

Aus dem Institut für Pathologie
(Direktor: Herr Prof. Dr. med. C. Röcken)
Sektion Hämatopathologie und Lymphknotenregister
(Leiter: Herr Prof. Dr. med. W. Klapper)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Klinische und histopathologische Charakterisierung von Hautmanifestationen
durch eine chronische lymphatische Leukämie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Inger Christine Thiesen

aus Flensburg

Kiel 2017

1. Berichtstatter: Frau PD Dr. I. Oschlies

2. Berichtstatter: Frau PD Dr. E. M. Murga Penas

Tag der mündlichen Prüfung: 03.07.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.03.2018

gez.: Prof. Dr. J. Roider
Vorsitzender der Prüfungskommission

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | II |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Definition der chronischen lymphatischen Leukämie | 1 |
| 1.2 Epidemiologie | 1 |
| 1.3 Ätiologie..... | 2 |
| 1.4 Klinische Symptome | 2 |
| 1.5 Diagnostik..... | 5 |
| 1.6 Therapie | 6 |
| 1.7 Komplikationen | 7 |
| 1.8 Prognose | 8 |
| 1.9 Hautmanifestationen durch die chronische lymphatische Leukämie..... | 9 |
| 1.10 Differentialdiagnosen der CLL-Infiltration in der Haut..... | 10 |
| 1.11 Fragestellungen..... | 11 |
| 2 Material und Methoden..... | 12 |
| 2.1 Verwendete Materialien und Software..... | 12 |
| 2.2 Zusammenstellung des Probenkollektivs | 12 |
| 2.3 Histopathologische Diagnostik | 13 |
| 2.4 Klinische Datenerhebung | 14 |
| 2.5 Histopathologische Diagnose einer weiteren Hautpathologie neben der CLL- Infiltration in derselben Hautbiopsie | 18 |
| 2.6 Statistische Methoden | 18 |
| 3 Ergebnisse | 19 |
| 3.1 Zusammenstellung des Probenkollektivs | 19 |
| 3.2 Histopathologische Diagnostik | 20 |
| 3.3 Klinische Datenerhebung | 22 |
| 3.4 Histopathologische Diagnose einer weiteren Hautpathologie neben der CLL- Infiltration in derselben Hautbiopsie | 27 |
| 3.5 Histologische Bilder | 30 |
| 3.6 Vergleich der Patientengruppen | 30 |
| 3.7 Klinische Bilder | 39 |
| 4 Diskussion | 42 |
| 5 Zusammenfassung | 50 |
| Publikation der Ergebnisse | 51 |
| 6 Literaturverzeichnis | 52 |
| Zustimmung der Ethikkommission | 58 |
| Danksagungen | 59 |
| Lebenslauf | 60 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| BCL6 | B-cell lymphoma 6 protein |
| CD | Cluster of differentiation |
| CLL | Chronische lymphatische Leukämie |
| del | Deletion |
| DLBCL | Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma) |
| FISH | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| Hb | Hämoglobin |
| IGHV | Immunoglobulin heavy chain variable region genes |
| l | Liter |
| LEF1 | Lymphoid enhancer-binding factor 1 |
| MBL | Monoklonale B-Lymphozytose |
| MRD | Minimal residual disease |
| PLL | Prolymphozytenleukämie |
| SLL | Small lymphocytic lymphoma |
| WHO | World Health Organization |

1 Einleitung

1.1 Definition der chronischen lymphatischen Leukämie

Die **chronische lymphatische Leukämie** vom B-Zell-Typ (**B-CLL**) ist eine kleinzellig monomorphe B-Zell-Neoplasie ausgehend von reifen B-Lymphozyten (Swerdlow 2008). Ihre Hauptmanifestationsorte sind das periphere Blut, das Knochenmark, Lymphknoten, die Milz sowie die Leber (Swerdlow 2008). Um die Diagnose einer CLL zu stellen, muss die Zahl monoklonaler Lymphozyten mit CLL-spezifischem Immunphänotyp im peripheren Blut $\geq 5 \times 10^9/l$ betragen und über mindestens drei Monate bestehen (Swerdlow 2008). Bei Lymphknoten- und/oder Milzinfiltration ohne Erhöhung der Zellzahl der B-Lymphozyten mit CLL-typischem Immunphänotyp von $\geq 5 \times 10^9/l$ wird die Erkrankung als **kleinzelliges lymphozytisches Lymphom** (small lymphocytic lymphoma, **SLL**) (Hallek et al. 2008) bezeichnet. Die **monoklonale B-Lymphozytose (MBL)** definiert sich ebenfalls durch monoklonale Proliferationen von B-Lymphozyten mit CLL-spezifischem Immunphänotyp (Swerdlow 2008). Die Zellzahl liegt wie bei der SLL unter $5 \times 10^9/l$, allerdings bestehen keine klinischen Symptome (Karube et al. 2014; Marti et al. 2005). Sie findet sich bei mehr als 3,5 % aller über 40-jährigen Personen (Swerdlow 2008). Üblicherweise kann die CLL allein aus dem peripheren Blut diagnostiziert werden. Erste Auffälligkeit ist in der Regel eine Lymphozytose, deren Abklärung zur Diagnosestellung führt.

1.2 Epidemiologie

Die chronische lymphatische Leukämie ist die häufigste Leukämie des Erwachsenen der westlichen Welt, wohingegen sie in der östlichen Welt selten auftritt (Cerroni et al. 2016; di Meo et al. 2013). Sie macht etwa 6,7 % aller Non-Hodgkin-Lymphome aus (Swerdlow 2008). Die Inzidenz beträgt etwa 2-6/100 000 Einwohner, wobei die Zahl mit dem Alter steigt (Inzidenz der 65-Jährigen: 12,8/100 000 Einwohner) (Swerdlow 2008) und in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen hat (Adami et al. 1995; Ziprin et al. 2000). Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose beträgt 65 Jahre (Swerdlow 2008). Es sind vorwiegend Männer betroffen (M:W = 1,5-2:1) (Swerdlow 2008). Bei Kindern tritt die CLL in der Regel nicht auf.

1.3 Ätiologie

Die CLL resultiert aus der malignen Entartung einer reifen B-Zelle vor oder nach Keimzentrumskontakt mit klonaler Expansion. Präkeimzentrumszellen weisen einen unmutierten Mutationsstatus in der variablen Region des IgH-Locus (IGHV) auf, der mit einer raschen Krankheitsprogredienz korreliert. Postkeimzentrumszellen hingegen zeigen einen mutierten IGHV-Status, der mit einem günstigen Krankheitsverlauf assoziiert ist (Hallek & Emmerich 2009).

Im Gegensatz zu CLL-Zellen verfügen die Rezeptoren normaler B-Lymphozyten über eine sehr hohe Diversität in den Antigenbindungsstellen. Die Homologie der Rezeptoren auf den CLL-Zellen hingegen spricht für eine mögliche antigene Triggerung. (Swerdlow 2008).

1.4 Klinische Symptome

Der Inhalt des folgenden Absatzes beruht im Wesentlichen auf Hallek und Emmerich, die das Krankheitsbild der chronischen lymphatischen Leukämie detailliert beschrieben haben (Hallek & Emmerich 2009): Die klinische Symptomatik und laborchemischen Parameter weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine große interindividuelle Varianz auf. Leitsymptome sind eine Leukozytose sowie eine durch Infiltration der CLL-Zellen entstehende Lymphadenopathie, Splenomegalie und/oder Hepatomegalie. Weitere mögliche Symptome sind ein reduzierter Allgemeinzustand, B-Symptome (definiert durch Nachtschweiß, Fieber über mindestens zwei Wochen ohne Anhalt für eine Infektion und einen Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ innerhalb von sechs Monaten), Kachexie, starke Blässe, Blutungszeichen sowie leukämische Hautinfiltrate. Eine Infiltration der CLL-Zellen in das Knochenmark kann die gesunden Zellreihen verdrängen und somit zu Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie führen. Hieraus resultieren die häufigsten Todesursachen bei CLL-Patienten: Die Leukopenie führt zu einer Infektanfälligkeit (am häufigsten Pneumonie und Sepsis) und die Thrombozytopenie je nach Ausmaß zu gegebenenfalls lebensbedrohlichen Blutungen. Infiltriert die CLL Tränen- und Speicheldrüsen, resultieren Mundtrockenheit, Sehstörungen und ein Exophthalmus. Dieser Symptomkomplex wird „Mikulicz-Syndrom“ genannt, ist aber nicht CLL-spezifisch.

Klinisch kann die CLL nach Rai oder nach Binet klassifiziert werden. Für die hier vorliegende Arbeit ist die Stadieneinteilung nach Binet relevant:

| Stadieneinteilung nach Binet (1981) | | |
|---|---|--------------------|
| Stadium | Definition | Medianes Überleben |
| A | Hb > 10,0 g/dl Thrombozytenzahl normal < 3 vergrößerte Lymphknoten | > 10 Jahre |
| B | Hb > 10,0 g/dl Thrombozytenzahl normal ≥ 3 vergrößerte Lymphknoten | 7 Jahre |
| C | Hb ≤ 10,0 g/dl und/oder Thrombozytenzahl ≤ 100 000 x 10 ⁹ /l unabhängig von der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen | 1,5 – 2,5 Jahre |
| Zervikale, axilläre und inguinale Lymphknotenvergrößerungen unilateral oder bilateral sowie Leber- und Milzvergrößerungen gelten je als eine Region | | |

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Binet (Hallek & Emmerich 2009).

Die CLL weist einen interindividuell äußerst heterogenen Krankheitsverlauf auf. Während manche Patienten innerhalb von Monaten nach Diagnosestellung versterben, leben andere Patienten sogar länger als zehn Jahre (Binet et al. 1981). Da das mittlere Alter bei Diagnosestellung mit 65 Jahren relativ hoch ist, wird die Lebenserwartung von Patienten mit einem indolenten Krankheitsverlauf oft nur wenig beeinträchtigt.

Der Krankheitsverlauf lässt sich anhand folgender Kategorien einschätzen: „komplette Remission“, „partielle Remission“, „stabile Erkrankung“ sowie „Progress“ (Hallek & Emmerich 2009). Diese werden nach Hallek und Emmerich wie folgt definiert:

| | |
|---------------------------------|---|
| Komplette Remission (CR) | Für mindestens zwei Monate müssen folgende Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - keine vergrößerten Lymphknoten - keine Hepato- und/oder Splenomegalie - keine Krankheitssymptome - Blutbild: absolute Lymphozytenzahl \leq 4000/μl, Neutrophile \geq 1500/μl, Thrombozyten $>$ 100000/μl, Hämoglobin $>$ 11g/dl - Knochenmark: $<$ 30 % Lymphozyten |
| Partielle Remission (PR) | Für mindestens zwei Monate müssen folgende Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - Verminderung der peripheren Lymphozytenzahl um \geq 50 % <i>plus</i> - Rückbildung der Lymphknotenvergrößerungen um \geq 50 % <i>und/oder</i> - Rückbildung einer Hepato- und/oder Splenomegalie um \geq 50 % <i>plus</i> - mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> o Neutrophile \geq 1500/μl oder \geq 50 % Verbesserung des Ausgangswertes o Thrombozyten $>$ 100000/μl oder \geq 50 % Verbesserung des Ausgangswertes o Hämoglobin $>$ 11 g/dl oder \geq 50 % Verbesserung des Ausgangswertes |
| Progression (PD) | Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - Lymphknotenvergrößerungen um \geq 50 % an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Abstand von mindestens zwei Wochen; einer der Lymphknoten muss dabei einen Durchmesser von über zwei Zentimetern aufweisen - Auftreten neuer Lymphknotenvergrößerungen - \geq 50 %-Größenzunahme einer Hepato- und/ oder Splenomegalie oder neu aufgetretene tastbare Hepato- und/oder Splenomegalie - 50 %-Zunahme der Lymphozyten im peripheren Blut (mindestens über 5000/μl) - Transformation in ein hochmalignes Lymphom (Richter-Syndrom) oder eine Prolymphozytenleukämie (\geq 55 % Prolymphozyten) |
| Stabile Erkrankung (SD) | Liegt vor, wenn weder die Kriterien einer kompletten Remission, einer partiellen Remission noch einer Progression erfüllt sind. |

Tabelle 2: Definition der Kriterien zur Einteilung des Krankheitsverlaufs der CLL (Hallek & Emmerich 2009).

1.5 Diagnostik

Blutbild und Morphologie

Für die Diagnose einer chronischen lymphatischen Leukämie müssen im peripheren Blut $\geq 5 \times 10^9/l$ monoklonale B-Lymphozyten mit CLL-spezifischem Immunphänotyp über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten vorliegen (Swerdlow 2008). Im Blutaussstrich zeigen sich kleine reife monomorphe Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum und verklumptem Chromatin im Zellkern (Hallek et al. 2008). Weiterhin finden sich im Blutaussstrich häufig Grumprecht'sche Kernschatten, die allerdings nicht CLL-spezifisch sind (Hallek & Emmerich 2009). Diese sind durch den Blutaussstrich zerquetschte Leukozyten (Hallek & Emmerich 2009).

Neben den CLL-Zellen können Prolymphozyten im peripheren Blut zirkulieren, die sich als größere Zellen mit prominenten Nukleolen darstellen und in der Regel einen Zellanteil von weniger als 2 % ausmachen (Swerdlow 2008). Von der CLL abzugrenzen ist die Prolymphozytenleukämie (PLL): Diese liegt vor, wenn der Anteil der Prolymphozyten an der Gesamtzahl der Lymphozyten im peripheren Blut mehr als 55 % beträgt (Hallek et al. 2008).

Immunphänotyp

Um eine CLL zu diagnostizieren, werden die B-Lymphozyten aus dem peripheren Blut bezüglich ihres Immunphänotyps untersucht. Der Immunphänotyp definiert sich durch die Koexpression spezifischer Oberflächenmarker. Auf den CLL-Zellen finden sich die typischen B-Zellmarker CD19, CD20 und CD79a sowie eine charakteristische Koexpression von CD23 und CD5, die physiologisch auf T-Zellen zu finden ist (Hallek et al. 2008). Cyclin D1 dient der Abgrenzung zum Mantelzell-Lymphom und ist bei der CLL meist negativ (Swerdlow 2008). Eine Restriktion der Leichtketten κ oder λ auf der Zelloberfläche weist auf eine monoklonale Lymphozytenpopulation hin (Hallek & Emmerich 2009). LEF-1 (lymphoid enhancer binding factor-1) ist ein Transkriptionsfaktor und wird physiologisch durch unreife B-Zellen, nicht aber von reifen B-Lymphozyten und Plasmazellen exprimiert (Gutierrez et al. 2011). In den CLL-Zellen hingegen findet sich eine aberrante Expression von LEF-1, die für die Leukämiezellen überlebensnotwendig ist (Gutierrez et al. 2011). Ki-67 ist ein nukleäres Antigen, welches sich nur bei proliferierenden, nicht aber bei

ruhenden Zellen nachweisen lässt (Gedes et al. 1984) und somit als Proliferationsmarker dient. Die CLL zeigt eine variable, in der Regel niedrige Proliferationsrate.

Knochenmark

Das Knochenmark kann ebenfalls durch die CLL-Zellen infiltriert werden. Hierbei zeigt sich charakteristischerweise ein interstitielles, noduläres oder diffuses Infiltrationsmuster (Swerdlow 2008).

Lymphknotenbiopsie

Befallene Lymphknoten zeigen histologisch eine aufgehobene Grundstruktur mit diffuser oder pseudofollikulärer Durchsetzung des Gewebes durch die CLL-Zellen. Es können Proliferationszentren nachweisbar sein, in denen herdförmig vermehrt Prolymphozyten und Paraimmunoblasten enthalten sind (Swerdlow 2008). Insgesamt dominieren kleine, monomorphe CLL-Zellen mit lymphozytenähnlicher Morphologie und diffuser Infiltration das Bild (Swerdlow 2008).

Molekulargenetische Untersuchung und Risikostratifizierung

Mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können genetische Aberrationen in den CLL-Zellen untersucht werden, die in etwa 80 % der Fälle auftreten (Dohner et al. 2000). Häufige Aberrationen sind die del11q22-q23, del13q14, del17p13 und die Trisomie 12q (Stilgenbauer et al. 2000). Während die del13q14 eine gute Prognose aufweist, sind die übrigen genannten Aberrationen mit einer schnelleren Krankheitsprogression assoziiert (Hallek & Emmerich 2009). Patienten mit einer Deletion des kurzen Armes von Chromosom 17 (del17p), auf dem das Tumorsuppressorgen p53 lokalisiert ist (Dohner et al. 1995), zeigen zudem oftmals eine Resistenz gegen Purinanaloga (Stilgenbauer et al. 2000) und insgesamt die kürzeste Überlebenszeit nach Diagnosestellung (Dohner et al. 2000).

1.6 Therapie

Das Spektrum der Therapiemöglichkeiten der CLL ist groß: Es reicht vom „Watch & Wait“-Konzept über Strahlen-, (Hochdosis-)Chemo- und Antikörpertherapie bis zur Stammzelltransplantation. Die Therapiekonzepte sind je nach Alter, Komorbiditäten

und Krankheitsprogression sehr unterschiedlich: Jüngere und weniger komorbide Patienten erhalten prinzipiell eine intensivere Therapie als ältere und stark komorbide Patienten (Hallek & Emmerich 2009). Eine Therapie in frühen Krankheitsstadien ist in vielen Fällen zunächst nicht erforderlich (Hallek & Emmerich 2009). Therapieindikationen in Binet-Stadium A und B sind (Hallek & Emmerich 2009):

- B – Symptome (s. o.)
- Knochenmarkinsuffizienz (Anämie und/oder Thrombopenie)
- Autoimmunphänomene
- Massive Splenomegalie
- Massive Lymphadenopathie
- Progrediente Lymphozytose von mehr als 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder eine Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten.

In Stadium Binet C besteht immer eine Therapieindikation. Zur Therapie stehen immunregulatorische und chemotherapeutische Substanzen zur Verfügung (Hallek & Emmerich 2009). Eine Infiltration der Haut wird nicht explizit als Kriterium einer Therapieindikation genannt.

1.7 Komplikationen

Die CLL kann zu Komplikationen wie einem Antikörpermangelsyndrom, einem Hyperviskositätssyndrom oder einer autoimmunhämolytischen Anämie führen. Weitere Komplikationen sind:

Zweitmalignome

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung der jeweils gleichen Altersstufe treten solide Tumoren (vor allem von Lunge, Niere, Prostata, Kolon und Haut) häufiger auf und zeigen gleichzeitig ein aggressiveres Verhalten (Flynn et al. 2010). Es wird angenommen, dass eine Immuninsuffizienz im Rahmen der CLL-Erkrankung den Hauptfaktor für dieses Phänomen darstellt (Flynn et al. 2010).

Richter-Syndrom

Der Begriff „Richter-Syndrom“ beschreibt die Transformation einer chronischen lymphatischen Leukämie in ein höhergradiges, typischerweise diffuses großzelliges

B-Zell-Lymphom (DLBCL) (Ismail et al. 2016). Histologisch zeigt sich das Richter-Syndrom als dichter Zellrasen, bestehend aus Zentroblasten und Immunoblasten-ähnlichen Zellen (Cerroni et al. 2016). Diese Zellen können klonal mit den CLL-Zellen verwandt sein oder sich de novo, unabhängig von der vorbestehenden CLL, entwickeln (Cerroni et al. 2016). Klinisch manifestiert sich das Richter-Syndrom durch eine rapide Zunahme der Tumormasse mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, einer progressiven Lymphadenopathie und/oder extranodaler Beteiligung (Robertson et al. 1993).

1.8 Prognose

Bezüglich der Krankheitsprognose sind prognostische und prädiktive Marker zu unterscheiden: Prognostische Marker dienen der Evaluation des wahrscheinlichen weiteren Krankheitsverlaufs. Prädiktive Marker dienen hingegen der Vorhersage des wahrscheinlichen Therapieansprechens auf eine bestimmte Art der Therapie. (Mandrekar & Sargent 2009). Klinisch lässt sich die Krankheitsprognose nach Rai und Binet einschätzen (s. o.). Auch die Untersuchung chromosomaler Aberrationen erlaubt eine Prognoseeinschätzung (s. o.).

Prognostisch bedeutsam ist ebenfalls der IGHV-Mutationsstatus (s.o.). Ein unmutierter IGHV-Status ist mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf und Hochrisikoaberrationen wie der del11q und 17p assoziiert (Hallek & Emmerich 2009). Patienten mit einem mutierten IGHV-Status weisen hingegen häufig eine del13q und lange Überlebensdauern auf (Hallek & Emmerich 2009).

Der Oberflächenmarker CD38 ist ein unabhängiger prognostischer Marker und geht mit einer kurzen Überlebensdauer einher (Hamblin et al. 2002). Ob CD38 einen zuverlässigen Surrogatmarker für einen unmutierten IGHV-Mutationsstatus darstellt, ist in der Literatur umstritten. ZAP70 ist eine Tyrosinkinase, die normalerweise am T-Zellrezeptor-Signalweg beteiligt ist, allerdings auch im Rahmen einer CLL exprimiert wird (Hallek & Emmerich 2009; Zenz et al. 2010). Die Konkordanz einer Überexpression von ZAP70 mit einem unmutierten IGHV-Status ist in manchen Studien belegt und in anderen Studien widerlegt worden (Hamblin 2011). Am sinnvollsten ist es, mehrere dieser Parameter wie beispielsweise CD38 und den IGHV-Mutationsstatus oder CD38 und ZAP70 zu kombinieren, um eine möglichst zuverlässige Prognoseabschätzung zu erhalten (Hamblin 2011).

Auch anhand einiger Serumparameter lässt sich die Krankheitsprognose abschätzen. Hohe Lymphozytenzahlen, erhöhte LDH-Spiegel, eine erhöhte Thymidinkinase, erhöhte β_2 -Mikroglobulinspiegel sowie eine Lymphozytenverdopplungszeit von ≤ 12 Monaten weisen auf hohe Aktivität der CLL-Erkrankung und eine insgesamt schlechte Prognose hin (Hallek et al. 1999; Hallek et al. 1996; Zenz et al. 2010).

Ebenso kann das Infiltrationsmuster des Knochenmarks der Prognoseabschätzung dienen: Patienten mit einer interstitiellen oder nodulären Infiltration leben tendenziell länger als Patienten mit einer diffusen Knochenmarkinfiltration (Rozman et al. 1984). Weiterhin erlaubt die durchflusszytometrisch bestimmte minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) eine Evaluation der Krankheitsprognose: Niedrige MRD-Spiegel sprechen für eine längere progressionsfreie Zeit und insgesamt längere Überlebenszeit als hohe MRD-Spiegel (Bottcher et al. 2012).

1.9 Hautmanifestationen durch die chronische lymphatische Leukämie

Bei einem Teil der Patienten treten im Rahmen der CLL leukämische Hautinfiltrate auf. Warum sich die Hautläsionen bei genau diesen Patienten manifestieren, wurde bislang nicht geklärt.

Die Angaben zur Häufigkeit kutaner Beteiligungen durch die CLL sind in der Literatur sehr variabel. Sie liegen zwischen 2 % (Engelhard et al. 1991) und 50 % (Beek 1948; Hallek & Emmerich 2009), wobei jedoch in manchen Studien nicht zwischen unspezifischen Hauterscheinungen (beispielsweise medikamenteninduziert, paraneoplastisch oder durch simultane Zweiterkrankung) und spezifischen CLL-Infiltraten differenziert wird.

Histologisch zeigen sich bei spezifischen Hautinfiltraten der CLL, analog zum peripheren Blut (s. o.), kleine monomorphe Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum und hyperchromatischem Zellkern. Daneben befinden sich gelegentlich Proliferationszentren mit Prolymphozyten und Paraimmunoblasten (Cerroni et al. 2016). Beteiligt sind meist die Dermis und Subkutis, seltener auch die Epidermis (Cerroni et al. 2016). Es werden drei Hauptinfiltrationsmuster beschrieben (Cerroni et al. 1996):

- *perivaskulär/periadnexiell*: Lymphozyten in direkter Umgebung von Gefäßen und Adnexen in Dermis und Subkutis;
- *nodulär-diffus*: ein oder mehrere aus CLL-Zellen bestehende Knoten mit oder ohne diffusem Infiltrationsmuster, ebenfalls lokalisiert in Dermis und Subkutis;
- *bandförmig*: dichtes, bandförmiges Infiltrat in der oberen und mittleren Dermis.

Die klinische Manifestation der kutanen CLL-Infiltrate weist eine große interindividuelle Diversität auf: So können sich die Läsionen beispielsweise als Pruritus, Purpura, Urtikaria, Erythrodermie, Makula, Plaque, lokalisierte oder generalisierte Papeln, Knoten oder bullöse Läsion darstellen (Porter et al. 2001). In der Literatur wurde in Einzelfallberichten eine enge räumliche Assoziation mit abgeheilten Narben von Herpes simplex- und Herpes zoster-Infektionen sowie mit Lymphozytomen im Rahmen einer Borreliose beschrieben (Cerroni et al. 2016). Weitere Einzelfallbeobachtungen beschreiben die CLL-Infiltrate auch in der unmittelbaren Umgebung von Plattenepithelkarzinomen, Basaliomen oder aktinischen Keratosen (Kazakov et al. 2003; Smoller & Warnke 1998).

Ob die Prognose der Patienten durch Hautläsionen beeinflusst wird, ist weitestgehend unbekannt. Einer Arbeit aus dem Jahr 1996 zufolge scheint sich die Hautbeteiligung jedoch nicht auf die Krankheitsprognose der CLL auszuwirken (Cerroni et al. 1996). In manchen Fällen stellt die Hautinfiltration die Erstmanifestation der CLL dar, während sich ein Befall des peripheren Bluts und des Knochenmarks erst im späteren Krankheitsverlauf entwickelt (Cerroni et al. 1996; Swerdlow 2008).

1.10 Differentialdiagnosen der CLL-Infiltration in der Haut

Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Infiltraten anderer indolenter B-Zell-Lymphome mit primärem oder sekundärem Defekt der Haut erfolgt über den aberranten Immunphänotyp, die Morphologie der B-Zellinfiltrate sowie über die monomorphe Zytologie. Speziell müssen das Mantelzell-Lymphom, das Marginalzonen-Lymphom sowie das follikuläre Lymphom abgegrenzt werden.

1.11 Fragestellungen

- 1) Wie häufig werden CLL-Infiltrationen im Bereich der Haut im Vergleich mit allen CLL-Diagnosen in einem großen Patientenkollektiv des Lymphknotenregisters Kiel diagnostiziert?

- 2) Welches sind die histopathologischen Eigenschaften von CLL-Infiltraten in der Haut?

- 3) Welche klinischen Charakteristika weisen CLL-Patienten mit CLL-Infiltraten in der Haut auf?

- 4) Bedingte die Diagnose einer CLL in der Haut eine gezielte Therapie?

- 5) Gibt es eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer Hautinfiltration und klinischen (Alter, Geschlecht, Ausdehnung der Hautläsionen, Erkrankungsstadium, Therapieform), histopathologischen (Blastenreichtum) und immunhistochemischen (Ki-67-Proliferationsrate) Charakteristika?

- 6) Wird die Hautmanifestation im Rahmen einer CLL durch andere Hauterkrankungen getriggert oder tritt sie spontan auf? Finden sich also in den Hautbiopsaten mit einer CLL-Infiltration zusätzliche pathologische Befunde der Haut? Gibt es Hinweise auf solare Schädigungen in der Haut?

2 Material und Methoden

2.1 Verwendete Materialien und Software

- Konventionell und immunhistochemisch gefärbte Schnittpräparate sowie Formalin-fixierte und in Paraffin eingebettete (FFPE)-Hautbiopsate aus dem Gewebearchiv des Lymphknotenregisters Kiel
- Axioskop Mikroskop, Zeiss, Oberkochen
- Fragebogen zu klinischen Patientendaten (s. u.)
- Nexus / Pathologie, NEXUS AG, Villingen-Schwenningen
- Orbis 21, AGFA HealthCare, Mortsel, Belgien
- Excel 2001, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA
- Graph Pad Prism 6, GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA
- SPSS Statistics 23, IBM, Armonk, New York, USA

2.2 Zusammenstellung des Probenkollektivs

Zur Auswahl des Gewebematerials wurde die Datenbank Nexus / Pathologie der Sektion Hämatopathologie und Lymphknotenregister des Instituts für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchsucht. Im Zeitraum der Jahre 2001 bis Juni 2014 wurde in $n = 2231$ Gewebeproben entsprechend den WHO-Kriterien (Swerdlow 2008) eine chronische lymphatische Leukämie (CLL) diagnostiziert. Mithilfe der ICD-O-Codierung und dem entsprechenden Lokalisationscode in der Datenbank wurden alle Fälle, in denen die Diagnose der CLL in der Haut gestellt wurde, selektiert ($n = 77$ Fälle). Dieses Fallkollektiv enthielt überwiegend Hautproben von extern behandelten Patienten, deren Proben im Rahmen der Referenzdiagnostik an das Lymphknotenregister Kiel gesandt worden waren. Daneben enthielt das Kollektiv auch Hautbiopsate von neun Patienten, die in der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel behandelt wurden. Als Einschlusskriterium mussten die diagnostischen Schnittpräparate und/oder der Paraffinblock von jeweils mindestens einem Hautexzizat vorliegen und die histopathologische Diagnose der CLL in der Haut

nochmals bestätigt sein. Diese Kriterien wurden in 70 Fällen, einschließlich sechs weiterer eingeschlossener Fälle aus dem Jahr 2015, erfüllt (s.u.).

2.3 Histopathologische Diagnostik

Ein Review der Schnittpräparate aller Fälle erfolgte zur Evaluation folgender histopathologischer Kriterien:

- Erneute Sicherung der Diagnose der Hautinfiltration durch eine CLL nach WHO-Kriterien durch mikroskopische Diagnostik anhand der verfügbaren konventionellen und immunhistochemischen Präparate:

Es erfolgte ein gemeinsames Review der Präparate am Multiheadmikroskop zusammen mit Frau PD Dr. Ilse Oschlies, hämatologisch spezialisierte Fachärztin für Pathologie. Aufgrund der retrospektiven und am individuellen Fall orientierten histopathologischen Diagnostik standen pro Fall jeweils unterschiedlich viele Präparate zur Verfügung, darunter mindestens ein konventionell histopathologisches, mit Hämatoxylin und Eosin gefärbtes Präparat und eine immunhistochemische Färbung des Oberflächenantigens CD20 sowie der Zelltypmarker CD23 und/oder CD5. Weitere erfasste immunhistochemische Marker, die in unterschiedlich großem Anteil der Fälle zur Verfügung standen, waren: CD79a, Cyclin D1, LEF-1, CD38, Ki-67, BCL6 und die Immunglobulin-Leichtkettenexpression (kappa, lambda).

- Bestimmung des Infiltrationsmusters der CLL:

Das Infiltrat der leukämischen Zellen wurde hinsichtlich des Ausbreitungsmusters (diffus versus knotig) untersucht.

Weiterhin wurde das Verteilungsmuster in Kutis und Subkutis evaluiert. Kriterien hierfür waren:

1: ausschließlich dermales, spärliches, perivaskulär betontes Infiltrat

2: dichtes, bandförmiges, auf die Dermis beschränktes Infiltrat

3: dichtes, diffuses Infiltrat mit Befall der Dermis und Subkutis

4: dichte dermale Infiltration, Subkutis nicht einsehbar/enthalten, daher keine Zuordnung zu Kriterium 2 oder 3 möglich.

- Zytomorphologische Bestimmung des Blastengehaltes:

Der Blastengehalt wurde lichtmikroskopisch über das gesamte Präparat entsprechend des Anteils der Blasten in % an der Gesamtzahl der Leukämieinfiltrate per Augenmaß geschätzt. Es erfolgte eine Einteilung des Blastengehaltes in folgende Kategorien: $\leq 5\%$, 6-10 %, 11-50 % und $> 50\%$. Als Blasten definiert wurden Zellen mit der Größe mindestens eines Histiocyten und einer prominenten Ausbildung von Kernnukleolen. Prolymphozyten wurden nicht eingeschlossen.

- Immunhistochemisch bestimmte Proliferationsrate des Infiltrates (Ki-67-Index):

Der Prozentsatz mitotisch aktiver Zellen im Leukämieinfiltrat wurde in Prozent Ki-67-positiver Zellen über das gesamte Präparat lichtmikroskopisch evaluiert.

- Evaluation von histomorphologischen Hinweisen auf eine Lichtschädigung der befallenen Haut (Anwesenheit und Ausmaß der solaren Elastose):

Bei der solaren Elastose handelt es sich um eine Lichtschädigung der Haut mit degenerierten dermalen Kollagenfasern. Die Evaluation erfolgte am HE-Präparat. Hierfür wurde die solare Elastose in folgende drei Kategorien unterteilt: Keine, leicht ausgeprägte und stark ausgeprägte solare Elastose. Die leicht ausgeprägte aktinische Elastose wurde als das Auftreten vereinzelter blau-grau degenerierter Kollagenfasern definiert. Eine starke solare Elastose zeigte sich hingegen als stark verplumpte, großflächige Ansammlung degenerierter Kollagenfasern.

2.4 Klinische Datenerhebung

Zur retrospektiven Erhebung der Daten bezüglich der klinischen Manifestation der CLL wurde ein Fragebogen (siehe Abbildungen 1 und 2) erstellt und an die behandelnden Dermatologen, Hausärzte bzw. Onkologen nach telefonischer Absprache und unter Berücksichtigung der Bestimmungen des Datenschutzes zugefaxt. Die Erhebung der klinischen Daten, einschließlich des im Folgenden vorgestellten Fragebogens und des Anschreibens an die Ärzte, wurde berufsrechtlich von der Ethikkommission der Universität Kiel beraten (Aktenzeichen D524/14, siehe Anhang). Zusätzlich konnten das Alter zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme sowie

das Geschlecht aus der Datenbank des Lymphknotenregisters bestimmt werden. Für einen Teil der Fälle waren in der Datenbank auch die Lokalisation der Hauteffloreszenz und einzelne klinische Angaben dokumentiert.

In dem Fragebogen wurden folgende Parameter erfasst:

- Befallsmuster der Hautinfiltration (*eine Hautläsion, multiple Läsionen in einem Areal, disseminierte Hautbeteiligung*)
- Ort der Hautbeteiligung mittels Körperskizze in ventraler und dorsaler Ansicht zum Einzeichnen des betroffenen Hautareals:

Hieraus ließ sich indirekt ermitteln, ob das befallene Hautareal in einer sonnenexponierten Körperregion lag (definiert als Gesicht, Hals, Arme, Hände Unterschenkel und Füße).
- Bekanntheit einer manifesten CLL zum Zeitpunkt der Hautbiopsie
- Zeitpunkt der Erstdiagnose der CLL
- Hautinfiltration als Erstmanifestation der CLL
- Krankheitsstadium nach Binet bei Erstdiagnose der CLL
- Blutbild zum Zeitpunkt der Hautbiopsie (*Leukozytenzahl gesamt pro μ l, Lymphozytenzahl in % der Leukozytenzahl, Hämoglobin-Wert in g/dl, Thrombozytenzahl pro μ l*)
- Therapie der CLL vor Entnahme der Hautbiopsie
- lokale Therapie der Hautmanifestation
- weitere Hautmanifestationen im Krankheitsverlauf (*keine, lokal, anderes Hautareal*)
- Labor, das für die Stellung der Erstdiagnose CLL verantwortlich war
- Zustand des Patienten beim letzten Follow-up (*Patient in Remission, Stable Disease, Rezidiv/Progress*)
- Tod des Patienten
- zusätzliche relevante Hauterkrankungen wie z. B. Neurodermitis

In Kooperation mit der Hautklinik des UKSH Kiel und über die Verwendung der klinikinternen Datenbank *Orbis* konnten klinische Daten zu neun Patienten des Kollektivs erhoben werden.



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein, Campus KIEL
 Institut für Pathologie, Haus 14, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel
 Leiter Sektion Hämatopathologie: Prof. Dr. med. Wolfram Klapper
 Oberärztin: PD Dr med Ilske Oschlies



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
 Schleswig-Holstein



Campus Kiel

Institut für Pathologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Röcken

**Sektion Hämatopathologie
 und Lymphknotenregister**

Leitung: Prof. Dr. Wolfram Klapper

Oberärztin: PD Dr . Ilske Oschlies

Tel.: 0431 / 597-3399

E-Mail: ioschlies@path.uni-kiel.de

Postanschrift: Postfach 7154, 24171 Kiel

Tel.: 0431 / 597-3425

Fax : 0431 / 597-4129

Internet: www.uni-kiel.de/haematopath-ikr

Datum: ...

Betreff: ... (Patientenname und Geb. Datum)

Sehr geehrte(r)...

im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie über eine Infiltration der Haut durch die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) möchten wir eine diagnostische Qualitätskontrolle durchführen. Ziel ist es herauszufinden, welche Bedeutung eine Hautbeteiligung der CLL im Krankheitsverlauf besitzt. Die Untersuchung soll eine kritische Betrachtung unserer histopathologischen Diagnostik möglich machen. Die hierzu erhobenen Patientendaten werden in pseudonymisierter Form ausgewertet, die Studie ist durch eine Stellungnahme der Ethikkommission der Universität Kiel gedeckt (AktENZEICHEN D524/14).

Wir sind Ihnen sehr dankbar, wenn Sie die Fragen auf dem beigefügten Blatt beantworten.

Zusätzlich (oder alternativ) bitten wir um **Übersendung eines aktuellen Arztbriefes** aus dem wir die Informationen selbst entnehmen können.

Für Ihre Unterstützung möchten wir uns herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med Wolfram Klapper

OÄ PD Dr. Ilske Oschlies

Inger Thiesen (med. Doktorandin)

Universitätsklinikum
 Schleswig-Holstein
 Anstalt des
 öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
 Prof. Dr. Jens Scholz
 Pflegedirektorin: Christa Meyer

Bankverbindungen:
 Commerzbank BLZ 230 800 40, Kto-Nr. 0305571100
 Steuernummer: 1929388291
 IBAN: DE 64230800400305571100 BIC: DRES DE FF 230



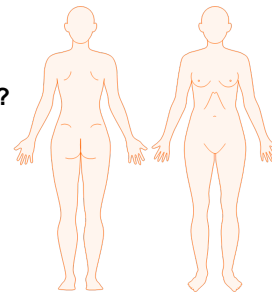
Abbildung 1: Anschreiben zum Fragebogen.

**Fragebogen zu Ihrem Patienten mit CLL
zu Hautbiopsie (unser histologischer Befund vom):**

... (Patientenname und Geb. Datum)

Wie war das klinische Befallsmuster zum Zeitpunkt der Haut-Diagnose?

- nur eine Hautläsion (bitte einzeichnen)
- multiple Hautläsionen in einem Areal (bitte einzeichnen)
- disseminierte Hautbeteiligung



War zum Zeitpunkt der Hautbiopsie eine manifeste CLL bekannt?

- ja (Datum Erstdiagnose CLL: _____) nein

War die Hautinfiltration die erste Manifestation der CLL ? ja/ nein

Das Stadium der CLL bei Erstdiagnose war wie folgt:

Binetstadium A B C nicht bekannt

Blutbild zum Zeitpunkt der Hautbiopsie: Leukozyten gesamt:...../µl

Lymphozyten in %:

Hb:.....g/dl

Thrombozyten:/µl

Wurde die CLL vor der Entnahme der Hautbiopsie bereits therapiert?

- ja (Therapieschema: _____) nein

Erfolgte lokale Therapie der Hautmanifestation?

- ja (Therapieart: _____) nein

Gab es weitere Haut-Manifestationen im Krankheitsverlauf?

- lokal anderes Hautareal

Wo erfolgte die Erstdiagnose der CLL (welches Labor?):

_____)
Zustand des Patienten bei **letztem Follow-up (Datum: _____)**

- Remission Stable disease Rezidiv/Progress

Patient verstorben?

- Nein Ja, Datum: _____ nicht bekannt

Kommentar/zusätzliche bekannte Hauterkrankung (z.B. Neurodermitis):

2.5 Histopathologische Diagnose einer weiteren Hautpathologie neben der CLL-Infiltration in derselben Hautbiopsie

Die Hautproben wurden histologisch auf weitere Hauterkrankungen neben dem CLL-Infiltrat untersucht und die Anzahl der Gesamtdiagnosen in der Haut (CLL-Infiltrat plus gegebenenfalls weitere Hautdiagnose/n) ermittelt.

2.6 Statistische Methoden

Für die statistische Analyse wurden die Programme Excel und SPSS Statistics 23 sowie Graph Pad Prism 6 zur graphischen Darstellung der Daten verwendet (siehe Tabelle 3). Es erfolgte eine Dichotomisierung in zwei Patientengruppen entsprechend der Anzahl der Hautdiagnosen:

- *Gruppe 1*: Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat (= eine Hautdiagnose);
- *Gruppe 2*: Patienten mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie (= mindestens zwei Hautdiagnosen).

Eine weitere Dichotomisierung wurde anhand des Krankheitsstadiums vorgenommen:

- *Gruppe A*: Patienten in Stadium A nach Binet;
- *Gruppe B*: Patienten in Stadium B und C nach Binet.

Unterschiede zwischen diesen Gruppen wurden bei nominalen Daten je nach Anzahl der vorhandenen Werte mittels Exaktem Fisher-Test bzw. einem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Ordinale Daten wurden via einer binären logistischen Regression und stetige Daten, wie der Ki-67-Index und Laborwerte, mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand per definitionem bei einem p-Wert < 0,05. Es erfolgte eine Rundung der p-Werte auf drei Nachkommastellen.

| | |
|--------------------|---|
| Excel 2011 | Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA |
| Graph Pad Prism 6 | GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA |
| SPSS Statistics 23 | IBM, Armonk, New York, USA |

Tabelle 3: Statistische Software und Hersteller.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammenstellung des Probenkollektivs

Im Zeitraum von 2001 bis Juni 2014 fanden sich in der Datenbank der Sektion Hämatopathologie und Lymphknotenregister insgesamt 2231 Fälle mit der Diagnose einer chronischen lymphatischen Leukämie. Die Datenbank enthielt insgesamt $n = 77$ Fälle mit Infiltration der Haut durch die CLL, wovon allerdings $n = 13$ Fälle aus folgenden Gründen aus dem Kollektiv ausgeschlossen wurden:

| Grund für den Ausschluss aus dem Kollektiv | Anzahl der Fälle |
|--|------------------|
| Biopsieentnahme aus der Nasenschleimhaut | 5 |
| Vorliegen eines Lymphknotens | 3 |
| Vorliegen eines Beckenkammtrepanats | 1 |
| Keine Haut einsehbar | 1 |
| Keine Schnittpräparate vorhanden, an denen sich der Immunphänotyp ausreichend bestätigen ließ | 1 |
| Metastase eines Merkelzellkarzinoms (keine bestätigte CLL in diesem Präparat) | 1 |
| Medikamentenassoziierte Veränderungen mit T-Zellherden und vereinzelt 79a-positiven B-Zellen (keine bestätigte CLL in diesem Präparat) | 1 |

Tabelle 4: Gründe für den Ausschluss aus dem Kollektiv: Manche Fälle, die in der Datenbank unter den Suchbegriffen „Haut“ und „CLL“ auftauchten, gehörten zu CLL-Patienten mit einer Hauterkrankung, die nicht in Zusammenhang mit der CLL stand (keine Fehlverschlüsselung).

Somit ließen sich 64 Fälle als Hautmanifestation durch die CLL bestätigen, also 2,9 % (64/2231) aller Fälle mit diagnostizierter CLL. Hinzu kamen weitere sechs Fälle aus dem Jahr 2015 mit bestätigter Hautinfiltration durch die CLL, sodass die endgültige Zahl des Kollektivs $n = 70$ betrug.

Es ist anzumerken, dass von zwei Patienten aus dem Kollektiv jeweils zwei Hautexzisate eingeschickt und untersucht wurden, wobei bezüglich der Zahl aller CLL-Fälle im Lymphknotenregister über den Zeitraum von Januar 2001 bis Juni 2014 jede Probe als einzelner Fall gezählt wurde. Für die histologische und klinische

Auswertung dieser Hautexzisate wurden diese beiden Fälle dann jeweils zusammengeführt, d. h. als ein Fall gezählt.

3.2 Histopathologische Diagnostik

Das Review der Schnittpräparate entsprechend der oben aufgelisteten Parameter ergab folgende Ergebnisse:

- Erneute Sicherung der Diagnose der Hautinfiltration durch eine CLL nach den Kriterien der WHO (Swerdlow 2008) durch mikroskopische Diagnostik anhand der verfügbaren konventionellen und immunhistochemischen Präparate:

Histologisch zeigte sich in 69 von 70 Fällen im HE-Schnitt ein diffuses oder fokales Infiltrat aus CLL-typischen kleinen blauen monomorphen Lymphozyten mit dichtem Zellkern und schmalem Zytoplasmasaum. Den lymphozytenartigen Zellen war ein variabler Gehalt an Blasten und Prolymphozyten beigemischt. In einem Fall war das HE-Präparat nicht auswertbar. Aus dem institutsinternen Befundarchiv konnte aber das typische histologische Bild abgeleitet werden. Zudem lagen immunhistochemisch gefärbte Präparate des Falles vor.

Es erwiesen sich jeweils 100 % der Präparate als CD20 positiv (70/70) und CD 79a positiv (11/11). 93,9 % (62/66) der Hautbiopsien zeigten sich als CD 5 positiv, 6,1 % (4/66) hingegen als CD5 negativ. Weiterhin waren 95,7 % (67/70) CD23 positiv und 4,3 % (3/70) CD23 negativ. Die vorliegenden 29 Proben, die auf Cyclin D1 untersucht wurden, erwiesen sich als negativ. Die Marker LEF-1 und CD 38 ließen sich jeweils in drei von vier (75 %) Hautexzisaten nachweisen. Ebenso wurde der Ki-67-Index untersucht (s. u.). 87,5 % (7/8) der Präparate waren BCL6 negativ. In der Leichtkettenuntersuchung exprimierten 24,3 % (9/37) der Präparate die Leichtkette *Kappa* (κ) und 35,1 % (13/37) die Leichtkette *Lambda* (λ). Bei 40,6 % (15/37) ließ sich keine Leichtkettenexpression nachweisen. 2,9 % (2/70) der Fälle zeigten eine plasmazytoide Differenzierung mit kräftiger Färbung der Leichtketten im Zytoplasma.

In n = 70 Fällen wurden die histopathologischen Kriterien der Diagnose einer Hautinfiltration durch die CLL bestätigt, davon fanden sich in zwei Fällen Rasen von Immunoblasten, definiert als Richter-Transformation der bekannten CLL.

- Bestimmung des Infiltrationsmusters der CLL:

Das Muster des lymphozytären Infiltrats wies bei 65,2 % (45/69) der Präparate eine diffuse und bei 34,8 % (24/69) eine knotige Verteilung auf. Ein Hautexzizat war nicht auswertbar. 19,6 % (10/51) der Präparate zeigten eine spärliche dermale Infiltration, 21,6 % (11/51) ein dichtes, bandförmiges dermales Infiltrat und 58,8 % (30/51) eine dichte, diffuse Zellformation mit Invasion der Dermis und Subkutis. In den restlichen 19 Fällen war die Subkutis nicht einsehbar, sodass sich deren leukämisches Infiltrationsmuster nicht beurteilen ließ.

- Zytomorphologische Bestimmung des Blastengehalts:

Bezüglich des Blastengehalts ließen sich 67 der 70 Hautbiopsien auswerten. In den meisten Fällen fand sich ein geringer Blastenanteil:

| Blastengehalt | Anzahl der Präparate |
|----------------------|-----------------------------|
| ≤ 5 % | 24/67 (35,8 %) |
| 6 – 10 % | 31/67 (46,3 %) |
| 11 – 50 % | 10/67 (14,9 %) |
| > 50 % | 2/67 (3 %) |

Tabelle 5: Anzahl der Präparate in Bezug auf den Blastengehalt.

In den beiden Fällen mit einem Blastenanteil von mehr als 50 % lag jeweils eine Richter-Transformation vor, definiert als Rasen blastärer Zellen, speziell mit Immunoblasten im Sinne einer Progression der CLL in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom der Haut vom immunoblastischen Subtyp.

- Immunhistochemisch bestimmte Proliferationsrate des Infiltrates (Ki-67-Index):

Das Proliferationsverhalten der CLL-Infiltrate wurde in 25 Fällen anhand der immunhistochemischen Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki-67 erhoben. Der Mittelwert betrug 18,6 % bei einem Median von 15 % (Bereich: 5 – 50 %, Standardabweichung: 11,639 %). In einem Fall lag der Ki-67-Index bei 90 %. Dieser Wert stammte aus einem Hautexzizat mit der Diagnose Richter-Syndrom und wurde aus der Auswertung des Ki-67-Index ausgeschlossen. Bezüglich des zweiten Falles mit Richter-Transformation standen keine Ki-67-Färbungen für das Review zur Verfügung.

- Evaluation von histomorphologischen Hinweisen auf eine Lichtschädigung der befallenen Haut (Anwesenheit und Ausmaß der solaren Elastose):

Hinsichtlich der solaren Elastose waren 48 Proben auswertbar. In 35,4 % (17/48) der Präparate konnte eine starke, in 29,2 % (14/48) eine schwache und in 35,4 % (17/48) keine Elastose nachgewiesen werden.

3.3 Klinische Datenerhebung

Die 70 Patienten waren überwiegend männlich (71 %, 50/70, M:W = 2,5:1). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Hautmanifestation betrug 74,4 Jahre (Standardabweichung 10,4 Jahre, medianes Alter: 75 Jahre, Bereich 35 – 93 Jahre). 91,4 % (64/70) der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt älter als 60 Jahre und 71,4 % (50/70) älter als 70 Jahre.

Insgesamt wurden klinische Fragebögen zu n = 37 Patienten ausgefüllt und konnten zur Datenerhebung herangezogen werden. Dabei wurden zum Teil nur einzelne Fragen beantwortet. Entsprechend den oben aufgelisteten Parametern des Fragebogens ließen sich folgende Ergebnisse erheben:

- Befallsmuster der Hautinfiltration (*eine Hautläsion, multiple Läsionen in einem Areal, disseminierte Hautbeteiligung*):

Bezüglich des Hautbefallsmusters konnten Daten von 48 Patienten erhoben werden. Insgesamt manifestierten sich die Infiltrate häufig als solitäre (54,2 %, 26/48) oder als multiple, aber auf ein Hautareal beschränkte Läsionen (39,6 %, 19/48). Nur bei 6,2 % (3/48) fand sich ein disseminierter Hautbefall.

- Ort der Hautbeteiligung mittels Körperskizze in ventraler und dorsaler Ansicht zum Einzeichnen des betroffenen Hautareals:

Lokalisiert waren die Läsionen bei solitärem Befall vor allem im Bereich von Kopf, Gesicht und Hals (53,9 %, 14/26), außerdem am Stamm (34,6 %, 9/26) und an den Extremitäten (11,5 %, 3/26). Die Mehrzahl der Hautläsionen trat in lichtexponierten Regionen auf (68,9 %, 42/61).

- Bekanntheit einer manifesten CLL zum Zeitpunkt der Hautbiopsie:

Bei 71,7 % (43/60) der Patienten war die chronische lymphatische Leukämie zum Zeitpunkt der Hautdiagnose bereits bekannt.

- Hautinfiltration als Erstmanifestation der CLL:

Bei den restlichen 28,3 % (17/60) wurde die CLL-Diagnose erstmalig anhand der Hautbiopsie gestellt (s. o.).

- Zeitintervall zwischen klinischer CLL-Erstdiagnose und der Manifestation der Hautinfiltrate:

Die Zeit von der Erstdiagnose der CLL bis zum Auftreten der Hautmanifestation betrug durchschnittlich 7,37 Jahre (n = 27).

- Krankheitsstadium nach Binet bei Erstdiagnose der CLL:

Hinsichtlich des Krankheitsstadiums ließen sich die Daten von 37 Patienten erfassen. Ein großer Teil dieser Patienten befand sich bei Erstdiagnose in Stadium A nach Binet (59,5 %, 22/37), 32,4 % (12/37) in Stadium B und 8,1 % (3/37) in Stadium C (siehe Abbildung 3). Von den Patienten in Stadium C wiederum wiesen zwei ein isoliertes CLL-Infiltrat auf und einer ein Infiltrat mit zusätzlicher Hautpathologie.

Krankheitsstadium nach Binet

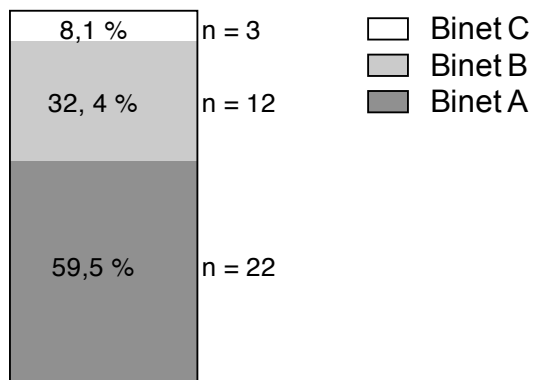


Abbildung 3: Verteilung der Binet-Stadien im Patientenkollektiv. Es lagen Daten zu n = 37 Patienten vor.

Die folgende Tabelle zeigt das Befallsmuster der Hautinfiltration in Bezug auf das Krankheitsstadium nach Binet. Hierbei konnten nur die Fälle ausgewertet werden, bei denen Informationen zu *beiden* Parametern, also Befallsmuster *und* Krankheitsstadium bekannt waren. Es lagen Daten zu 35 Patienten vor.

| | | Krankheitsstadium | | |
|---|---------------------|-------------------|---------|---------|
| | | Binet A | Binet B | Binet C |
| Befallsmuster der Hautinfiltration | lokalisiert | 10 | 6 | 2 |
| | multifokal | 9 | 5 | 1 |
| | disseminiert | 2 | 0 | 0 |

Tabelle 6: Befallsmuster der Hautinfiltration in Bezug auf das Krankheitsstadium nach Binet (n = 35).

- Blutbild zum Zeitpunkt der Hautbiopsie (*Leukozytenzahl gesamt pro μl , Lymphozytenzahl pro μl , Lymphozytenzahl in Prozent der Leukozytenzahl, Hämoglobin-Wert in g/dl, Thrombozytenzahl pro μl*):

| | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Max. | Min. | n |
|--|------------|---------|--------------------|---------|--------|----|
| Leukozytenzahl/μl | 54 694 | 24 450 | 73 586 | 376 480 | 4 500 | 37 |
| Lymphozyten/μl | 31 840 | 13 210 | 39 648 | 146 000 | 2 000 | 30 |
| Lymphozytenzahl in % | 71 | 76,15 | 20,618 | 98 | 24 | 30 |
| Hämoglobin in g/dl | 12,568 | 13 | 1,698 | 16,9 | 9,1 | 35 |
| Thrombozytenzahl/μl | 161 917 | 150 000 | 66 754 | 302 000 | 73 000 | 36 |

Tabelle 7: Blutbild zum Zeitpunkt der Hautmanifestation der CLL. Max. = Maximum, Min. = Minimum.

Bei keinem der rückgesandten Fragebögen wurde eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose angegeben. Insgesamt befanden sich vier Patienten mit angegebenen Lymphozytenzahlen von $< 5000/\mu\text{l}$ im Stadium Binet A.

- Therapie der CLL vor Entnahme der Hautbiopsie:

Zur Therapie der CLL vor Entnahme der Hautbiopsie lagen Informationen zu n = 35 Fällen vor. 24 Patienten hatten bislang keine Therapie, 11 Patienten hingegen eine CLL gerichtete Chemotherapie erhalten.

- Therapie der Hautmanifestation der CLL:

Insgesamt konnten Daten zu 32 Patienten bezüglich der Therapie des CLL-Infiltrats erhoben werden. Bei 15/32 (46,9 %) Patienten wurden die Hautmanifestationen nicht therapiert, bei 9/32 (28,1 %) erfolgte eine lokale Exzision, bei 2/32 (6,25 %) wurden lokale Salben appliziert. 1/32 (3,1 %) erhielt Doxycyclin systemisch (bei klinischem Verdacht auf Lymphadenosis cutis benigna; histologisch zeigte sich ein isoliertes CLL-Infiltrat), 2/32 (6,25 %) eine

Radiatio und 3/32 (9,4 %) eine CLL-gerichtete Chemotherapie. Bei den drei letztgenannten Patienten war der Hautbefall jeweils multipel, zwei dieser Patienten befanden sich in Stadium Binet B und einer in Binet A. Hierbei ist zu beachten, dass das Binet-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben wurde und somit eine Progredienz der CLL-Erkrankung im Verlauf und insbesondere zum Zeitpunkt der Hautmanifestation nicht auszuschließen ist.

- Weitere Hautmanifestationen im Krankheitsverlauf (*keine, lokal, anderes Hautareal*):

In 13 Fällen konnten Informationen zu weiteren Hautmanifestationen im Krankheitsverlauf erhoben werden: In 7/13 (53,8 %) Fällen traten keine weiteren Hautmanifestationen auf, in 1/13 (7,7 %) Fällen bestand eine erneute Hautmanifestation an derselben Stelle wie initial und in 5/13 (38,5 %) Fällen lagen Infiltrate in einem anderen Hautareal als die ursprüngliche Läsion vor.

- Labor, das für das Stellen der Erstdiagnose CLL verantwortlich war:

In 9 Fällen konnte ein auswärtiges Labor ermittelt werden, in dem die Erstdiagnose der CLL gestellt wurde.

- Zustand des Patienten beim letzten Follow-up (*Patient in Remission, Stable Disease, Rezidiv/Progress*):

Der Zustand der Patienten im Follow-up ließ sich zu 21 Patienten ermitteln. Hiervon befanden sich 5/21 (23,8 %) in Remission, 10/21 (47,6 %) zeigten einen stabilen und 6/21 (28,6 %) einen progredienten Krankheitsverlauf.

- Tod des Patienten:

Es konnten Daten zu 30 Patienten erhoben werden. Hiervon waren 12 (40 %) Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben.

Bei 11 dieser 12 Patienten konnte das Alter zum Todeszeitpunkt ermittelt werden: Das mittlere Alter betrug 78,9 Jahre (Standardabweichung: 11,6 Jahre, medianes Alter: 32 Jahre, Bereich 53 – 93 Jahre).

Es lagen Daten von elf der zwölf verstorbenen Patienten bezüglich des Binet-Stadiums vor:

Binet A: 6 Patienten

Binet B: 4 Patienten

Binet C: 1 Patient.

Hinsichtlich des Hautinfiltrationsmusters konnten Daten zu allen zwölf verstorbenen Patienten erhoben werden:

lokalisierter Hautbefall: 5 Patienten

multifokaler Hautbefall: 6 Patienten

disseminierter Hautbefall: 1 Patient.

Die Todesursache war jeweils unbekannt.

- Zusätzliche relevante Hauterkrankungen wie z. B. Neurodermitis:

Von den 37 Patienten, zu denen klinische Fragebögen ausgefüllt wurden, wurden in 21 Fällen ein oder mehrere Hauterkrankungen an einer anderen Lokalisation als das CLL-Infiltrat genannt. Bei acht dieser Patienten wurden jeweils zwei oder drei weitere Hauterkrankungen angegeben:

- aktinische Keratose, Plattenepithelkarzinom und Naevuszellnaevus;
- Basaliom und Plattenepithelkarzinom;
- Basaliom, Morbus Bowen und Plattenepithelkarzinom;
- Basaliom, Morbus Bowen und Rosazea;
- Herpes zoster und eosinophilenreiche Dermatitis;
- Herpes zoster, Verrucae plantares und Morbus Bowen;
- Morbus Bowen, Plattenepithelkarzinom und Naevuszellnaevus;
- Candidose und Mycosis fungoides.

Hieraus resultiert eine Gesamtzahl von insgesamt 34 von den klinischen Kollegen genannten zusätzlichen Hauterkrankungen. Dabei ließ der Fragebogen offen, ob ein zeitlicher/räumlicher Zusammenhang mit der Hautinfiltration der CLL bestand.

| Zusätzliche klinisch benannte relevante Hauterkrankung | Häufigkeit der Hauterkrankung |
|--|-------------------------------|
| Aktinische Keratose | 3 |
| Basaliom | 5 |
| Candidose | 1 |
| Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom der Haut | 1 |
| Eosinophilenreiche Dermatitis | 1 |
| Fibrom | 1 |
| Herpes zoster | 2 |
| Morbus Bowen | 6 |
| Mycosis fungoides | 1 |
| Naevuszellnaevus | 2 |
| Pannikulitis | 1 |
| Plattenepithelkarzinom | 5 |
| Rosazea | 3 |
| Verrucae plantares | 1 |
| Wespengiftallergie | 1 |
| Gesamt | 34 |

Tabelle 8: Zusätzliche klinisch benannte relevante Hauterkrankungen.

Bei dem Patienten mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom der Haut war die Diagnose einer Richter-Transformation bekannt.

3.4 Histopathologische Diagnose einer weiteren Hautpathologie neben der CLL-Infiltration in derselben Hautbiopsie

In 45,7 % (32/70) war neben der kutanen Infiltration durch eine chronische lymphatische Leukämie (CLL) eine weitere Pathologie der Haut erkennbar, während sich in einem weiteren Fall neben dem CLL-Infiltrat sogar zwei weitere Hautdiagnosen stellen ließen. Die häufigsten Zweitdiagnosen waren das Plattenepithelkarzinom (21,2 %, 7/33), die aktinische Keratose (12,1 %, 4/33), Ulzerationen (9,1 %, 3/33) sowie die Rosazea (9,1 %, 3/33). Eine vollständige Auflistung dieser Zweitpathologien befindet sich in Tabelle 9.

| Histopathologisch gesicherte Hauterkrankung in enger räumlicher Assoziation zu dem CLL-Infiltrat | Häufigkeit der Hauterkrankung |
|---|--------------------------------------|
| Maligne Dermatosen | |
| Plattenepithelkarzinom | 7 |
| Basalzellkarzinom | 1 |
| Merkelzellkarzinom | 1 |
| M. Bowen | 1 |
| Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom | 1 |
| Präneoplasien | |
| Aktinische Keratose | 4 |
| Benigne Dermatosen | |
| Rosazea | 3 |
| Ulzeration | 3 |
| Pseudolymphom, Plattenepithelhyperplasie | 1 |
| Lymphozytäre Infiltration vom Typ Jessner und Kanof | 1 |
| Aktinische Cheilitis | 1 |
| Leukozytoklastische Vaskulitis | 1 |
| Hamartomatöse Läsion | 1 |
| Fremdkörpergranulom | 1 |
| Borrelien-assoziiertes Pseudolymphom | 1 |
| Intertrigo | 1 |
| Parapsoriasis en plaque | 1 |
| Lichenoide Entzündung | 1 |
| Eosinophilenreiche blasenbildende Dermatose | 1 |
| Pilzinfektion | 1 |
| Gesamt | 33 |

Tabelle 9: Auflistung der zusätzlich zum CLL-Infiltrat auftretenden histopathologisch gesicherten Hauterkrankungen in den Hautexzisaten, unterteilt in maligne und benigne Dermatosen sowie Präneoplasien.

40 % (28/70) der Hautexzisate wiesen ein isoliertes CLL-Infiltrat ohne weitere Hautdiagnose auf. In zwei dieser Fälle lag eine Richter-Transformation im Sinne eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms der Haut vor. Beide Fälle zeigten ein isoliertes Infiltrat ohne weitere Hautpathologie mit diffusem Infiltrationsmuster. Der Blastengehalt betrug hierbei jeweils über 50 %. Bei einem der beiden Patienten mit

Richter-Syndrom manifestierte sich dieses Infiltrat mit multiplen Herden in einem Hautareal, bei dem anderen als über das gesamte Integument disseminierte Läsionen.

In den übrigen 9 der 70 Fälle (12,9 %) blieb eine Zweitneoplasie fraglich, d. h. einige Kriterien einer zweiten unabhängigen Hautpathologie neben der CLL waren nachweisbar, jedoch nicht genügend deutlich, um eine sichere Zweitdiagnose in derselben Biopsie stellen zu können. Derartige diskutierte Zweitdiagnosen waren: Eine dermale Einblutung und subepidermale Blasenbildung (fraglich infolge des Infiltrats), eine Stauungsdermatitis, eine Rosazea, ein Pseudolymphom mit T-Zellreichtum, ein primär kutanes Marginalzonen-Lymphom mit PAS-positiven „Dutcher Bodies“, eine granulomatöse Reaktion mit Verdacht auf Sarkoidose/Arzneimittelreaktion, eine Lentigo senilis, eine lichenoidale Entzündung sowie eine granulomatöse Begleitreaktion.

Weiterhin zeigte eine Patientin nach einer Bluteigeltherapie leukämische Infiltrate genau in den Hautarealen, in denen die Bluteigel lokalisiert waren (siehe Abbildung 9). Da sich neben den CLL-Zellen allerdings kein histologisches Korrelat für die Bluteigeltherapie finden ließ, wurde dieser Fall als isoliertes CLL-Infiltrat ohne weitere Hautpathologie gewertet.

Anzahl der Hautdiagnosen

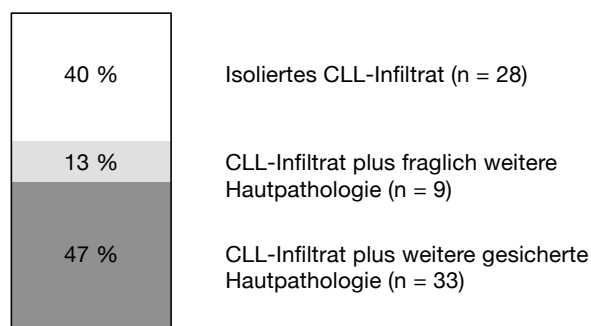


Abbildung 4: Anzahl der Fälle in Bezug auf die Anzahl der Hautdiagnosen (n = 70).

Bei 5 von 34 klinischen Angaben einer Zweiterkrankung der Haut stimmte die angegebene Zweitdiagnose mit der histopathologisch diagnostizierten Zweiterkrankung überein (aktinische Keratose, Plattenepithelkarzinom (2 x), Rosazea, eosinophilenreiche blasenbildende Dermatose).

3.5 Histologische Bilder

Das folgende histologische Bild zeigt exemplarisch einen Fall mit CLL-Infiltrat und einem Morbus Bowen als weitere, räumlich eng assoziierte Hautpathologie.

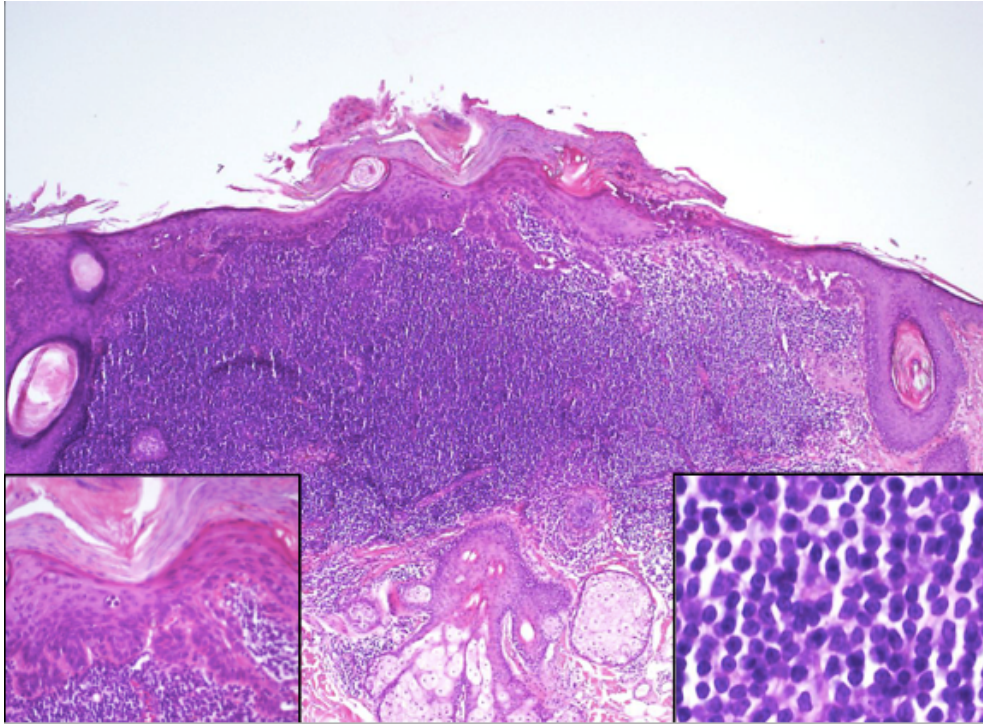


Abbildung 5: Histologisch zeigen sich epidermale Veränderungen und eine ausgeprägte Hyperkeratose. Zudem präsentieren sich ein dichtes blauzelliges Infiltrat im Bereich der Dermis und eine solare Elastose am rechten Bildrand. Links in der Vergrößerung ist das Vollbild eines M. Bowen zu sehen. Rechts in der Vergrößerung präsentiert sich ein monomorphes, kleinzelliges, lymphoides Infiltrat. Dieses war immunhistochemisch CD20 und CD5 positiv mit schwacher Koexpression von CD23 (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerungen: großes Bild: 25-fach; linker Bildausschnitt: 100-fach; rechter Bildausschnitt: 400-fach).

3.6 Vergleich der Patientengruppen

Die Patienten wurden bezüglich der folgenden Parameter dichotomisiert:

- Anzahl der Hautdiagnosen (isoliertes CLL-Infiltrat versus CLL-Infiltrat mit mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie);
- Binet-Stadium (Stadium Binet A versus Binet B und C).

In den folgenden beiden Tabellen befinden sich Patientenanzahl, Geschlecht und Alter der jeweiligen dichotomisierten Gruppen:

| | Gruppe 1: Patienten mit isoliertem CLL- Infiltrat (= 1 Hautdiagnose) | Gruppe 2: Patienten mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie (≥ 2 Hautdiagnosen) |
|---|---|---|
| Patientenzahl gesamt | 28 | 33 |
| Weibliche Patienten | 12 | 4 |
| Männliche Patienten | 16 | 29 |
| Alter zum Zeitpunkt der Hautmanifestation: | | |
| Mittelwert | 70,857 Jahre | 76,636 Jahre |
| Standardabweichung | 12,156 Jahre | 7,206 Jahre |
| Median | 71 Jahre | 79 Jahre |
| Maximum | 92 Jahre | 89 Jahre |
| Minimum | 35 Jahre | 57 Jahre |

Tabelle 10: Anzahl, Geschlecht und Alter der Patienten in den Gruppen mit isoliertem CLL-Infiltrat bzw. CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie.

| | Gruppe A: Patienten in Stadium Binet A | Gruppe B: Patienten in Stadium Binet B und C |
|---|---|---|
| Patientenzahl | 22 | 15 |
| Weibliche Patienten | 10 | 1 |
| Männliche Patienten | 12 | 14 |
| Alter zum Zeitpunkt der Hautmanifestation: | | |
| Mittelwert | 75 Jahre | 72,6 Jahre |
| Standardabweichung | 11,054 Jahre | 6,998 Jahre |
| Median | 76,5 Jahre | 73 Jahre |
| Maximum | 91 Jahre | 84 Jahre |
| Minimum | 50 Jahre | 59 Jahre |

Tabelle 11: Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten in den Gruppen eingeteilt nach Binet-Stadium A versus Binet-Stadium B und C.

Folgende Parameter wurden hinsichtlich dieser Gruppen untersucht:

- Blastengehalt:

Der Blastengehalt wurde auf Unterschiede zwischen den Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie untersucht (n = 58):

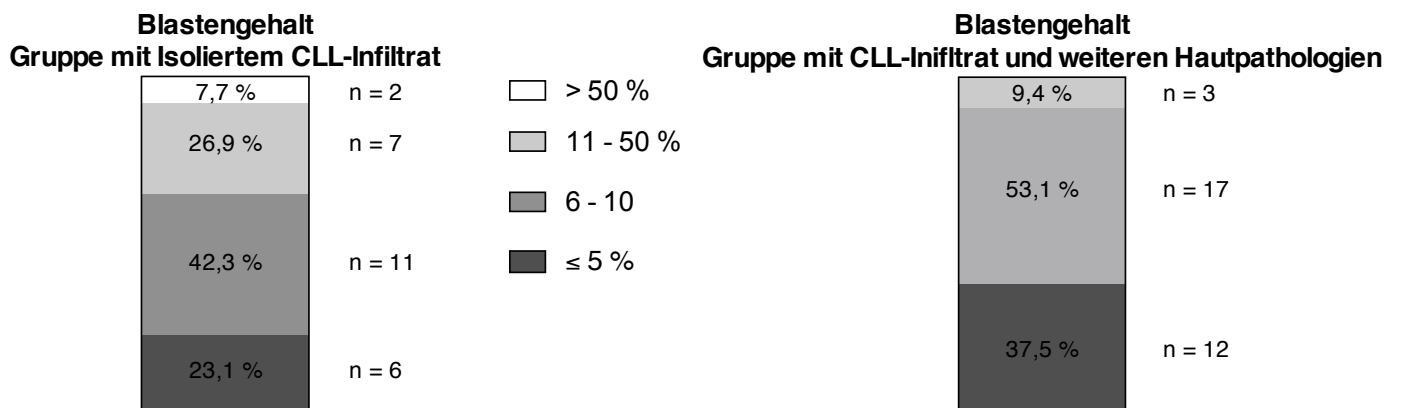


Abbildung 6: Vergleich der Patientengruppen mit isoliertem CLL-Infiltrat (n = 26) versus CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie (n = 32) bezüglich des Blastengehalts.

Die Patientengruppe mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren Hautpathologie wies einen signifikant geringeren Blastengehalt auf als die Gruppe mit isoliertem CLL-Infiltrat (logistische Regression: p = 0,029).

Bezüglich des Blastengehalts, unterteilt nach den Binet-Stadien, waren Daten zu 36 Patienten verfügbar:

| Blastengehalt | Gruppe A: Patienten in Stadium Binet A | Gruppe B: Patienten in Stadium Binet B und C |
|----------------------|--|--|
| ≤ 5 % | 9/21 (42,85 %) | 4/15 (26,7 %) |
| 6 – 10 % | 9/21 (42,85 %) | 8/15 (53,3 %) |
| 11 – 50 % | 3/21 (14,3 %) | 3/15 (20 %) |
| > 50 % | 0/21 (0 %) | 0 (0 %) |
| Anzahl der Patienten | 21 | 15 |

Tabelle 12: Blastengehalt im Hautexzistat der Patienten mit Binet-Stadium A versus den Patienten mit Binet-Stadium B und C (n = 36).

Ein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen bezüglich des Blastengehalts war nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,660$).

- Ki-67-Index:

Anhand der Bestimmung des Ki-67-Index wurde überprüft, ob sich in den untersuchten Gruppen unterschiedliche Proliferationsverhalten darstellen lassen ($n = 22$). Dabei wurde ein Fall mit Richter-Syndrom und einem Ki-67-Index von 90 % ausgeschlossen. Bei der weiteren Hautbiopsie mit Richter-Syndrom stand keine Ki-67-Färbung für das Review zur Verfügung.

| Ki-67-Index | Gruppe 1: Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat (= 1 Hautdiagnose) | Gruppe 2: Patienten mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie (≥ 2 Hautdiagnosen) |
|----------------------|--|---|
| Mittelwert | 19,1 % | 12,5 % |
| Standardabweichung | 15,14 % | 7,169 % |
| Median | 15 % | 12,5 % |
| Minimum | 5 % | 5 % |
| Maximum | 50 % | 12 % |
| Anzahl der Patienten | 11 | 10 |

Tabelle 13: Ki-67-Index der Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie ($n = 21$).

Ein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen bezüglich des Proliferationsverhaltens war nicht signifikant (Wilcoxon-Rangsummentest: $Z = -1,342$, $p = 0,18$).

- Solare Elastose:

Das Ausmaß der solaren Elastose wurde auf Unterschiede zwischen den Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie untersucht (n = 43):

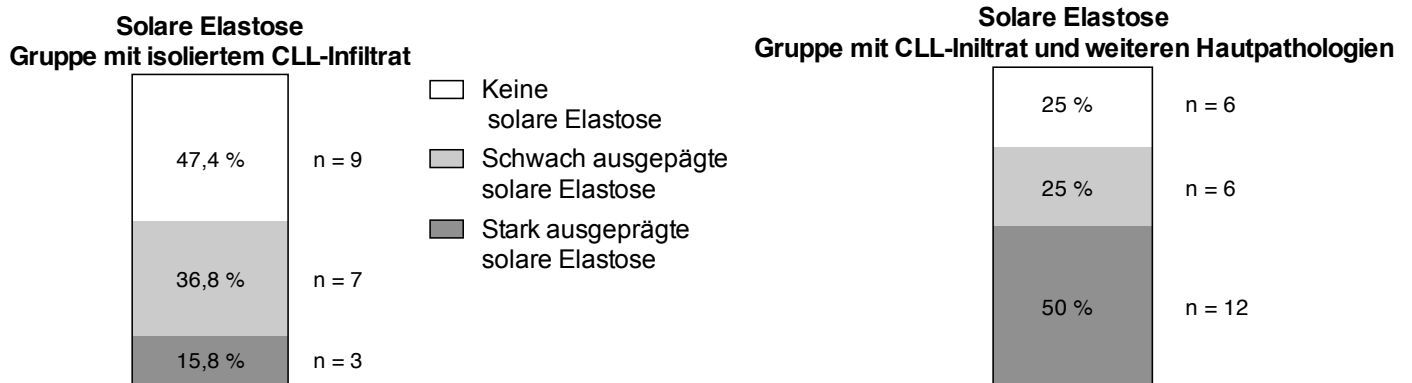


Abbildung 7: Ausprägung der solaren Elastose bei den Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie (n = 19).

Es zeigten signifikant mehr Patienten mit mindestens zwei Hautdiagnosen eine solare Elastose verglichen mit der Gruppe mit isoliertem CLL-Infiltrat (logistische Regression: $p = 0,033$).

- Histologisches Verteilungsmuster des Hautinfiltrats:

Es waren Daten zu 43 Patienten verfügbar:

| | Gruppe 1: Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat (= 1 Hautdiagnose) | Gruppe 2: Patienten mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie (\geq 2 Hautdiagnosen) |
|---|--|---|
| Ausschließlich dermales, spärliches, perivaskulär betontes Infiltrat | 4/16 (25 %) | 6/27 (22,2 %) |
| Dichtes, bandförmiges, auf die Dermis beschränktes Infiltrat | 2/16 (12,5 %) | 6/27 (22,2 %) |
| Dichtes, diffuses Infiltrat mit Befall der Dermis und Subkutis | 10/16 (62,5 %) | 15/27 (55,6 %) |
| Anzahl der Patienten | 16 | 27 |

Tabelle 14: Verteilungsmuster des CLL-Infiltrats der Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie (n = 43).

Hinsichtlich der Formation des Hautinfiltrats war kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit isoliertem Infiltrat versus der Gruppe mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren Hautpathologie nachweisbar (logistische Regression: $p = 0,874$).

- Lokalisation der Hautmanifestation in Bezug auf das Hautareal:

Die Lokalisation des Hautinfiltrats wurde auf Unterschiede zwischen den Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie untersucht (n = 40):

| Hautbefallsmuster | Gruppe 1: Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat (= 1 Hautdiagnose) | Gruppe 2: Patienten mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie (\geq 2 Hautdiagnosen) |
|-----------------------------|--|---|
| solitär | 9/21 (42,9 %) | 14/19 (73,7 %) |
| multipel in einem Hautareal | 10/21 (47,6 %) | 4/19 (21 %) |
| disseminiert | 2/21 (9,5 %) | 1/19 (5,3 %) |
| Anzahl der Patienten | 21 | 19 |

Tabelle 15: Hautbefallsmuster der Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie (n = 40).

Es ließ sich ein tendenzieller, aber nicht signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Patientengruppen herstellen: Die Gruppe mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie zeigte häufiger einen solitären Hautbefall und seltener ein multifokales oder disseminiertes Hautinfiltrationsmuster als die Patientengruppe mit isoliertem CLL-Infiltrat (logistische Regression: $p = 0,09$).

Weiterhin wurden die Daten des Hautinfiltrationsmusters nach Binet-Stadien dichotomisiert (n = 35):

| Hautbefallsmuster | Gruppe A: Patienten in Stadium Binet A | Gruppe B: Patienten in Stadium Binet B und C |
|-----------------------------|---|---|
| solitär | 10/21 (47,6 %) | 8/14 (57,1 %) |
| multipel in einem Hautareal | 9/21 (42,9 %) | 6/14 (42,9 %) |
| disseminiert | 2/21 (9,5 %) | 0/14 (0 %) |
| Anzahl der Patienten | 21 | 14 |

Tabelle 16: Hautbefallsmuster der Patienten mit Binet-Stadium A versus den Patienten mit Binet-Stadium B und C (n = 35).

Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen bezüglich des Hautbefallsmusters war nicht signifikant (logistische Regression: $p = 0,581$).

- Bekanntheit einer manifesten CLL zum Zeitpunkt der Hautbiopsie:

Der Bekanntheitsstatus der CLL der Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie wurde untersucht (n = 53):

| CLL zum Zeitpunkt der Hautmanifestation bekannt? | Gruppe 1: Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat (= 1 Hautdiagnose) | Gruppe 2: Patienten mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie (≥ 2 Hautdiagnosen) |
|---|--|---|
| ja | 17/53 (32,1 %) | 21/53 (39,6 %) |
| nein | 8/53 (15,1 %) | 7/53 (13,2 %) |

Tabelle 17: Bekanntheitsstatus der CLL der Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie (n = 53).

Ebenso wurden die Daten des Bekanntheitsstatus der CLL-Erkrankung hinsichtlich des Binet-Stadiums evaluiert (n = 37):

| CLL zum Zeitpunkt der Hautmanifestation bekannt? | Binet A | Binet B | Binet C |
|---|----------------|----------------|----------------|
| ja | 14/37 (37,9 %) | 11/37 (29,7 %) | 3/37 (8,1 %) |
| nein | 8/37 (21,6 %) | 1/37 (2,7 %) | 0/37 (0 %) |

Tabelle 18: Bekanntheitsstatus der CLL der Patienten mit Binet-Stadium A versus den Patienten mit Binet-Stadium B und C (n = 37).

In acht von neun Fällen mit vorhandenem Binet-Stadium und Erstdiagnose der CLL durch die leukämischen Hautinfiltrate lag das Binet-Stadium A vor, in einem Fall hingegen Binet-Stadium B.

- Anzahl der Hautdiagnosen/Binet-Stadium:

Die Patienten wurden entsprechend ihrer Anzahl der Hautdiagnosen (Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus Patienten mit CLL-Infiltrat und mindestens einer

weiteren Hautpathologie) dichotomisiert und auf einen Unterschied bezüglich der Binet-Stadien untersucht (n = 32):

| Binet-Stadium | Gruppe 1: Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat (= 1 Hautdiagnose) | Gruppe 2: Patienten mit CLL-Infiltrat und mindestens einer weiteren lokalen Hautpathologie (\geq 2 Hautdiagnosen). |
|-----------------------------|--|--|
| A | 10/15 (66,7 %) | 10/17 (58,8 %) |
| B | 3/15 (20 %) | 6/17 (35,3 %) |
| C | 2/15 (13,3 %) | 1/17 (5,9 %) |
| Anzahl der Patienten | 15 | 17 |

Tabelle 19: Binet-Stadium der Patienten mit isoliertem CLL-Infiltrat versus den Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie (n = 32).

Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Binet-Stadiums zwischen der Gruppe mit isoliertem CLL-Infiltrat versus der Gruppe mit CLL-Infiltrat und weiterer lokaler Hautpathologie nachgewiesen werden (logistische Regression: $p = 0,987$).

3.7 Klinische Bilder

Eine Kooperation mit der Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Kiel, ermöglichte unter Einverständnis der jeweiligen Patienten die Bereitstellung von Bildern betroffener Hautläsionen. Diese ermöglichen zusätzlich zu den bestehenden histologischen und klinischen Daten ein umfassenderes Bild der dermatologischen Erkrankung.



Abbildung 8:

| | |
|---|---|
| Alter zum Zeitpunkt der Hautdiagnose: | 82 Jahre |
| Anzahl der Hautdiagnosen: | 2: CLL-Infiltrat und Plattenepithelkarzinom |
| Hautbefund solitär/multipel/disseminiert: | solitär |
| Ort der Hautläsion: | Glabella |
| Binet-Stadium: | nicht bekannt |



Abbildung 9:

Alter zum Zeitpunkt der Hautdiagnose: 53 Jahre
Anzahl der Hautdiagnosen: 1: isoliertes CLL-Infiltrat
Hautbefund solitär/multipel/disseminiert: disseminiert
Ort der Hautläsion: anamnestisch Zustand nach Bluteigeltherapie mit Lokalisation der Hautläsionen an genau den Orten, an denen die Bluteigel saßen
Binet-Stadium: A



Abbildung 10:

Alter zum Zeitpunkt der Hautdiagnose: 77 Jahre
Anzahl der Hautdiagnosen: 1: isoliertes CLL-Infiltrat
Hautbefund solitär/multipel/disseminiert: multipel (in einem Hautareal)
Ort der Hautläsion: oberer Rücken und Oberarme beidseits
Binet-Stadium: B

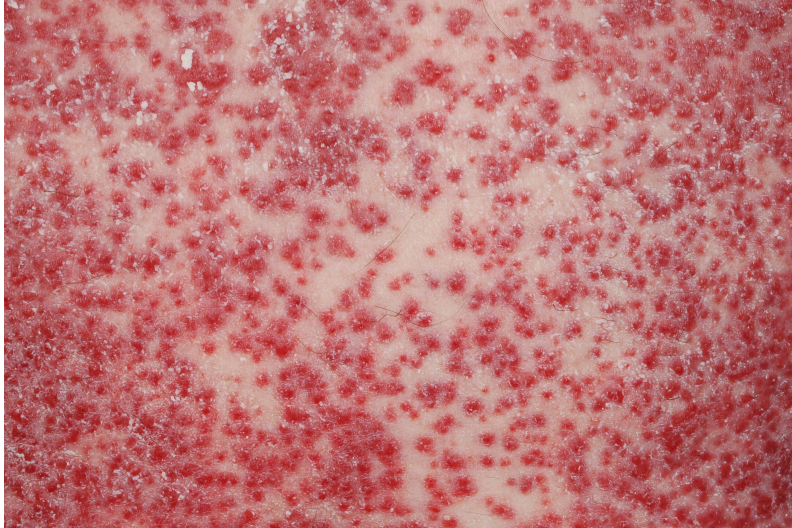


Abbildung 11:

| | |
|---|--|
| Alter zum Zeitpunkt der Hautdiagnose: | 73 Jahre |
| Anzahl der Hautdiagnosen: | 1: isoliertes CLL-Infiltrat |
| Hautbefund solitär/multipel/disseminiert: | multipel (in einem Hautareal) |
| Ort der Hautläsion: | Stamm und proximale Oberschenkel beidseits |
| Binet-Stadium: | C |

4 Diskussion

Die chronische lymphatische Leukämie ist die häufigste B-Zell-Leukämie im Erwachsenenalter und zeigt meist einen indolenten Krankheitsverlauf. Bei manchen Patienten manifestiert sich unter dieser Erkrankung eine kutane Infiltration durch die Leukämiezellen. Warum die leukämischen Hautinfiltrate in genau diesen Fällen auftreten, sollte untersucht werden. Hierfür wurde zunächst der Anteil der kutanen CLL-Infiltrate an der Zahl der CLL-Diagnosen allgemein im Patientenkollektiv des Lymphknotenregisters bestimmt. Weiterhin wurden die histopathologischen Eigenschaften der CLL-Infiltrate und die klinischen Charakteristika inklusive Therapie der Hautläsionen evaluiert und untersucht, ob sich eine Korrelation zwischen dem Auftreten einer Hautinfiltration und histopathologischen, immunhistochemischen sowie klinischen Charakteristika nachweisen lässt. Abschließend wurde eruiert, ob die kutanen CLL-Infiltrate möglicherweise durch weitere Hauterkrankungen getriggert werden oder spontan auftreten.

Insgesamt wurden die Hautexzisate von 70 Patienten mit der gesicherten Diagnose einer kutanen CLL-Infiltration untersucht. Im Zeitraum von Januar 2001 bis Juni 2014 fanden sich in der Datenbank des Lymphknotenregisters 2231 Fälle mit der Diagnose CLL. Davon lagen bei 64 Proben kutane CLL-Infiltrate vor. Diese Fallzahl wird durch das verfügbare Probenmaterial im Institut für Pathologie als hämatologisches Referenzzentrum determiniert. Die Hautinfiltration machte in dem oben genannten Zeitraum insgesamt 2,9 % (64/2231) aller CLL-Fälle und damit einen sehr geringen Anteil aus. Diesbezügliche Angaben in der Literatur sind sehr variabel: Diese reichen von 2 % im Rahmen einer Erstmanifestation der CLL (Engelhard et al. 1991) bis zu 50 % (Beek 1948; Hallek & Emmerich 2009). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass im Vergleich zu dieser Arbeit nicht in allen Studien eine systematische histologische Untersuchung der betroffenen Hautareale erfolgte; somit ist fraglich, ob diese Hautinfiltrate tatsächlich durch CLL-Zellen bedingt waren oder aber durch eine andere dermatologische Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit der leukämischen Erkrankung stand. Unseren Untersuchungen zufolge treten Hautmanifestationen der CLL also selten auf, was darauf schließen lässt, dass die

CLL als systemische und hochleukämische Erkrankung nur selten die Blut-Haut-Schranke überwindet und somit einen insgesamt geringen Dermatotropismus aufweist. Andere leukämische Entitäten wie zum Beispiel die T-Prolymphozytenleukämie zeigen einen ausgesprochen hohen Dermatotropismus in bis zu über 50 % aller Fälle (Swerdlow 2008). Hier bestimmen andere biologische Merkmale das Ausmaß des Dermatotropismus.

Entsprechend den WHO-Kriterien (Swerdlow 2008) wurde die CLL-Infiltration anhand der konventionellen und immunhistochemischen Präparate gesichert. Alle untersuchten Hautexzisate zeigten sich als CD20 (70/70), CD79a (11/11) sowie größtenteils als CD5 (62/66) und CD23 (67/70) positiv. Alle evaluierten 29 von 29 Proben waren Cyclin D1 negativ. Damit wiesen die Exzisate ein bezüglich der Oberflächenmarker für die CLL charakteristisches Expressionsmuster auf (Swerdlow 2008). CD20 negative Zellen, die in dieser Studie allerdings nicht auftraten, wären durch den Einsatz des antiCD20-Antikörpers Rituximab zu erklären. Zytomorphologisch zeigten sich die Infiltrate als kleine blaue Lymphozyten mit dichtem Zellkern und schmalen Zytoplasmasaum. Die so erfolgte Immunphänotypisierung erlaubte somit in Zusammenschau mit der charakteristischen Zytologie die nach den gängigen WHO-Kriterien sichere Klassifikation der Infiltrate als CLL (Swerdlow 2008).

Das häufigste histologische Infiltrationsmuster zeigte sich als dichtes, diffuses Infiltrat mit Beteiligung der Dermis und der Subkutis (30/51). Seltener auftretende Muster waren eine spärliche, auf die Dermis beschränkte Infiltration (10/51) sowie ein bandförmiges, dermales Infiltrat (11/51). Ähnliche Muster beobachtete auch Cerroni in seiner Studie: perivaskulär und periadnexiell, nodulär-diffus sowie bandförmig (Cerroni et al. 1996). Unsere Beobachtungen stimmen also mit denen vorheriger Studien überein.

In 14 von 18 Fällen mit einer spärlichen, dermalen Infiltration war die CLL klinisch bereits bekannt. Dieser hohe Anteil ist vermutlich durch die klinische Angabe einer CLL mit konkreter Fragestellung nach leukämischer Hautinfiltration bedingt. Ohne die Angabe einer bestehenden CLL wäre die Diagnose einer sekundären CLL-Infiltration bei dem histologischen Bild einer spärlichen kutanen Lymphozytenansammlung wenig naheliegend gewesen und wurde erst durch die gezielte

Immunphänotypisierung möglich. Andererseits sollte ein Pathologe im Falle des in unserer Studie häufig auftretenden dichten, diffusen pandermalen Infiltrationsmusters immer an eine sekundäre Infiltration leukämischer Zellen denken.

In einem Fall (1/70) trat eine plasmazytische Differenzierung auf. Hier erfolgte die Abgrenzung gegenüber einem primär kutanen Marginalzonen-Lymphom über den Immunphänotyp mit Koexpression von CD5 und CD23.

Der Blastenanteil lag in 82,1 % (55/67) bei ≤ 10 %. Solch ein geringer Blastengehalt ist gut mit einer gering proliferativen Erkrankung wie der CLL zu vereinbaren. In der Patientengruppe mit isoliertem CLL-Infiltrat zeigte sich ein signifikant höheres Blastenreichtum als in dem Kollektiv mit mehreren Hautdiagnosen. Denkbar ist, dass der höhere Blastengehalt bei spontanem Dermatotropismus ein biologisch höheres Aggressionspotential der CLL anzeigt, die ohne spezielle Triggerung einer weiteren Pathologie in die Haut infiltriert.

In 31 von 48 Fällen wurde eine solare Elastose diagnostiziert.

Das Patientenkollektiv enthielt mehr Männer als Frauen (M:W = 2,5:1) und wies damit eine leicht stärkere Männerprädominanz auf als Patienten mit einer CLL-Erkrankung im Allgemeinen (M:W = 1,5-2:1) (Swerdlow 2008). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Hautmanifestation betrug 74,4 Jahre und lag damit über dem durchschnittlichen Alter bei CLL-Erstdiagnose (65 Jahre) (Swerdlow 2008).

In 54,2 % (26/48) der Fälle war das Hautinfiltrat solitär lokalisiert und in 39,6 % (19/48) multipel in einem beschränkten Hautareal. Damit bleibt ein Großteil dieser Hautmanifestationen auf ein limitiertes Körperareal beschränkt. Cerroni beschreibt in der Literatur eine ähnliche Beobachtung: In seiner Studie wiesen 25 von 42 Patienten (59,5 %) mit Hautbefall der CLL Läsionen in begrenzten Hautarealen auf (Cerroni et al. 1996). Unser Ergebnis der überwiegend limitierten Hautläsionen lässt die Vermutung aufkommen, dass die CLL-Infiltrate weniger Ausdruck eines höher aggressiven Krankheitsverlaufs der CLL mit einem generell hohen Dermatotropismus sind, sondern es vielmehr einen Trigger in den betroffenen Hautarealen geben könnte, der die Manifestation in diesem Hautabschnitt bedingt.

68,9 % (42/61) und damit eine deutliche Mehrheit der Hautläsionen manifestierte sich in lichtexponierten Hautarealen. Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass UV-Strahlung ein Risikofaktor für zahlreiche Hauterkrankungen darstellt, darunter auch

für viele der von uns diagnostizierten Zweipathologien in der Haut. Das UV-Licht ist also beteiligt an der Entstehung einer Hautpathologie. Diese Hautpathologie wiederum triggert möglicherweise das CLL-Infiltrat. Hieraus kann resultieren, dass die Mehrheit der CLL-Infiltrate in lichtexponierten Hautarealen auftritt. In Einklang mit dieser Beobachtung fand sich eine häufige Assoziation der CLL-Infiltrate zu einer solaren Elastose, welche in insgesamt 31 von 48 auswertbaren Fällen diagnostiziert wurde. Es wiesen signifikant mehr Patienten mit CLL-Infiltrat und weiterer Hautpathologie eine solare Elastose auf, verglichen mit der Gruppe mit isoliertem CLL-Infiltrat (logistische Regression: $p = 0,033$). Dieses Ergebnis ist mit der Tatsache zu vereinbaren, dass die UV-Strahlung, welche die solare Elastose hervorruft, gleichzeitig ein Hauptrisikofaktor für viele der oben genannten kutanen Zweitneoplasien darstellt. Hierzu zählen unter anderem das Plattenepithelkarzinom und die aktinische Keratose. Die insgesamt hohe Anzahl an Proben mit solarer Elastose ist sicherlich auch dem insgesamt fortgeschrittenen Lebensalter des Kollektivs zuzuschreiben.

In 28,3 % (17/60) der Fälle und einem somit relativ hohen Anteil war die Hautmanifestation gleichzeitig die Erstmanifestation der CLL. Hiervon befanden sich acht Patienten in Binet-Stadium A, ein Patient in Binet-Stadium B und bei den restlichen acht Patienten war das Binet-Stadium unbekannt. Etwas niedrigere Werte (16,7 %, 7/42) hinsichtlich der Erstmanifestation der CLL durch die Hautläsionen beobachtete Cerroni in seiner Studie (Cerroni et al. 1996). Obwohl die CLL-Erkrankung mit ihren Allgemeinsymptomen also noch nicht oder nur gering aktiv war, infiltrierten trotzdem CLL-Zellen die Haut. Hautläsionen der CLL treten damit bei einem nennenswerten Anteil der Patienten in einem sehr frühen Krankheitsstadium auf. Für die Entstehung der Hautläsionen könnten anstatt eines allgemeinen Krankheitsprogresses eher lokale Faktoren am Läsionsort verantwortlich sein.

Das Patientenkollektiv befand sich in folgenden Krankheitsstadien: 59,5 % (22/37) in Stadium A nach Binet, 32,4 % (12/37) in Stadium B und 8,1 % (3/37) in Stadium C. Hautläsionen durch die CLL treten damit größtenteils in einem frühen Stadium auf. Ein allgemeiner Krankheitsprogress ist hiermit als Ursache für die Hautinfiltrate eher unwahrscheinlich.

Eine Richter-Transformation wurde in 2 von 70 Fällen (2,9 %) diagnostiziert. Von ähnlich niedrigen Werten berichtet Cerroni in seiner Studie (2/42, 4,8 %) (Cerroni et

al. 1996). Der geringe Anteil dieser Patienten belegt, dass die Haut selten der Ort einer Richter-Transformation ist. Wie häufig hingegen allgemein bei Richter-Transformation der CLL auch die Haut befallen wird, kann aufgrund der wenigen Fälle mit dokumentiertem Richter-Syndrom in dieser Studie nicht evaluiert werden.

15 von 32 (46,9 %) Patienten wurden nicht therapiert, bei 9 von 32 (28,1 %) erfolgte eine lokale Exzision, bei 2 von 32 (6,3 %) wurden lokale Salben appliziert. Insgesamt erhielten die Patienten also größtenteils keine oder eine lokale Therapie. Eine CLL-gerichtete systemische Therapie war nur in 3 von 32 (9,4 %) Fällen nötig. Hieraus lässt sich schließen, dass trotz der Hautbeteiligung durch eine CLL meist keine generelle Änderung der Behandlung indiziert war und in Zusammenschau mit der gesamten klinischen Konstellation kein behandlungsbedürftiger Progress vorlag.

Insgesamt ist bei der Auswertung und Interpretation der klinischen Daten zu beachten, dass nicht von allen Patienten zusätzliche Daten erhoben werden konnten. Die Zahl der vorhandenen Daten variiert dabei stark je nach Parameter (siehe oben). Auch können wir selbstverständlich an diesem retrospektiven Patientenkollektiv ein Probensammelbias nicht ausschließen, welches letztlich nur durch stringente prospektive Untersuchung eines klinisch definierten Studienkollektivs mit genauen Inzidenzdaten der leukämischen Hautinfiltration zu minimieren wäre.

Alle 70 Hautexzisate wurden auf weitere Pathologien neben der CLL-Infiltration überprüft. Dies ist die erste Studie, die eine solch große Zahl spezifischer kutaner CLL-Infiltrate systematisch auf eine räumlich assoziierte Zweitdiagnose untersucht. 47,1 % (33/70) der Fälle wiesen mindestens eine weitere Hautpathologie auf, 40 % (28/70) zeigten ein isoliertes CLL-Infiltrat und in 12,9 % (9/70) war fraglich, ob eine zweite Pathologie vorlag. Unter den weiteren Hautdiagnosen neben dem CLL-Infiltrat fanden sich Neoplasien, Präkanzerosen und benigne Erkrankungen.

Als neoplastische Zweitpathologien zeigten sich u. a. Plattenepithelkarzinome, ein Basalzellkarzinom, ein Merkelzellkarzinom und ein Morbus Bowen. Ebenfalls in der Literatur, meist in Einzelfallberichten oder Studien mit sehr kleinen Fallzahlen, wird von einer Assoziation der kutanen CLL-Infiltrate mit Hauttumoren berichtet. So wurde bereits mehrfach die kutane Hautinfiltration in Verbindung mit einem Merkelzellkarzinom (Li et al. 2015; Papageorgiou & Kaniorou-Larai 2005; Robak et al. 2005; Ziprin et al. 2000) beschrieben. Mehrere Autoren berichten weiterhin von

Plattenepithelkarzinomen, in deren unmittelbarer Nähe sich die leukämischen Zellen befinden (Dargent et al. 1998; Smoller & Warnke 1998).

Weiterhin wurden in der vorliegenden Studie benigne Hauterkrankungen als Zweitpathologien beobachtet, darunter die Rosazea, Ulzerationen sowie ein Borrelien-assoziiertes Pseudolymphom. In der Literatur wird ebenfalls eine Assoziation der CLL-Infiltrate mit weiteren benignen Zweitdiagnosen jeweils in Einzelfallberichten beschrieben. Hierunter befinden sich unter anderem infektiöse Erkrankungen wie Borreliose (Cerroni et al. 2002; Doutre et al. 1997; Kempf et al. 2015), Herpes simplex und Herpes zoster (Cerroni et al. 1995; Greenwood et al. 1985). Auch ein enger räumlicher Zusammenhang zwischen CLL-Infiltraten und entzündlichen Erkrankungen wie beispielsweise Insektenstichen (Davis et al. 1998; Kolbusz et al. 1989), Granuloma anulare (Sokumbi et al. 2012) und einer leukozytoklastischen Vaskulitis (Cabuk et al. 2004) wurde beschrieben.

In 3 von 70 Fällen (4,3 %) fand sich neben den CLL-Zellen eine Ulzeration, die hiermit einen geringen, aber nennenswerten Anteil aller sicheren Zweitdiagnosen ausmachte (3/33, 9,1%). In einem dieser Fälle betrug der Blastengehalt $\leq 5\%$ und in den beiden weiteren Fällen zwischen 6 und 10 %. Dies deutet darauf hin, dass eine von dem CLL-Infiltrat ausgehende Ulzeration unwahrscheinlich ist. Auch nach bisherigen Beobachtungen sind Ulzerationen in Verbindung mit einem CLL-Infiltrat eher ungewöhnlich (Cerroni et al. 1996). CLL-Zellen selbst besitzen keine zytotoxische Aktivität und führen auch im Rahmen anderer Organ- und Lymphknoteninfiltrate zu keiner nekrotisierenden Gewebedestruktion.

Insgesamt zeigte knapp die Hälfte der Hautexzisate eine sichere Zweitdiagnose. Neun weitere Fälle mit Hinweisen auf eine Zweitpathologie sowie histomorphologisch eventuell nicht entdeckbare Hautaffektionen deuten auf eine weitaus höhere Zahl an CLL-Manifestationen bedingt durch einen örtlichen Trigger in der Haut. CLL-Infiltrate infolge einer Egeltherapie wie bei einer Patientin aus unserem Kollektiv sind hierfür ein Beispiel.

In der Literatur wird vermutet, dass Hautmanifestationen vor allem durch ein geschwächtes Immunsystem entstehen (di Meo et al. 2013). Diese These wird durch die Ergebnisse unserer Studie tendenziell widerlegt: Die meisten Patienten befanden sich in einem frühen Krankheitsstadium. In fast 30 % stellten die Hautläsionen die Erstmanifestation der CLL dar. Weitere klinische Symptome waren zu diesem

Zeitpunkt also noch nicht manifest. Läge ein Immundefekt vor, so wäre eine deutlich größere Patientenzahl mit hohem Binet-Stadium zu vermuten. Weiterhin traten die Hautläsionen bei nur 6,2 % in disseminierter Form auf. In der Folge eines Immundefekts wäre ein weitaus höherer Anteil disseminierter Infiltrate zu erwarten.

Andere Autoren hingegen stellen die These auf, dass eine Antigen-Stimulation ursächlich an der Hautinfiltration beteiligt sei (Cerroni et al. 2002). Die in unserer Studie ermittelte hohe Anzahl der Zweitpathologien neben dem CLL-Infiltrat unterstützt diese These. Die CLL-Infiltrate waren meist auf ein Hautareal beschränkt und räumlich eng mit der Zweitdiagnose assoziiert. Eine Triggerung durch die weitere Hautpathologie ist daher anzunehmen.

Vonarx äußert die Hypothese, dass die kutane CLL-Infiltration kein negativer Prognosefaktor für die CLL-Erkrankung sei (Vonarx et al. 2012). Dieser Ansatz wird durch die Daten unserer Studie bekräftigt: Die meisten Patienten befanden sich in einem frühen Stadium nach Binet A oder B. Zudem kam der größte Teil der Patienten ohne eine systemische CLL-gerichtete Therapie der Hautinfiltrate aus. Diese Fakten sprechen gegen einen Krankheitsprogress im Rahmen der Hautläsionen.

Die häufige Hautinfiltration der CLL an Orten einer Hautpathologie könnte zum einen dem Resultat einer aktiven Rekrutierung von Antigen-gerichteten B-Zellen entsprechen. Weiterhin ist denkbar, dass eine entzündliche Störung der Blut-Haut-Schranke die Infiltration der leukämischen CLL-Zellen in die Haut bedingt.

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit das Konzept einer Triggerung von Hautmanifestationen der CLL durch lokale Faktoren. Das Verständnis dieses Mechanismus ist zum einen für die histopathologische Diagnosestellung wichtig, da der befundene Pathologe oder Dermatopathologe nach histologischen Hinweisen auf weitere Hautveränderungen, also möglichen Triggern neben der CLL-Infiltration fahnden sollte. Zum anderen ist er für die klinischen Kollegen bedeutsam, welche die Relevanz und Therapieindikation bei diagnostizierter CLL-Infiltration in der Haut einordnen müssen.

Weiterführende Untersuchungen könnten das molekulare Profil der leukämischen Hautinfiltrate untersuchen. Hierbei wäre relevant, ob die Häufigkeitsverteilung der chromosomalen Aberrationen in den hier vorgestellten Fällen von der Verteilung der CLL im Allgemeinen, unabhängig von einer leukämischen Hautinfiltration, abweicht.

Sollten die dermalen Infiltrate tatsächlich durch eine weitere Hautpathologie getriggert sein, wären sie unabhängig von prognoseassoziierten chromosomalen Aberrationen.

Zusätzlich könnte man die CLL-Zellen in den Hautexzissaten auf den IGHV-Mutationsstatus untersuchen und die Häufigkeitsverteilung wiederum mit publizierten Daten zu den CLL-Fällen insgesamt vergleichen. Ein unmutierter Status ist mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Krankheitsverlaufs assoziiert als ein mutierter Status. In diesem Rahmen wäre auch zu untersuchen, ob stereotyp Mutationen in den leukämischen Zellen vorliegen. Ein restringiertes „VDJ-segment-usage“ der Immunglobulingene spräche für ein spezifisches Antigen-Bindungsmuster und somit für eine Antigenstimulation in den Lymphomzellen, beispielsweise durch eine weitere diagnostizierte Hautpathologie in direkter räumlicher Assoziation zu dem CLL-Infiltrat. Die genannten, sich aus den Ergebnissen der hier vorgestellten Promotionsarbeit ergebenden Fragestellungen werden derzeit in der Sektion Hämatopathologie am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Kiel unter Beteiligung der Autorin weiterverfolgt.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste B-Zell-Leukämie des Erwachsenenalters (Swerdlow 2008) mit meist variablem/indolentem Krankheitsverlauf (langsam progredient, chemosensitiv, häufig bis immer rezidivierend). Literaturdaten zur Inzidenz von Hautmanifestationen der CLL sind mit 2 – 50 % sehr variabel (Beek 1948; Engelhard et al. 1991; Hallek & Emmerich 2009).

Fragestellung: Die Häufigkeit einer Hautmanifestation durch eine CLL sowie deren histopathologische und klinische Charakteristika sollten anhand des Untersuchungsmaterials eines hämatopathologischen Referenzzentrums evaluiert werden.

Material und Methoden: Die Datenbank des Lymphknotenregisters Kiel wurde auf die Diagnose CLL im Zeitraum von 2001 bis 2014 untersucht. Unter den 2231 identifizierten Diagnosen CLL wurden n = 64 in einer Hautbiopsie diagnostiziert. Hinzu kamen sechs weitere Fälle aus dem Jahr 2015. In allen 70 Fällen war Formalin-fixiertes und in Paraffin eingebettetes (FFPE) Gewebematerial verfügbar. Die histopathologischen und klinischen Merkmale dieser Fälle wurden evaluiert.

Ergebnisse: 64 von 2231 Biopsien mit Diagnose einer CLL waren Hautbiopsien (2,9 %). In 47,1 % der Fälle (33/70) waren die CLL-Infiltrate mit einer in der gleichen Biopsie ersichtlichen weiteren Hauterkrankung assoziiert. Als synchron bestehende neoplastische Hautpathologien fanden sich nicht-hämatologische Tumore meist epithelialer Natur (n=11). Als Präneoplasie fand sich oft eine aktinische Keratose (n=4). Häufige benigne synchrone Zweitdiagnosen waren die Rosazea (n=3) und lokale Ulzerationen (n=3).

Histopathologisch zeigte die CLL variable Infiltrationsmuster. In 55 von 67 (82,1 %) Fällen lag der Anteil blastärer Zellen unter 10 %, ein Blastenrasen im Sinne einer Richter-Transformation lag in zwei Fällen vor.

Die Patienten waren durchschnittlich 74,4 Jahre alt (35 – 93, Median 75) und überwiegend männlich (71 %, M:W = 2,5:1). Die Hautmanifestationen wurden in 54,2 % (26/48) als solitär, meist im Kopf-Halsbereich, in 39,6 % (19/48) als multipel und in 6,2 % (3/48) als disseminiert beschrieben. Bei ca. 1/3 der Patienten war die CLL beim Auftreten der Hautmanifestation noch nicht bekannt. Es wurde häufiger ein

niedriges (Binet A: 59,5 %, 22/37) als ein hohes Krankheitsstadium (Binet B: 32,4 %, 12/37; Binet C: 8,1 %, 3/37) angegeben. In 46,9 % der Fälle (15/32) wurde auf eine Therapie der kutanen Manifestation der CLL verzichtet. In 40,6% (13/32) der Fälle erfolgte eine lokale Therapie (Exzision 9x, lokale Salben 2x, Radiatio 2x), in 3,1 % (1/32) eine Doxycyclingabe bei klinischem Verdacht auf Lymphadenosis cutis benigna und in 9,4 % (3/32) eine CLL-gerichtete Chemotherapie.

Schlussfolgerung: Bioptisch gesicherte Hautmanifestationen einer CLL waren in unserem Kollektiv selten (2,9 % aller CLL-Diagnosen) und traten überwiegend als solitäre Hautveränderung in lichtexponierter Haut in frühem Erkrankungsstadium auf. In 47,1% fand sich eine enge räumliche Assoziation mit einer weiteren Hauterkrankung, wobei licht-assoziierte kutane Neoplasien am häufigsten vorlagen. Eine CLL-gerichtete systemische Therapie der Hautveränderungen wurde selten appliziert. Es ist zu postulieren, dass die CLL trotz ihres leukämischen Charakters nur gering dermatotrop ist. Eine Manifestation in der Haut wird möglicherweise durch eine nicht-hämatologische neoplastische oder entzündliche Erkrankung getriggert.

Publikation der Ergebnisse

Thiesen, I., Wehkamp, U., Ritgen, M., Klapper, W., Oschlies, I. (2016). Hautmanifestationen einer chronischen lymphatischen Leukämie sind häufig mit einer nicht-hämatologischen Hauterkrankung assoziiert. Vortrag, *24. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie*, Hildesheim, Deutschland, 29. April – 01. Mai 2016.

6 Literaturverzeichnis

Adami, J., Frisch, M., Yuen, J., Glimelius, B. & Melbye, M. (1995). Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ*, 310, 1491-1495.

Beek, C. H. (1948). Skin manifestations associated with lymphatic-leucaemia. *Dermatologica*, 96, 350-356.

Binet, J. L., Auquier, A., Dighiero, G., Chastang, C., Piguët, H., Goasguen, J., Vaugier, G., Potron, G., Colona, P., Oberling, F., Thomas, M., Tchernia, G., Jacquillat, C., Boivin, P., Lesty, C., Duault, M. T., Monconduit, M., Belabbes, S. & Gremy, F. (1981). A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 48, 198-206.

Bottcher, S., Ritgen, M., Fischer, K., Stilgenbauer, S., Busch, R. M., Fingerle-Rowson, G., Fink, A. M., Buhler, A., Zenz, T., Wenger, M. K., Mendila, M., Wendtner, C. M., Eichhorst, B. F., Dohner, H., Hallek, M. J. & Kneba, M. (2012). Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*, 30, 980-988.

Cabuk, M., Inanir, I., Turkdogan, P., Ceylan, C., Degirmenci, M., Turel, A. & Ozdemir, E. (2004). Cyclic lymphocytic vasculitis associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 45, 811-813.

Cerroni, L., Garbe, C., Metze, D. & Kuntzer, H. (2016). *Histopathologie der Haut* (H. Kerl Ed. 2. ed.). Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag.

Cerroni, L., Hofler, G., Back, B., Wolf, P., Maier, G. & Kerl, H. (2002). Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) at sites typical for *Borrelia burgdorferi* infection. *J Cutan Pathol*, 29, 142-147.

Cerroni, L., Zenahlik, P., Hofler, G., Kaddu, S., Smolle, J. & Kerl, H. (1996). Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. *Am J Surg Pathol*, 20, 1000-1010.

Cerroni, L., Zenahlik, P. & Kerl, H. (1995). Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia arising at the site of herpes zoster and herpes simplex scars. *Cancer*, 76, 26-31.

Dargent, J. L., Kornreich, A., Andre, L. & Lespagnard, L. (1998). Cutaneous infiltrate of chronic lymphocytic leukemia surrounding a primary squamous cell carcinoma of the skin. Report of an additional case and reflection on its pathogenesis. *J Cutan Pathol*, 25, 479-480.

Davis, M. D., Perniciaro, C., Dahl, P. R., Randle, H. W., McEvoy, M. T. & Leiferman, K. M. (1998). Exaggerated arthropod-bite lesions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a clinical, histopathologic, and immunopathologic study of eight patients. *J Am Acad Dermatol*, 39, 27-35.

di Meo, N., Stinco, G. & Trevisan, G. (2013). Cutaneous B-cell chronic lymphocytic leukaemia resembling a granulomatous rosacea. *Dermatol Online J*, 19, 20033.

Dohner, H., Fischer, K., Bentz, M., Hansen, K., Benner, A., Cabot, G., Diehl, D., Schlenk, R., Coy, J. & Stilgenbauer, S. (1995). p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood*, 85, 1580-1589.

Dohner, H., Stilgenbauer, S., Benner, A., Leupolt, E., Krober, A., Bullinger, L., Dohner, K., Bentz, M. & Lichter, P. (2000). Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 343, 1910-1916.

Doutre, M. S., Beylot-Barry, M., Beylot, C., Dubus, P., Lafont, M. E., Belleannee, G., Broustet, A. & Merlio, J. P. (1997). Cutaneous localization of chronic lymphocytic leukemia at the site of chickenpox. *J Am Acad Dermatol*, 36, 98-99.

Engelhard, M., Brittinger, G., Heinz, R., Thöml, H., Bartels, H., Binder, T., Fülle, H. H., Gerhartz, H., Gunzer, U., Ludwig, F., Ludwig, W. D., Nowicki, L., Oertel, J., Pees, H. W., Pralle, H., Rühl, U., Schilling, C. V., Spann, W., Szeimies, U., Wetzel, H. J., Zwingers, T., Feller, A. C., Stein, H. & Lennert, K. (1991). Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and Immunocytoma (LP-IC): Clinical and Prognostic Relevance of this Distinction. *Leukemia & Lymphoma*, 5, 161-173.

Flynn, J. M., Andritsos, L., Lucas, D. & Byrd, J. C. (2010). Second malignancies in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: possible association with human papilloma virus. *Br J Haematol*, 149, 388-390.

Gerdes, J., Lemke, H., Baisch, H., Wacker, H. H., Schwab, U. & Stein, H. (1984). Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol*, 133, 1710-1715.

Greenwood, R., Barker, D. J., Tring, F. C., Parapia, L., Reid, M., Scott, C. S. & Lauder, I. (1985). Clinical and immunohistological characterization of cutaneous lesions in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*, 113, 447-453.

Gutierrez, A., Jr., Arendt, B. K., Tschumper, R. C., Kay, N. E., Zent, C. S. & Jelinek, D. F. (2011). Differentiation of chronic lymphocytic leukemia B cells into immunoglobulin secreting cells decreases LEF-1 expression. *PLoS One*, 6, e26056.

Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Dohner, H., Hillmen, P., Keating, M. J., Montserrat, E., Rai, K. R., Kipps, T. J. & International Workshop on Chronic Lymphocytic, L. (2008). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*, 111, 5446-5456.

Hallek, M. & Emmerich, B. (2009). *Chronisch lymphatische Leukämie* (4. ed.). Bremen: UNI-MED Verlag AG.

Hallek, M., Langenmayer, I., Nerl, C., Knauf, W., Dietzfelbinger, H., Adorf, D., Ostwald, M., Busch, R., Kuhn-Hallek, I., Thiel, E. & Emmerich, B. (1999). Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 93, 1732-1737.

Hallek, M., Wanders, L., Ostwald, M., Busch, R., Senekowitsch, R., Stern, S., Schick, H. D., Kuhn-Hallek, I. & Emmerich, B. (1996). Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*, 22, 439-447.

Hamblin, T. J. (2011). Searching for surrogates for IGHV mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*, 35, 1432-1435.

Hamblin, T. J., Orchard, J. A., Ibbotson, R. E., Davis, Z., Thomas, P. W., Stevenson, F. K. & Oscier, D. G. (2002). CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*, 99, 1023-1029.

Ismail, A., Mallick, J. A., Qin, D. & Hussaini, M. O. (2016). Sentinel case of Richter transformation from chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma to CD3+ diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Pathol*.

Karube, K., Scarfo, L., Campo, E. & Ghia, P. (2014). Monoclonal B cell lymphocytosis and "in situ" lymphoma. *Semin Cancer Biol*, 24, 3-14.

Kazakov, D. V., Belousova, I. E., Michaelis, S., Palmedo, G., Samtsov, A. V. & Kempf, W. (2003). Unusual manifestation of specific cutaneous involvement by B-cell chronic lymphocytic leukemia: spontaneous regression with scar formation. *Dermatology*, 207, 111-115.

Kempf, W., Kazakov, D. V., Hubscher, E. & Tinguely, M. (2015). Cutaneous Borreliosis With a T-Cell-Rich Infiltrate and Simultaneous Involvement by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia With t(14;18)(q32;q21). *Am J Dermatopathol*, 37, 715-718.

Kolbusz, R. V., Micetich, K., Armin, A. R. & Massa, M. C. (1989). Exaggerated response to insect bites. An unusual cutaneous manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Int J Dermatol*, 28, 186-187.

Li, Z., Yang, J. J. & Wu, M. (2015). Collision tumor of primary merkel cell carcinoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, diagnosed on ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a unique case report and review of literature. *Diagn Cytopathol*, 43, 66-71.

Mandrekar, S. J. & Sargent, D. J. (2009). Clinical trial designs for predictive biomarker validation: one size does not fit all. *J Biopharm Stat*, 19, 530-542.

Marti, G. E., Rawstron, A. C., Ghia, P., Hillmen, P., Houlston, R. S., Kay, N., Schleinitz, T. A., Caporaso, N. & International Familial, C. L. L. C. (2005). Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol*, 130, 325-332.

Papageorgiou, K. I. & Kaniorou-Larai, M. G. (2005). A case report of Merkel cell carcinoma on chronic lymphocytic leukemia: differential diagnosis of coexisting lymphadenopathy and indications for early aggressive treatment. *BMC Cancer*, 5, 106.

Porter, W. M., Sidwell, R. U., Catovsky, D. & Bunker, C. B. (2001). Cutaneous presentation of chronic lymphatic leukaemia and response to ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*, 144, 1092-1094.

Robak, E., Biernat, W., Krykowski, E., Jeziorski, A. & Robak, T. (2005). Merkel cell carcinoma in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine and rituximab. *Leuk Lymphoma*, 46, 909-914.

Robertson, L. E., Pugh, W., O'Brien, S., Kantarjian, H., Hirsch-Ginsberg, C., Cork, A., McLaughlin, P., Cabanillas, F. & Keating, M. J. (1993). Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol*, 11, 1985-1989.

Rozman, C., Montserrat, E., Rodriguez-Fernandez, J. M., Ayats, R., Vallespi, T., Parody, R., Rios, A., Prados, D., Morey, M. & Gomis, F. (1984). Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*, 64, 642-648.

Smoller, B. R. & Warnke, R. A. (1998). Cutaneous infiltrate of chronic lymphocytic leukemia and relationship to primary cutaneous epithelial neoplasms. *J Cutan Pathol*, 25, 160-164.

Sokumbi, O., Gibson, L. E., Comfere, N. I. & Peters, M. S. (2012). Granuloma annulare-like eruption associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Cutan Pathol*, 39, 996-1003.

Stilgenbauer, S., Lichter, P. & Dohner, H. (2000). Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol*, 4, 48-72.

Swerdlow, S. H. (Ed.). (2008). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (4. ed.). Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer.

Vonarx, M., Carpentier, O., Cazin, B., Bouchindhomme, B. & Delaporte, E. (2012). [Chronic lymphocytic leukaemia presenting with specific cutaneous infiltrates in the absence of lymphocytosis: Two cases]. *Ann Dermatol Venereol*, 139, 641-646.

Zenz, T., Frohling, S., Mertens, D., Dohner, H. & Stilgenbauer, S. (2010). Moving from prognostic to predictive factors in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol*, 23, 71-84.

Ziprin, P., Smith, S., Salerno, G. & Rosin, R. D. (2000). Two cases of merkel cell tumour arising in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*, 142, 525-528.

Zustimmung der Ethikkommission

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwänenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. Ilske Oschlies
Institut für Pathologie
UKSH Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 14
24108 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 17. Dezember 2014

AZ.: D 524/14 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Klinische, histopathologische und molekulare Charakterisierung von Hautmanifestationen durch eine Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)**
Anschreiben vom 15. Dezember 2014; Basisformular für einen Ethik-Antrag vom 2. Dezember 2014; Promotions- und Publikationsbeschreibung vom 1. Dezember 2014

Studienleiter und Antragsteller: PD Dr. Ilske Oschlies, Institut für Pathologie, UKSH Campus Kiel
Antrag vom: 15. Dezember 2014 (Eingang: 17. Dezember 2014)

Sehr geehrte Frau Kollegin Oschlies,

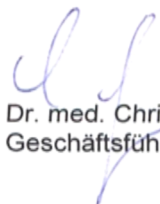
wir bestätigen den Eingang des obengenannten Antrages zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein.
Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Projektleiter und den an der Studie teilnehmenden Ärzten.
3. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.
4. Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.
5. Wir bitten um Nachreichung des Einverständnisses von Prof. Siebert und Prof. Kneba.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Danksagungen

Mein größter Dank gilt Ilske Oschlies: Danke für die hervorragende Betreuung dieser Doktorarbeit! Vielen Dank dafür, dass ich trotz Deines hohen Arbeitspensums jederzeit in Deinem Büro vorbeischauchen durfte. Danke für Deine Unterstützung bei den Vorträgen auf dem ADH-Kongress und im Lymphoma Lunch. Danke für die konstruktiven Rückmeldungen und die klare Struktur, die Du mir vorgegeben hast, für Deine Zuverlässigkeit und Deine ansteckende Begeisterung und Motivation für das Thema dieser Arbeit!

Herzlichen Dank allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Sektion Hämatopathologie und Lymphknotenregister! Prof. Dr. Wolfram Klapper danke ich für seine Unterstützung. Charlotte Botz-Von Drathen danke ich für die fabelhafte Organisation der Präparate inklusive Einweisung ins Archiv. Susanne Pietz, Susanne Griep und Anne Stübs-Ambroz danke ich für ihre jederzeitige Hilfsbereitschaft.

Vielen Dank auch den Kooperationspartnern Dr. Ulrike Wehkamp aus der Hautklinik und Dr. Ritgen aus der Klinik für Innere Medizin II.

Mein Dank gilt auch Dr. Silke Szymczak für die statistische Beratung und die geduldige Beantwortung meiner Fragen.

Weiterhin danke ich den vielen Ärztinnen und Ärzten, die sich die Zeit genommen haben, meinen klinischen Fragebogen zu beantworten. Ich war beeindruckt von dem Engagement derjenigen, die Bögen mehrerer Patienten ausgefüllt oder mir zusätzlich klinische Bilder geschickt haben.

Vielen Dank an Aenne Thiesen und Inken Lorenzen für das aufmerksame Korrekturlesen und die konstruktiven Anmerkungen.

Meinen Eltern, Bodil und Dieter Thiesen danke ich für ihre vielseitige Unterstützung nicht nur dieser Arbeit, sondern auch des gesamten Studiums und für so vieles mehr! Danke, dass ich mich so sehr auf Euch verlassen kann!

Lebenslauf

- 1991 geboren in Flensburg
- 1997-2001 Auenwaldschule Böklund
- 2001-2010 Bernstorff-Gymnasium Satrup
- 09.06.2010 Abitur am Bernstorff-Gymnasium Satrup
- 2010-2011 Studium der Systematischen und Historischen
Musikwissenschaft an der Universität Hamburg
- 2011-2013 Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,
vorklinischer Abschnitt
- 19.09.2013 1. Ärztliche Prüfung an der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel
- 2013-2016 Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,
klinischer Abschnitt
- 2014-2017 Doktorandin bei Frau PD Dr. med. Ilske Oschlies,
Sektion Hämatopathologie und Lymphknotenregister,
Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- 13.10.2016 2. Ärztliche Prüfung an der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

Veröffentlichungen

Thiesen, I., Wehkamp, U., Ritgen, M., Klapper, W., Oschlies, I. (2016).
Hautmanifestationen einer chronischen lymphatischen Leukämie sind häufig mit
einer nicht-hämatologischen Hauterkrankung assoziiert. Vortrag, *24. Jahrestagung
der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie*, Hildesheim, Deutschland, 29.
April – 01. Mai 2016.