen Tumoren zeichnen sich maligne Tumore durch ein infiltrierendes, das umliegende Gewebe verdrängendes, destruierendes und meist schnelles Wachstum aus. Sie sind außerdem in der Lage Fernmetastasen zu bilden (Coleman et al., 2017 und Fitzpatrick et al., 2017). Sie zeigen desweiterm ein unlimitiertes Wachstum mit einer Entdifferenzierung vom Ursprungsgewebes (Coleman et al., 2017). Sie sind generell unabhängig von äußeren Wachstumssignalen und lassen sich ebenso nicht durch exogene Hemmsignale in ihrem Wachstum beeinträchtigen (Fitzpatrick et al., 2017). Sie sind in der Lage Angiogenese zu stimulieren, um eine ausreichende Nährstoffversorgung zu gewährleisten. Anders als benigne Tumore zeigen sie oft eine höhere Tendenz Apoptose zu vermeiden. Ihre Infiltrationseigenschaft sorgt dafür, dass sie meist Ausläufer in das umliegende Gewebe abgeben und daher mit einem chirurgischen Sicherheitsabstand entfernt werden müssen, um Rezidive zu vermeiden (Coleman et al., 2017 und Fitzpatrick et al., 2017). Für diese Arbeit wurden vier verschiedene maligne Tumore betrachtet: Das maligne Melanom; das Plattenepithelkarzinom; das Merkelzellkarzinom sowie das Sarkom.

2.3.1 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom ist die prominenteste maligne Hauterkrankung in Deutschland, sowie dem Rest der westlichen Welt. So ist es in Deutschland für ca. 18.000 Neuerkrankungen pro Jahr verantwortlich und rangiert laut dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des Robert-Koch-Instituts auf Rang 4 (Frauen) und auf Rang 5 (Männern) der häufigsten Krebs-Neudiagnosen (Robert-Koch-Institut, 2016). Diese Tendenz zeigt jedoch einen starken Anstieg. Während man 1960 von etwa einem

Fall auf 1.500 Amerikaner ausgehen konnte, war diese Inzidenz im Jahr 2000 bereits bei einem von 70 Amerikanern (Rigel et al., 1996). In den USA, wie auch in Deutschland macht das maligne Melanom noch immer 1-2% der Krebstoten aus (Robert-Koch-Institut, 2016 und Goldstein et al., 2001).

Pathogenese

Melanome entstehen aus der malignen Umwandlung epidermaler Melanozyten, die eigentlich für die Melaninsynthese zuständig sind. Die genaue Pathogenese des malignen Melanoms ist bis heute allerdings noch nicht abschließend geklärt. Dennoch sind diverse Risikofaktoren für die Entstehung des Malignen Melanoms bekannt. Darunter fallen z.B. ein heller Hauttyp (Fitzpatrick I-III) mit einer Tendenz unter UV-Einstrahlung eher einen Sonnenbrand zu erleiden als vorher braun zu werden, sowie eine Vorgeschichte mehrerer Sonnenbrände besonders in der Kindheit (Goldstein et al., 2001 und Gandini et al., 2005). Diese Eigenschaft steht in direkter Verbindung mit einem der weiteren großen Risikofaktoren: der Exposition der Haut mit UV-Strahlung (Krebsling Schweiz, 2014 und Bell et al., 1992). Eine genetische Komponente mit Auftreten für maligne Melanome bei Verwandten ersten Grades ist ebenso als wichtiger Risikofaktor zu werten (Muir et al., 2001). Eine sehr starke Korrelation mit dem Auftreten maligner Melanome zeigt eine Vorgeschichte sich verändernder Muttermale, sowie das Auftreten mehrerer atypischer Nävi bei einer Person (Goldstein et al., 2001 und Gandini et al., 2001). Ein Zusammenspiel der erblichen Komponente und heller Haut, mit dem damit zusammenhängenden Risiko für durch UV-Strahlung ausgelöste Schäden, sowie andere exogene Faktoren sind maßgeblich für die Entstehung von malignen Melanomen verantwortlich (Der Hausarzt, 2007). Bei Aufeinandertreffen dieser, oder anderer Risikofaktoren kommt es zu einer stufenweisen Zunahme der Malignität in den Melanozyten, die sich von normalen Zellen durch die Anhäufung von synergistischen Mutationen schließlich zur Entwicklung eines malignen Melanoms führen (Bar-Eli et al., 1997). Eine dieser Mutationen, die in den letzten Jahren mehr Aufmerksamkeit bekommen hat und einen vielversprechenden Ansatz zur Therapie des malignen Melanoms darstellt, ist die Mutation des BRAF-Gens. Das Gen BRAF, das auf Chromosom 7q34 verortet ist, kann in seiner mutierten Form in bis zu 50% aller malignen Melanome nachgewiesen werden (Ascierto et al., 2012 und Pastorino et al., 2015). Die häufigste Variante dieser Mutation ist die BRAF V600 Mutation, die 90% aller BRAF-Mutationen ausmacht (Pastorino et al., 2015). Das BRAF-Gen kodiert hierbei für die Serin/Threonin-Kinase B-RAF, die in der gesunden Zelle für die Regulation des MAPK/ERK Signalwegs sorgt. Dieser Signalweg ist maßgeblich an der Entstehung maligner Melanome beteiligt:

Physiologischerweise würde durch eine äußere Wachstumsstimulation die Aktivierung dieses Signalwegs angeregt werden. RAF-Kinasen haben dabei die Aufgabe MEK1/2 zu phosphorylieren/aktivieren, welches dann wiederum ERK1/2 aktiviert, womit es letztendlich zur Zellproliferation kommt. Durch eine BRAF-Mutation wird das Protein B-RAF, sowie der Signalweg an dem es beteiligt ist, praktisch permanent aktiviert und es kommt zu einer ungehinderten Proliferation und Differenzierung in der betroffenen Zelle (siehe Tabelle 1) (Ascierto et al., 2012 und Pastorino et al., 2015). Es konnte auch festgestellt werden, dass BRAF-Mutationen nicht nur in der Dysregulation des

Zellzyklus und der Verhinderung von äußerer Wachstumsinhibition beteiligt sind, sondern unter anderem auch an der Unterbindung der Apoptose, einem Umgehen der Immunantwort, der Infiltration des umliegenden Gewebes, sowie der Angiogenese durch MEK vermittelte Freisetzung von VEGF mitwirken (Maurer et al., 2011). Die BRAF-Mutation stellt dabei nur einen, wenn auch prominenten Faktor der zur Pathogenese von malignen Melanomen beitragen kann dar. Andere Mutationen und zelluläre Vorgänge können ebenso für die Entstehung maligner Melanome verantwortlich sein, bzw. diese mit begünstigen. Zur klinischen Einteilung des Melanoms kommt die Klassifikation der AJCC-Kriterien bevorzugt zur Anwendung. Hier spielt bei der Beurteilung des Stadiums eines malignen Melanoms, die Eindringtiefe des Tumors in die Haut eine wichtige Rolle (Duncan et al., 2009 und Longo et al., 2016). Diese wird als Breslow-Tumordicke bezeichnet. Zur Bestimmung wird die Breite des Tumors vom Stratum granulosum bis zur tiefsten erkennbaren Tumorzelle gemessen. Des Weiteren ist für das Staging eines Melanoms auch eine Ulzeration des Primärtumors von Bedeutung (Duncan et al., 2009). Je nach Stadium des Tumors ändert sich auch das weitere therapeutische Vorgehen: So wird bsp. ab Stadium Ib eine Sonographie der Lymphknoten empfohlen und ab einer Breslow-Dicke von 1,0mm eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, unabhängig dem Verdacht auf lokale Metastasierung durchgeführt (Duncan et al., 2009 und Longo et al., 2016). Die genauen Handlungsrichtlinien können ausführlich der S3-Leitlinie entnommen werden und werden hier nicht vertiefend dargestellt.

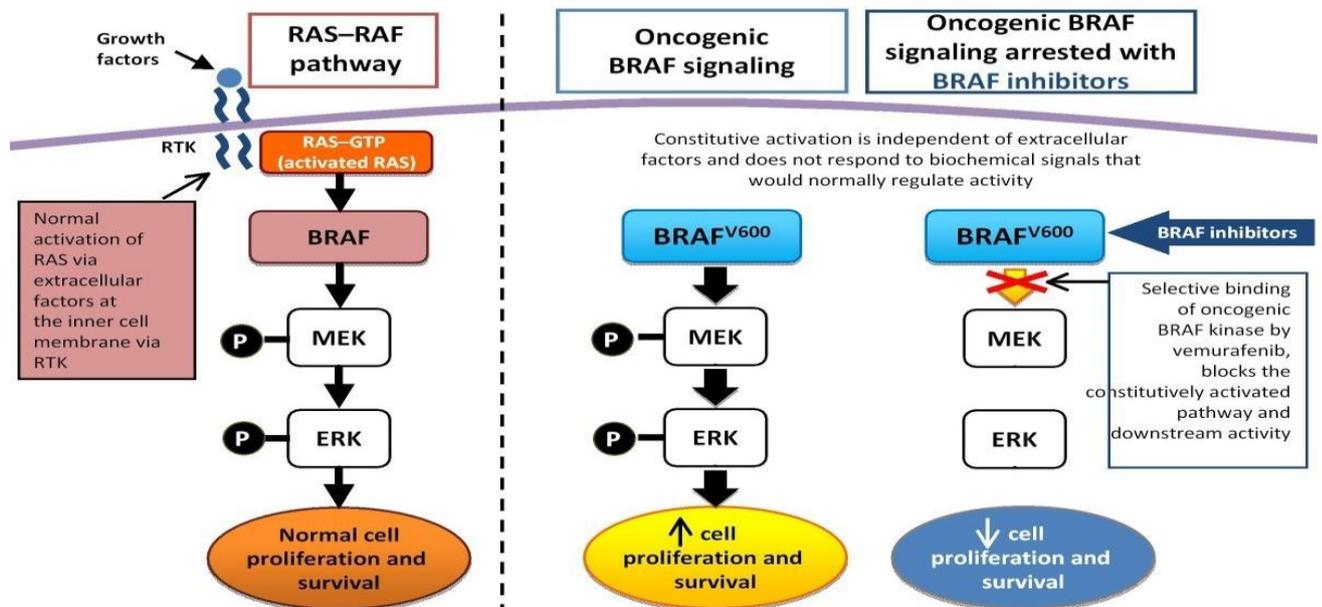


Tabelle 1; Aus Ascierto et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma

Arten des malignen Melanoms:

Es werden vier Untergruppen des malignen Melanoms unterschieden: Das *superfiziell spreitende*-, das *noduläre*-, das *akrolentiginöse*- und das *Lentigo maligna Melanom* (Duncan et al., 2009). Es sollen im Folgenden alle kurz dargestellt werden, jedoch sind nur die drei ersten Untertypen in dieser Studie vertreten. *Superfiziell spreitende maligne Melanom* (SSM) sind unter den Melanomtypen die häufigsten in der weißen Bevölkerung. Sie können aus einem Nävus heraus entstehen oder de novo auftreten (Rastrelli et al., 2014). Makroskopisch zeigt es sich zu Beginn meist als Makula und kann farblich variieren zwischen braun und Schwarztönen mit weißen, roten oder bläulichen Anteilen als Anzeichen für regressive Areale (Longo et al., 2016). Der Tumor erscheint für gewöhnlich als polymorph und unregelmäßig begrenzt mit zungenartigen Ausläufern. Es kann gelegentlich eine zentrale Erhabenheit gefunden werden, die wenige Millimeter über das Hautniveau hinausragt (Forman et al., 2008). Histologisch zeigt sich zu Anfang eine intraepidermale, nestartig, pagetoide Ausbreitung atypischer Melanozyten (Forman et al., 2008). Diese Ausbreitung ist in allen Schichten der Epidermis nachzuweisen. Bei weiterem Wachstum kommt es zu einem Durchbruch der Basalmembran mit diffuser Verteilung der atypischen Melanozyten in der Dermis (Massi et al., 2014). Die Tumorzellen besitzen oft einen großen Zellkern mit einem oder mehreren prominenten Nucleoli (Forman et al., 2008). Im weiteren Verlauf wächst das superfiziell spreitende Melanom zunächst in der Horizontalen, kann dann aber nach einiger Zeit auch vertikal in tiefere Hautschichten einwachsen. Das vertikale Wachstum geht mit einer wesentlich schlechteren Prognose einher (Forman et al., 2008). Superfiziell spreitende Melanome betreffen v.a. eine mittelalte Bevölkerungsschicht um das 50. Lebensjahr. Es ist häufiger auf chronisch UV-expositionierter Haut zu finden (Forman et al., 2008 und Massi et al., 2014). Auch kann ein geschlechtsabhängiger Unterschied in der Lokalisation festgestellt werden, so ist bei Männern öfter der Rücken; bei Frauen öfter die Beine betroffen (Massi et al., 2014). Die primäre Therapie des superfiziell spreitenden Melanoms stellt zunächst die chirurgische Exzision mit Stadien abhängiger Exzision des sentinel Lymphknotens dar (Forman et al., 2008 und Saaq et al., 2016). Während in den Anfangsstadien v.a. durch das nur horizontale Wachstum noch eine gute Prognose erreicht werden kann, verschlechtert sich diese bei Lymphknotenmetastasen bzw. bei Fernmetastasen erheblich (Forman et al., 2008 und Dessinioti et al., 2018).

Noduläre Melanome (NM) sind die zweithäufigsten Melanome in der weißen Bevölkerung und treten besonders auf Sonnen-expositionierter Haut auf (Erkurt et al., 2009). Wie beim superfiziell spreitenden Melanom kann sich auch das noduläre aus vorbestehenden melanozytären Nävi entwickeln oder neu auftreten. Es weist allerdings eine wesentlich schlechtere Prognose als das SSM auf (Saaq et al., 2016). Makroskopisch präsentiert es sich als glatter, braun-schwarzer erhabener Knoten, der eine Neigung zur Ulzeration zeigt (Erkurt et al., 2009 und Saaq et al., 2016). Histologisch ist der Tumor v.a. in der Dermis verortet, mit nur geringer intraepidermaler Invasion. Es zeigen sich kleine, relativ scharf begrenzte Nester atypischer Zellen, die zusammen den nodulären Tumor ausmachen. Die Zellen zeigen, besonders in der Tiefe, unreife Zellen mit Mitosen, sowie gelegentlich Riesenzellen (Rastrelli et al., 2014 und

Forman et al. 2008). Anders als das SSM geht das NM nicht zuerst in eine horizontale Wachstumsphase ein, sondern neigt schon früh zum vertikalen Wachstum mit lymphogener Streuung, was ein Grund für seine schlechtere Prognose ist. Es betrifft besonders Personen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und ist bevorzugt an Rumpf und Extremitäten zu finden (Rastrelli et al., 2014). Es konnte ein häufigerer Befall bei Männern ebenso wie das präferierte Auftreten auf intermittierend sonnenexponierter Haut beobachtet werden (Erkurt et al., 2009 und Saaiq et al., 2016). Therapeutisch kann in den frühen Stadien noch eine kurative Exzision des Tumors angestrebt werden. Dies erweist sich aber meist als schwierig, da es erst in späteren Stadien zur Entdeckung des Tumors kommt. Mit seiner glatten Oberfläche und dem relativ einheitlich Farbschema wird es von den Betroffenen oft nicht als maligne Läsion angesehen, weshalb der Arzt erst zu spät konsultiert wird (Dessinioti et al. 1994). Bei metastasierter Erkrankung ist eine Chemotherapie angezeigt (Rastrelli et al., 2014).

Das akrolentiginöse Melanom (ALM) tritt weniger häufig in der weißen Bevölkerung auf, unter der asiatischen ist es allerdings weit verbreitet (bis zu 50% der Fälle) (Cascinelli et al., 1994 und Rastrelli et al., 2014). Es tritt vorwiegend auf der nicht behaarten Haut der Hände und Füße und unter den Nägeln auf, insbesondere wurde die Fußsohle als eine der häufigsten Erscheinungsorte identifiziert (Nakamura et al., 2018). Auch taucht der Tumor oft auf nicht sonnenexpositionierter Haut auf (Wada et al., 2017). Klinisch zeigt sich ein ortsabhängig variables Bild. Sie beginnen meist als atypisch pigmentierte Maculae und gehen zunächst in eine horizontale Wachstumsphase über (Forman et al., 2008). Der Tumor zeigt sich dabei unscharf begrenzt, als Farbgebung kann sich die Läsion schwarz-braun oder sogar rötlich-gelb darstellen (Basurto-Lozada et al., 2020). Die horizontale Wachstumsphase verläuft zunächst langsam, manchmal sogar über Jahre, geht aber schließlich in ein vertikales Wachstum über (Cascinelli et al., 1994). Im Zuge dessen kommt es dann zum Wachstum eines erhabenen Knotens, der auf dem Boden der Macula wächst. Es kann ebenfalls zu Erosionen und Ulzerationen kommen (Nakamura et al., 2018). Im Falle eines subungunalem ALM zeigt der Nagel bzw. das Nagelbett ein longitudinales, ungleich pigmentiertes Band ohne scharfe Randbegrenzung. Dieses Auftreten wird auch Hutchinsons Zeichen genannt. Im weiteren Verlauf kommt es auch zur Zersplitterung bzw. Zerstörung des Nagels. Unter dem Mikroskop zeigen sich zahlreiche, nestartige, die Epidermis durchziehende Melanozyten. Meist sind diese Nester parallel zur Epidermis ausgerichtet (Cascinelli et al., 1994 und Nakamura et al., 2018). Die meisten Melanozyten befinden sich hierbei nah der dermalen Übergangszone, jedoch können sie auch in epidermalen Schichten zu finden sein. Es zeigt sich auch histologisch ein longitudinales Wachstum, das wichtig für die Unterscheidung zwischen atypischen Nävi und ALM ist (Cascinelli et al., 1994 und Wada et al., 2017). Hierzu kann auch die Kernmorphologie betrachtet werden, wobei sich die Kerne des ALM als vergrößert im Vergleich zu den umgebenden Keratinozyten zeigen (Nakamura et al., 2018). Die Prognose des ALM lässt sich durch sein ungewöhnliches Wachstum oft nur schwer abschätzen. Prognostische Marker, wie die Breslow Dicke, können nur bedingt Aussage darüber geben. Durch das frühe horizontale, manchmal langsame Wachstum und die vergleichsweise ungewöhnlichen Erscheinungsorte wird es in seiner Frühphase

leider oft nicht erkannt (Nakamura et al., 2018 und Basurto-Lozada et al., 2020). Therapie der ersten Wahl ist auch hier die chirurgische Exzision mit evtl. sentinel-Lymphknoten Untersuchung (Faries et al., 2017). In fortgeschrittenen Stadien ist eine Chemotherapie indiziert, allerdings zeigt ALM nur wenig oft eine BRAF-Mutation, weshalb es auf die Therapie mit Checkpoint Inhibitoren kaum anspricht (Long et al., 2017). Des Weiteren sind Patienten, die von AML betroffen sind, eher ältere Personen (70-80 Jahre), was die Prognose noch zusätzlich verschlechtern kann (Wada et al., 2017).

Lentigo maligna Melanome machen zwischen 4-15% der malignen Melanome aus. Sie entsteht bevorzugt auf chronisch sonnenexpositionierten Arealen und besonders im Gesicht (Elder et al., 2020). Es kann eine langjährige Entstehungsgeschichte bis zum Ausbruch des malignen Tumors vorangehen. Diese Präkanzerose, *Lentigo maligna* genannt, äußert sich meist als schwarze bis grau-braune, unscharf begrenzte Erscheinung (DeWane et al., 2019). Dementsprechend zeigt sich auch beim *Lentigo maligna Melanom* klinisch ein uneinheitliches schwarz-braunes Farbmuster, mit unregelmäßiger Begrenzung. Der Tumor präsentiert sich oft als großflächig und flach, allerdings können auch papuläre Anteile enthalten sein, die Hinweis auf eine vertikale Invasion geben können (Bang et al., 2020). Im histologischen Bild ist eine diffus, bis kettenartige Verteilung atypischer Melanozyten am dermoepithelialen Übergang zu sehen. Die umgebende Haut kann UV-bedingte Schäden, wie die Atrophie der Epidermis aufweisen. Die Zellen weisen einen hypertrophen, polymorphen Kern auf. Das *Lentigo maligna Melanom* tritt typischerweise jenseits des 50. Lebensjahres auf und erscheint bevorzugt im Gesicht und am Nacken.

Die Heilungschancen sind in den ersten Stadien durch chirurgische Resektion sehr gut. Durch die „Vorphase“, die der Tumor aufweist, kann er durch einen aufmerksamen Patienten/Arzt bereits frühzeitig erkannt und in sano entfernt werden (Forman et al., 2008 und Massi et al., 2014).

2.3.2 Das Merkelzellkarzinom

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein seltener, hoch aggressiver Tumor der Haut, der sowohl epitheliale als auch neuroendokrine Anteile enthalten kann (Lebbe et al., 2015). Er wurde erstmals 1972 von Cyril Toker als „trabekulärer Hauttumor“ beschrieben (Becker, 2010). MCCs gehören zusammen mit dem Plattenepithelkarzinom zu den nicht-melanotischen Hauttumoren. Das MCC ist ein vergleichsweise seltener Tumor mit einer Inzidenz von 0,1-0,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern, jedoch konnte in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Inzidenz verzeichnet werden (Campbell et al., 2016 und Bichakjian et al., 2007). Es ist nicht genau zu eruieren, ob dieser Anstieg mit dem zunehmenden Alter der Bevölkerung, stärkerer Sonnenexposition oder mit den besseren diagnostischen Mitteln und der frühzeitigeren Erkennung zusammenhängt (Lebbe et al., 2015). Vorwiegend betrifft das Merkelzellkarzinom ältere Menschen mit einem starken Anstieg im Erkrankungsrisiko für Personen über dem 65. Lebensjahr (Lebbe et al., 2015 und Bichakjian et al., 2007). Ein häufigeres Auftreten bei Immunsupprimierten und AIDS Patienten könnte Hinweise auf eine

evtl. infektiöse Genese des MCC geben (Engels et al., 2002). Zusätzlich ist auch ein gehäuftes Auftreten bei Personen mit bestehender oder durchgemachter Krebserkrankung verzeichnet worden. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Verbindung zwischen dem MCC, sowie anderen malignen Erkrankungen der Haut, besonders MM und Plattenepithelkarzinomen. Ebenso wird ein Zusammenhang mit malignen lymphatischen Erkrankungen wie der CLL beschrieben. Das Risiko für die Entstehung eines MCC ist dabei ein Jahr nach Diagnose einer anderen Krebserkrankung erhöht (Popvic et al., 2014). Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die kumulierte UV-Exposition der Haut. Nicht nur wird ein höheres Auftreten für MCCs auf sonnenexpositionierter Haut (Gesicht, Nacken) verzeichnet (Lebbe et al., 2015 und Bichakjian et al., 2007), sondern es konnte auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für MCCs nach UVA-Photochemotherapie nachgewiesen werden (Valeio et al., 2016). Eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts wird zwar des Öfteren beschrieben (Lebbe et al., 2015), ist allerdings diskutabel, da z.B. sowohl Koljoen et al in einer finnischen Studie wie auch Kaae et al in Dänemark ein häufigeres Auftreten beim weiblichen Geschlecht verzeichnen konnten (Koljonen et al., 2012 und Kaae et al., 2010). Der genaue Ursprung des MCC ist umstritten. Zunächst galten Merkelzellen als der wahrscheinlichste Ursprungsort, da MCCs wie Merkelzellen sowohl epitheliale als auch neuroendokrine Anteile zeigen (Lebbe et al., 2015 und Bichakjian et al., 2007). Allerdings lassen neuere molekulargenetische Entdeckungen Zweifel an dieser Hypothese aufkommen. Seit einiger Zeit wird daher auch eine Herkunft aus pluripotenten Stammzellen oder ein lymphatischer Ursprung diskutiert (Sauer et al., 2017). In den letzten Jahren ist ebenso eine mögliche virale Genese des MCC in den Fokus gerückt. So konnten Feng et al. in 8 von 10 der von ihnen untersuchten MCCs eine Virusinfektion mit dem Polyomavirus MCPyV (auch Merkelzellpolyomavirus genannt) nachweisen (Feng et al., 2008). In den betrachteten Fällen war das Virusgenom bereits in die DNA der Wirtszelle integriert und das Virus war nicht mehr in der Lage sich eigenständig zu replizieren (Havmerle et al., 2017). Eine gängige Hypothese ist daher, dass das Polyomavirus in der frühen Kindheit über den Respirationstrakt oder fäkal-oral aufgenommen wird und zunächst im „Stillen“ die Wirtszelle befällt. Zur Aktivierung des Virus kommt es dann im Verlauf durch Alterung, UV-Exposition oder Immunschwäche durch HIV/Immunsuppression, was dann zur Entstehung des MCC führt. Der wissenschaftliche Konsensus in den letzten Jahren deutet somit vor allem darauf hin, dass die meisten MCCs wohl durch virale Onkogenese entstehen, während ein kleinerer Teil durch UV oder altersbedingte Mutationen hervorgerufen werden (Havmerle et al., 2017 und Houben et al., 2009). Zur Klassifizierung des MCC werden bevorzugt die Kriterien der AJCC herangezogen (Longo et al., 2016). Klinisch präsentiert sich das MCC nicht einheitlich, meist stellt es sich als blauer bis rötlicher, harter, solitärer, halbkugelartiger Knoten dar. Ein Auftreten als Plaque - ähnliche Läsion oder als subkutaner Knoten sind aber ebenfalls möglich. Die Haut über dem MCC kann sowohl intakt als auch ulzeriert sein. Es zeigt sich meist ein schnelles Wachstum (Bichakjian et al., 2007). Histologisch können mehrere Subtypen des MCC differenziert werden, diese sind: das *intermediäre MCC*, das *trabekuläre MCC* sowie das *kleinzellige MCC*. Da das *intermediäre MCC* mit über 50% die häufigste Untergruppe darstellt, soll seine Histologie im Folgenden kurz besprochen

werden. Das intermediäre MCC zeigt sich oft als ein dermaler Tumorknoten, der nicht selten bis in das subkutane Fettgewebe infiltrieren kann. Der Tumor ist unscharf begrenzt, die Tumorzellen zeigen große monomorphe Kerne mit kleinem, umgebendem Zytoplasma. Es kann eine große Anzahl an Mitosen verzeichnet werden; Nekrosen sind selten (Lebbe et al., 2015 und Bichakjian et al., 2007). Die Therapie richtet sich je nach Krankheitsstadium. In Stadium I ist eine chirurgische Exzision mit einem großzügigen Sicherheitsrand indiziert. Eine nachfolgende Bestrahlung des Areals wird empfohlen. In späteren Stadien ist neben der Entfernung auch eine Sentinel Lymphknoten Biopsie sowie evtl. eine Entfernung und Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen indiziert (Lebbe et al., 2015). Dennoch ist die Prognose das MCC meist dürrftig, besonders beim Vorliegen von Fernmetastasen. Den wichtigsten prognostischen Faktor stellt dabei wohl die Größe des Tumors bei Entfernung dar. Je größer der Tumordurchmesser, desto wahrscheinlicher war auch das Vorliegen von Lymphknoten oder Fernmetastasen (Uitenduis et al., 2019).

2.3.3 Das Plattenepithelkarzinom

Kutane Plattenepithelkarzinome (PECA) sind, nach Basalzellkarzinomen, die zweithäufigsten nicht-melanotischen Hauttumore (Que et al., 2018). Schätzungen gehen davon aus, dass sie für 20% aller Hauttumore verantwortlich sind, während eine Studie von Rogers et al. (2015) sogar eine 1:1-Verteilung für PECAs und Basalzellkarzinome zeigte (Muzic et al., 2017). In den letzten Jahren konnte auch für PECAs ein starker Anstieg in ihrer Inzidenz festgestellt werden, was unter Anderem auch mit besseren Screeningbedingungen und einem höheren Alter der Bevölkerung zu tun hat (Yanofsky et al., 2011 und Bernstein et al., 1996). PECAs stammen hierbei aus epidermalen Keratinozyten und betreffen meist sonnenexpositionierte Areale. Hierbei sind Männer und im Besonderen deren Gesicht und Kapillitium betroffen. Auch Personen, die häufig im Freien arbeiten sind genau wie die ältere Bevölkerung, vermehrt von Plattenepithelkarzinomen betroffen (Yanofsky et al., 2011 und Pickering et al., 2014). Molekulargenetisch lassen sich bei PECAs mehr Mutationen feststellen als bei anderen Tumoren. So besitzen sie bis zu viermal höhere Mutationsrate als Melanome (Que et al., 2018). Eine der häufigsten Mutationen die sich bei PECAs finden lässt, ist die P53 Mutation (Nichols et al., 2017). Durch diese Mutation gelingt es dem Tumor der Apoptose zu entgehen und in eine ungehinderte Progression überzugehen. Weitere häufige Mutationen betreffen das Ras-System sowie des Notch 1-Gen, ein Tumorsuppressorgen, das im Normalzustand eine regulierende Wirkung auf die Proliferation von Keratinozyten hat (Que et al., 2018 und Pickering et al., 2014). Viele dieser Mutationen können bereits in UV-geschädigter Haut nachgewiesen werden, wie z.B. bei aktinischer Keratose aus der ein Plattenepithelkarzinom entstehen kann. Daher gelten helle Hauttypen neben Alter und Immunsuppression als die größten Risikofaktoren für die Entwicklung eines PECAs (Que et al., 2018 und Bernstein et al., 1996). Da auch hier Immunsupprimierte ein stark erhöhtes Risiko haben (so haben z.B. Personen nach einer Organtransplantation ein bis zu 65-100-fach erhöhtes Risiko für PECAs) wird

auch über eine infektiöse Genese des Plattenepithelkarzinoms spekuliert (Longo et al., 2014). Besonders bei Tumoren, die nicht an sonnenexponierten Stellen auftreten (z.B. Genital, Gesäß) wird eine Verbindung mit high risk Papylomaviren diskutiert (HPV 16/18) (Cassarino et al., 2006). Durch die von HPV16/18 Viren exprimierten Proteine E6 und E7 kann in befallenen Zellen die Apoptose unterdrückt und die Proliferation der Zelle angeregt werden (Que et al., 2018 und Nichols et al., 2017). HPV-Viren sind damit wohl hauptsächlich an der Initiierung, aber nicht in der Aufrechterhaltung von PECAs beteiligt, da in einigen Tumoren keine aktive virale Transskription mehr nachgewiesen werden konnte (Nichols et al., 2017). Weitere exogene Risikofaktoren sind eine Exposition mit Arsen, Nitrosaminen und ionisierender Strahlung (Que et al., 2018 und Bernstein et al., 1996). Das makroskopische Auftreten des Plattenepithelkarzinoms ist sehr vielgestaltig und abhängig von seinem Entstehungsort. Auf der Haut präsentiert es sich als hautfarben bis roter, derber, häufig ulzerierter Knoten mit einem erhabenen Randsaum, der dem Tumor ein „schüsselartiges“ Aussehen gibt (Que et al., 2018 und Soura et al., 2019). Es kann sich allerdings auch ein ulcusartige, oder verroköse Läsion zeigen; ein cornu cutaneum kann auftreten (Bernstein et al., 1996 und Cassarino et al., 2006). Histologisch können verschiedene Untertypen des PECAs differenziert werden, z.B. in Carzinoma in situ der Haut (Morbus Bowens), spindelzelliges Plattenepithelkarzinom, desmoplastisches- oder kleinzelliges PECA (Yanofsky et al., 2011 und Bernstein et al., 1996). Generell kann man oft vom Oberflächenepithel ausgehende breite oder zungenartige Formationen von Keratinozyten die Dermis, manchmal auch die Subkutis infiltrieren. Es findet sich eine große Polymorphie der Tumorzellen, die von reifen Keratinozyten bis zu entdifferenzierten Zellen; zahlreiche Mitosen sind zu erkennen (Que et al., 2018 und Bernstein et al., 1996). Eine histologische Einteilung der PECAs kann anhand der Broder-Klassifikation erfolgen, die auf den Anteil der zu erkennenden atypischen Zellen beruht. In letzter Zeit rückt zunehmend auch die Anneroth-Klassifikation in den Fokus, die eine multifaktorielle Bewertung des Tumors einbezieht und eine bessere Korrelation mit der Metastasenwahrscheinlichkeit und Prognose bietet. Als weiter Anhaltspunkt für eine stattgehabte Metastasierung können die AJCC-Kriterien verwendet werden, unter die v.a.: ein Tumordurchmesser > 2cm, eine Eindringtiefe über 2mm, eine Infiltration der Perineuralscheiden, sowie ein hoher Entdifferenzierungsgrad fallen (Longo et al., 2016). Zum Staging von PECAs existieren mehrere Systeme, beispielhaft sei hier das Staging Schema der AJCC genannt (Que et al., 2018 und Soura et al., 2019). Therapeutisch ist bei low risk PECAs die Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 0,5cm durchzuführen, bei high grade PECAs ist ein größerer Abstand zu wählen. Anschließend kann eine lokale Bestrahlung zum Einsatz kommen. Bei Inoperabilität kann auch eine alleinige Bestrahlung vorgenommen werden. Eine sentinel Lymphknoten Biopsie wird bei Hochrisikopatienten empfohlen. Eine Chemotherapie wird in späteren Stadien in palliativer Hinsicht angewendet (Rowe et al., 1992). Im Allgemeinen ist die Prognose von der Art des Tumors sowie seines Stadiums abhängig. Während in den Anfangsstadien durch eine Exzision ein gutes Ergebnis erzielt werden kann, ist die Prognose bei Fernmetastasierung sehr schlecht (Soura et al., 2019 und Kohlmeyer et al., 2017).

2.3.4 Sarkome

Sarkome der Haut sind eine sehr heterogene Gruppe an Tumoren. Sie unterscheiden sich nicht nur stark in ihrer klinischen Präsentation, sondern auch in ihrem Ursprungsgewebe. Es soll im Folgenden auf die für diese Arbeit wichtigsten Tumore, eingeteilt nach dem Ursprungsgewebe, eingegangen werden. Maligne mesenchymale Tumore der Haut: Hierzu werden unter anderem das *Dermatofibroma protuberans*, das häufigste unter den Sarkomen der Haut sowie das *Leiomyosarkom*, das zweithäufigste maligne Sarkom der Haut, gezählt.

Das *Dermatofibroma protuberans* macht insgesamt etwa 0,1% aller malignen Erkrankungen aus und ist daher eher als seltener Tumor zu werten (Patt et al., 2016 und Mentzel et al., 2011). Es betrifft vor allem mittelalte Personen, jedoch kann es auch schon bei Kindern und alten Menschen nachgewiesen werden, hier aber mit einer deutlich schlechteren Prognose (Zhou et al., 2020 und Sebastian et al., 2019). Es entsteht wahrscheinlich aus dermal gelegenen Fibroblasten, jedoch werden auch dermale Dendrozyten als sein Ursprungsort diskutiert (Patt et al., 2016 und Sebastian et al., 2019). Klinisch ist das Auftreten sehr variabel klassischerweise wird es jedoch als ein Plaque mit einem oder mehreren hautfarbenen oder roten Tumorknoten beschrieben. Es lässt sich feststellen, dass das Dermatofibroma protuberans vermehrt am Rumpf, als auch an den Extremitäten auftritt (Patt et al., 2016 und Zhou et al., 2020). Histologisch zeigen sich dicht gelegene monomorphe Spindelzellen. Unbehandelt zeigt sich lokal ein stark infiltratives und destruierendes Wachstum (Patt et al., 2016). Therapeutisch ist eine Exzision mit 1-3cm Sicherheitsabstand anzustreben; Metastasen sind selten. Der Tumor neigt jedoch zu lokalen Rezidiven, weshalb eine genaue Nachbeobachtung angezeigt ist (Zhou et al., 2020 und Scheidt et al., 2019).

Das *Leiomyosarkom* ist eine sehr seltene Tumorentität, seine Inzidenz wird mit 0,2/100.000 Einwohnern angegeben (Patt et al., 2016). Wahrscheinlich bildet sich das Leiomyosarkom aus der glatten Muskulatur des M. erector pili, subkutane Varianten evtl. auch von glatten Muskelzellen der Gefäße (Patt et al., 2016 und Zhou et al., 2020). Es betrifft v.a. ältere Personengruppen und tritt bevorzugt an den unteren Extremitäten, sowie dem Kopf und Nacken auf (Patt et al., 2016). Makroskopisch zeigt sich ein fester, hautfarbener bis rötlicher subkutaner Knoten. Unter dem Mikroskop finden sich atypische, in Bündeln oder Knoten angeordnete Spindelzellen; Riesenzellen und Nekrosen können ebenso vorhanden sein (Patt et al., 2016 und Zhou et al., 2020). Auch hier besteht die primäre Therapie in einer Entfernung mit weitem Sicherheitsrand. Leiomyosarkome neigen aber häufig (25-30%) zu lokalen Rezidiven. Metastasen sind eher selten, verschlechtern die Prognose aber signifikant (Patt et al., 2016).

Maligne vaskuläre Tumore umfassen unter anderem das *Kaposi-* und das *Angiosarkom*. Das Kaposi-Sarkom kann nach seiner Ätiologie weiter unterschieden werden. So findet sich das seltene klassische Kaposi-Sarkom meist an der unteren Extremität älterer Männer, es wird als weniger maligne eingestuft. In Zentralafrika ist vorwiegend das endemische Kaposi-Sarkom zu finden, das bevorzugt Kinder und jüngere Männer befällt (Patt et al., 2016 und Mentzel et al., 2011). Beim epidemischen Kaposi-Sarkom

handelt es sich um einen durch das HIV mitverursachten Tumor der besonders das Gesicht, den Rumpf sowie die Glans penis betrifft. Ebenso ist ein vermehrtes Auftreten bei langfristig Immunsupprimierten zu verzeichnen (Mentzel et al., 2011). Es ist damit eine Pathogenese in Zusammenhang mit HHV8 anzunehmen, da das Virus in Tumorzellen zu finden war (Patt et al., 2016). Das Kaposi-Sarkom befällt sowohl die Haut, als auch die Schleimhäute. Zu Anfang präsentiert es sich als rötlich-braune bis violette Makulae, im weiteren Verlauf folgt eine Umwandlung zu infiltrierenden Plaques (Dabski et al., 1990). Eine Ausbreitung und Befall der inneren Organe ist möglich und oft mit teils erheblichen Komplikationen verbunden (bsp. Blutungen) (Patt et al., 2016). Die histologische Erscheinung des Tumors ist vielgestaltig und unterliegt starken Änderungen (Sebastian et al., 2019). Therapeutisch kann eine Bestrahlung sowie eine systemische Chemotherapie indiziert sein, eine Exzision wird nur in Ausnahmefällen empfohlen. Wichtig bei der Behandlung ist ein ausreichend aktives Immunsystem des Patienten, so konnte in den letzten Jahren die Inzidenz des Kaposi-Sarkoms durch die HAART signifikant gesenkt werden (Patt et al., 2016 und Mentzel et al., 2011).

Das *Angiosarkom* ist etwa für 1% aller Sarkome verantwortlich. Die Pathogenese ist noch nicht ausreichend verstanden, jedoch wird von einem endothelialen Ursprung ausgegangen. Das Angiosarkom ist vermehrt an Kopf und Nacken sowie bei Frauen zu finden (Patt et al., 2016 und Zhou et al., 2020). Ein Zusammenhang mit UV-Strahlung wurde diskutiert, bleibt aber bis heute umstritten. Auch eine Verbindung mit Bestrahlung, besonders bei Frauen nach Mamakarzinom, wird ebenfalls diskutiert (Patt et al., 2016 und Dabski et al., 1990). Klinisch zeigt sich ein hämatomähnliches Bild, mitblau-lividen Maculae und Knoten. Das histologische Bild ist je nach Differenzierung unterschiedlich. Bei gut differenzierten Tumoren zeigen sich unregelmäßig, anastomosierende Blutgefäße mit verdächtig großen Endothelzellen (Patt et al., 2016 und Zhou et al., 2020). Eine therapeutische R0-Resektion ist anzustreben, da sich Angiosarkome allerdings nur schlecht zur gesunden Haut hin abgrenzen lassen ist eine komplette Exzision meist schwer (Dabski et al., 1990). Weiterhin befallen sie bevorzugt Kopf und Gesicht, was einen weiten Sicherheitsabstand unmöglich macht. Bei unvollständiger oder unmöglicher Resektion kann Chemotherapie eingesetzt werden. Die Prognose des Angiosarkoms ist allerdings schlecht (Patt et al., 2016 und Ambuiam et al., 2013).

Maligne neuronale Tumore der Haut umfassen z.B. das *Neurofibrosarkom* (auch Nervenscheidentumor genannt). Hierbei handelt es sich um einen Tumor der aus den peripheren Nervenscheiden, wie perineuralen Fibroblasten oder Schwannzellen hervorgeht (Fugleholm et al., 2013 und Ambuiam et al 2013). Er kann sich aus Neurofibromen entwickeln und tritt dann vermehrt bei Männern auf; bei der spontan auftretenden Variante wird kein Geschlechtsunterschied festgestellt (Fugleholm et al., 2013). Häufig sind sie an den Extremitäten lokalisiert, kommen allerdings auch des Öfteren an Kopf und Rumpf vor. Es lässt sich klinisch oft ein rasch wachsender fester Knoten unter der Haut tasten, der sowohl schmerzlos als auch schmerzhaft sein kann, die darüber liegende Haut ist meist intakt. Histologisch sieht man dicht gepackte, kutan bis subkutan liegende Tumoransammlungen aus atypischen Spindelzellen

(Fugleholm et al., 2013 und Ambuiam et al 2013). Reichlich unreife Fibroblasten sowie zahlreiche Mitosen sind ebenfalls zu erkennen. Auch hier ist das primäre therapeutische Vorgehen die Exzision mit großem Sicherheitsabstand. Anders als andere Sarkome ist das Neurofibrosarkom kaum radio- oder chemosensibel. Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist sehr hoch, die Prognose v.a. bei zusätzlich bestehender Neurofibromatose meist schlecht (Fugleholm et al., 2013 und Ambuiam et al 2013).

2.4 Die Rolle der UV-Strahlung in der Genese maligner Tumore

In ihrer Funktion als äußere Barriere des Menschen gegen die Umwelt ist die Haut vermehrt schädigenden Einflüssen ausgesetzt. Die Risikofaktoren, die auf die Haut einwirken können, sind dabei vielseitig und reichen von chemischen, über mechanische bis zu physikalischen Noxen. Auf einige der wichtigsten Risikofaktoren ist bereits weiter oben eingegangen worden. So sind z.B. eine familiäre Häufung sowie ein hohes Alter und eine große Anzahl an (atypischen) Nävi wichtige Risikofaktoren für die Entstehung maligner Melanome. Auch die virale Genese bei Tumoren, wie dem Merkelzellkarzinom sind bereits kurz dargestellt worden (Forman et al., 2008 und Feng et al., 2008). Ebenso ist die UV-Strahlung bereits als Risikofaktor erwähnt worden, da sie allerdings einen der größten Risikofaktoren sowohl in der Genese melanotischer als auch amelanotischer Hauttumore darstellt, soll sie im Folgenden noch ausführlicher behandelt werden (de Vries et al., 2012).

UV-Strahlung ist eine von der Sonne oder von künstlichen Quellen (Bräunungsbetten) stammende, nicht ionisierende Strahlung, die für den Menschen nicht durch seine Sinnesorgane wahrgenommen werden kann. Sie ist nicht nur für die Aufrechterhaltung des Lebens auf der Erde wichtig, sondern hat auch für den Menschen z.B. in ihrer Rolle in der Vitamin D Synthese direkte gesundheitsfördernde Qualitäten. In zu großem Ausmaß jedoch kann sie eine stark schädigende und karzinogene Wirkung auf den Menschen ausüben (D´Orazio et al., 2013). UV-Strahlung wird dabei auf Basis ihrer Wellenlängen in drei Anteile unterteilt: UV-A- (315-399nm), UV-B- (280-314nm) und UV-C-Strahlung (100-279nm) (Jhappan et al., 2003). Das Spektrum der UV-Strahlung erstreckt sich daher direkt vom sichtbaren Licht bis zur ionisierenden Strahlung. Je kürzer die Wellenlänge der Strahlung desto energiereicher ist sie. Nicht alle UV-Anteile sind allerdings für den Menschen relevant. Durch die Passage der Erdatmosphäre kommt es zur Abschwächung, bzw. Filterung der Strahlungsanteile. So wird UV-C-Strahlung komplett ausgefiltert und kommt auf der Erde nicht natürlich vor (Jhappan et al., 2003 und Watson et al., 2016). UV-B-Strahlung wird teilweise gefiltert und nur etwa 10-15% erreichen die Erde. UV-A-Strahlung wird hingegen nicht gefiltert und erreicht die Erde nahezu ungehindert. UV-A-Strahlung hat damit die größte medizinische Bedeutung (Guy et al., 2003). Die Menge an UV-Strahlung, die auf einen Menschen einwirkt, ist auch abhängig vom geographischen Aufenthaltsort (vermehrt zum Äquator hin), den Wetterbedingungen, der Jahreszeit sowie dem Zustand der Ozonschicht. Es ist daher nicht einfach zu quantifizieren wie viel Strahlenenergie täglich auf einen Menschen einwirkt. Guy et al. haben dies mit einer Studie für die Bedingungen in Südafrika versucht und kamen an sonnigen Tagen auf eine

Exposition von etwa 200 J/m^2 (Guy et al., 2003). Wright et al. (2004) konnten diese Ergebnisse in einer weiteren experimentellen Studie bestätigen und errechneten weiterhin an einem Modell die Körperpartien, die im Tagesverlauf den meisten UV-Strahlungen ausgesetzt waren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Scheitel und das Gesicht am stärksten exponiert waren, gefolgt von den Unterarmen und Händen sowie den Unterschenkeln. Diese Körperstellen waren nicht nur im Modell stark sonnenexponiert, sondern sind auch Körperstellen die v.a. in wärmeren Gegenden/Jahreszeiten am wenigsten durch Kleidung geschützt sind (Wright et al., 2004 und Parisi et al., 2009). Auch das Capillitium, an dem die höchste Exposition gemessen werden konnte ist durch die Haare nur unzureichend geschützt. So konnte eine Studie von Parisi et al. experimentell nachweisen, dass durch das Kopfhaar umgerechnet nur von einem UV-Schutzfaktor von 5-17 ausgegangen werden kann. Es lässt sich daraus schließen, dass je nach Haartyp und Wetterbedingungen bereits nach 30-100 min die Schutzeigenschaften des Haares überschritten werden und mit einer starken UV-Exposition der behaarten Kopfhaut gerechnet werden muss (Vernez et al., 2012). Weiterhin muss eine zusätzliche Bestrahlung des Körpers, nicht nur durch die direkte UV-Einstrahlung, sondern auch durch diffuse sowie reflektierte Strahlung mit einbezogen werden. So war z.B. in Studien der Anteil an diffuser Strahlung groß genug, dass selbst im Schatten gelegene Körperteile noch Erytheme entwickelten. Weiterhin kamen Vernez et al. (2012) in ihrer Studie zu dem Schluss, dass der größte Anteil der jährlichen Strahlung durch diffuse UV-Strahlen zustande kam. Wenn man die biologische Schädlichkeit von UV-Strahlung betrachtet, zeigt sich, dass UV-B-Strahlung die größte schädigende Wirkung hat (Jhappan et al., 2003 und Watson et al., 2016). UV-B-Strahlung wird hauptsächlich für die Entstehung von Erythemen und Sonnenbrand verantwortlich gemacht. Ein Grund dafür ist, dass Nukleinsäuren und Proteine besonders das von UV-B-Strahlung eingenommene Spektrum absorbieren (Watson et al., 2016). Hier kann die Strahlung an der DNA Schäden anrichten die, falls sie unrepariert bleiben die Tumorgenese initiieren können. Die größte Bedeutung haben hier UV induzierte Thymin-Dimere (Jhappan et al., 2003 und Watson et al., 2016). Dabei kommt es durch die Strahlung zu einer Anregung eines Thymin-Moleküls, das dann in der Lage ist mit einem benachbarten Thymin-Molekül eine Verbindung einzugehen. Es kommt dann zu der Ausbildung eines Cyclobutanrings, der eine räumliche Änderung der DNA bedingt. Hierdurch wird eine Interaktion mit Proteinen unmöglich, was zu diversen biologischen Reaktionen von der Reparatur über die Apoptose bis hin zur Karzinogenese führen kann (Schreiner et al., 2007). Es kann durch UV-B-Einfluss auch direkt zu Doppelstrangbrüchen kommen, die Bedeutung dieser in der Onkogenese ist allerdings noch sehr unklar und umstritten. Eine molekulare Übersicht UV-bedingter Zellvorgänge am Bsp. eines Melanoms kann Tabelle 2 entnommen werden. Auch wenn UV-A-Strahlung den größten Teil der auf den Menschen einwirkenden Strahlung darstellt, ist ihre Rolle in der Genese von Hautkrebs noch nicht komplett verstanden (Watson et al., 2016). UV-A-Strahlung wird, anders als UV-B-Strahlung nicht durch Fenster gefiltert und kann auf Grund seiner größeren Wellenlänge auch tiefer in das Gewebe eindringen. Wie die UV-B-Strahlung kann auch die UV-A-Strahlung mutagen wirken, jedoch ist sie nicht energetisch genug um direkte DNA-Schäden

auszulösen, sondern führt über die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies zu indirekten Schäden (Watson et al., 2016 und Guy et al., 2003). Als Antwort des Körpers auf die UV-Einstrahlung, sezerniert er zum Schutz Melanin. Melanin hat die Fähigkeit UV-Strahlung zu absorbieren und in Wärmeenergie umzuwandeln bevor es zur Bildung von Sauerstoffradikalen oder DNA-Schäden kommt (Jhappan et al., 2003 und Guy et al., 2003). Des Weiteren können zwei verschiedene Arten des Melanins unterschieden werden: das Eumelanin, das hauptsächlich bei dunklerer Haut- und Haarfarbe auftaucht sowie das Pheomelanin, das v.a. in Personen mit roten Haaren und Sommersprossen vertreten ist. Eumelanin ist dabei sehr viel effektiver in seiner UV protektiven Wirkung als Pheomelanin, je mehr Eumelanin eine Person besitzt, desto besser ist sie auch vor UV-Schäden geschützt (Jhappan et al., 2003). Daher ist es nicht verwunderlich, dass bei Personen mit dunklerer Hautfarbe die Inzidenz für Melanome bzw. UV-induzierten Hautkrebs sehr viel geringer ist als in hellhäutigen Populationen (Jhappan et al., 2003 und Guy et al., 2003).

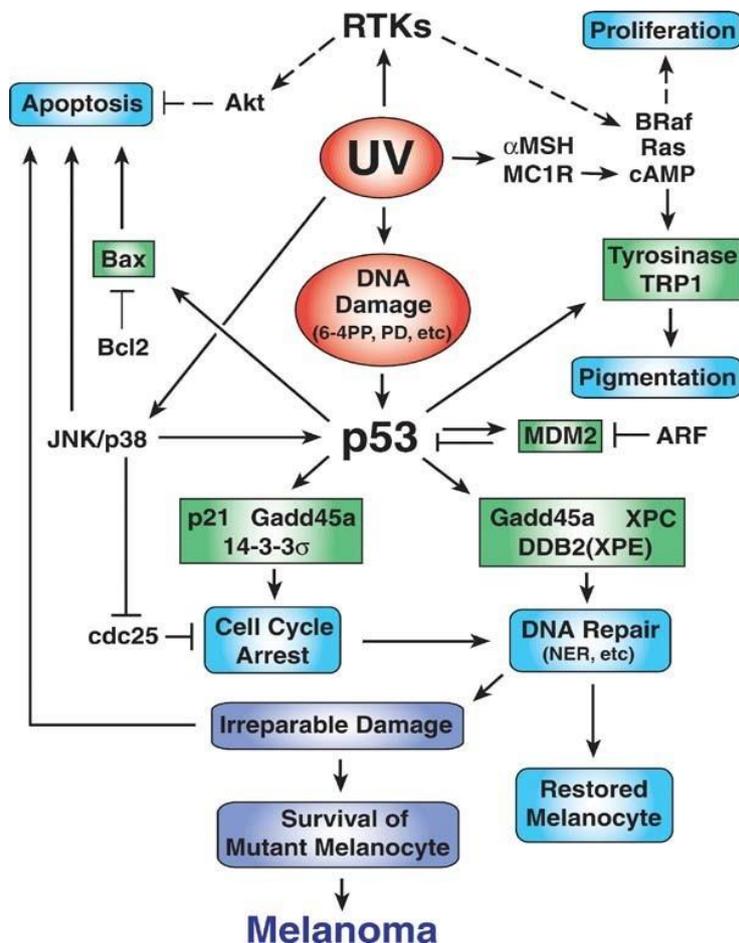


Tabelle 2; Aus Jhappan, Noonan, und Merlino, „Ultraviolett radiation and cutaneous malignant melanoma“.

An der Haut hat UV-Strahlung verschiedene Effekte. Eine akute Reaktion auf UV-B-Strahlung ist die Ausschüttung von Cytokinen sowie Vaso- und Neuroaktiven Mediatoren, die zusammen eine Entzündungsreaktion der Haut bedingen, die gemeinhin auch als Sonnenbrand bezeichnet wird (Jhappan et al., 2003). Unter Einwirkung von p53 kommt es zu großen Änderungen im Zellzyklus der Keratinozyten. So werden nicht nur Reparaturmechanismen und Zellzyklusarreste durch p53 veranlasst, bei zu großen Schäden kommt es zur Apoptose der betroffenen Keratinozyten (Jhappan et al., 2003 und Guy et al., 2003). Einige Stunden nach der Exposition kommt es erneut zu einem Shift im „Verhalten“ der Keratinozyten, wobei sie durch diverse äußere Signale zur Proliferation angeregt werden. Dies führt zu einer Anregung der Keratinozyten und damit zu einer Verdickung der Epidermis, womit zukünftig ein besserer UV-Schutz besteht (Jhappan et al., 2003). Zusätzlich kommt es zu einer stärkeren Produktion und Anreicherung von Melanin in der Haut. Dieser Vorgang ist zweiphasig: zunächst kommt es zu einer Bräunung der Haut durch Umverteilung oder molekulare Veränderung des bereits vorhandenen Melanins. In der zweiten Phase, ein paar Stunden nach der UV-Exposition kommt es durch eine Mehrproduktion zur weiteren Bräunung der Haut (Jhappan et al., 2003 und Guy et al., 2003). Es hat sich außerdem gezeigt, dass verschiedene Arten von UV-Strahlung ein höheres Risiko für spezielle Hauttumore zeigen (Gandini et al., 2005 und Elwood et al., 1997). So konnte man feststellen, dass Sonnenexposition in der Kindheit und besonders vermehrte Sonnenbrände mit einem höheren Risiko für maligne Melanome verbunden ist (Whiteman et al., 2001). Auch eine intermittierende Sonneinstrahlung, wie sie z.B. beim „Sonnenbaden“ vorkommt, zeigt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Melanomen (Gandini et al., 2005 und Whiteman et al., 2001). Hierbei sind besonders superfiziell spreitende und noduläre Melanome betroffen, akrolentiginöse Melanome zeigen keine starke Verbindung mit UV-Strahlung und kommen vermehrt an nicht sonnenexpositionierten Stellen vor. PECAs und Basalzellkarzinome hingegen zeigen eine starke Verbindung mit kumulierter UV-Exposition, also einer dauerhaften Exposition über mehrere Jahre. Dies wird oft als Grund dafür angeführt, dass PECAs sich vermehrt im Gesicht sowie am Kopf zeigen; Stellen an denen mit einer kontinuierlichen Sonnenexposition zu rechnen ist. Auch sind Personen, die vorwiegend im Freien arbeiten wie Bauarbeiter und Gärtner häufiger von PECAs und Basalzellkarzinomen betroffen (Duncan et al., 2008 und Whiteman et al., 2001). Eine Möglichkeit sich vor diesen UV bedingten Schäden zu schützen ist für viele das Benutzen von Sonnencremes für längere Aufenthalte in der Sonne. Es ließ sich feststellen, dass Sonnenschutzcremes zur Prävention von PECAs und Basalzellkarzinomen gut geeignet sind (Green et al., 1999). Für Melanome zeigt sich die Beweislage weniger eindeutig. Hochwertige Studien über den Einfluss von Sonnencremes auf das Melanomrisiko sind rar und weisen meist nur eine geringe Teilnehmerzahl auf (Wehner et al., 2018). Ein weiterer erschwerender Faktor ist, dass Versuchspersonen den Sonnenschutz oft falsch einsetzen. So benutzen viele den Sonnenschutz um sich der Sonne noch länger aussetzen zu können. Diese intentionale Sonnenexposition, unter dem trügerischen Deckmantel des Sonnenschutzes, könnte sogar zu einer Steigerung des Melanomrisikos führen (Berwick et al., 2007). Allerdings zeigt sich in diesen Studien auch, dass bei konsequenter und

richtiger Benutzung von Sonnencremes ein positiver Einfluss auf das Melanomrisiko zu erzielen ist (Paulson et al., 2011 und Butler et al. 2010). So hofft man, dass durch eine Aufklärung der Bevölkerung und einen richtigen Gebrauch von Sonnencremes mit einem Abfall der Melanominzidenz von 10% in den nächsten 20 Jahren zu rechnen ist. Damit wäre Sonnenschutz ein wichtiger Faktor in der Bekämpfung der seit Jahrzehnten steigenden Melanominzidenzen (Berwick et al., 2007).

2.5 Die Lateralität von Hauttumoren

Ein Phänomen mit dem sich in letzter Zeit immer mehr Studien beschäftigen ist, dass es eine Ungleichverteilung bei der Lateralität maligner Hauttumoren zu geben scheint. Dabei zeigte sich in Studien, dass sowohl melanotische als auch amelanotische Tumore vermehrt die linke Körperseite befallen. So fanden sich z.B. bei Paulson et al. (2011) eine Präferenz der linken Körperhälfte, sowohl für MM als auch für MCC (Paulson et al., 2011). Dabei konnten, je nach anatomischer Lokalisation, 51-53% der Tumore auf der linken Seite gefunden werden. Dieser Unterschied war für beide Tumore statistisch signifikant (Butler et al., 2010). Bei Melanomen scheint es außerdem Unterschiede in der anatomischen Verteilung und dem Geschlecht zu geben. Männer z.B. wiesen eine stärkere Tendenz für die linke Seite v.a. an der unteren Extremität auf. Diese Befunde konnten allerdings nicht universell bestätigt werden und ein Geschlechtseinfluss ist umstritten (Bulliard et al., 2008). Nichtsdestotrotz konnte dieser linksseitige Überschuss in verschiedenen Studien, auf verschiedenen Kontinenten und für diverse Tumorentitäten reproduziert werden, weshalb sich die Frage nach dem Ursprung dieses Phänomens auftat. Allerdings konnte dies bis heute nicht eindeutig geklärt werden. Manche Autoren führen diese Diskrepanz auf die ungleiche UV-Einstrahlung beim Autofahren zurück, bei der beim Fahren besonders die linke Seite von der Sonne bestrahlt wird. Zwar würde das Fensterglas zu einer signifikanten Filterung der UV-Einstrahlung führen (Butler et al., 2010 und Brewster et al., 2007). Wie jedoch Bulliard et al. (2008) anmerken, diene vor der großflächigen Einführung von Klimaanlage in Autos das geöffnete Fenster oft als ein Ersatz dafür, was zu einer starken UV Belastung der linken Seite führen würde. Andere Autoren sehen eher eine embryologische Ungleichverteilung der Melanozyten als Hauptursache für die unterschiedliche Seitenpräferenz (Brewster et al., 2007). Dazu wäre anzumerken, dass diese Ungleichverteilung nicht nur bei Hauttumoren festgestellt werden kann, sondern z.B. auch bei Mamakarzinomen die auch vermehrt auf der linken Körperseite erscheinen (Amer et al., 2014). Zu diesem Zeitpunkt kann noch keine genaue, singuläre Ursache für diese Phänomen genannt werden, einige Einflussfaktoren und Theorien sollen allerdings in der Diskussion genauer dargestellt werden.

2.6 Ziele und Fragestellung dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es mögliche Unterschiede in der Seitenlokalisierung der untersuchten Tumore festzustellen. Hierfür wurden mehrere maligne Tumoren sowohl getrennt als auch zusammen untersucht und einer Vergleichsgruppe von benignen Tumoren gegenübergestellt. Die Überlegung hierbei ist die schon in vorherigen Arbeiten beschriebene Diskrepanz in Bezug auf die Lateralität und Lokalisation der Tumore zu betrachten und des Weiteren zu prüfen, ob UV-Einstrahlung eine Auswirkung auf diese Verteilung hat. Diese Arbeit strebt die Beantwortung folgender Fragen an:

1. Treten maligne Tumore vermehrt auf der linken oder rechten Körperhälfte auf und gibt es dabei einen Unterschied in der Lokalisation?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht/der Händigkeit und dem Auftreten von Tumoren an einer Körperseite?
3. Zeigen mehr UV-exponierte Körperstellen dieselbe oder eine andere Verteilung bzw. hat UV-Exposition einen Einfluss auf die Lateralität von Hauttumoren?

Die Hoffnung ist hierbei, dass die genauere Untersuchung der Lateralität von Hauttumoren einen Teil zum Verständnis der Entstehung dieser Tumore leisten und somit bei der Verbesserung der Prävention/Therapie von Krebserkrankungen der Haut helfen kann.

3. Material und Methodik

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums des Saarlandes genehmigt (Kenn-Nr. 244/20; Ethikantrag kann Anhang entnommen werden).

Für die Studie wurden 442 Personen im Alter von 23-100 Jahren aus den digitalen Akten des Instituts für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums des Saarlandes aufgenommen.

Eingeschlossen wurden Dateien vom 01.01.2015 – 31.12.2019. Eingeschlossen wurden Patienten mit benignen- sowie malignen Hauttumoren. Die benignen Hauttumore dienten hierbei als Vergleichsgruppe und enthielten beispielsweise Dermatofibrome, Atherome und Neurofibrome. Als maligne Hauttumore wurden Plattenepithelkarzinomen, Merkelzellkarzinome, maligne Melanome und Sarkome klassifiziert. Weiterhin wurden die malignen Melanome noch in drei Untergruppen unterteilt: superfiziell spreitende-, noduläre- sowie lentigiös-maligne Melanome. Für die malignen Tumore (gesamt 293) waren 52 PECAs, 37 MCCs, 31 ALMs, 67 SSMs, 64 NMMs sowie 42 Sarkome festzustellen. Die Bestimmung der Art des Tumors, der Lokalisation sowie der Lateralität (links, rechts, Mitte) gingen aus dem jeweiligen histopathologischen Befund der untersuchten Patienten hervor.

Zur Auswertung wurden die Patientendaten hinsichtlich der Art der Tumore geordnet in eine Tabelle überführt und jeder Fall mit einer Nummer versehen. Im nächsten Schritt wurden die Namen, sowie das genaue Geburtsdatum der Patienten gelöscht, sodass sie nur noch über ihre zugeteilte Nummer identifiziert werden konnten. Es wurden insgesamt elf verschiedene Lokalisationen unterschieden: Gesicht; Capillitium; obere Extremität; Rumpf Vorderseite + Flanke + Axilla; Rumpf Rückseite; Schulter; Hand; Oberschenkel; Unterschenkel; Fuß; Gesäß/Genital. Diese Unterscheidung dient zur genaueren Bestimmung der UV-exponierten Areale, sowie der exakteren Ermittlung der von Tumoren betroffenen Arealen. Für einen besseren Überblick über die Verteilung der Tumoren wurde außerdem eine gröbere Einteilung der Lokalisationen vorgenommen. Unterschieden wurden vier große Areale: Kopf, Obere Extremität (OEX), Rumpf und Untere Extremität (UEX). Die Region Kopf setzt sich aus „Gesicht“ und „Capillitium“, die Region OEX aus „oberer Ext.“ sowie „Hand“ zusammen. Für die Region Rumpf wurden „Rumpf Vorderseite + Flanke + Axilla“, „Rumpf Rückseite“ und „Gesäß/Genital“ zusammengenommen. Die Region UEX besteht aus den Arealen „Oberschenkel“, „Unterschenkel“ sowie „Fuß“. Weiterhin wurde zwischen Arealen mit hoher, sowie niedriger UV-Exposition unterschieden. Als nicht/weniger UV-exponiert wurden Rumpf Vorder-, sowie Rückseite, Schulter, Oberschenkel, Fuß, Gesäß/Genital angesehen. Als stärker UV-exponiert wurden Gesicht, Capillitium, Hände, Obere Extremität sowie Unterschenkel klassifiziert. Diese Unterteilung erfolgte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Wright et al (2004), Parisi et al. (2009) und Vernez et al. (2012) und der in diesen Studien als sowohl im Modell, wie auch in der Realität nachgewiesenen hohen/geringen Grad an UV-Exposition für die obengenannten Körperregionen. Die Lateralität wurde in die Kategorien links, rechts sowie mittig eingeteilt. Die Einteilung in links bzw. rechts ist selbsterklärend; mittig wurden alle Tumore definiert, die auf der Sagittalebene des Körpers lagen mit einigen Zentimetern Varianz je nach Körperregion. Hierzu wurden alle Lokalisationsbezeichnungen im histopathologischen Befund gerechnet, die mit der anatomischen Mittellage vereinbar waren, sowie keine Bezeichnung als rechts oder links enthielten bzw. in Befund als mittig beschrieben waren. Hierunter fielen Lokalisationsbezeichnungen wie Nase/Nasenwurzel, Stirn, Okzipitalregion, Nacken, Hals, Sternum, Umbilikal/Paraumbilikalregion, Spinal/Paraspinalregion, Genitalregion und Rima ani. Eine Klassifikation als mittig war daher nur für die Lokalisationsbezeichnungen „Gesicht“, „Capillitium“, „Rumpf Vorderseite + Flanke + Axilla“, „Rumpf Rückseite“, „Schulter“, sowie „Gesäß/Genital“ überhaupt möglich. Falls die Lateralität nicht zweifelsfrei aus dem histopathologischen Befund hervorging, wurden diese Fälle nicht in die Auswertung eingeschlossen.

Die genaue Bestimmung der Lateralität, anhand der obengenannten Einteilung war für 419 der untersuchten Patienten möglich. Zur Bestimmung des Status (lebend, verstorben), Händigkeit (links-rechts-, beidhändig), bzw. Umschulungen der Händigkeit, wurde an die in der Datenbank der Universität hinterlegte Adresse, ein Fragebogen mit Fragen zu Status, Umschulung und Händigkeit, zusammen mit einer Patienteninformation, einer Einwilligungserklärung sowie einem Datenschutzformular postalisch zugesendet (Fragebogen sowie alle anderen zugesendeten Formulare können der Anlage entnommen

werden). Alle Rücksendungen, die bis zum 31.12.2019 eingegangen sind wurden in die Studie aufgenommen. Die fehlenden Daten der angeschriebenen Personen wurden bei nicht-Beantwortung bzw. nicht-Zustellbarkeit des Fragebogens aus der Ergebnisauswertung ausgeschlossen.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS, Version 25.0.0.2. Zugang hierzu erfolgte über das Institut für Biomedizin und Epidemiologie der Universität des Saarlandes, bzw. die vom Institut zur Verfügung gestellte Lizenzen. Für die Auswertung wurde die Häufigkeitsanalyse von SPSS sowie Kreuztabellen Chi-Quadrat-Tests, bzw. der eindimensionale Chi-Quadrat-Test angewendet. Zur statistischen Prüfung ordinalskalierteter Variablen wurden der Krukal-Wallis-, bzw. der Man-Whitney-U-Test verwendet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Kontrolle sowie Beratung in statistischen Fragen erfolgte durch Frau Dipl. stat. G. Wagenpfeil, bzw. das Institut für Biometrie und Epidemiologie der Universität des Saarlandes.

4. Ergebnisse

4.1 Maligne Tumore und Zusammensetzung der Stichprobe

In der Stichprobe waren 293 maligne Tumore zu finden. Diese setzten sich zusammen aus 52 Plattenepithelkarzinome (17,74%), 37 Merkelzellkarzinome (12,6%), 162 Maligne Melanome (55,2%) sowie 42 Sarkome (14,3%). Bei genauerer Betrachtung der Malignen Melanome konnte man diese weiter in 31 akrolentiginöse Melanome (10,6%), 67 superfiziell spreitende- (22,8%) und 64 noduläre maligne Melanome (21,8%) aufteilen. Die Altersverteilung der malignen Tumore zeigt einen Peak in der 8. Lebensdekade, gefolgt von der 7. und der 5. Lebensdekade. Das Durchschnittsalter betrug 65,3 Jahre; das mediane Alter 70 Jahre. Die genaue Altersverteilung kann Tabelle 3 entnommen werden.

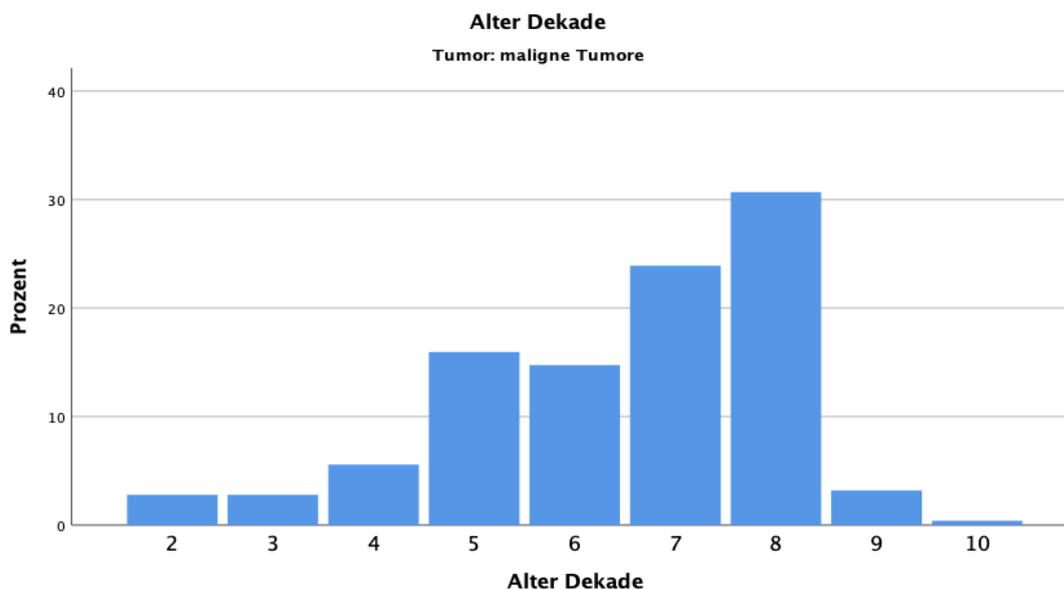


Tabelle 3; graphische Darstellung der Altersverteilung aller malignen Tumore

Bei Betrachtung der Geschlechtsverhältnisse sind 171 (58,4%) männliche- und 122 (41,6%) weibliche Personen zu finden. Männer sind damit in der Gruppe der malignen Tumore statistisch signifikant überrepräsentiert ($p=0,004$). Bei der Händigkeit entfiel hier der Hauptanteil an die Rechtshänder mit 93,9%, Linkshänder waren mit 5,5% vertreten; 0,6% waren beidhändig.

Betrachtet man die grobe Verteilung der malignen Tumore über den Körper so lässt sich feststellen, dass die meisten Tumore an der unteren Extremität mit 97 (33,1%) zu finden waren, nachfolgend der Kopf mit 86 (29,4%), der Rumpf mit 69 (23,5%) und die obere Extremität mit 41 (14,0%) Tumoren. Die genaue Verteilung der malignen Tumore auf den Körper kann Tabelle 4 entnommen werden. Hierbei war das Gesicht am häufigsten befallen, gefolgt von Unterschenkel und Fuß.

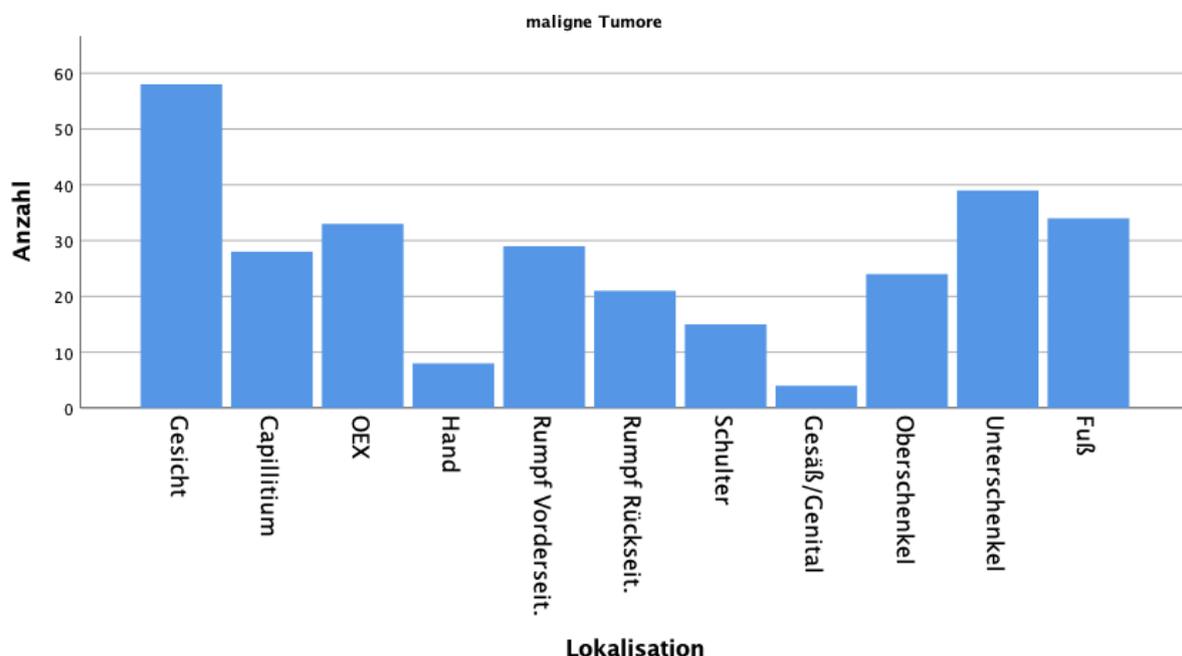


Tabelle 4; Verteilung aller malignen Tumore auf die einzelnen Körperlokalisationen

Für die Verteilung der malignen Tumore hinsichtlich ihrer Lateralität waren 115 Tumore rechts, 145 Tumore links sowie 13 mittige Tumore zu verzeichnen. Die Verteilung zwischen links und rechts war allerdings mit $p=0,063$ nicht statistisch signifikant. Unter Einbeziehung der Mitte ergibt sich hier eine signifikante Ungleichverteilung der Tumore ($p=0,000$). Die malignen Tumore waren, wie die benignen mit 166 (56,7%) häufiger auf der UV-exponierten Haut zu finden. 127 (43,3%) der Tumore präsentierten sich auf der nicht UV-exponierten Haut. Die malignen Tumore traten somit auf UV-exponierter Haut signifikant häufiger auf ($p=0,023$). Wenn man die Lateralität der malignen Tumore auf die grobe Lokalisation aufteilt, so ergibt sich ein signifikant häufigeres linksseitiges Auftreten der Tumore am Kopf ($p=0,038$) sowie am Rumpf ($p=0,024$). Betrachtete man die Lateralität bezogen auf

die einzelnen Lokalisationen konnte festgestellt werden, dass lediglich am Oberschenkel die Tumore signifikant häufiger rechts auftraten ($p=0,041$). Unter Einbeziehung der Mitte fand sich eine signifikante Ungleichverteilung im Gesicht ($p=0,000$). Die genaue Aufteilung der Tumore ist Tabelle 5 zu entnehmen. Für die Geschlechterverteilung konnte ein signifikant höheres linksseitiges Auftreten der malignen Tumore für das männliche Geschlecht bestimmt werden ($p=0,031$). Für das weibliche Geschlecht zeigte sich keine signifikante Bevorzugung einer Seite ($p=0,641$). Interessanterweise zeigte sich auf UV-expositionierter Haut ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten der malignen Tumore auf der linken Körperseite ($p=0,047$). Für die nicht UV-expositionierte Haut konnte dies nicht festgestellt werden ($p=0,514$).

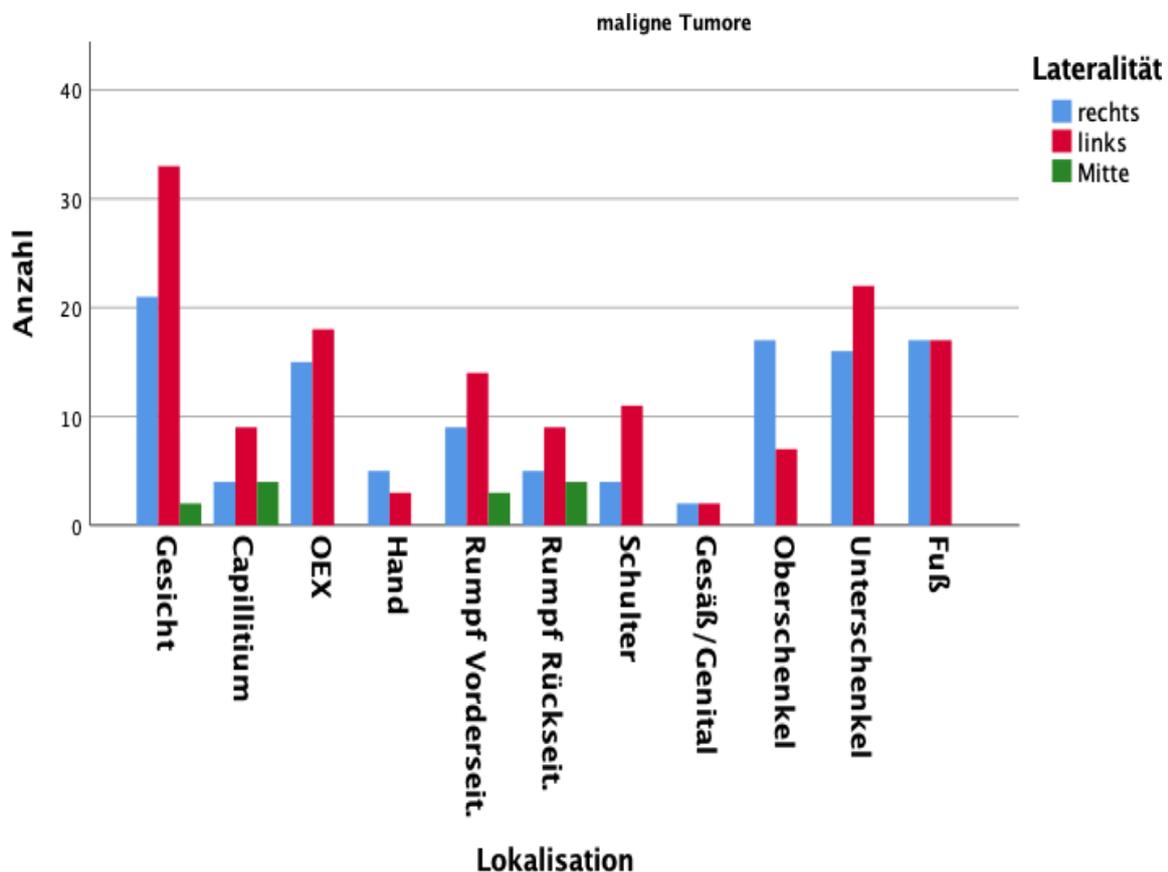


Tabelle 5; Lateralitätsverteilung der malignen Tumore auf dem Körper

4.1.1 Das Plattenepithelkarzinom

In der Gruppe der malignen Tumore fanden sich 52 Plattenepithelkarzinome. Die Altersverteilung zeigt hier in der 8. Lebensdekade mit 50% der Tumore einen klaren Peak. Das Durchschnittsalter der Patienten mit PECAs lag bei 72 Jahren, das mediane Alter der bei 80 Jahren. Die Altersverteilung ist aus Tabelle 6 noch einmal graphisch zu entnehmen. PECAs betrafen zu 75% Männer und nur zu 25% Frauen. Damit lässt sich eine Ungleichverteilung zwischen den Geschlechtern feststellen, die mit einem

$p=0,000$ statistisch signifikant war. Auch bei der Händigkeit zeigte sich wieder ein großer Überschuss der Rechtshänder mit 92,3% nur 7,7% entfielen auf Linkshänder. Über den Körper verteilt sind PECAs vor allem am Kopf zu finden (65,4%), gefolgt von der unteren Extremität mit 13,5% der Fälle, dem Rumpf mit 11,5% und der oberen Extremität mit 9,6%. Diese ungleiche Verteilung der Tumore war statistisch signifikant ($p=0,000$).

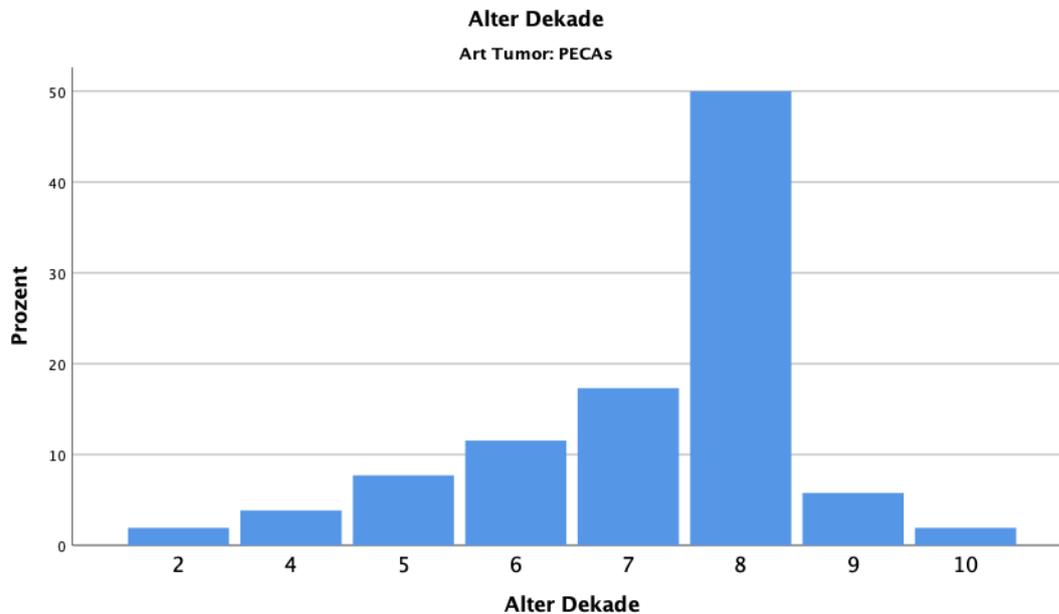


Tabelle 6; Altersverteilung der Plattenepithelkarzinome

Bei einem Blick auf die genaue Körperverteilung finden sich 50% der Tumore im Gesicht sowie 15,4% auf der behaarten Kopfhaut. Auf Ober- und Unterarm entfallen 5,8%, auf die Hand 3,8% der Tumore. Am Rumpf ist nur die Vorderseite mit 9,6% sowie das Genital mit 1,9% betroffen. Auf den Oberschenkel entfallen 3,8%, auf den Unterschenkel 9,6%. Die Plattenepithelkarzinome zeigten sich in 84,6% der Fälle auf UV-expositionierter Haut und nur in 15,4% der Fälle auf nicht UV-expositionierter Haut. Somit traten PECAs mit einem $p=0,000$ signifikant häufiger auf sonnenexpositionierter Haut auf. Für die Lateralität der Plattenepithelkarzinome sind 29,5% der Tumore auf der rechten- und 59,1% der Tumore auf der linken Körperseite zu finden. In der Mitte sind 11,4% der Tumore verortet. Dieser links- rechts Unterschied, war mit einem $p=0,037$ statistisch signifikant. Ebenso zeigt sich eine signifikante Ungleichverteilung unter Einbeziehung der Mitte ($p=0,000$). Die links-rechts-Verteilung der Tumore zeigt bei keiner der groben Lokalisationen einen signifikanten Unterschied. Unter Zunahme der Mitte ist am Kopf ein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0,008$). Bei der genauen Betrachtung der Lokalisationen ist im Gesicht das Plattenepithelkarzinom signifikant häufiger links zu finden ($p=0,005$). Für die anderen Lokalisationen ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Für die Geschlechter konnte ermittelt werden, dass bei Männern ein signifikant häufigeres Auftreten auf der linken Seite zu ermitteln ist ($p=0,016$). Für Frauen konnte sich dies nicht bestätigen und es zeigten sich ebenso viele Tumore auf

der linken, wie auf der rechten Seite ($p=1$). Auch unter Einbeziehung der Mitte zeigten Männer noch eine signifikante Ungleichverteilung ($p=0,000$); Frauen jedoch nicht ($p=0,472$). Weiterhin konnte bei Betrachtung der Geschlechter weder eine signifikante Ungleichverteilung bei einem der einzelnen Körperlokalisationen festgestellt werden, noch zeigte eine dieser Lokalisationen einen signifikanten Unterschied in der Lateralitätsverteilung der Tumore. Es war weiterhin zu ermitteln, dass die Tumore auf UV-exponierter Haut signifikant häufiger links zu finden waren ($p=0,040$).

Auf nicht UV-exponierter Haut zeigte sich hingegen eine Gleichverteilung ($p=0,655$). Unter Zunahme der Mitte zeigt sich auch nur für die UV-exponierte Haut eine signifikante Ungleichverteilung ($p=0,000$).

4.1.2 Das Merkelzellkarzinom

Es konnten insgesamt 37 Merkelzellkarzinome in die Studie aufgenommen werden. Betrachtet man die Altersverteilung so fällt auf, dass das MCC besonders ältere Personen befällt mit einem Peak in der 8. Lebensdekade sowie einem Durchschnittsalter von 73 Jahren und einem medianen Alter von 70 Jahren. Die genaue Altersverteilung ist hier aus Tabelle 7 graphisch zu entnehmen.

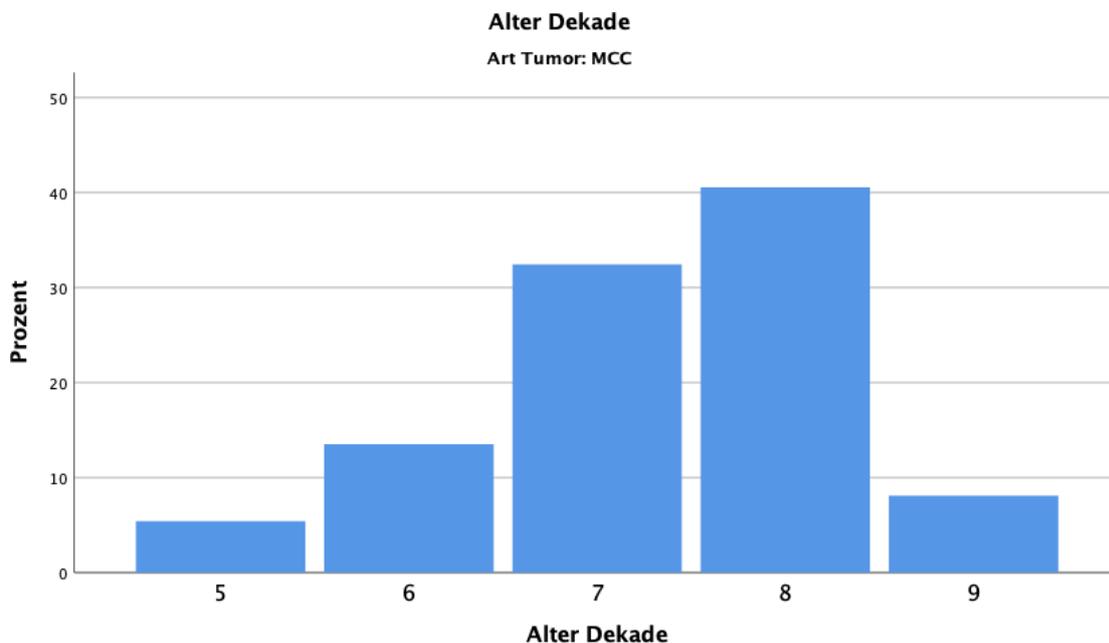


Tabelle 7; Altersverteilung der Merkelzellkarzinome

Auch bei den MCCs zeigen sich Männer mit 54,1% der Betroffenen stärker vertreten als Frauen mit 45,9%. Dieser Überschuss zeigt sich mit einem $p=0,622$ jedoch statistisch nicht signifikant. Bei den MCCs kann der Anteil der Rechtshänder mit 95% beziffert werden, auf Linkshänder entfallen 5%. MCCs waren hierbei mit 32,4% am häufigsten am Kopf zu finden, nachfolgend an der oberen Extremität (29,7%) und jeweils zu 18,9% am Rumpf und an der unteren Extremität. Diese Verteilung

war jedoch nicht signifikant ($p=0,523$). Wenn man sich die Körperlokalisierung genau anschaut, so sind 24,3% der MCCs im Gesicht und 8,1% auf der behaarten Kopfhaut lokalisiert. Am stärksten mit 27% sind MCCs an Ober und Unterarm vertreten; 2,7% der Tumore befinden sich an der Hand. Am Rumpf sind 16,2% an der Vorderseite verortet sowie 2,7% am Genital. Die untere Extremität zeigt 5,4% der Tumore am Oberschenkel und 13,5% am Unterschenkel. Auch MCCs waren signifikant ($p=0,002$) häufiger auf UV-expositionierter Haut zu finden. Hier konnten 75,7% der Tumore auf expositionierter Haut und nur 24,3% auf nicht-expositionierter gefunden werden. Die Merkelzellkarzinome zeigten des Weiteren eine Ungleichverteilung in ihrer Lateralität, mit 32,4% der Tumore auf der rechten und 64,9% auf der linken Seite. In der Mitte waren 2,7% der MCCs zu finden. Mit einem $p=0,046$ war der linksseitige Überschuss der Merkelzellkarzinome damit statistisch signifikant. Unter Einberechnung der Mitte ist ebenso eine signifikante Ungleichverteilung festzustellen ($p=0,000$). Für die grobe Lokalisationsverteilung war nur am Kopf unter Einbeziehung der Mitte eine signifikante Ungleichverteilung zu ermitteln ($p=0,039$). In der genauen Lokalisationsbetrachtung fand sich an keiner der Lokalisationen eine signifikante Ungleichverteilung in Bezug auf die Lateralität. Untersucht man wie sich die Lateralität der MCCs bei den Geschlechtern verhält, so findet man keine signifikanten Unterschiede in der links-rechts-Verteilung. Unter Einbeziehung der Mitte ist nur bei Männern eine signifikante Ungleichverteilung zu ermitteln ($p=0,011$). Auch hier konnte bei den Geschlechtern weder für die Verteilung der Tumore auf einzelnen Lokalisationen, noch für die Lateralität an diesen Körperstellen ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Für MCCs war auf UV-expositionierter Haut kein signifikanter Unterschied in der rechts-links Verteilung zu finden ($p=0,083$). Auch auf nicht UV-expositionierter Haut kann von einer rechts-links Gleichverteilung ausgegangen werden ($p=0,317$). Unter Einbeziehung der Mitte wurde nur für die UV-expositionierte Haut eine signifikante Ungleichverteilung gefunden ($p=0,000$).

4.1.3 Das maligne Melanom

Unter Zusammenschau aller Melanome wurden in die Studie insgesamt 162 Melanome aufgenommen. Dabei waren in der Studie besonders Personen nach dem 60. Lebensjahr von malignen Melanomen betroffen. Prozentual entfallen mit 24,1% die meisten Patienten auf die 7. Lebensdekade. Das durchschnittliche Alter belief sich auf 61 Jahre, das mediane Alter liegt bei 60 Jahren. Graphisch kann das Alter Tabelle 8 entnommen werden. Auf die beiden Geschlechter waren die Melanome genau gleichverteilt mit jeweils 81 Männern und Frauen. Die rechtshändige Population überwiegt auch hier mit 94,7% weit über der linkshändigen Population mit 3,7%. Über den Körper verteilt sind die meisten Melanome an der unteren Extremität zu finden (44,4%), gefolgt vom Rumpf mit 30,9% und der oberen Extremität mit 14,2%. Der geringste Anteil der Melanome findet sich mit 10,5% am Kopf. Die genaue prozentuale Verteilung auf die einzelnen Körperstellen kann Tabelle 9 entnommen werden. Zur Bestimmung der Größe der Melanome wurde die Dicke nach Breslow herangezogen. Wenn man diese

für alle Melanome untersucht, so ist festzustellen, dass die meisten Melanome (31,1%) einen Breslow Level von 1 aufwiesen. 21,6% der Tumore hatten einen Breslow Level von 2, 24,3% einen Level von 3. 23% der Tumore wiesen eine Tiefe von mehr als 4mm auf und waren damit Level 4 nach Breslow zuzuordnen.

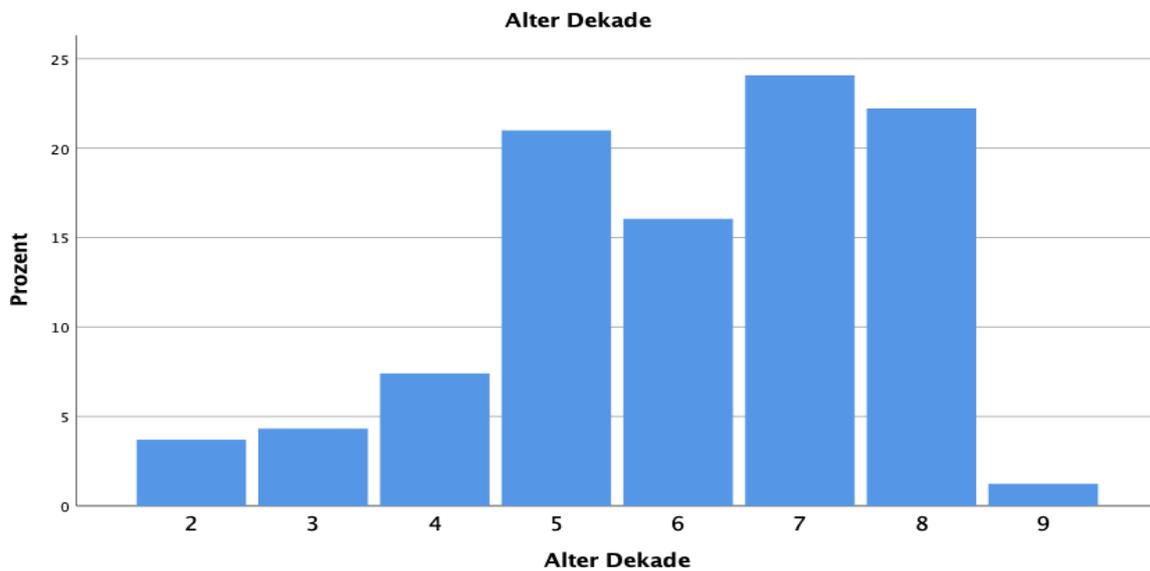


Tabelle 8; Altersverteilung aller malignen Melanome

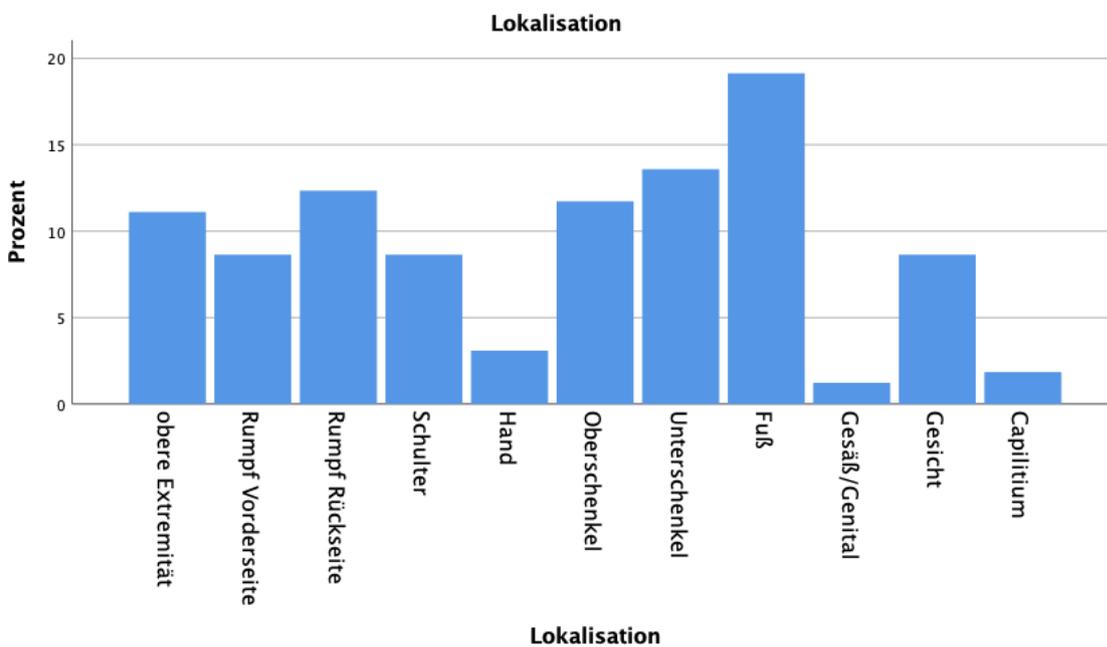


Tabelle 9; prozentuale Verteilung der malignen Melanome am Körper

Auf die beiden Geschlechter waren die Melanome genau gleichverteilt mit jeweils 81 Männern und Frauen. Die rechtshändige Population überwiegt auch hier mit 94,7% weit über der linkshändigen Population mit 3,7%. Über den Körper verteilt sind die meisten Melanome an der unteren Extremität zu finden (44,4%), gefolgt vom Rumpf mit 30,9% und der oberen Extremität mit 14,2%. Der geringste Anteil der Melanome findet sich mit 10,5% am Kopf. Die genaue prozentuale Verteilung auf die einzelnen Körperstellen kann Tabelle 9 entnommen werden. Zur Bestimmung der Größe der Melanome wurde die Dicke nach Breslow herangezogen. Wenn man diese für alle Melanome untersucht, so ist festzustellen, dass die meisten Melanome (31,1%) einen Breslow Level von 1 aufwiesen. 21,6% der Tumore hatten einen Breslow Level von 2, 24,3% einen Level von 3. 23% der Tumore wiesen eine Tiefe von mehr als 4mm auf und waren damit Level 4 nach Breslow zuzuordnen.

Betrachtet man alle Melanome zusammen, so stellte sich in der Stichprobe die Mehrzahl (61,7%) der Melanome auf nicht-UV-expositionierter Haut dar. Auf expositionierte Haut entfallen 38,3%. Damit waren in dieser Stichprobe Melanome signifikant häufiger an nicht-UV-exponierten Stellen zu finden ($p=0,003$). Auch bei der Lateralität sind die Melanome mit 49,7% der Fälle häufiger links zu finden. Auf die rechtsseitigen Melanome entfallen 47,2% und auf die mittigen Melanome 3,1%. Die rechts-links-Verteilung ist für Melanome jedoch nicht signifikant ($p=0,747$). Nur unter Zunahme der Mitte zeigt sich eine Ungleichverteilung die auch signifikant ist ($p=0,000$). Auf die groben Lokalisationen findet sich kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Lateralitäten. Teilt man die Lateralität auf die einzelnen Lokalisationen auf, so ist ein linksseitiger Überschuss in allen Lokalisationen festzustellen außer dem Oberschenkel, der Hand und dem Fuß bei denen ein vermehrtes rechtsseitiges Auftreten zu finden war. Dieser Überschuss zeigt sich aber nur bei der Schulter mit einem $p=0,033$ als statistisch signifikant. Ein rechtsseitiger Überschuss zeigte sich in keiner Lokalisation als signifikant. Sowohl im Gesicht, als auch an der behaarten Kopfhaut sind die Melanome genau gleichverteilt ($p=1$). Männer zeigten bei den Melanomen einen linksseitigen Überschuss (li: 51,9%; re: 42%; mi: 6,2%), allerdings war dieser Überschuss nicht signifikant ($p=0,359$). Für Frauen konnte mit 52,6% der Tumore rechts und 45,7% links ein rechtsseitiger Überschuss ermittelt werden. Auch hier war die Ungleichverteilung nicht signifikant ($p=0,651$). Bei den beiden Geschlechtern fällt zudem auf, dass bei Frauen der Oberschenkel signifikant häufiger rechts betroffen ist ($p=0,002$). Für die restlichen Lokalisationen ergibt sich für beide Geschlechter kein signifikanter Unterschied. Wenn man die Eindringtiefe der Melanome nach Seiten aufteilt, so finden sich rechts 52,8% der Tumore in Level 1 oder 2; 47,2% in Level 3 oder 4. Für die linke Seite finden sich 53,1% der Tumore in Level 1 oder 2, 47,8% in Level 3 oder 4. Somit konnte keine signifikante Ungleichverteilung für die Breslow Dicke bezogen auf die Lateralität festgestellt werden. Auch bei der UV-Belastung ist keine signifikante Bevorzugung einer Seite zu erkennen.

Das akrolentiginöse maligne Melanom

Für die Untergruppe des akrolentiginösen malignen Melanoms konnten 31 Tumore in die Studie aufgenommen werden. In dieser Studie waren Personen in der 8. Lebensdekade am häufigsten von

ALMs befallen. Das Durchschnittsalter betrug 69,7 Jahre, das mediane Alter 70 Jahre. Aus Tabelle 10 kann die graphische Altersverteilung entnommen werden.

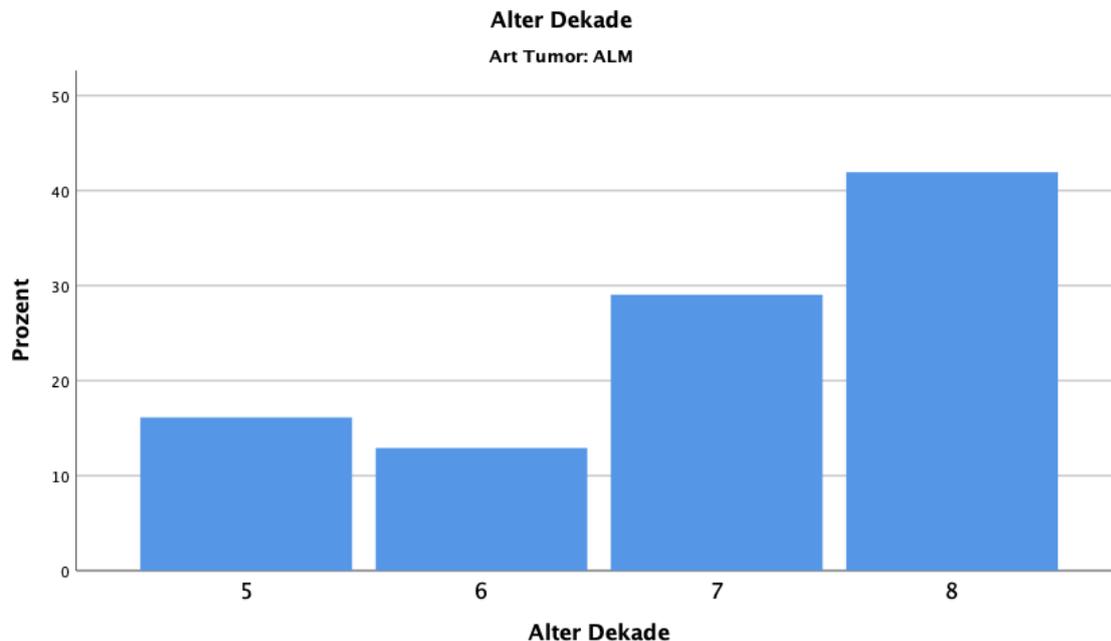


Tabelle 10; Altersverteilung der akrolentiginösen Melanome

In der Geschlechtsverteilung der ALMs sind Frauen mit 51,6% etwas stärker vertreten als Männer mit 48,4%. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,857$). Beim ALM konnten in dieser Studie nur Rechtshänder festgestellt werden. Betrachtet man die Verteilung am Körper so fällt auf, dass ALMs mit 87,1% die untere Extremität und hier besonders den Fuß in 83,9% der Fälle bevorzugen. Ein vergleichsweise kleiner Teil entfällt auf die Hand mit 12,9%. Diese Ungleichverteilung zeigt sich als signifikant ($p=0,000$). Der Breslow Level der ALMs zeigt, dass mit 37,9% der Fälle ein Level 3, in 27,6% der Fälle ein Breslow Level 4 vorliegt. Auf Level 1 entfallen 20,7% der Tumore sowie 13,8% auf Level 2. Auch bei der UV-Verteilung ist ein starker Überschuss der Tumore auf der nicht UV-expositionierten Haut zu finden (83,9%). Nur 16,1% der Tumore sind auf UV-expositionierter Haut verortet. Damit waren ALMs signifikant häufiger auf nicht-sonnenexpositionierter Haut vertreten ($p=0,000$).

In der Lateralität der ALMs ist zu sehen, dass sie in 58,1% der Fälle vermehrt rechts auftreten, links waren 41,9% der Tumore zu finden. Dieser Unterschied zeigt sich aber nicht als signifikant ($p=0,369$). Wenn man die Lateralität auf den Körper verteilt betrachtet zeigt sich, dass sowohl an der Hand, wie auch am Unterschenkel alle Tumore rechts vorkommen. Am Fuß zeigt sich mit einem $p=1$ eine rechts-links Gleichverteilung. Auch die Geschlechter zeigen keine signifikante Präferenz für eine Körperseite. Des Weiteren findet sich keine signifikanten Lateralitätsunterschiede der Geschlechter, weder auf die größeren noch auf die einzelnen Körperlokalisationen bezogen. Bei den rechtsseitigen Tumore zeigt sich zwar in 70% der Fälle ein Breslow Level von 3 oder 4, bei linksseitigen nur in 58,4% der Fälle, allerdings konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Breslow Dicken in der

Lateralität ermittelt werden ($p=0,471$). Wenn man die Lateralität auf der UV-Exposition aufteilt, so finden sich linksseitige Tumore ausschließlich auf nicht UV-exponierter Haut. Für rechtsseitige Tumore zeigte auch eine Tendenz vermehrt nicht-exponierter Haut zu befallen, diese Verteilung war aber nicht signifikant ($p=0,059$). Auch für den Breslow Level wurden kein signifikanter Unterschied auf UV-exponierter oder nicht exponierter Haut gefunden ($p=0,352$).

Das superfiziell spreitende Maligne Melanom

67 superfiziell spreitende maligne Melanome konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die prozentual in der Studie am häufigsten betroffene Demographie waren Personen in der 5. Lebensdekade. Das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren, das mediane Alter bei 60 Jahren. Graphisch dargestellt kann diese Verteilung Tabelle 11 entnommen werden. In der Geschlechtsaufteilung sind bei den superfiziell spreitenden malignen Melanomen Frauen mit 52,2% stärker vertreten als Männer mit 47,8%. Dieser Unterschied in der Geschlechterverteilung erwies sich aber mit einem $p=0,741$ als nicht signifikant. Bei den superfiziell spreitenden Melanomen wurden 89,6% der Personen als rechtshändig identifiziert, 10,4% der Personen als linkshändig.

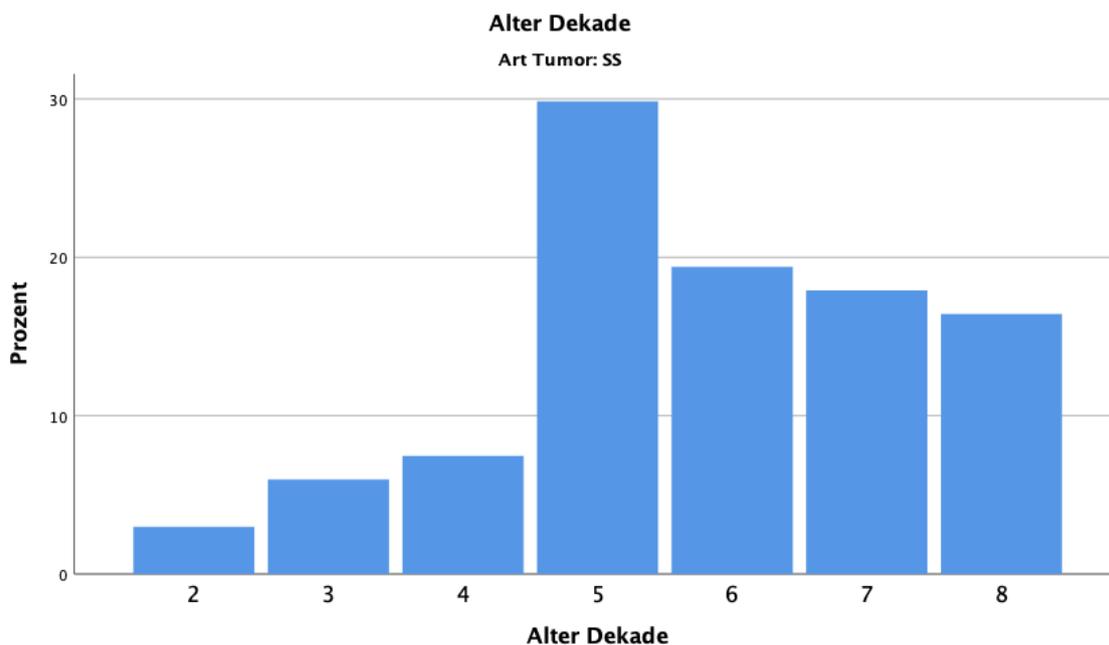


Tabelle 11; Altersverteilung der superfiziell spreitenden Melanome

In der Verteilung über den Körper lassen sich die SSMs in 10,5% der Fälle am Kopf und in 16,4% der Fälle an der oberen Extremität finden. 38,3% der Melanome entfallen auf den Rumpf und 34,3% auf die untere Extremität. Damit waren Rumpf und UEX signifikant ($p=0,002$) überrepräsentiert. So sieht man bei der genauen Betrachtung der Körperregionen, dass 16,4% der Tumore am Oberschenkel und 17,9% am Unterschenkel lokalisiert sind. Am Rumpf waren 9% der Tumore an der Vorderseite, 14,9% am Rücken, 13,4% an der Schulter und 1,5% der Tumore am Genital/Gesäß verortet. An der oberen Extremität fanden sich keine Tumore an der Hand, jedoch 16,4% an Ober-, bzw. Unterarm. Im Gesicht waren 9% der Tumore zu finden sowie 1,5% an der behaarten Kopfhaut. Bei den SSMs zeigt sich eher

eine geringere Eindringtiefe mit 67,9% der Tumore in einem Breslow Level von 1 sowie 21,4% in einem Level 2 und 10,7% in einem Level 3. Tumore die tiefer als 4mm in die Haut eindringen konnten für die SSMs nicht gefunden werden. Ein Überschuss der Tumore auf der nicht UV-exponierten Haut kann mit 55,2% auch hier festgestellt werden, auf die UV-exponierte Haut entfallen 44,8%. Dieser Verteilung ist allerdings nicht signifikant ($p=0,392$). Auch für die superfiziell spreitenden Melanome kann mit 49,3% ein Überschuss auf der rechten Körperseite verzeichnet werden. 40,3% der Tumore sind links verortet und 6% finden sich mittig. Das rechts-links-Verhältnis zeigt sich mit einem $p=0,439$ allerdings als nicht signifikant. Unter Einbeziehung der Mitte zeigt sich eine signifikante Ungleichverteilung. Auf die einzelnen Körperlokalisationen bezogen ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Lateralität ($p=0,284$). Die Aufteilung kann Tabelle 12 entnommen werden. Es zeigt sich ebenso kein signifikanter Unterschied im links-rechts-Verhältnis wenn man es auf die Geschlechter betrachtet. Unter Zunahme der Mitte fand sich für Männer eine signifikante Ungleichverteilung ($p=0,03$). Auf die einzelnen Körperregionen bezogen fanden sich ebenso keine signifikanten Unterschiede. Es konnte lediglich für Frauen ein signifikant häufigeres rechtseitiges Auftreten der Tumore am Oberschenkel festgestellt werden. Die Breslow Dicke war ebenso nicht signifikant ungleich zwischen den Lateralitäten verteilt ($p=0,406$) Auch für die UV-Exposition wurde keine signifikante Bevorzugung einer Seite oder der Mitte ermittelt. Auch hier konnte kein Unterschied der Tumordicke zwischen den beiden Expositionen verzeichnet werden ($p=0,222$).

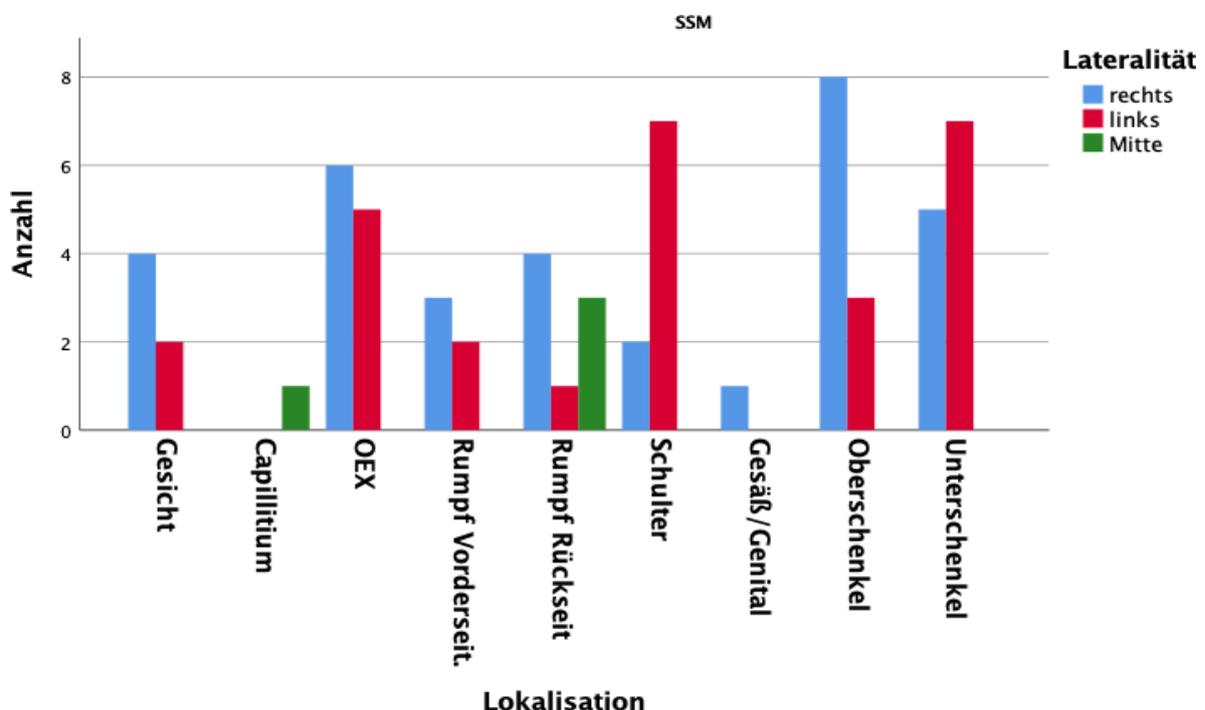


Tabelle 12; Lateralitätsverteilung der SSMs auf den einzelnen Lokalisationen

Das nodulär maligne Melanom

Insgesamt konnten 64 Patienten mit nodulär malignen Melanom erfasst werden. Auch vom nodulär malignen Melanom ist hier eher eine ältere Demographie betroffen, so sind mit 28,1% Personen in der 7 Lebensdekade prozentual am häufigsten betroffen. Das Durchschnittsalter der Erkrankten betrug 60 Jahre, das mediane Alter 65 Jahre. Eine graphische Darstellung ist hier Tabelle 13 zu entnehmen.

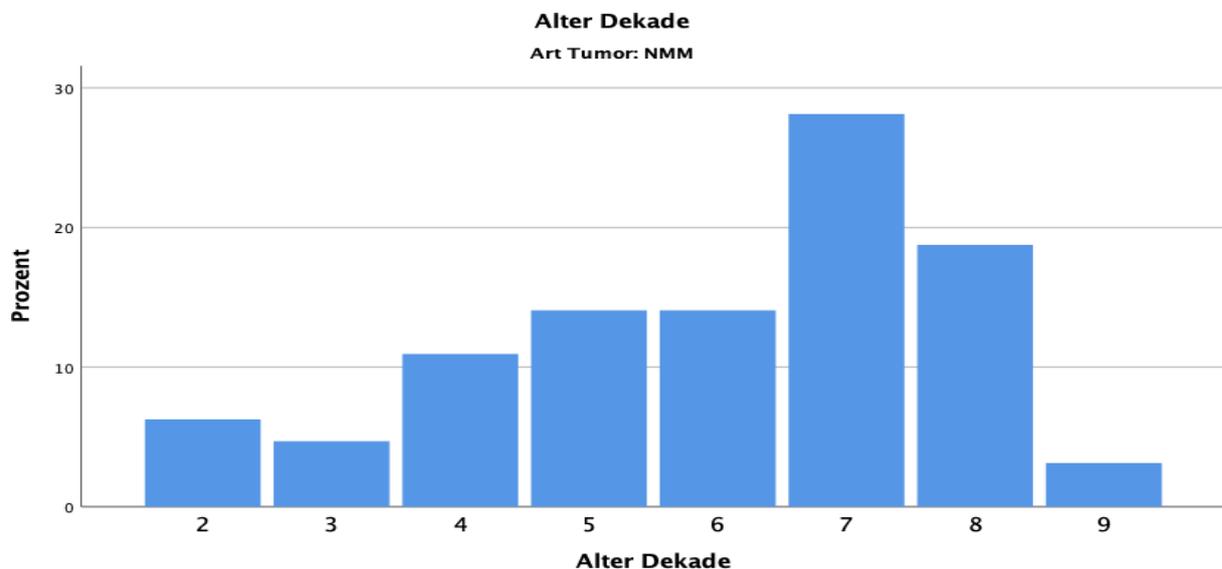


Tabelle 13; Altersverteilung der nodulär malignen Melanome

In der Gruppe der NMM findet sich mit 53,1% ein leichter Überschuss des männlichen Geschlechts, auf das weibliche Geschlecht entfallen 46,9% der Fälle. Dieser Unterschied in der Geschlechterverteilung erwies sich aber mit einem $p=0,617$ als nicht signifikant. Auch für die NMM war der Anteil der Rechtshänder mit 97,8% sehr viel stärker vertreten als der Anteil der Linkshänder mit 2,2%. Die Verteilung der Tumore am Körper zeigt sich wie folgt: 37,5% am Rumpf, 34,4% an der unteren Extremität, 15,6% der Tumore am Kopf sowie 12,5% an der oberen Extremität. Die genaue Verteilung der Tumore auf den Körper kann Tabelle 14 graphisch entnommen werden. Bei Untersuchung der Breslowdicke zeigt das nodulär maligne Melanom öfter eine größere Eindringtiefe. So war Breslow Level 4 in 41,3% am häufigsten vertreten, gefolgt von Level 3 mit 30,2% der Tumore und Level 2 mit 25,4%. Nur 3,2% der NMMs drangen weniger als 1mm in die Haut ein. Für die UV-Verteilung des NMM ist zu erkennen, dass es vermehrt auf sonnenexpositionierter Haut auftritt, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,211$). Bei der Lateralität der nodulär malignen Melanome sind 37,5% der Tumore auf der rechten Seite und 60,9% auf der linken Seite zu finden. Ein kleiner Teil (1,6%) der Tumore findet sich in der Mitte. Die links-rechts-Verteilung war allerdings mit einem $p=0,059$ nicht signifikant. Unter Einbeziehung der Mitte ist eine signifikante Ungleichverteilung zu sehen ($p=0,000$).

Auf den Körper verteilt sieht man einen signifikanten linksseitigen Überschuss am Rumpf der Betroffenen ($p=0,022$). An allen anderen Lokalisationen außer Oberschenkel und Fuß ist zudem auch ein Linksüberschuss zu erkennen, diese Überschüsse waren allerdings nicht signifikant (Tabelle 15).

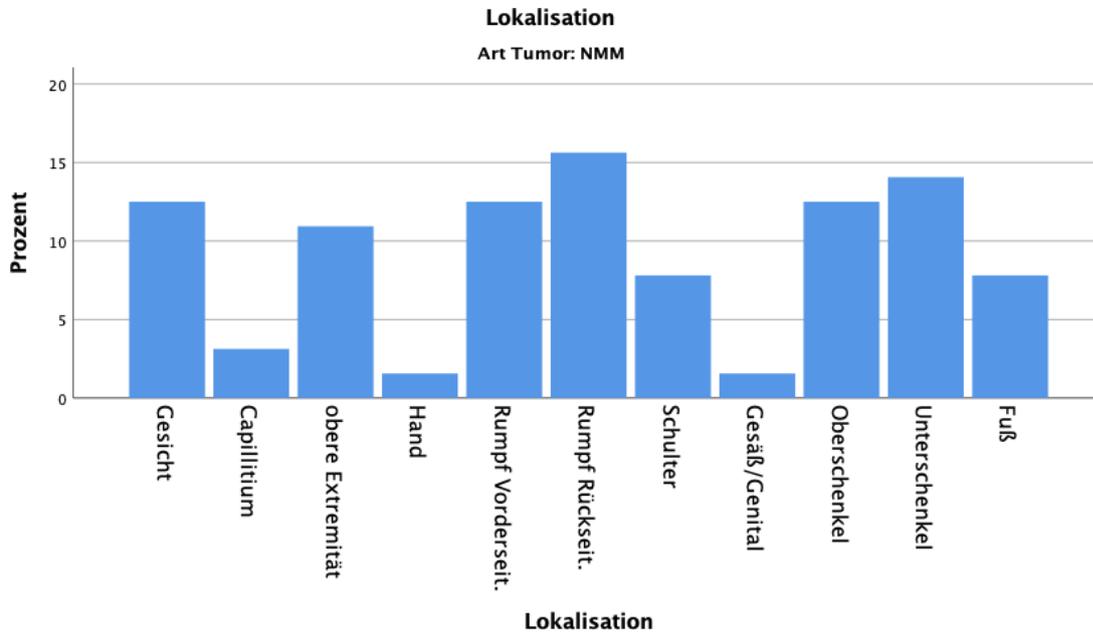


Tabelle 14; prozentuale Verteilung der nodulär malignen Melanome am Körper

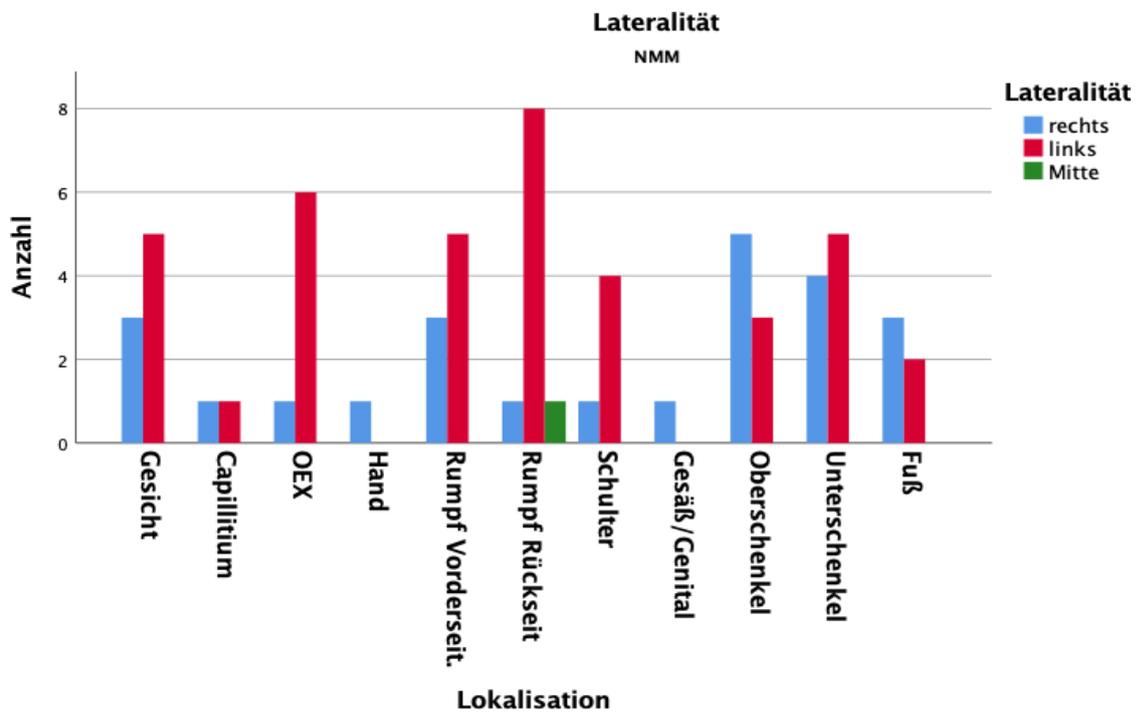


Tabelle 15; Lateralitätsverteilung der NMMs an den einzelnen Körperregionen

Nodulär maligne Melanome zeigten bei Männern ein signifikant häufigeres Auftreten auf der linken Körperseite ($p=0,024$). Bei Frauen war ebenfalls ein stärkeres Auftreten der Tumore links zu beobachten, dieser Unterschied erwies sich aber als nicht signifikant ($p=0,715$). Bei Betrachtung der Mitte ergab sich ebenfalls nur für Männer ein signifikanter Unterschied ($p=0,000$). Wenn man die Geschlechter anhand der einzelnen Lokalisationen aufteilt, findet man zwischen den Geschlechtern keine Bevorzugung einzelner Lokalisationen bzw. deren Lateralität. Ebenso finden sich sowohl rechts als auch links keine signifikanten Unterschiede in der Eindringtiefe der Tumoren ($p=0,499$). Sowohl für sonnenexpositionierte Haut als auch für nicht expositionierte Haut ist ein vermehrtes Auftreten der Tumore auf der linken Seite zu sehen, jedoch sind beide nicht signifikant. Auch die Breslow-Tiefe ist auf die UV-Exposition verteilt nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,548$).

4.1.4 Das Sarkom

42 Sarkome konnten in die Studie eingeschlossen werden. Auch hier zeigt das Sarkom eher als Tumor der älteren Bevölkerung. So entfallen z.B. 33,3% der Patienten auf die 8. Lebensdekade. Das Durchschnittsalter für Sarkome betrug 67 Jahre, das mediane Alter lag bei 70 Jahren. Eine graphische Darstellung ist Tabelle 16 zu entnehmen.

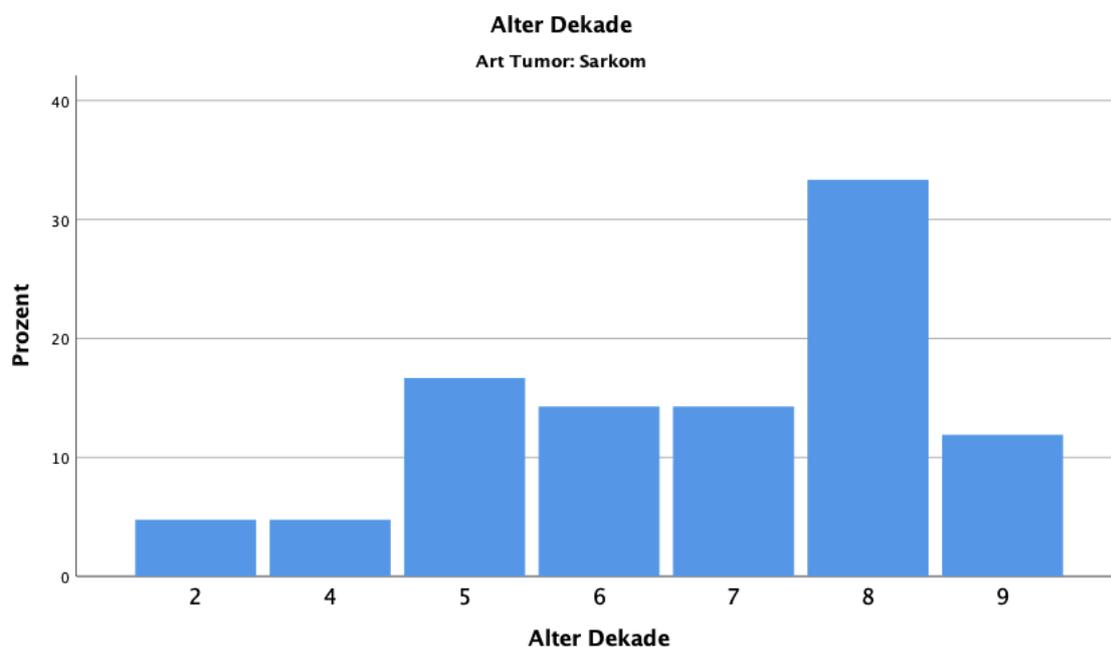


Tabelle 16; Altersverteilung der Sarkome

Auch für die Sarkome war mit 73,8% ein deutlicher Überschuss des männlichen Geschlechts zu verzeichnen, auf Frauen entfielen 26,2%. Diese Überrepräsentation des männlichen Geschlechts erwies sich als signifikant ($p=0,002$). Bei den Sarkomen wurde die überwiegende Mehrzahl der Personen als

Rechtshänder identifiziert (90,5%), jeweils 4,8% bezeichneten sich als links- bzw. beidhändig. Wenn man die Verteilung der Tumore am Körper analysiert, so finden sich 54,8% der Tumore am Kopf, an der unteren Extremität 26,2%, am Rumpf 14,3% der Tumore und an der oberen Extremität 4,8%. Die genaue Aufteilung der Sarkome über die einzelnen Lokalisationen kann Tabelle 17 entnommen werden.

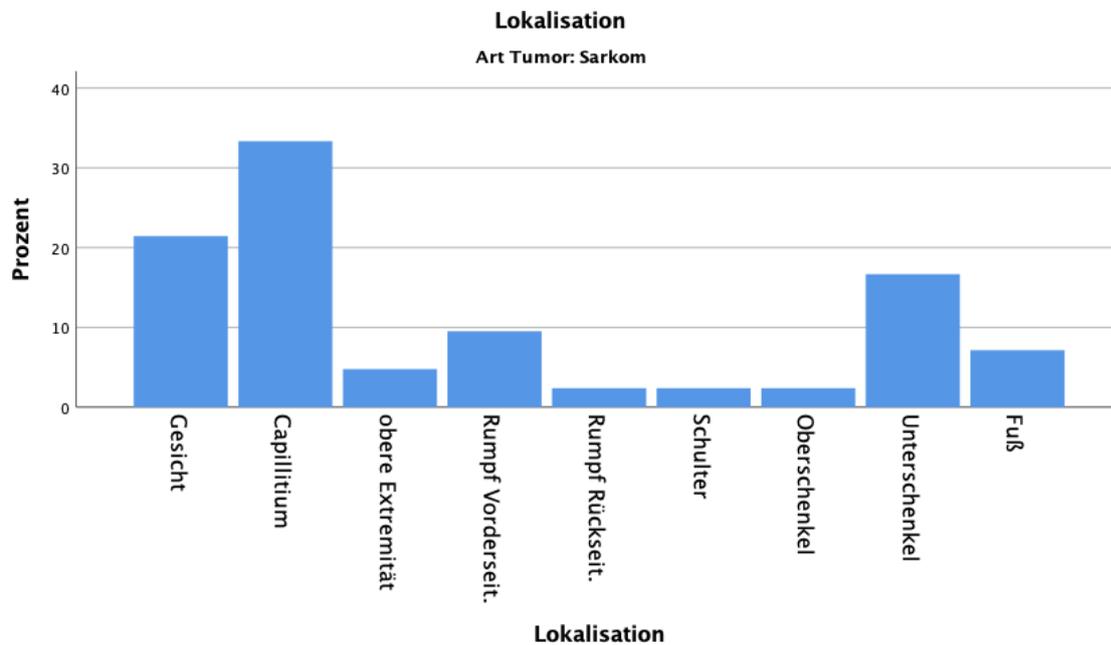


Tabelle 17; Verteilung der Sarkome am Körper

In der Aufteilung nach der UV-Exposition ist zu erkennen, dass sich Sarkome signifikant öfter auf sonnenexpositionierter Haut zeigen ($p=0,001$).

Für Sarkome fanden sich 44,1% der Tumoren auf der rechten und 50% der Tumore auf der linken Seite. Auf die Mitte entfielen 5,8% der Sarkome. Für die rechts-links-Verteilung ergibt sich mit einem $p=0,724$ somit kein signifikanter Unterschied. Unter Zunahme der Mitte findet sich eine signifikante Ungleichverteilung ($p=0,003$). An den einzelnen Körperregionen kann ebenso für alle Lokalisationen außer Oberschenkel, obere Extremität und Schulter ein linksseitiger Überschuss festgestellt werden. Keine Lateralität, weder rechts noch links zeigt allerdings ein signifikant häufigeres Auftreten. Nur unter Einbeziehung der Mitte fand sich eine Ungleichverteilung am Kopf ($p=0,028$). Sarkome sind bei Männern mit einem $p=1$ genau gleichhäufig auf beiden Seiten vertreten. Bei Frauen zeigt sich ein linksseitiger Überschuss, der aber nicht signifikant war ($p=0,527$). Unter Einrechnen der Mitte fand sich nur für Männer eine signifikante Ungleichverteilung ($p=0,034$). Auf die einzelnen Körperlokalisierungen ergeben sich ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Sowohl für UV-expositionierte als auch nicht expositionierte zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Lateralität.

4.2 Benigne Tumore/Vergleichsgruppe

Insgesamt waren 148 benigne Tumore in der Vergleichsgruppe zu finden. Bei Betrachtung der Altersverteilung sind benigne Tumore am häufigsten in der 5. Lebensdekade zu finden, gefolgt von der 7. und 8. Dekade. Das Durchschnittsalter betrug 55,3 Jahre; das mediane Alter 55 Jahre. Die genaue Verteilung kann Tabelle 18 entnommen werden.

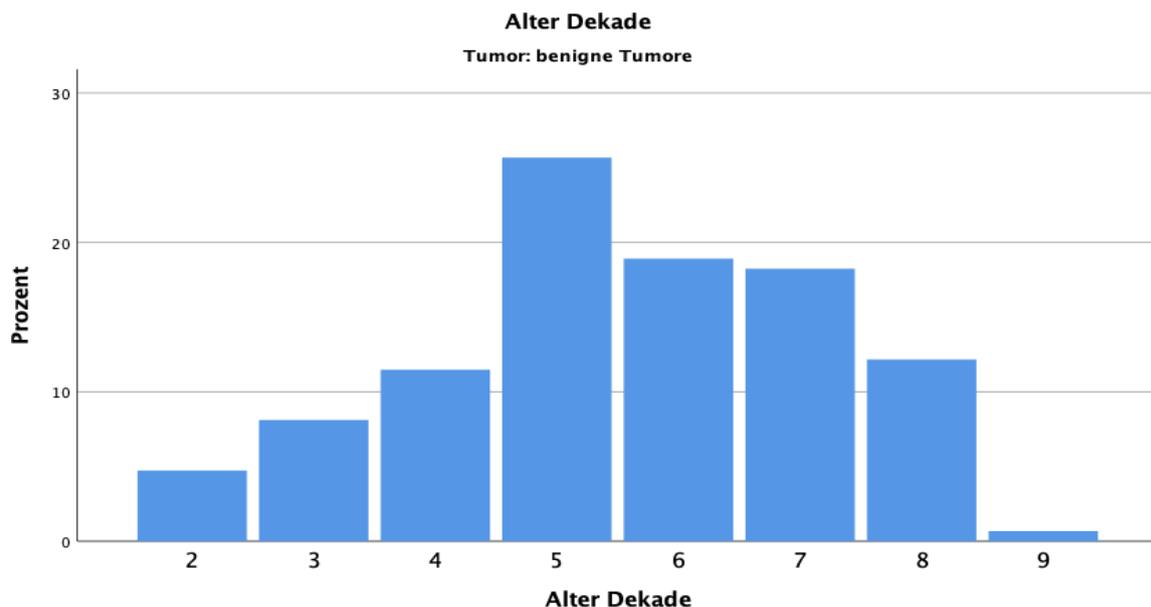


Tabelle 18; Altersverteilung aller benignen Tumore

Bei der Verteilung der Geschlechter entfallen für die benignen Tumoren 52% der Personen auf das männliche- und 47% auf das weibliche Geschlecht. Es ist damit statistisch von einer Gleichverteilung der Geschlechter auszugehen ($p=0,622$). Auch hier waren bei der Händigkeit die Rechtshänder mit 93,6% stärker vertreten als die Linkshänder mit 4,3%; 2,1% entfielen auf beidhändige Personen.

Die grobe Verteilung auf den Körper war für benigne Tumore wie folgt: am Kopf fanden sich die mit 34,5% die meisten Tumoren gefolgt vom Rumpf mit 28,4% Tumoren, der unteren Extremität mit 20,3% und der oberen Extremität mit 16,9% der Tumore. Die genaue Verteilung der benignen Tumore am Körper kann Tabelle 19 entnommen werden. Das Gesicht war hier der Ort, an dem die Tumore am häufigsten auftraten, gefolgt von oberer Extremität und Capillitium. Für die Auswertung der Lateralität ergab sich bei der links-rechts Verteilung der benignen Tumore kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,480$). Es wurden 60 benigne Tumore rechts und 68 Tumore links gefunden. Unter Einbeziehung der Mitte (17 Tumore) zeigt sich eine signifikante Ungleichverteilung ($p=0,000$). Die benignen Tumore waren mit 58,1% der Fälle auf der UV-expositionierten Haut stärker exprimiert als auf der nicht expositionierten Haut mit 41,9%. Die Auswertung der Lateralität auf die einzelnen groben Körperpartien ergibt nur für die untere Extremität ein signifikant häufigeres Auftreten auf der linken Seite ($p=0,028$). Die Betrachtung der Lateralität auf die einzelnen Lokalisationen ergab für keine

Lokalisation ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die genaue Verteilung kann Tabelle 20 entnommen werden. Auch war keine signifikante links-rechts Ungleichverteilung unter Hinzunahme des Geschlechts sowie der UV-Exposition festzustellen.

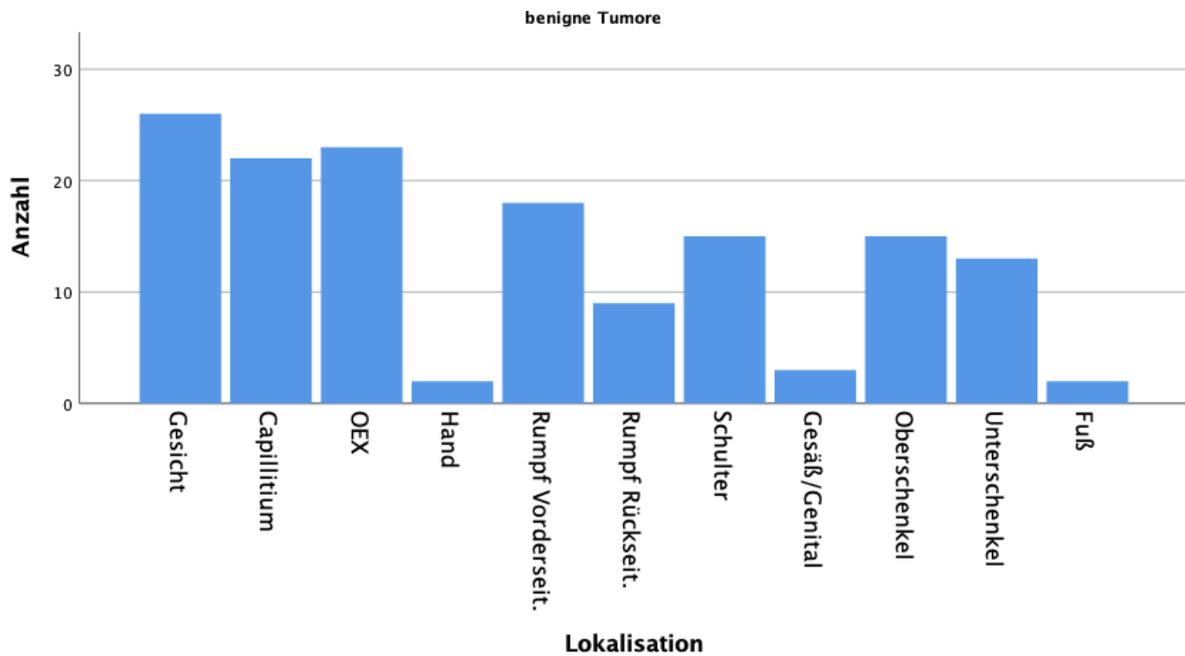


Tabelle 19; Verteilung aller benignen Tumore auf die einzelnen Körperlokalisierungen

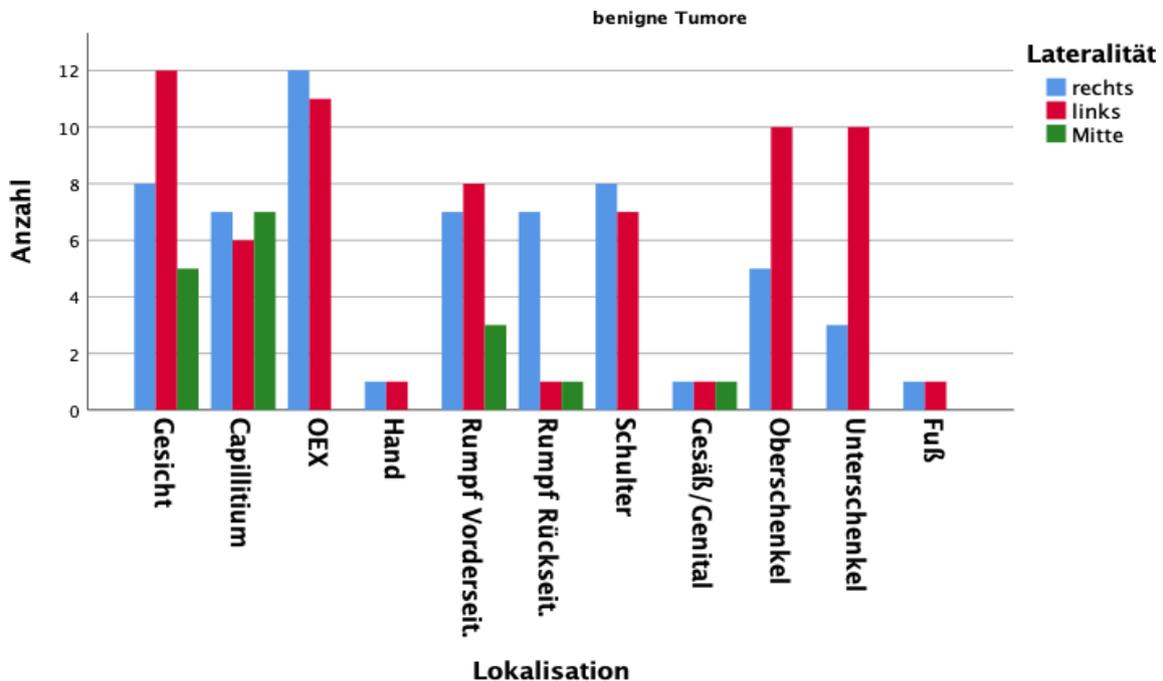


Tabelle 20; Lateralitätsverteilung aller benignen Tumore auf die einzelnen Körperregionen

5 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten zu der Lateralität der Hauttumore ein gemischtes Bild. Zwar konnte sich der Linksüberschuss bei den Merkelzellkarzinomen sowie den Plattenepithelkarzinomen bestätigen, für die malignen Melanome und die Sarkome sowie die benignen Tumore konnte diese Verteilung nicht festgestellt werden. Damit sind die Ergebnisse dieser Studie nicht mit allen vorangegangenen Studien, die sich mit der Lateralität der Hauttumore beschäftigt haben vereinbar. Es soll nachfolgend auf die Ergebnisse der einzelnen Tumorentitäten unter Einbeziehung der Literatur eingegangen werden, bevor dann eine Diskussion über die möglichen Entstehungsgründe des Lateralitätsphänomen in Zusammenschau der Ergebnisse dieser sowie anderer Studien erfolgen soll.

Für die heterogene Gruppe der benignen Hauttumore sind Studien die sich mit ihrer Lateralität auseinandersetzen unseres Wissens nicht vorhanden. Benigne Hauttumore erhalten wegen ihrer geringeren medizinischen Bedeutung ohnehin oftmals weniger Aufmerksamkeit, daher ist es nicht verwunderlich, dass sich noch keine Studien mit ihrer Lateralität (einem sowieso wenig untersuchten Aspekt) beschäftigt haben.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie, so kann man bei der Vergleichsgruppe der benignen Tumoren mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren eine typische Altersverteilung feststellen. Auch bei den Geschlechtern sind die benignen Tumore annähernd gleichverteilt. Erwartungsgemäß zeigten die benignen Tumore auch keine Verbindung mit der UV-Belastung der Haut. Verglichen mit der Literatur finden sich auch hier die klassischen Verteilungsmuster der benignen Tumore (so sind Dermatofibrome v.a. an den Extremitäten und am Rumpf zu finden, Atherome dagegen vermehrt an der behaarten Kopfhaut), sodass von einer Repräsentabilität der Vergleichsgruppe ausgegangen werden kann. Wenn man die Lateralität der benignen Tumore betrachtet findet sich für keinen Tumor ein signifikanter links- oder rechtsseitiger Überschuss. Auch zeigen sich an einzelnen Körperteilen keine Tendenzen oder signifikanten Ungleichverteilungen in der Lateralität. Bei der Entstehung der hier verwendeten Tumore spielt UV-Strahlung nur eine geringe bzw. gar keine Rolle. In Zusammenschau mit dem gleichverteilten Auftreten der benignen Tumore könnte dies Anhaltspunkte für eine evtl. Beteiligung der Sonnenexposition in der Entstehung des Lateralitätsphänomens bei malignen Tumoren bieten. Eine hierbei oft hervorgebrachte Hypothese nimmt die ungleiche Bestrahlung des Körpers mit UV-Strahlen als definierenden Faktor für das Auftreten des Lateralitätsphänomens.

Das Plattenepithelkarzinom ist, was die Untersuchung seiner Lateralität angeht in Studien noch wenig betrachtet worden. So beschäftigt sich v.a. Butler et al. (2010) mit der Lateralitätsverteilung der PECAs. Wenn man sich die Altersverteilung der PECAs (durchschnittlich 72 Jahre) sowie die Verteilung der Tumore am Körper (vorwiegend an sonnenexpositionierter Haut) ansieht, so ist diese mit den Ergebnissen anderer Studien, sowie der Literatur vereinbar. Bei der Untersuchung der Lateralität der Plattenepithelkarzinome konnten die Ergebnisse von Butler et al. (2010) bestätigt werden: ein signifikanter Anteil der Tumore (59,1%) zeigt sich auf der linken Körperseite. In der Studie von Butler

et al. (2010) konnten 54,5% der Plattenepithelkarzinome links verzeichnet werden. Auch ein Überschuss an männlichen Betroffenen lässt sich sowohl hier als auch in vorangegangenen Studien bestätigen. Allerdings ist dieser Überschuss nicht immer so stark ausgeprägt wie in dieser Studie, in der Männer mit 75% der Betroffenen signifikant überrepräsentiert waren. Weiterhin konnte auch das vermehrt linksseitige Auftreten der PECAs bei Männern, jedoch nicht bei Frauen bestätigt werden. Auch das vermehrte linksseitige Auftreten im Gesicht steht in Einklang mit der Studie von Butler et al. (2010) und deren Ergebnissen. Interessant ist dabei, dass vermehrt auf UV-expositionierter Haut Tumore links zu finden sind. Auch Butler et al. (2010) konnten dieses Phänomen nachweisen und kamen wie einige andere Autoren zu der Hypothese, dass für die Ungleichverteilung der PECAs die UV-Strahlung, bzw. eine ungleiche UV-Strahlung verantwortlich ist. Als Hauptgrund dafür nannten sie die unterschiedliche UV-Belastung der Haut beim Fahren.

Das Merkelzellkarzinome ist, neben dem malignen Melanom wohl am besten in seiner Lateralität untersucht. So wurde es bereits in mehreren großen Studien auf seine Lateralität untersucht. Es konnten in dieser Studie, wie auch in den Studien von Koljonen et al (2012), Gamblicher et al (2017) sowie Paulson et al. (2011) ein signifikant vermehrtes Auftreten von MCCs auf der linken Körperseite verzeichnet werden. Ebenso wie in den genannten Studien und der Literatur zeigten sich die Merkelzellkarzinome auch in dieser Studie eher als Tumore des älteren Menschen mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren. Die Stichprobe scheint daher, trotz ihrer geringen Größe plausibel bzw. repräsentativ. Während bei Koljonen et al. (2012) 56% der untersuchten MCCs in einer finnischen Kohorte auf der linken Seite zeigten, entfielen bei Gamblicher et al. (2017) in einer deutschen Kohorte 63,4% der Tumore auf die linke Seite. Auch in dieser saarländischen Studiengruppe zeigten sich 64,9% der Merkelzellkarzinome auf der linken Seite. Ebenso konnte auch hier ein vermehrtes Auftreten der Tumore auf sonnenexpositionierter Haut gefunden werden, was für das Merkelzellkarzinom typisch ist. Wie Koljonen et al. (2012) konnte auch in dieser Studie kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung festgestellt werden. Auch wenn Männer in der Gruppe der Merkelzellkarzinome leicht überrepräsentiert waren, so fand sich keine signifikante Ungleichverteilung der Geschlechter, wie dies z.B. bei Paulson et al. (2011) festgestellt werden konnte. Hierbei wurden nach Auswertung der Daten aus der SEERs-Datenbank nach Analyse von 2384 MCCs ein vermehrtes linksseitiges Auftreten der Tumore bei Männern gefunden. Des Weiteren fanden Paulson et al. (2011) ein gehäuftes linksseitiges Auftreten der MCCs im Gesicht, Capillitium sowie oberer Extremität, nicht aber an der unteren Extremität. Da dies Körperteile sind, die am wahrscheinlichsten chronischer Sonnenbestrahlung ausgesetzt sind postulierten auch Paulson et al. (2011) UV-Strahlung als auslösenden Grund für die Ungleichverteilung zwischen den Lateralitäten. Diese Ansicht wird auch von Koljonen et al. (2012) geteilt, die in der UV-Belastung den entscheidenden Faktor für ein vermehrtes linksseitiges Auftreten benennen. Jedoch konnte sowohl bei Gamblicher et al. (2017) als auch in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Lateralität gefunden werden und die Hypothese, dass alleinig Sonnenbestrahlung zur Ausbildung dieses Lateralitätsphänomens führt ist fraglich.

Wie die Merkelzellkarzinomen ist auch die Lateralität der malignen Melanome in der Literatur gut untersucht. Allerdings zeigen sich die Ergebnisse dieser Studie hierbei nicht in Einklang mit vorangegangenen Studien. Die Altersverteilung der malignen Melanome weist auch in dieser Studie ein typisches mittelaltes- bis altes Patientengut auf. Auch die Verteilung der malignen Melanome am Körper ist für die untersuchten Melanomentitäten charakteristisch (bsp. vermehrtes Auftreten des ALM an Fuß sowie Extremitäten). Bei der Lateralität jedoch zeigten sich in dieser Studie keine signifikanten Ergebnisse eines vermehrt linksseitigen Auftretens. Nur das nodulär maligne Melanom wies hier überhaupt eine linksseitige Tendenz auf und auch wenn diese mit 60,9% sehr stark war, erwies sie sich nicht als signifikant. Nur Männer waren hier signifikant häufiger auf der linken Seite betroffen. Für das superfieziell spreitende-, wie für das akrolentiginöse Melanom fanden sich sogar ein vermehrt rechtsseitiges Auftreten. Auch hier erwies sich dieses wiederum als nicht signifikant. Es kann weiterhin auch kein Unterschied in der Verteilung der Tumore unter Einbeziehung der UV-Exposition gefunden werden. Diese Ergebnisse lassen sich bei Betrachtung anderer Studien nicht universell bestätigen. In bisher allen größer angelegten Studien zur Lateralität der Hauttumore, wie z.B. bei Paulson et al. (2011), Bulliard et al. (2008) sowie Brewster et al (2007) war ein signifikant häufigeres Auftreten der MMs links zu verzeichnen. Paulson et al. (2011) z.B. fanden bei der Untersuchung von 82.578 malignen Melanomen einen signifikanten linksseitigen Überschuss von 52,3%. Dieser Überschuss war für alle in der Studie getesteten Körperlokalisationen ebenfalls signifikant. Ein Unterschied der Verteilung zwischen den Geschlechtern konnte in dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Interessant ist hierbei, dass sowohl auf UV-expositionierten Körperstellen wie dem Gesicht oder der Arme als auch an nicht expositionierten Stellen wie den Oberschenkeln ein signifikant häufigeres linksseitiges Auftreten der malignen Melanome festzustellen war. Im Gegensatz dazu fanden Butler et al. (2010) bei Betrachtung aller Tumore und Geschlechter zwar ebenso 52,6% links, allerdings zeigte sich dieses Ergebnis höchstens als marginal signifikant ($p=0,059$). Bei Aufteilung der Tumore nach ihrem Geschlecht konnte jedoch bei Männern ein signifikant häufigeres Auftreten links ermittelt werden. Diese linksseitige Tendenz verstärkte sich noch weiter (54% links), wenn nur UV-belastete Körperareale wie Kopf und Nacken betrachtet wurden. Eine signifikante Ungleichverteilung konnte allerdings auch hier nur für Männer nachgewiesen werden. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Bulliard et al. (2008) die zwar bei allen Geschlechtern, Körperlokalisationen und Altersgruppen vermehrt Melanome links fanden, jedoch auch hier wieder nur wenig statistisch signifikante Ergebnisse verzeichneten. Dennoch konnte auch hier wieder bei Männern ein signifikant höheres Auftreten links festgestellt werden (Bulliard et al., 2008). Den malignen Melanomen waren damit zwar in allen vorangegangenen Studien, anderes als in dieser Studie eine linksseitige Tendenz zuzuschreiben, jedoch war diese nicht immer als statistisch signifikant anzusehen. Daher ist es schwer bei der Lateralitätsverteilung der malignen Melanome einen abschließenden Konsens über ihr Auftreten anzustellen, da hierfür nur wenig belastbare Ergebnisse zur Verfügung stehen. Auch eine Aussage über den Einfluss von Geschlecht sowie UV-Strahlung als evtl. lateralitätsdefinierenden Faktor lässt sich auf Grundlage dieser und der

vorangegangenen Studien nicht treffen. Speziell für malignen Melanome scheint ihre Lateralität ein schwer zu greifendes Phänomen zu sein, das wohl zum sicheren Nachweis eine große Anzahl an Untersuchungspersonen benötigt.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es, nach unserem Wissen keine Studien die sich dezidiert mit der Lateralitätsverteilung der kutanen Sarkome auseinandersetzen. Deshalb ist es auch hier wieder schwierig die Ergebnisse dieser Studie in einem größeren Kontext einzuordnen bzw. zu diskutieren. Auch hier könnten die Gründe wieder in der allgemein geringen Erforschung der Lateralität von Hauttumoren liegen und der Tatsache, dass kutane Sarkome eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren sind, von denen einige Entitäten selten auftreten was sie schwerer zu untersuchen macht, als dies z.B. bei Melanomen der Fall ist. Auch bedingt durch die Untersuchung verschiedener Sarkomentitäten in einer Gruppe ist die Altersverteilung für Sarkome weniger eindeutig als bei den anderen Tumoren. Es sind hier vor allem zwei Altersgipfel zu verzeichnen, im mittleren sowie im hohen Lebensalter. So finden sich z.B. viele der Angiosarkome in dieser Studie bei älteren Patienten, während Leiomyosarkome eher bei jüngeren Patienten vorkommen. Auch die Verteilung der Sarkome kann auf ihre Heterogenität zurückgeführt werden, wobei sich allerdings die meisten der Sarkome an Kopf oder Extremitäten zeigen. Für die Lateralität der Sarkome ist ebenfalls wieder eine linksseitige Präferenz mit nur 44,1% der Tumore auf der rechten Seite zu verzeichnen. Allerdings war diese Tendenz auch hier wieder nicht von statistischer Signifikanz, weshalb im Rahmen dieser Studie von einer annähernden Gleichverteilung der Sarkome ausgegangen werden muss. Auch unter Aufteilung der Tumore auf die Geschlechter bzw. die UV-Lokalisation fanden sich keine bedeutenden Lateralitätsunterschiede. Als interessant stellt sich die Verteilung der Sarkome auf Basis der UV-Exposition dar. Ein Einfluss der Sonnenstrahlung auf die Entstehung von kutanen Sarkomen wird schön länger als Risikofaktor diskutiert. Diese Annahme wird auch bekräftigt durch typische Mutationsmuster in Sarkomzellen, die auf UV-Strahlung zurückgeführt werden können (Griewank et al., 2018). Auch hier scheint sich diese Annahme zu bestätigen, da in dieser Studie ein signifikant häufigeres Auftreten der Sarkome auf sonnenexpositionierter Haut zu finden war. Besonders zeigte sich dieser Effekt im Gesicht, wie an der Kopfhaut an der 54,8% der Sarkome verortet waren. Ein Unterschied in ihrer Lateralitätsverteilung war aber auch unter UV-Einfluss nicht zu ermitteln.

Vor der weiteren Besprechung der möglichen Ursachen des Lateralitätsphänomens soll noch ein Vergleich der benignen Tumoren mit den malignen erfolgen. So bieten sich die hier untersuchten benignen Tumore als eine Kontrollgruppe an, da ein Einfluss von UV-Strahlung sowie eine virale Genese, anders als bei den malignen Tumoren bei diesen Tumoren nicht beschrieben ist. Es konnte auch in dieser Studie für die benignen Tumore weder ein vermehrtes Auftreten auf UV-expositionierter Haut, noch ein vermehrtes linksseitiges Auftreten gefunden werden. Diese Konstellation ist interessant, wenn man sie mit den PECAs sowie den MCCs vergleicht. Für beide dieser malignen Tumorentitäten konnte hier ein vermehrtes linksseitiges Auftreten gefunden werden und des Weiteren wird die Entstehung dieser Tumore stark mit UV-Strahlung in Verbindung gebracht. Für MCCs wie PECAs konnte auch in

dieser Studie, wie in vielen vorangegangenen ein vermehrtes Auftreten der Tumore auf sonnenexpositionierter Haut nachgewiesen werden. Im Vergleich mit den benignen Tumoren könnte dies einen exogenen Faktor nahelegen, der für das vermehrte linksseitige Auftreten verantwortlich ist. Als primärer Einflussfaktor kann hier die UV-Strahlung angeführt werden, was wiederum die Annahme unterstützen würde, dass UV-Strahlung der Faktor ist, der zu einer vermehrten Entstehung der Tumore auf der linken Seite führt. Beim Vergleich der malignen Melanome mit den benignen Tumoren findet man in dieser Studie keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen. Wie für die benignen Tumore konnte hier auch für die malignen Melanome kein vermehrtes Auftreten auf der linken Seite verzeichnet werden. Auch fanden sich weder bei den MM noch bei den benignen Tumore eine Verbindung der Tumore mit der UV-Exposition. Daraus könnte man evtl. wieder schließen, dass UV-Strahlung zumindest einen Beitrag zur vermehrten Entstehung der Hauttumore auf der linken Seite haben könnte, da hier für beide Gruppen kein signifikantes linksseitiges Auftreten sowie keine Beziehung zu UV-Belastung zu verzeichnen ist, anders als z.B. bei den MCCs und PECAs. Dies muss allerdings bei einem Blick auf die Sarkome wieder in Frage gestellt werden. Hier konnte festgestellt werden, dass Sarkome zwar eine Verbindung mit UV-Belastung bzw. ein vermehrtes Auftreten auf UV-expositionierter Haut zeigen, jedoch keinen signifikanten linksseitigen Überschuss. Anzumerken ist außerdem, dass die Ergebnisse der Melanome dieser Studie nicht immer mit denen anderer Studien übereinstimmen. Bei z.B. Bulliard et al. (2008) sind die Melanome vermehrt linksseitig zu finden und dies sowohl auf UV- als auch auf nicht UV-expositionierter Haut (hier jedoch mit einer niedrigeren Tendenz). Interessant ist hier weiterhin die Betrachtung der Geschlechter. Für die benignen Tumore war in dieser Studie kein Unterschied in der Geschlechterverteilung festzustellen und sie hatte auch keine Auswirkung auf die Lateralität der Tumore. Anders ist dies z.B. bei der Studie von Butler et al. (2010) die bei Männern MMs signifikant häufiger links fanden. In Zusammenschau mit den PECAs dieser Studie, für die das männliche Geschlecht nicht nur überrepräsentiert war, sondern auch ein stärkeres Auftreten der Tumore auf der linken Seite zeigte, oder den MCCs in der Studie von Paulson et al. (2011) könnte das männliche Geschlecht auch einen Einfluss auf die Ausbildung dieses Phänomens haben. Evtl. könnte dieser Überschuss auf eine stärkere UV-Exposition für Männer hinweisen. Jedoch ist auch dies umstritten und z.B. nicht mit den Ergebnissen der MCCs dieser Studie vereinbar. Ob das männliche Geschlecht allein allerdings eine entscheidende Rolle für die vermehrte linksseitige Ausbildung der Tumore spielt ist unwahrscheinlich und soll wie der Einfluss der UV-Strahlung nachfolgend eingehender erörtert werden.

Auch wenn nicht alle Studien für alle Tumore einen signifikanten Linksüberschuss feststellen konnten, so ist es doch sicher zu sagen, dass bestimmte Hauttumore einen deutlichen Lateralitätsunterschied zeigen. Der Ursprung, bzw. der auslösende Faktor für dieses Phänomen bleibt aber weiterhin umstritten. Ein Erklärungsversuch ergab sich aus der Tatsache, dass bei der Entstehung vieler dieser Tumore (wie MCCs oder PECAs) UV-Strahlung ein entscheidender Faktor ist. Daher wurde von Brewster et al. (2007) schon früh die Hypothese aufgestellt, dass Unterschiede in der UV-Einstrahlung oder in der UV-

Belastung der auslösende Faktor für diese Ungleichverteilung sein könnten. Butler et al. (2010) die den linksseitigen Überschuss ebenfalls in ihrer Studie feststellen konnten führten diese Annahme weiter, indem sie das Autofahren dafür verantwortlich machten. Bei Fahren eines Autos so die Hypothese, kommt es zu einer höheren UV-Belastung der linken Körperhälfte und hierbei besonders des linken Arms und der linken Gesichtshälfte. Diese Annahme würde sich in Einklang mit Studien zeigen, die sich mit der UV-Belastung in Autos auseinandergesetzt haben. So z.B. Moehrle et al. (2003) die für das Autofahren eine fast sechsmal höhere Belastung der linken Körperhälfte im Vergleich zur rechten zeigen konnten.

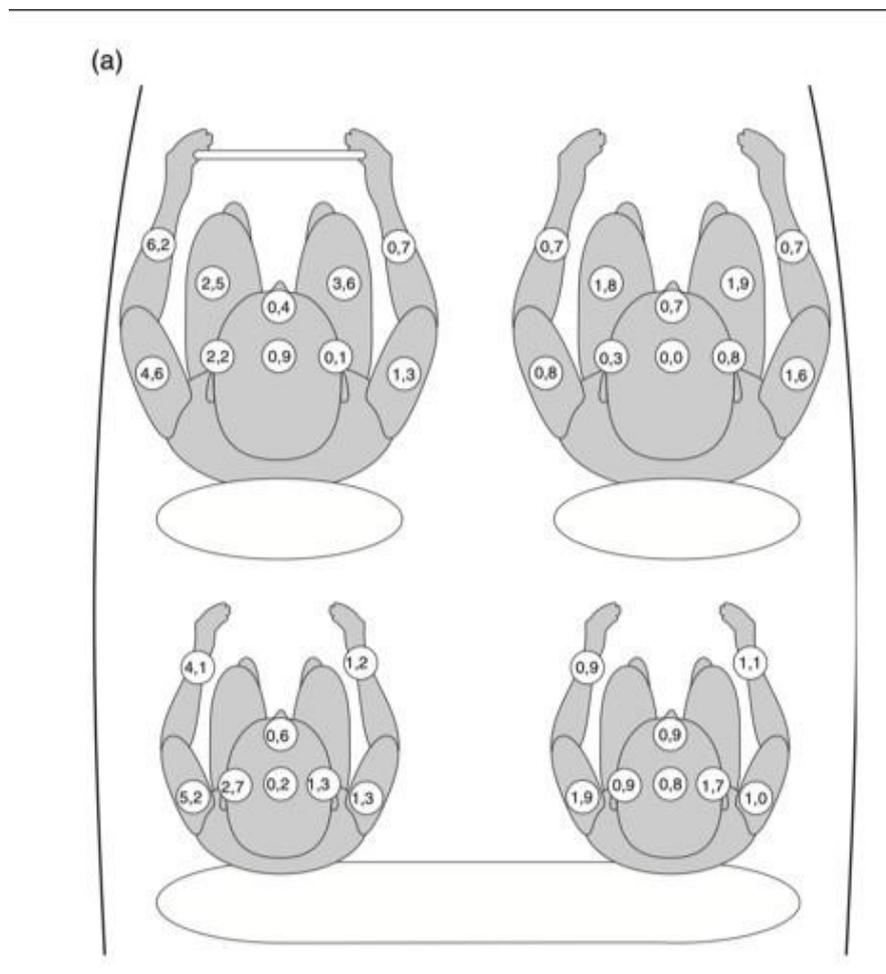


Tabelle 21.; aus Moehrle et al.; Darstellung der UV-Belastung als Prozent der natürlichen Belastung bei geschlossenen Scheiben und bei Sonneneinfall direkt auf der Fahrerseite, der Beifahrer erfährt keine direkte Einstrahlung

Sie stellten in dieser Studie zwar fest, dass es dabei entscheidende Unterschiede im Ausmaß dieser Belastung gab, was besonders von der Art des verwendeten Fensterglases abhängig war, jedoch konnte eine stärkere Belastung der linken Seite immer festgestellt werden (Moehrle et al., 2003). Auch Hampton et al. (2004) untersuchten den UV-Einfluss auf die Haut während des Fahrens und kamen zu dem Ergebnis, dass die Tönung der Fensterscheiben nicht viel Auswirkung auf die UV-Exposition hatte, jedoch die Art des verwendeten Glases. So konnte die beste Filterfunktion für laminiertes Glas also Fensterglas, welches zu Teilen aus Glas und Plastik besteht nachgewiesen werden. Diese Art von Fensterglas findet man aber fast nur in der Windschutzscheibe jedoch nur selten an den Seitenfenstern (Hampton et al., 2004). Was weiterhin die Annahme unterstützt, da somit v.a. durch das Seitenfenster der Fahrerseite die größte UV-Belastung bei Fahren zustande kommt. Sowohl Moehrle et al. (2003) als auch Hampton et al. (2004) kommen aber zu dem Schluss, dass Autofenster ungeachtet ihrer Art zu einer starken Filterung des UV-Spektrum führen. So gelingt es UV-B-Strahlung überhaupt nicht Fensterglas zu durchdringen und auch UV-A-Strahlung erreicht den Körper nur in abgeschwächter Form (Moehrle et al., 2003 und Hampton et al., 2004). So beschrieben Moehrle et al. (2003) dass nur Wellenlängen über 335nm durch Fensterglas penetrieren konnten. Sie ermittelten weiterhin, dass bei geschlossenen Fenstern die UV-Belastung nur 3-6% der natürlichen UV-Belastung entspricht und bei geöffneten Fenstern ebenso nur 25-31% der natürlichen Bestrahlung vorliegt (Moehrle et al., 2003). Ob diese vergleichsweise geringe Menge für die Entstehung von malignen Hauttumoren ausreichend ist, ist fraglich. So wird bsp. die gesamte UV-B-Strahlung, die am meisten für die Entstehung maligner Tumore verantwortlich gemacht wird, von Autogläsern gefiltert. Übrig bleibt nur ein geringer Teil der als weniger schädlich geltenden UV-A-Strahlung. Ob dieses stark gefilterte Spektrum dann noch in der Lage ist eine signifikant höhere Menge an Hauttumoren im Vergleich zur Gegenseite auszulösen kann angezweifelt werden. Andererseits stellt das Autofahren in der westlichen Welt noch immer eine der wichtigsten und meist genutztesten Verkehrsmittel dar. Die akkumulierte Zeit, die eine Person im Laufe ihres Lebens also in einem Automobil und damit mit unterschiedlicher Sonneneinstrahlung verbringt muss für einige Personen durchaus als beachtlich angesehen und in die Überlegung mit einbezogen werden. Bulliard et al. (2008) merken weiterhin an, dass es vor der breiten Einführung von Klimaanlage in PKWs das heruntergelassene Fenster oft als Ersatz für diese diente. Somit würde sich für einige Personen die Menge der UV-Einstrahlung noch weiter vermehren. Auch könnte dies erklären, warum Männer eher linksseitige Tumore aufweisen als Frauen, da sie öfter z.B. beruflich zu längeren Autofahrten neigen. Allerdings ist anzumerken, dass ein signifikanter Geschlechterunterschied nicht universell nachweisbar ist und kritisch bewertet werden muss. Wenn man in dieser Hinsicht weiter die Ergebnisse dieser Studie betrachtet, so kann man z.B. feststellen, dass bei benignen Tumoren in deren Genese UV-Strahlung keine Rolle spielt nicht häufiger linksseitig auftreten. Dies könnte die Hypothese weiter unterstützen, dass es die ungleiche UV-Strahlung ist, die zur Ausbildung dieser Ungleichverteilung führt. Zwar scheint die „Fahrerhypothese“ eine einigermaßen plausible Erklärung für die Lateralitätsverteilung zu liefern, wegen einiger Unstimmigkeiten muss sie als einzige Erklärung

allerdings kritisch betrachtet werden. Diese Kritik stützt sich besonders auf folgende Überlegung: die ungleiche Bestrahlung des Körpers kommt nur durch das Autofahren auf der linken Seite zustande, wie es in vielen Ländern Standard ist. In Ländern wie dem Vereinigten Königreich oder Australien dagegen ist das Fahren auf der rechten Seite gebräuchlich. Daher sollte es in Ländern, bei denen der Fahrer auf der rechten Seite sitzt zu einer höheren UV-Einstrahlung auf der rechten Seite kommen und daher auch zu einem vermehrten Auftreten der Tumore auf der rechten Seite. Untersucht man aber in diesen Ländern die Lateralität von Hauttumoren, so kommt man in den meisten Fällen nicht dem erwarteten Ergebnis eines rechtsseitigen Überschusses.

Betrachtet man z.B. die Studie von Brewster et al. (2011) die die Lateralität von Melanomen aus sechs verschiedenen Ländern untersuchten, darunter auch Australien sowie England und Schottland, konnten sie in ihrer Studie keinen rechtsseitigen Überschuss bei Patienten aus diesen Ländern nachweisen. Im Gegenteil fanden sie auch hier wieder einen linksseitigen Überschuss der Tumore (Brewster et al., 2007). Aber nicht nur diese Ergebnisse sind mit der „Fahrerhypothese“ nicht in Einklang zu bringen. Wenn man sich das Verteilungsmuster der Tumore am Körper ansieht, so müsste sich bei Autofahrern der Linksüberschuss auf Oberarme und Gesicht beschränken. Da Ober- und Unterschenkel von der UV-Bestrahlung während des Fahrens durch das Armaturenbrett und Kleidung ausgenommen wären. Somit müssten auch sie keine Ungleichheiten in der Lateralitätsverteilung aufweisen. Dennoch finden sich z.B. bei Brewster et al. (2011), Butler et al. (2010), Koljonen et al. (2012), Gambichler et al. (2017) und in dieser Studie auch ein linksseitiger Überschuss an der unteren Extremität. Nimmt man also all diese Unstimmigkeiten, wie die geringe Menge an UV-Strahlen und nicht zu dieser Hypothese passenden Verteilungsmuster der Tumore, so muss man daraus schließen, dass die unterschiedliche Belastung des Körpers beim Autofahren allein nicht zur Erklärung dieses Phänomens ausreicht. Aus diesen Gründen ist man in den letzten Jahren eher zu embryologischen Erklärungsversuchen übergegangen. Die Asymetrie des menschlichen Körpers, die am besten in der Verteilung der inneren Organe zu sehen ist, hat auch eine embryonale Ursache. So sind insbesondere zwei Proteine (die der TGF- β -Familie zuzuordnen sind) an der Verteilung der Stammzellen während der Entwicklung zuständig: „Nodal“ und „Lefty“ (Shiratori et al., 2014). Die asymmetrische Entwicklung des Embryos ist dabei einer in der Lateralität unterschiedlichen Expression von Nodal zurückzuführen. So kommt es früh in der Entwicklung, durch genetische Kaskaden und Feedback-Mechanismen zu einer Hemmung von Nodal durch seine Antagonisten auf der anterioren Seite des Embryos (entwickelt sich später zur rechten Körperseite) (Raya et al., 2003). Diese Hemmung wird durch die vermehrte Expression von Nodal auf der anderen Hälfte des Embryos ausbalanciert. Damit entsteht im Embryo ein von links nach rechts stetig abnehmender „Nodal-Gradient“. Lefty ist in diesem Zusammenhang wichtig, da es als Antagonist zu Nodal funktioniert und für einen Verbleib der Nodal Expression in der posterioren Embryohälfte führt (Shen et al., 2007). Die Entdeckung dieser Entwicklungskaskaden und die Tatsache, dass es bei einigen malignen Tumoren zu einer Reexpression von Nodal kommt haben zu der Annahme geführt, dass in der embryonalen Entwicklung die Ursache für die Lateralitätsunterschiede zu finden ist. Diese Annahme

die z.B. auch von Brewster et al. (2007) zur Erklärung der Ungleichverteilung herangezogen wird, geht davon aus, dass einige Zellen (z.B. Melanozyten) eine Expression von Nodal beibehalten bzw. nicht komplett verlieren und es in diesen Zellen später zu einer tumorstammzellartigen Umwandlung kommt. Unterstützt wird diese Annahme auch durch das Auffinden von Nodal-exprimierenden Tumoren wie Glioblastomen und Melanomen, wo diese Mutation Tumorgenität und Plastizität fördern (Shen et al., 2007). Falls sich somit einige Zellen ihre Nodal Expression beibehalten und Nodal nur auf der linken Körperseite effektiv exprimiert wird, könnte dies das vermehrte Auftreten auf der linken Körperseite erklären.

Evtl. könnte auch durch eine vermehrte UV-Einstrahlung die maligne Umwandlung dieser Zellen getriggert werden. Ob aber bei MCCs oder PECAs, die ebenso vermehrt auf der linken Seite auftreten Nodal-Mutationen zu finden sind ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt.

Auch ist eine evtl. virale Ursache dieses Phänomens noch wenig bzw. gar nicht untersucht. Wie bereits einige Studien gezeigt haben, hat UV-Strahlung einen Einfluss auf HP-Viren bzw. die durch HPV induzierte Karzinogenese der Haut (Venuti et al., 2019). Dies könnte für PECAs sowie MCCs, bei denen auch eine virale Genese durch Polyomaviren nahegelegt wird Bedeutung haben. Des Weiteren ist z.B. auch nach Schlaganfällen bzw. Störungen des ZNS eine laterale Schwächung des Immunsystems auf der von den neurologischen Ausfällen betroffenen Seite in der Literatur gut beschrieben. In der Folge kam es zu einem vermehrten Auftreten virus- bzw. immunologischbedingter Krankheitsbilder (Dreyer et al., 2017 und Renoux et al., 1983). Ob diese Faktoren jedoch zur Ausbildung eines signifikanten Lateralitätsunterschiedes führen/beitragen können ist zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt und bleibt höchst spekulativ. Auch ist die virale Genese bei MCCs noch nicht abschließend geklärt und konnte ebenso für MMs noch nicht nachgewiesen werden.

Daher bleibt eine endgültige Antwort auf die Frage nach dem auslösenden Faktor für die Lateralität weiter unbeantwortet. Zwar ist ein reiner Einfluss der UV-Strahlung, bzw. ein asymmetrisches Bestrahlungsmuster als der alleinige Faktor nicht wahrscheinlich, dennoch konnte in einigen Studien, wie auch in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lateralität und der UV-Bestrahlung festgestellt werden. Am wahrscheinlichsten stellt sich zu diesem Zeitpunkt eine embryonale Erklärung dar, obwohl auch hier noch nicht alle Einflussfaktoren und molekulargenetischen Abläufe klar sind.

So ist auch hier noch weitere ausgiebige Forschung notwendig, um finale Aussagen über die Lateralitätsverteilung der Hauttumore machen zu können.

6 Limitationen

Als größte Limitation der Studie muss die vergleichsweise niedrige Anzahl an Teilnehmern angesehen werden. Im Vergleich zu Studien aus den USA oder Finnland kann der Saar-Pfalz-Kreis, als ein kleines Gebiet innerhalb Deutschlands, nur auf einen eingeschränkten Fundus an Hauttumorpatienten zurückgreifen. So hat der Saarpfalzkreis, aus dem sich die meisten Patienten rekrutieren nach dem neuesten Zensus nur 145.394 Einwohner (Land Saarland Zensus 2011, 2011). Im Gegensatz dazu war es einigen anderen Autoren möglich für ihre Studien bsp. auf staatliche Krebsregister über einen Zeitraum von mehreren Jahren oder Jahrzehnte zuzugreifen.

Diese geringe Anzahl an möglichen Probanden führt damit auch dazu, dass seltene Tumorentitäten weniger stark vertreten sind. So konnten z.B. für das Merkelzellkarzinom nur eine vergleichsweise geringe Menge an Probanden rekrutiert werden. Hinzukam, dass die genau Lokalisation der Primärtumore nicht immer aus dem histopathologischen Befund abgeleitet werden konnte und somit weitere Patienten aus der Gruppe ausgeschlossen werden mussten. Auch durch telefonische Rücksprache war es nur in wenigen Fällen möglich genauere Angaben bei den Patienten selber zu erfragen. Gründe dafür waren, dass einige der Patienten den Wohnort bzw. die Telefonnummer gewechselt hatten und damit weder auf postalischem Wege noch telefonisch für weitere Rückfragen zur Verfügung standen. Des Weiteren war das Patientengut, besonders bei den malignen Tumoren eher älter und entweder an der untersuchten Tumorerkrankung oder an einer anderen Ursache bereits verstorben. Angehörige waren oft nicht in der Lage genaue Angaben zu der Lokalisation oder anderen für die Studie interessanten Merkmalen zu machen. Daher mussten, bei Fehlen dieser Angaben diese Personen aus der Auswertung ausgeschlossen werden, was die bereits geringe Teilnehmerzahl noch weiter reduzierte. Dies wiederum führte dazu, dass in einzelnen Gruppen nur wenig Tumore vertreten waren und diese daher oft nicht ausreichten um ein signifikantes Ergebnis zu erreichen.

Diese Problematik verschärfte sich natürlich noch mehr, wenn man die einzelnen Tumore noch weiter in ihre Lokalisationen oder Lateralitäten aufteilte. Einige Ergebnisse dieser Studie müssen daher skeptisch und in Zusammenschau mit größer angelegten Studien betrachtet und evaluiert werden.

Ein weiterer Gesichtspunkt, der sich als schwierig erwies, war es eine realitätsgetreue Darstellung der UV-Exposition zu klassifizieren. Während manche Autoren hierfür nur chronisch sonnenexpositionierte Areale wie das Gesicht oder die Hand nehmen, ziehen andere Autoren noch intermittierend sonnenexpositionierte Areale wie Schulter oder Rücken heran. Auch wenn die Klassifikation der UV-Exposition hier in Zusammenschau mit experimentellen Studien und auf Rückgriff mit bereits existierenden Studien vorgenommen wurde, kann sie keines Falls als abschließend angesehen werden. Wie bereits weiter oben beschrieben, ist ebenso die Art der UV-Einwirkung (chronisch – intermittierend) auch ein Einflussfaktor auf die Entstehung von Hauttumoren. Zwar ist der wissenschaftliche Konsensus hier nicht absolut klar, jedoch attribuieren einigen Autoren z.B. das vermehrte Auftreten von MMs eher mit intermittierender Sonnenexposition (Oliveria et al., 2006).

In Hinblick darauf kann die UV-Einteilung in dieser Studie für MCCs sowie PECAs als stimmig angesehen werden. Für MMs die eher auf intermittierend expositionierter Haut auftreten ist sie strittig. Dies könnte auch ein Grund für das uncharakteristische Auftreten der SS-Melanome sein. Es ist weiter zu bemängeln, dass es nicht für alle malignen Tumorentitäten möglich war genaue Breslow-Tiefen oder Clark Level zu bestimmen. Dies konnte zuverlässig nur für die malignen Melanome erfasst werden. Eine genaue Analyse der Tumorgröße in Verbindung mit der Lateralität war deshalb nur eingeschränkt möglich.

Abschließend konnte durch diese retrospektive Studie zur Lateralität von Hauttumoren in einer saarländischen Bevölkerung einige der bereits von anderen Autoren beschriebenen Verteilungsmuster für MCCs sowie PECAs bestätigt werden. Für benigne Hauttumore sowie Sarkome war diese Verteilung nicht zu beobachten. Auch stellten sich Melanome, entgegen der in der Literatur und anderen Studien nicht vermehrt auf der linken Seite dar.

Auch wenn diese Studie keine Aussagen zur Ätiologie dieser Ungleichverteilung der Hauttumoren machen kann, so leistet sie mit dem Einschluss vieler verschiedener maligner Tumore sowie auch einer Vergleichsgruppe aus benignen Tumoren doch einen Beitrag zur Diskussion um das Phänomen der Lateralitätsverteilung von Hauttumoren.

Allerdings sind durch die geringe Fallzahl der Studie noch weitere, breiter angelegte und langzeitigere Studien nötig, um zu einem besseren und gesicherteren Verständnis über die Lateralität der Hauttumoren zu gelangen, sowie die Ursachen dieses Phänomens zu verstehen.

7.0 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Amaral, Teresa, Ulrike Leiter, und Claus Garbe. „Merkel cell carcinoma: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy“. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 18, Nr. 4 (1. Dezember 2017): 517–32. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9433-0>.
2. Ambujam, Sreedevi, Moutusi Audhya, Asritha Reddy, und Sumit Roy. „Cutaneous Angiosarcoma of the Head, Neck, and Face of the Elderly in Type 5 Skin“. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* 6, Nr. 1 (Januar 2013): 45–47. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.110099>.
3. Amer, Magid H. „Genetic Factors and Breast Cancer Laterality“. *Cancer Management and Research* 6 (16. April 2014): 191–203. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S60006>.
4. Ascierto, Paolo A., John M. Kirkwood, Jean-Jacques Grob, Ester Simeone, Antonio M. Grimaldi, Michele Maio, Giuseppe Palmieri, Alessandro Testori, Francesco M. Marincola, und Nicola Mozzillo. „The role of BRAF V600 mutation in melanoma“. *Journal of Translational Medicine* 10, Nr. 1 (3. Mai 2012): 85. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-85>.
5. Baba AI, Cătoi C. *Comparative Oncology. Chapter 2, CARCINOGENESIS*. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy, 2007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9552/>
6. Bang, Eunsik, Ye Eun Kim, Jung Min Ko, Man Jin Kim, Sung Sup Park, Moon-Woo Seong, und Je-Ho Mun. „Lentigo Maligna in a Patient with Xeroderma Pigmentosum, Variant type: A case report with dermoscopic findings and review of the literature“. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* n/a, Nr. n/a (7. Mai 2020). <https://doi.org/10.1111/phpp.12568>.

7. Bar-Eli, Menashe. „Molecular mechanisms of melanoma metastasis“. *Journal of Cellular Physiology* 173, Nr. 2 (1. November 1997): 275–78. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199711\)173:2<275::AID-JCP35>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199711)173:2<275::AID-JCP35>3.0.CO;2-C).

8. Basurto-Lozada, Patricia, Christian Molina-Aguilar, Carolina Castañeda-García, Martha Estefanía Vázquez-Cruz, O. Isaac García-Salinas, Alethia Álvarez-Cano, Héctor Martínez-Said, u. a. „Acral lentiginous melanoma: Basic facts, biological characteristics and research perspectives of an understudied disease“. *Pigment Cell & Melanoma Research* n/a, Nr. n/a (24. April 2020). <https://doi.org/10.1111/pcmr.12885>.

9. Becker, J.C. „Merkel cell carcinoma“. *Annals of Oncology* 21 (1. Oktober 2010): vii81–85. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq366>.

10. Bell, M., C.M. Beyl, R.E. Schopf, und P. Schramm. „Light Exposure of the Lower Leg as a Pathogenetic Factor in the Occurrence of Malignant Melanoma“. *Dermatology* 185, Nr. 4 (1992): 257–61. <https://doi.org/10.1159/000247463>.

11. Bernstein, Steven C., Katherine K. Lim, David G. Brodland, und Karen A. Heidelberg. „The Many Faces of Squamous Cell Carcinoma“. *Dermatologic Surgery* 22, Nr. 3 (1996). https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/1996/03000/The_Many_Faces_of_Squamous_Cell_Carcinoma.6.aspx.

12. Berwick, Marianne. „Counterpoint: Sunscreen Use Is a Safe and Effective Approach to Skin Cancer Prevention“. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 16, Nr. 10 (1. Oktober 2007): 1923. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0391>.

13. Bichakjian, Christopher K., Lori Lowe, Christopher D. Lao, Howard M. Sandler, Carol R. Bradford, Timothy M. Johnson, und Sandra L. Wong. „Merkel cell carcinoma: Critical review with guidelines for multidisciplinary management“. *Cancer* 110, Nr. 1 (1. Juli 2007): 1–12. <https://doi.org/10.1002/cncr.22765>.

14. Brewster, David H. et al. „Left-sided excess of invasive cutaneous melanoma in six countries“. *European Journal of Cancer*, Volume 43, Issue 18, 2634 - 2637, 7. November 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.09.021>.
15. Bulliard J, Ess S, Bordoni A, Konzelmann I, Levi F. „Left-Sided Excess in the Laterality of Cutaneous Melanoma.“ *Arch Dermatol.* 2008;144(4):556–558, 1. April 2008. doi:10.1001/archderm.144.4.556.
16. Butler, Susan T., und Scott W. Fosko. „Increased prevalence of left-sided skin cancers“. *Journal of the American Academy of Dermatology* 63, Nr. 6 (1. Dezember 2010): 1006–10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.032>.
17. Campbell K., Pustover K., Morgan M.B. „Merkel Cell Carcinoma. In: Crowe D., Morgan M., Somach S., Trapp K. (eds) *Deadly Dermatologic Diseases*. Springer, Cham“. Springer, Cham, 26. Oktober 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31566-9_6.
18. Cascinelli, Natale, Stefano Zurrada, Viviana Galimberti, Cesare Bartoli, Rosaria Bufalino, Ivan Del Prato, Luigi Mascheroni, Alessandro Testori, und Claudio Clemente. „Acral Lentiginous Melanoma“. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 20, Nr. 12 (1. Dezember 1994): 817–22. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1994.tb03711.x>.
19. Cassarino, David S., Damian P. DeRienzo, und Ronald J. Barr. „Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part One“. *Journal of Cutaneous Pathology* 33, Nr. 3 (1. März 2006): 191–206. https://doi.org/10.1111/j.0303-6987.2006.00516_1.x.
20. Chang, Caroline, Era Caterina Murzaku, Lauren Penn, Naheed R. Abbasi, Paula D. Davis, Marianne Berwick, und David Polsky. „More Skin, More Sun, More Tan, More Melanoma“. *American Journal of Public Health* 104, Nr. 11 (11. September 2014): e92–99. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302185>.

21. Dabski Christopher, Herbert M. Reiman Jr., und Sigfrid A. Muller.
„Neurofibrosarcoma of Skin and Subcutaneous Tissues“. *Mayo Clinic Proceedings* 65, Nr. 2 (1. Februar 1990): 164–72. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)65011-3](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)65011-3).

22. Dessinioti, Clio, Alan C Geller, Aravella Stergiopoulou, Susan M Swetter, Eszter Baltas, Jonathan E Mayer, Timothy M Johnson, u. a. „Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis“. *JAMA Dermatology* 154, Nr. 5 (1. Mai 2018): 544–53. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0288>.

23. DeWane, Madeline E., Andrew Kelsey, Margaret Oliviero, Harold Rabinovitz, und Jane M. Grant-Kels. „Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma“. *Journal of the American Academy of Dermatology* 81, Nr. 3 (1. September 2019): 823–33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.066>.

24. D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. „UV Radiation and the Skin.“ *International Journal of Molecular Sciences.*, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23749111>.

25. Dreyer, Sean, Maria Aleshin, und Lorraine Young. „Bullous Pemphigoid Localized in a Primarily Hemiplegic Distribution“. *JAAD Case Reports* 3, Nr. 2 (11. März 2017): 113–15. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2017.01.009>.

26. Duncan, Lyn McDivitt. „The Classification of Cutaneous Melanoma“. *Advances in Melanoma* 23, Nr. 3 (1. Juni 2009): 501–13. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.03.013>.

27. Elder, David E., Boris C. Bastian, Ian A. Cree, Daniela Massi, und Richard A. Scolyer. „The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway“. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 144, Nr. 4 (14. Februar 2020): 500–522. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA>.

28. Elwood, J. Mark, und Janet Jopson. „Melanoma and sun exposure: An overview of published studies“. *International Journal of Cancer* 73, Nr. 2 (9. Oktober 1997): 198–203. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19971009\)73:2<198::AID-IJC6>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19971009)73:2<198::AID-IJC6>3.0.CO;2-R).
29. Engels, Eric A, Morten Frisch, James J Goedert, Robert J Biggar, und Robert W Miller. „Merkel cell carcinoma and HIV infection“. *The Lancet* 359, Nr. 9305 (9. Februar 2002): 497–98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07668-7).
30. Erkurt, Mehmet Ali, Ismet Aydogdu, Irfan Kuku, Emin Kaya, und Yalcin Basaran. „Nodular Melanoma Presenting with Rapid Progression and Widespread Metastases: A Case Report“. *Journal of Medical Case Reports* 3 (6. Februar 2009): 50– 50. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-3-50>.
31. Faries, Mark B., John F. Thompson, Alistair J. Cochran, Robert H. Andtbacka, Nicola Mozzillo, Jonathan S. Zager, Tiina Jahkola, u. a. „Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma“. *New England Journal of Medicine* 376, Nr. 23 (7. Juni 2017): 2211–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613210>.
32. Feng, Huichen, Masahiro Shuda, Yuan Chang, und Patrick S. Moore. „Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma“. *Science* 319, Nr. 5866 (22. Februar 2008): 1096. <https://doi.org/10.1126/science.1152586>.
33. Forman, Seth B., Tammie C. Ferringer, Steven J. Peckham, Scott R. Dalton, Geoff T. Sasaki, Lester F. Libow, und Dirk M. Elston. „Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma?“ *Journal of the American Academy of Dermatology* 58, Nr. 6 (1. Juni 2008): 1013–20. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.10.650>.
34. Fugleholm, Kåre. „Chapter 45 - The surgery of peripheral nerves (including tumors)“. In *Handbook of Clinical Neurology*, herausgegeben von Gérard Said und Christian Krarup, 115:781–802. Elsevier, 2013. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00045-X>.

35. Gambichler, T., U. Wieland, S. Silling, M. Dreißigacker, J. Schaller, H.-J. Schulze, F. Oellig, u. a. „Left-sided laterality of Merkel cell carcinoma in a German population: more than just sun exposure“. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 143, Nr. 2 (1. Februar 2017): 347–50. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2293-2>.
36. Gandini, Sara, Francesco Sera, Maria Sofia Cattaruzza, Paolo Pasquini, Orietta Picconi, Peter Boyle, und Carmelo Francesco Melchi. „Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure“. *European Journal of Cancer* 41, Nr. 1
37. Gaufin, Meredith, Timothy Michaelis, und Keith Duffy. „Cellular Dermatofibroma: Clinicopathologic Review of 218 Cases of Cellular Dermatofibroma to Determine the Clinical Recurrence Rate“. *Dermatologic Surgery* 45, Nr. 11 (2019). https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2019/11000/Cellular_Dermatofibroma_Clinicopathologic_Review.3.aspx.
38. Goldstein, B G, und A O Goldstein. „Diagnosis and Management of Malignant Melanoma“. *American Family Physician* 63, Nr. 7 (1. April 2001): 1359–74
39. Green, Adèle, Gail Williams, Rachel Nèale, Veronica Hart, David Leslie, Peter Parsons, Geoffrey C Marks, u. a. „Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial“. *The Lancet* 354, Nr. 9180 (28. August 1999): 723–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)12168-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)12168-2).
40. Griewank, Klaus G, Thomas Wiesner, Rajmohan Murali, Carina Pischler, Hansgeorg Müller, Christian Koelsche, Inga Möller, u. a. „Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma harbor frequent NOTCH1/2 and FAT1 mutations and similar DNA copy number alteration profiles“. *Modern Pathology* 31, Nr. 3 (1. März 2018): 418–28. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.146>
41. Guy, Caradee, Roseanne Diab, und Bice Martincigh. „Ultraviolet Radiation Exposure of Children and Adolescents in Durban, South Africa“. *Photochemistry and*

Photobiology 77, Nr. 3 (März 2003): 265–70. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2003\)077<0265:ureoca>2.0.co;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2003)077<0265:ureoca>2.0.co;2).

42. Hampton, P.J., P.M. Farr, B.L. Diffey, und J.J. Lloyd. „Implication for photosensitive patients of ultraviolet A exposure in vehicles“. *British Journal of Dermatology* 151, Nr. 4 (1. Oktober 2004): 873–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06098.x>.
43. Han, Tae Young, Hee Sun Chang, June Hyun Kyung Lee, Won-Mi Lee, und Sook-Ja Son. „A Clinical and Histopathological Study of 122 Cases of Dermatofibroma (Benign Fibrous Histiocytoma)“. *Annals of Dermatology* 23, Nr. 2 (Mai 2011): 185–92. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.2.185>.
44. Haugh, Alexandra M., Bin Zhang, Victor L. Quan, Erin M. Garfield, Jeffrey A. Bubley, Emily Kudalkar, Anna Elisa Verzi, u. a. „Distinct Patterns of Acral Melanoma Based on Site and Relative Sun Exposure“. *Journal of Investigative Dermatology* 138, Nr. 2 (1. Februar 2018): 384–93. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.022>.
45. Haymerle, Georg, Stefan Janik, Alexandra Fochtmann, Johannes Pammer, Helga Schachner, Lucas Nemec, Michael Mildner, Roland Houben, Matthaeus Ch Grasl, und Boban M Erovic. „Expression of Merkelcell Polyomavirus (MCPyV) Large T-Antigen in Merkel Cell Carcinoma Lymph Node Metastases Predicts Poor Outcome“. *PloS One* 12, Nr. 8 (1. August 2017): e0180426–e0180426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180426>.
46. Houben, Roland, David Schrama, und Jürgen C. Becker. „Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma“. *Experimental Dermatology* 18, Nr. 3 (1. März 2009): 193–98. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00853.x>. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00639.x>.
47. Hügel, Heino. „Fibrohistiocytic skin tumors“. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 4, Nr. 7 (1. Juli 2006): 544–54. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.06021.x>.

48. International Agency for the research of cancer. „Melanoma of skin Source: Globocan 2018“. WHO, 2018. [https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16- Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf).
49. James Fitzpatrick Whitney High. Urgent Care Dermatology: Symptom-Based Diagnosis 1st Edition; Chapter 35 - Subcutaneous Lumps. Elsevier, 2017.
50. Jhappan, Chamelli, Frances P Noonan, and Glenn Merlino. „Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma“. *Oncogene* 22, Nr. 20 (1. Mai 2003): 3099–3112. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206450>.
51. Kaae, Jeanette, Anne V. Hansen, Robert J. Biggar, Heather A. Boyd, Patrick S. Moore, Jan Wohlfahrt, und Mads Melbye. „Merkel Cell Carcinoma: Incidence, Mortality, and Risk of Other Cancers“. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 102, Nr. 11 (2. Juni 2010): 793–801. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq120>.
52. Khajavi, Mahdi, Shahrokh Khoshsiraf, Lida Ahangarnazari, und Niloofar Majdinasab. „A brief report of plexiform neurofibroma“. *SI: Cervical Cancer* 42, Nr. 2 (1. März 2018): 256–60. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.01.007>.
53. Kluwe L, Hagel C, Mautner V. „Neurofibroma“. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, April 2007. <http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/NeurofibromaID5098.html>.
54. Kohlmeyer, Judith, Susanne Annette Steimle-Grauer, und Rüdiger Hein. „Cutaneous sarcomas“. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 15, Nr. 6 (1. Juni 2017): 630–48. <https://doi.org/10.1111/ddg.13249>.
55. Koljonen et al., V. „Lateral Distribution of Merkel Cell Carcinoma in a Nationwide Cohort“. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology a 2012 European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741742>.

56. Kraywinkel, Klaus, Ute Wolf, und Alexander Katalinic. „Hautkrebs – Epidemiologie und Früherkennung“, Nr. 2 (2012). <https://doi.org/10.25646/1213>.
57. Krebsliga Schweiz. „Melanom. Schwarzer Hautkrebs.“ Krebsliga.ch, Juli 2019.
58. „Kutanes Melanom“. *Der Hautarzt* 58, Nr. 10 (1. Oktober 2007): 885–98.
59. Land Saarland. „Saarland-Zensus 2011“. Ergebnisse - Zensus 2011, 2011.
60. Lebbe, Celeste, Jürgen C. Becker, Jean-Jacques Grob, Josep Malvehy, Veronique del Marmol, Hubert Pehamberger, Ketty Peris, u. a. „Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline“. *European Journal of Cancer* 51, Nr. 16 (1. November 2015): 2396–2403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.131>.
61. Liersch, Julia, Amelie von Köckritz, und Jörg Schaller. „1 × 1 der Dermatohistologie. Teil 2 – Tumoren der Haut“. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 15, Nr. 9 (1. September 2017): 906–31. https://doi.org/10.1111/ddg.13320_g.
62. Long, G.V., K.T. Flaherty, D. Stroyakovskiy, H. Gogas, E. Levchenko, F. de Braud, J. Larkin, u. a. „Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study“. *Annals of Oncology* 28, Nr. 7 (1. Juli 2017): 1631–39. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176>.
63. Longo, Caterina, und Giovanni Pellacani. „Melanomas“. *Confocal Microscopy* 34, Nr. 4 (1. Oktober 2016): 411–19. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.05.004>.
64. Marco Rastrelli, Saveria Tropea, Carlo Riccardo Rossi and Mauro Alaibac. „Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification“. *In Vivo* November-December 2014 vol. 28 no. 6, Dezember 2014. <http://iv.iijournals.org/content/28/6/1005.long>.

65. Massi, Guido, und Philip E. LeBoit. „Superficial Spreading Pattern of Melanoma“. In *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma*, herausgegeben von Guido Massi und Philip E. LeBoit, 445–50. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-642-37311-4_30.
66. Maurer, G., B. Tarkowski, und M. Baccharini. „Raf kinases in cancer—roles and therapeutic opportunities“. *Oncogene* 30, Nr. 32 (1. August 2011): 3477–88. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.160>.
67. Mentzel, Thomas. „Sarcomas of the skin in the elderly“. *Geriatric Dermatology* 29, Nr. 1 (1. Januar 2011): 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.07.011>.
68. Moehrle, Matthias, Martin Soballa, und Manfred Korn. „UV exposure in cars“. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 19, Nr. 4 (1. August 2003): 175–81. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0781.2003.00031.x>.
69. Muir, D, D Neubauer, I T Lim, A T Yachnis, und M R Wallace. „Tumorigenic Properties of Neurofibromin-Deficient Neurofibroma Schwann Cells“. *The American Journal of Pathology* 158, Nr. 2 (Februar 2001): 501–13. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63992-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63992-2).
70. Muzic, John G., Adam R. Schmitt, Adam C. Wright, Dema T. Alniemi, Adeel S. Zubair, Jeannette M. Olazagasti Lourido, Ivette M. Sosa Seda, Amy L. Weaver, und Christian L. Baum. „Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010“. *Mayo Clinic Proceedings* 92, Nr. 6 (1. Juni 2017): 890–98. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.015>.
71. Nakamura, Yoshiyuki, und Yasuhiro Fujisawa. „Diagnosis and Management of Acral Lentiginous Melanoma“. *Current Treatment Options in Oncology* 19, Nr. 8 (27. Juni 2018): 42. <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0560-y>.

72. Nichols, Anna J., Amber Heyna Allen, Shahjahan Shareef, Evangelos V. Badiavas, Robert S. Kirsner, und Tim Ioannides. „Association of Human Papillomavirus Vaccine With the Development of Keratinocyte Carcinomas“. *JAMA Dermatology* 153, Nr. 6 (1. Juni 2017): 571–74. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5703>.
73. Oliveria, S A, M Saraiya, A C Geller, M K Heneghan, und C Jorgensen. „Sun Exposure and Risk of Melanoma“. *Archives of Disease in Childhood* 91, Nr. 2 (Februar 2006): 131–38. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.086918>.
74. Parisi, Alfio V., Don Smith, Peter Schouten, und David J. Turnbull. „Solar Ultraviolet Protection Provided by Human Head Hair“. *Photochemistry and Photobiology* 85, Nr. 1 (1. Januar 2009): 250–54. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2008.00428.x>.
75. Pastorino L, Picasso V, Tornari E, Ottaviano V, Queirolo P. „BRAF-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategies“. *Onco Targets Ther.*, 16. Januar 2015. <https://doi.org/10.2147/OTT.S39096>.
76. Patt, Joshua C., und Nikkole Haines. „Soft tissue sarcomas in skin: presentations and management“. *Cutaneous Manifestations Associated With Malignancy* 43, Nr. 3 (1. Juni 2016): 413–18. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.026>
77. Paulson KG, Iyer JG, Nghiem P. „Asymmetric lateral distribution of melanoma and Merkel cell carcinoma in the United States.“ *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):35-9., 21. April 2011. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.026.
78. Pickering, Curtis R., Jane H. Zhou, J. Jack Lee, Jennifer A. Drummond, S. Andrew Peng, Rami E. Saade, Kenneth Y. Tsai, u. a. „Mutational Landscape of Aggressive Cutaneous Squamous Cell Carcinoma“. *Clinical Cancer Research* 20, Nr. 24 (15. Dezember 2014): 6582. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1768>.

79. Pitot, Henry C. „The molecular biology of carcinogenesis“. *Cancer* 72, Nr. S3 (1. August 1993): 962–70. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930801\)72:3+<962::AID-CNCR2820721303>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930801)72:3+<962::AID-CNCR2820721303>3.0.CO;2-H).
80. Popovic, Lazar, Darjana Jovanovic, Dragana Petrovic, Zoran Nikin, Gorana Matovina-Brko, Jasna Trifunovic, und Ivana Kolarov-Bjelobrk. „Concurrent Chronic Lymphocytic Leukemia and Merkel Cell Carcinoma in Primary Skin Tumor and Metastatic Lymph Node“. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 30, Nr. 1 (1. September 2014): 422–24. <https://doi.org/10.1007/s12288-014-0447-4>.
81. Que, Syril Keena T., Fiona O. Zwald, und Chrysalyn D. Schmults. „Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging“. *Journal of the American Academy of Dermatology* 78, Nr. 2 (1. Februar 2018): 237–47. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.059>.
82. Raya A, Kawakami Y, Rodriguez-Esteban C, et al. „Notch activity induces Nodal expression and mediates the establishment of left-right asymmetry in vertebrate embryos.“ *Genes Dev.*, 2003. doi:10.1101/gad.1084403.
83. Renoux, Gérard, Kathleen Biziere, Micheline Renoux, Jean-Maurice Guillaumin, und Danielle Degenne. „A balanced brain asymmetry modulates T cell-mediated events“. *Journal of Neuroimmunology* 5, Nr. 3 (1. Dezember 1983): 227–38. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(83\)90043-7](https://doi.org/10.1016/0165-5728(83)90043-7).
84. Rigel, Darrell S., Robert J. Friedman, und Alfred W. Kopf. „The incidence of malignant melanoma in the United States: Issues as we approach the 21st century“. *Journal of the American Academy of Dermatology* 34, Nr. 5 (1. Mai 1996): 839–47. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90041-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90041-9).
85. Robert-Koch-Institut. Robert-Koch-Institut. Robert Koch-Institut (Hrsg.): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, o. J. , Kapitel 2 Epidemiologie von Krebserkrankungen, o. J.

86. Rogers, Howard W., Martin A. Weinstock, Steven R. Feldman, und Brett M. Coldiron. „Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012“. *JAMA Dermatology* 151, Nr. 10 (1. Oktober 2015): 1081–86. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1187>.
87. Rowe, Dan E., Raymond J. Carroll, und Calvin L. Day Jr. „Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: Implications for treatment modality selection“. *Journal of the American Academy of Dermatology* 26, Nr. 6 (1. Juni 1992): 976–90. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70144-5](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70144-5)
88. Saaq, Muhammad, Bushra Ashraf, und Saad Siddiqui. „Nodular Melanoma“. *Iranian Journal of Medical Sciences* 41, Nr. 2 (März 2016): 164–65.
89. Sauer, C.M., A.M. Hagg, E. Chteinberg, D. Rennspiess, V. Winnepenninckx, E.-J. Speel, J.C. Becker, A.K. Kurz, und A. zur Hausen. „Reviewing the current evidence supporting early B-cells as the cellular origin of Merkel cell carcinoma“. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 116 (1. August 2017): 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.05.009>.
90. Schreier, Wolfgang J, Tobias E Schrader, Florian O Koller, Peter Gilch, Carlos E Crespo-Hernández, Vijay N Swaminathan, Thomas Carell, Wolfgang Zinth, und Bern Kohler. „Thymine Dimerization in DNA Is an Ultrafast Photoreaction“. *Science (New York, N.Y.)* 315, Nr. 5812 (2. Februar 2007): 625–29. <https://doi.org/10.1126/science.1135428>.
91. Sebastian Scheidt, Cornelius Jacobs, Sebastian Koob, Kristian Welle, Sebastian Walter, Jens Jakob, Michael Kehrer, Jan Schmolders. „Soft Tissue Sarcoma – a Current Review of the Diagnostic and Treatment Strategies“. *Z Orthop Unfall*, Nr. 2019; 157(06): 644–653 (8. Februar 2019): 644–54. <https://doi.org/DOI: 10.1055/a-0820- 6366>.

92. Shen, Michael M. „Nodal signaling: developmental roles and regulation“. *Development* 134, Nr. 6 (15. März 2007): 1023. <https://doi.org/10.1242/dev.000166>.
93. Shiratori H, Hamada H. „TGF β signaling in establishing left-right asymmetry“. *Semin Cell Dev Biol.*, August 2014. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.03.029.
94. Sorenson, Edward P., Jennifer E. Powel, Curtis J. Rozzelle, R. Shane Tubbs, und Marios Loukas. „Scalp dermoids: a review of their anatomy, diagnosis, and treatment“. *Child’s Nervous System* 29, Nr. 3 (1. März 2013): 375–80. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1946-y>.
95. Soura, Efthymia, Eleni Gagari, und Alexander Stratigos. „Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: how is it defined and what new therapeutic approaches are available?“ *Current Opinion in Oncology* 31, Nr. 5 (2019). https://journals.lww.com/co-oncology/Fulltext/2019/09000/Advanced_cutaneous_squamous_cell_carcinoma_how_is.15.aspx.
96. Stang, A., L. Khil, H. Kajüter, N. Pandeya, C.D. Schmults, E.S. Ruiz, P.S. Karia, und A.C. Green. „Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents“. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 33, Nr. S8 (1. Dezember 2019): 6–10. <https://doi.org/10.1111/jdv.15967>.
97. Thomas J. Zuber. „Minimal Excision Technique for Epidermoid (Sebaceous) Cysts“. *American Family Physician*, 1. April 2002. <https://www.aafp.org/afp/2002/0401/p1409.html>.
98. Trovó-Marqui, AB, und EH Tajara. „Neurofibromin: a general outlook“. *Clinical Genetics* 70, Nr. 1 (1. Juli 2006): 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00639.x>.
99. Uitentuis, Sanne E., Marieke W.J. Louwman, Alexander C.J. van Akkooi, und Marcel W. Bekkenk. „Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: A population-based cohort study in The Netherlands“. *Journal of the American Academy*

of Dermatology 81, Nr. 4 (1. Oktober 2019): 977–83.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.042>.

100. Valejo Coelho, Margarida Moura, und Margarida Apetato. „The dark side of the light: Phototherapy adverse effects“. *Clinics in Dermatology* 34, Nr. 5 (1. September 2016): 556–62. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.005>.
101. Venuti, Assunta, Stefan Lohse, Massimo Tommasino, und Sigrun Smola. „Cross-Talk of Cutaneous Beta Human Papillomaviruses and the Immune System: Determinants of Disease Penetrance“. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 374, Nr. 1773 (27. Mai 2019): 20180287–20180287. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0287>.
102. Vernez, D., A. Milon, L. Vuilleumier, und J.-L. Bulliard. „Anatomical exposure patterns of skin to sunlight: relative contributions of direct, diffuse and reflected ultraviolet radiation“. *British Journal of Dermatology* 167, Nr. 2 (1. August 2012): 383–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10898.x>.
103. Vince K. Yamashiroya, MD. „Case Based Pediatrics For Medical Students and Residents: Chapter XVIII.11. Neurofibromatosis“. Department of Pediatrics, University of Hawaii John A. Burns School of Medicine., August 2002. <http://www.hawaii.edu/medicine/pediatrics/pedtext/s18c11.html>.
104. Wada, Maiko, Takamichi Ito, Gaku Tsuji, Takeshi Nakahara, Akihito Hagihara, Masutaka Furue, und Hiroshi Uchi. „Acral lentiginous melanoma versus other melanoma: A single-center analysis in Japan“. *The Journal of Dermatology* 44, Nr. 8 (1. August 2017): 932–38. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13834>.
105. Watson, Meg et al. “Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk.” *Seminars in oncology nursing* vol. 32,3 (2016): 241-54.
[doi:10.1016/j.soncn.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.soncn.2016.05.005)
106. Wehner, M R. „Sunscreen and Melanoma Prevention: Evidence and Expectations“. *The British Journal of Dermatology* 178, Nr. 1 (Januar 2018): 15–16. <https://doi.org/10.1111/bjd.16111>.

107. Weston A, Harris CC. Multistage Carcinogenesis. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker;, 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13982/>.
108. Whiteman, David C., Catherine A. Whiteman, und Adèle C. Green. „Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies“. *Cancer Causes & Control* 12, Nr. 1 (1. Januar 2001): 69–82. <https://doi.org/10.1023/A:1008980919928>.
109. William Coleman Gregory Tsongalis. *Molecular Pathology 2nd Edition The Molecular Basis of Human Disease; Chapter 4 - Neoplasia*. 2. Aufl. Elsevir, 2017.
110. Wright, Caradee, Roseanne Diab, und Bice Martincigh. „Anatomical distribution of ultraviolet solar radiation“. *South African Journal of Science* 100 (30. September 2004): 498–500.
111. Xiong, Michael, Barbara A Gilchrest, und Olubusayo K Obayan. „Eruptive Neurofibromas in Pregnancy“. *JAAD Case Reports* 1, Nr. 1 (22. Oktober 2014): 23–24. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2014.10.006>.
112. Yanofsky, Valerie R, Stephen E Mercer, und Robert G Phelps. „Histopathological Variants of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review“. *Journal of Skin Cancer* 2011 (2011): 210813–210813. <https://doi.org/10.1155/2011/210813>.
113. Zelger, Bernhard, Bettina Gudrun Zelger, und Walter H.C. Burgdorf. „Dermatofibroma—A Critical Evaluation“. *International Journal of Surgical Pathology* 12, Nr. 4 (1. Oktober 2004): 333–44. <https://doi.org/10.1177/106689690401200406>.
114. Zhou (Arlene), YaQun, Justin Chin, Millard D. Strutin, und Christine M. Lomiguen. „Unmasking dermatofibrosarcoma protuberans: Case report of an atypical presentation complicated by post-surgical excision“. *International Journal of Surgery Case Reports* 69 (1. Januar 2020): 101–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.03.020>.

7.2 Abbildungs und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1; Aus Ascierto et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma	11
Tabelle 2; Aus Jhappan, Noonan, und Merlino, „Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma“	22
Tabelle 3; graphische Darstellung der Altersverteilung aller malignen Tumore	27
Tabelle 4; Verteilung aller malignen Tumore auf die einzelnen Körperlokalisationen.....	28
Tabelle 5; Lateralitätsverteilung der malignen Tumore auf dem Körper.....	29
Tabelle 6; Altersverteilung der Plattenepithelkarzinome	30
Tabelle 7; Altersverteilung der Merkelzellkarzinome	31
Tabelle 8; Altersverteilung aller malignen Melanome.....	33
Tabelle 9; prozentuale Verteilung der malignen Melanome am Körper.....	33
Tabelle 10; Altersverteilung der akrolentiginösen Melanome	35
Tabelle 11; Altersverteilung der superfiziell spreitenden Melanome	36
Tabelle 12; Lateralitätsverteilung der SSMs auf den einzelnen Lokalisationen	37
Tabelle 13; Altersverteilung der nodulär malignen Melanome	38
Tabelle 14; prozentuale Verteilung der nodulär malignen Melanome am Körper	39
Tabelle 15; Lateralitätsverteilung der NMMs an den einzelnen Körperregionen	39
Tabelle 16; Altersverteilung der Sarkome	40
Tabelle 17; Verteilung der Sarkome am Körper	41

Tabelle 18; Altersverteilung aller benignen Tumore	42
Tabelle 19; Verteilung aller benignen Tumore auf die einzelnen Körperlokalisationen.....	43
Tabelle 20; Lateralitätsverteilung aller benignen Tumore auf die einzelnen Körperregionen.....	43
Tabelle 21; aus Moehrle et al.; Darstellung der UV-Belastung als Prozent der natürlichen Belastung bei geschlossenen Scheiben.....	49

7.3 Patienteninformation

Patienteninformation

Retrospektive Analyse der Lateralität von Hauttumoren an einer saarländischen Kohorte

Sehr geehrter Patient*innen,

Studien konnten zeigen, dass einige Hauttumoren mehrheitlich auf der linken Körperseite auftreten. Zudem scheint es Zusammenhänge zwischen der anatomischen Verteilung und dem Geschlecht zu geben: Männer weisen bspw. eine stärkere Tendenz auf, Hauttumore an der linken Körperseite zu entwickeln. Erklärungen für diese Befunde werden derzeit vielfach kontrovers diskutiert. In dieser Studie möchten wir untersuchen, ob für definierte Hauttumorarten eine Seitenpräferenz/ Lateralität gefunden werden kann und ob ein Zusammenhang mit der Händigkeit der Patient*innen besteht. Dazu senden wir Ihnen diesen Fragebogen zu mit der Bitte diesen auszufüllen und uns zurückzusenden.

Die Grundsätze des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht werden beachtet und erfüllt. Ihre Daten werden vertraulich und anonym behandelt. Der Standort des Empfangsgerätes (Fax Nr. 068411613816) befindet sich im Büro der Studienleiterin und ist für Dritte nicht zugänglich. Beachten Sie bitte diesbezüglich die beiliegende Datenschutzerklärung.

Wenn Sie einverstanden sind, an der Befragung teilzunehmen, dürfen wir Sie bitten, die beiliegende Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung auszufüllen und zu unterschreiben und auch den beiliegenden Fragebogen auszufüllen und uns alle drei Formulare an uns zurückzugeben.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Prof. Dr. med. Cornelia Müller
Oberärztin der Hautklinik

Bitte um Rücksendung aller Formulare an:

Prof. Dr. Cornelia Müller
Universitäts-Hautklinik
Kirrberger Strasse 100
66421 Homburg

Oder Fax an: 06841 16 13816

7.4 Datenschutzerklärung

Datenschutzerklärung

Retrospektive Analyse der Lateralität von Hauttumoren an einer saarländischen Kohorte

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

- 1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Universitäts- Hautklinik, 66421 Homburg/ Saar aufgezeichnet werden. Diese, im Zuge der Studie erhobenen Daten, werden nicht weitergegeben.
- 2) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist widerruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, werden meine Daten gelöscht.
- 3) Ich habe das Recht, Auskunft (einschließlich unentgeltlicher Überlassung einer Kopie) der mich betreffenden personenbezogenen Daten zu erhalten sowie ggf. deren Berichtigung oder Löschung zu verlangen.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Studiendaten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden.

Name, Datum, Unterschrift Patient/ Studienteilnehmer

Name, Datum, Unterschrift Studienleiterin

Prof. Dr. Cornelia Müller
Universitäts-Hautklinik
Kirrberger Strasse 100
66421 Homburg
Oder Fax an: 068411613816

7.5 Einwilligungserklärung

Interdisziplinäres Zentrum

Klinik für
Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

Schreiben an

vom ...

betrifft ...



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Retrospektive Analyse der Lateralität von Hauttumoren an einer saarländischen Kohorte

Ich, _____ (Vorname, Name)

bin mit der Teilnahme an der Studie mit o.g. Titel einverstanden. Ich habe die
Patienteninformation und die Datenschutzerklärung gelesen und verstanden.

Ich bin einverstanden, den beiliegenden Fragebogen auszufüllen und an die u.g. Fax-
Nr. zurückzusenden.

Meine Telefonnummer lautet: _____

Ort _____ Datum _____

Unterschrift des Studienteilnehmers _____

Prof. Dr. Cornelia Müller

Universitäts-Hautklinik

Kirrberger Strasse 100

66421 Homburg

Fax an: 06841 16 13816

Der Standort des Empfangsgerätes (Fax Nr. 068411613816) befindet sich im
Büro der Studienleiterin und ist für Dritte nicht zugänglich.

7.6 Fragebogen

Interdisziplinäres Zentrum

Klinik für
Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

Schreiben an
vom
betrifft ...



Fragebogen

Retrospektive Analyse der Lateralität von Hauttumoren an einer saarländischen Kohorte

Sind Sie Rechtshänder*in? Ja Nein

Sind Sie Linkshänder*in? Ja Nein

Sind Sie Beidhändig? Ja Nein

Wurden Sie als Kind von einer auf die andere Seite (linkshändig auf rechtshändig oder andersrum) umgeschult?

Ja Nein

Bitte faxen Sie das ausgefüllte Formular an folgende Nummer:

06841 16 13816

Oder senden Sie es per Post an

**Prof. Dr. Cornelia Müller, Universitätsklinik, Kirrberger
Straße 100, 66421 Homburg/ Saar**

Der Standort des Empfangsgerätes (Fax Nr. 068411613816)
befindet sich im Büro der Studienleiterin und ist für Dritte nicht
zugänglich.

7.7 Ethikantrag

1. Formales

1.1 Bezeichnung des Vorhabens

Retrospektive Analyse der Lateralität von Hauttumoren an einer saarländischen Kohorte

1.2 Namen des verantwortlichen Leiters und seiner mitbetreuenden Ärzte

Prof. Dr. med. Cornelia Müller

T +49 – (0) 68 41 – 16 – 2 38 14

F +49 – (0) 68 41 – 16 – 1 38 16

cornelia.mueller@uks.eu

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Abteilung für Dermatopathologie

Gebäude 18, Dachgeschoss, Zimmer 208

66421 Homburg, Deutschland

cand. med. Roman Bromig

Promotionsstudent

1.2.1 Art und Zahl der Prüfstellen und Namen der beteiligten Ärzte bei Multizenterstudien

Entfällt, da eine monozentrische Untersuchung vorliegt.

1.3 Angaben zur Finanzierung der Studie

Keine.

1.4 Wurde schon bei einer anderen Ethik-Kommission ein diesbezüglicher Antrag gestellt?

Nein.

1.4.1 Bei welcher?

Entfällt. Siehe 1.4

1.4.2 Vorlage des Votums einschl. der von dieser Ethik-Kommission gemachten Auflagen

einschl. des evtl. geführten Schriftwechsels

Entfällt. Siehe 1.4

1.4.3 Vorlage des Votums einschl. der von dieser Ethik-Kommission gemachten Auflagen

einschl. des evtl. geführten Schriftwechsels

Entfällt. Siehe 1.4

2. Beschreibung und wissenschaftliche Begründung des Projektes

2.1 Erläuterung des Studienziels

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob für definierte Hauttumorentitäten eine Seitenpräferenz/ Lateralität gefunden werden kann und ob ein Zusammenhang mit klinischen Parametern der Patienten bestehen (Alter, Geschlecht, Händigkeit, u.w.m.).

2.2 Darstellung des bisherigen Wissensstandes (Literatur)

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass diverse Hauttumoren mehrheitlich auf der linken Körperseite beobachtet werden. Paulson et al. (2011) konnten bspw. eine Präferenz der linken Körperhälfte sowohl für das maligne Melanom als auch das Merkelzellkarzinom zeigen, welche beide mehrheitlich auf der linken Körperseite auftraten [1]. Zudem scheint es Zusammenhänge zwischen der anatomischen Verteilung und dem Geschlecht zu geben: Männer weisen bspw. eine stärkere Tendenz auf, Hauttumore an der linken Körperseite zu entwickeln [2]. Diese Befunde, konnten allerdings nicht universell bestätigt werden und ein Geschlechtseinfluss ist umstritten [3].

Erklärungen für diese Befunde werden derzeit vielfach diskutiert; sowohl eine ungleiche UV-Exposition der Körperhälften als auch embryologische Theorien existieren, welche die Lateralität von Hauttumoren erklären können. Sämtliche dieser Theorien sind jedoch derzeit Gegenstand kontroverser Diskussionen.

2.3 Studienprotokoll

Erfasst werden sollen alle Patienten der Hautklinik Homburg, bei denen zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2019 ein maligner Tumor der Haut diagnostiziert und histologisch gesichert wurde. Es sollen aus den digitalen Patientenakten der Hautklinik Homburg folgende klinische Daten erhoben werden:

- Geschlecht
- Alter
- Lokalisation des Tumors
- Lateralität des Tumors (rechts/ links/ Mittellinie)
- Händigkeit des Patienten

Die Untersuchungen werden im Rahmen einer Promotionsarbeit durchgeführt und von der Studienleiterin betreut und ausgearbeitet. Sollten sich aus den durchgeführten Untersuchungen

neue Fragestellungen ergeben, so wird hierfür ein neues Votum bei der Ethikkommission beantragt. Alle erhobenen klinischen Daten werden aus den zur Verfügung stehenden Behandlungsakten der Patienten entnommen und verschlüsselt (pseudonymisiert). Der Pseudonymisierungsschlüssel wird vertraulich durch die Antragstellerin/ Projektleiterin verwaltet und ist nur den betreuenden Doktoranden zugänglich. Nach Abschluß der Datenauswertungen wird der Pseudonymisierungsschlüssel gelöscht werden. Eine Patientenidentifizierung ist nicht mehr möglich. Zur Erhebung der Händigkeit der Patienten, soll diesen ein kurzer Fragebogen (siehe Anlage 1) zugesandt werden, da diese Daten de facto nie in den Untersuchungsbefunden erhoben werden. Dazu werden wir den Patienten eine Patienteninformation (Anlage 2), eine Einwilligungserklärung (Anlage 3) sowie ein Datenschutzformular (Anlage 4) postalisch zusenden.

2.4 Begründung der Notwendigkeit von Studien an Menschen

Die o.g. Fragestellung lässt sich ausschließlich an Patienten beantworten.

2.4.1 Studie an gesunden Probanden?

Entfällt.

2.4.2 Studie an Patienten?

Siehe Frage 2.4.

2.6 Vorgesehene Eingriffe bzw. Belastungen der Probanden bzw. Patienten

Keine

2.6 Probanden- bzw. Patientenauswahl

2.6.1 Einschlusskriterien

Es werden alle Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2019 die Diagnose eines malignen Hauttumors durch histologische Untersuchung gestellt wurde.

2.6.2 Ausschlusskriterien

- Alter < 18 (minderjährige Patienten)
- Nicht geschäftsfähige Patienten

- Patienten mit Demenz
- Ausländische Mitbürger, die der deutschen Sprache nicht oder nur teilweise mächtig sind/waren

2.7 Vorgesehene Gesamtdauer der Studie

Beginn ab Zustimmung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes.

3 Literaturangaben

1. Paulson KG, Iyer JG, Nghiem P. Asymmetric lateral distribution of melanoma and Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 35-39. doi:10.1016/j.jaad.2010.05.026
2. Butler ST, Fosko SW. Increased prevalence of left-sided skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 1006-1010. doi:10.1016/j.jaad.2009.11.032
3. Bulliard JL, Ess S, Bordonni A et al. Left-sided excess in the laterality of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2008; 144: 556-558. doi:10.1001/archderm.144.4.556

3 Darlegung der voraussichtlichen Vorteile und der Bedeutung der Studie für den Menschen

- a) in der Heilkunde (namentlich unter Vergleich mit herkömmlichen diagnostischen resp. therapeutischen Methoden)

Ziel der geplanten retrospektiven Studie ist die Untersuchung der Lateralität von malignen Hauttumoren an einem definierten saarländischen Kollektiv und Diskussion möglicher Ursachen. Hieraus werden sich möglicherweise präventive Aspekte ergeben.

- b) in der Forschung
entfällt.

4.1 bei minderjährigen gesunden Studienteilnehmern

- a) Prüfung von Diagnostika und Vorbeugungsmitteln?
entfällt.
- c) spezieller Bezug zu Krankheiten von Minderjährigen?
entfällt.
- d) individuelle Indikationen?

entfällt.

e) Möglichkeit einer Prüfung an Erwachsenen ausgeschlossen?

entfällt.

5 Güterabwägung zwischen den Nachteilen und Risiken einerseits und dem voraussichtlichen Nutzen andererseits

5.1 Berücksichtigung des Grundsatzes, dass stets die Belange der Studienteilnehmer den Vorrang haben müssen (vgl. dazu Ziff. I 5, 6, II 6, III 4 der revidierten Deklaration von Helsinki)

Dieser Grundsatz wurde beachtet. Durch die geplante Erhebung entstehen für die Patienten keine Nachteile.

5.2 Beschränkung der Zahl (Fallzahlplanung) der Studienteilnehmer auf das unbedingt notwendige Maß

entfällt

5.3 Bei Studien an gesunden Probanden, denen keine therapeutischen Vorteile aus der Studie erwachsen, gelten strengere Anforderungen an die Vertretbarkeit des Forschungsvorhabens als bei neuartigen Studien an Patienten

6 Beifügung eines Musters des verwendeten Einwilligungsforschulars, Beifügung eines Musters der Patienten/Probandeninformation, Hinweis auf die Rechte der Patienten nach der DSGVO,

um die Aufklärung über insbesondere folgende Punkte zu belegen:

- bei Patienten:

- a) Diagnoseaufklärung?

Die Diagnose ist allen teilnehmenden Patienten bekannt.

- b) alternative Verlaufsaufklärung (Prognoseaufklärung?)

entfällt

- c) Risikoaufklärung, bezogen auf die Studienausswirkungen?

entfällt

- d) Aufklärung über ein angebrachtes Verhalten des Patienten während und nach der Studie?

entfällt

- Aufklärung über die Widerruflichkeit einer Einwilligung?

Das Einverständnis zur Teilnahme an dieser Untersuchung ist widerruflich. Im Fall eines solchen Widerrufs der Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erklärt sich der Patient damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten auf Wunsch gelöscht werden. Die Patienten haben das Recht, Auskunft über (einschließlich unentgeltlicher Überlassung einer Kopie) sie betreffende personenbezogene Daten zu erhalten sowie ggf. deren Berichtigung oder Löschung zu verlangen.

- Aufklärung über das Bestehen und den Umfang der gesetzlichen Probandenversicherung (vgl. Ziff. 8) und die danach von dem Studienteilnehmer zu beachtenden Obliegenheiten, ggf. durch Aushändigung der Versicherungsbedingungen? Schriftliche Fixierung dieser Aufklärung.

Der gesonderte Abschluss einer Probandenversicherung ist nicht erforderlich.

- Aufklärung über die Speicherung der Daten in pseudonymisierter Form und evtl. Weitergabe an Berechtigte unter Beachtung des Datenschutzgesetzes

Die Belange der EU-Datenschutzgrundverordnung (DGSVO) vom 25.05.2018 werden beachtet. Die Auswertung und Publikation der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form. Sollten sich aus den durchgeführten Untersuchungen neue Fragestellungen ergeben, so wird hierfür ein neues Votum bei der Ethikkommission beantragt. In die Datenauswertung sind ausschließlich die Studienleiterin sowie der betreuende Promotionsstudent eingebunden. Dieser hat eine Verpflichtung zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen nach der Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) der Universität des Saarlandes unterzeichnet. Der Standort des Empfangsgerätes (Fax Nr. 068411613816) befindet sich im Büro der Studienleiterin und ist für Dritte nicht zugänglich.

Der Datenschutzbeauftragte der Universität des Saarlandes ist:

Ralf Lehmann
Meerwiesertalweg 15
66123 Saarbrücken
Tel.: 0681 302-2813
datenschutz(at)uni-saarland.de
www.uni-saarland.de/datenschutz

- Besondere Aufklärung über die Situation
 - a) bei randomisierten Studien
Entfällt.
 - b) bei Blind- und Doppelblindstudien
Entfällt.
- Beachtung der Sonderregeln bei Minderjährigen und bei in ihrer Geschäftsfähigkeit beeinträchtigten Patienten

Trifft nicht zu, da diese Patientengruppen nicht eingeschlossen werden. Siehe 2.5.4.

- Aufklärung, wenn Schwangere von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind. Ausschluss durch β -HCG-Test vor Aufnahme in die Studie abgeklärt? Beratung von Frauen, wenn sie während der Studie schwanger werden?

Entfällt

Die Ethik-Kommission bittet, Sinn und Zweck der Studie, Chancen und Risiken sowie Angaben über derzeitige Therapiemöglichkeiten, die Besonderheiten der Studie im Aufklärungsbogen detailliert schriftlich niederzulegen und in einer Sprache, die dem Patienten bzw. Probanden verständlich ist, darzustellen.

Es muss auch darauf hingewiesen werden, dass der Studienteilnehmer jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für seine Person von der Einwilligung zur Studienteilnahme zurücktreten kann.

7. Nachweis einer ausreichenden Probandenversicherung

Der gesonderte Abschluss einer Probandenversicherung ist nicht erforderlich.

8. Darlegung der Erfüllung etwaiger sonstiger Voraussetzungen für die Durchführung der Studie, z. B.

- a) Einholung einer Genehmigung gemäß § 31 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz

Entfällt

9. Information des Hausarztes
Liste der Medikamente, die während der Studie nicht gegeben werden sollen/dürfen, Verhaltensmaßregeln bei möglichen Zwischenfällen, Liste der Telefonnummern der Ansprechpartner bei Rückfragen – „Hotline“, ggf. Vordruck zum Auflisten von „adverse events“.

Entfällt aufgrund des Studiendesigns und der Fragestellung.

10. Sicherstellung, dass bei Veränderungen der Risikolage während der Studie die Güterabwägung im Sinne von Ziff. 5 jeweils erneut durchgeführt wird und bei nachteiliger Veränderung der Risikolage auch erneute Aufklärungsgespräche mit den Studienteilnehmern stattfinden

Benachrichtigung der Ethik-Kommission

Wird erfolgen.

- 8 Nach Abschluss des Projektes kurze Darstellung des Ergebnisses durch den verantwortlichen Versuchsleiter bzw. Übersendung eines Sonderdruckes bei Publikation

Wird erfolgen.

12. Bearbeitungsgebühr gem. § 1 Ziff. 12 a) und b) der Verwaltungsgebühren-ordnung für Anträge an die Ethik-Kommission nach § 1 Abs. 4 der Berufsordnung: 200 € - 800 €

Rechnungsempfänger:

Prof. Dr. med. Cornelia Müller

T +49 – (0) 68 41 – 16 – 2 38 14

F +49 – (0) 68 41 – 16 – 1 38 16

cornelia.mueller@uks.eu

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Abteilung für Dermatopathologie

Gebäude 18, Dachgeschoss, Zimmer 208

66421 Homburg, Deutschland

7.8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

7.9 Danksagungen

Vielen Dank an Frau Prof. Dr. Cornelia S. L. Müller für die Überlassung dieses Doktorarbeitsthemas sowie ihre Betreuung und Anregungen für diese Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich beim Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für das schnelle und unkomplizierte Bereitstellen der SPSS-Software und besonders bei Frau Dipl. Stat. Gudrun Wagenpfeil für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Besonderer Dank auch meinen Eltern, die mich in Verlauf meines Studiums und in allen anderen Belangen immer unterstützt haben.

