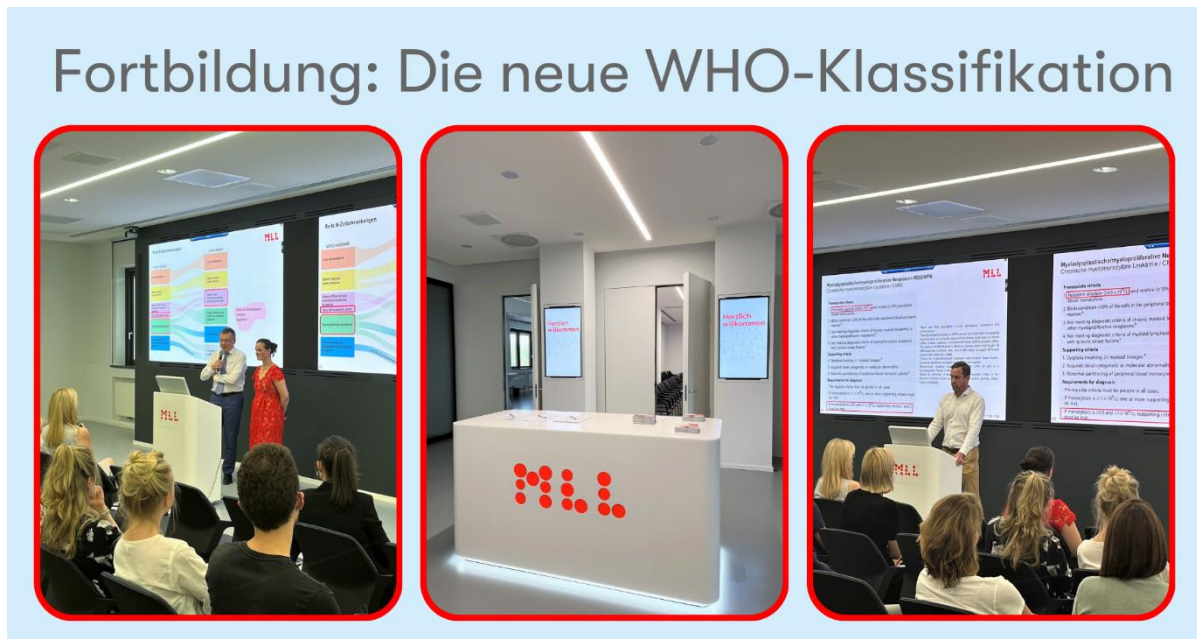




MLL News

23. August 2022

Nachbericht zur Fortbildung „Die neue WHO-Klassifikation“ am 27.7.2022 im MLL Münchner Leukämielabor



Nachdem vor kurzem in *Leukemia* (Khoury et al. *Leukemia* 2022, Alaggio et al. *Leukemia* 2022) die beiden Vorabpublikationen zur neuen WHO-Klassifikation („The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours“) erschienen sind, nahm das MLL Münchner Leukämielabor dies zum Anlass für eine Weiterbildungsveranstaltung. Dort wurden in vier Expert:innenvorträgen die wichtigsten Neuerungen der Klassifikation zusammengefasst und für den diagnostischen Alltag aufbereitet. Die Veranstaltung stieß auf großen Zuspruch, sodass am Ende vor Ort 47 und virtuell 189 Teilnehmer:innen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz die Hybrid-Veranstaltung verfolgten.

Zunehmender Fokus auf Genetik

Nach einer kurzen Begrüßung durch Herrn Professor Haferlach berichtete zunächst Dr. med. Christian Pohlkamp über die künftige Rolle der Zytomorphologie und gab begleitend einen Überblick über Änderungen bei der Klassifikation myeloischer Neoplasien. Im Anschluss führte Dr. rer. nat. Martha-Lena Müller aus Sicht der Immunphänotypisierung durch den lymphatischen Teil der neuen WHO-Klassifikation. Anschließend lenkten Dr. rer. nat. Bettina Balk und Dr. rer. nat. Manja Meggendorfer die Aufmerksamkeit auf die weiter zunehmende Bedeutung zyto- und molekulargenetischer Befunde bei der Definition hämatologischer Entitäten und erläuterten das hierfür notwendige erweiterte diagnostische Methodenspektrum. Zum Abschluss führte Frau Professor Haferlach durch eine Podiumsdiskussion zu den Highlights. Hier wurden von Referent:innen und Publikum gemeinsam die Konsequenzen für den klinischen Alltag reflektiert. Rege Diskussionen entstanden unter anderem zu den neuen genetischen Definitionen für **MDS** und **AML**, zum



Management genetisch definierter Entitäten wie **CHIP** und **CCUS** oder auch zur Bedeutung der Transkriptomanalyse bei Erkrankungen wie der **ALL** oder **den myeloischen/lymphatischen Neoplasien mit Eosinophilie und Tyrosinkinase-Gen-Fusionen**.

Gemeinschaftliches Fazit

Insbesondere molekulargenetische Methoden haben durch die neue WHO-Klassifikation einen immensen Bedeutungszuwachs erfahren. An dieser Stelle erfolgte auch der Verweis auf die Publikationen zu den neuen Scores zur Risikostratifikation bei MDS (IPSS-M, Bernard et al. NEJM Evidence 2022) und AML (ELN, Döhner et al. Blood 2022), wo sich ebenfalls eine deutliche Aufwertung molekulargenetischer Veränderungen niederschlägt. Entsprechend hat auch das MLL sein diagnostisches und methodisches Spektrum bereits angepasst (siehe **Untersuchungsauftrag**). Links zu den angesprochenen Publikationen, Dias der Veranstaltung und andere Hinweise finden sich zum Download **hier**.

Wie geht es weiter?

Die komplette Beta-Version der neuen WHO Klassifikation erschien **online** am 3. August 2022. Das Erscheinen in finaler Druckversion wird für Ende 2022 erwartet. Aufgrund der regen Teilnahme an der Fortbildung ist eine Folgeveranstaltung am 16.11.2022 geplant, die sich im Hybridformat den relevantesten Aspekten der neuen WHO-Klassifikation tiefer widmen und auch die neuen Scoring-Systeme (s. o.) weiter beleuchten soll. **Alle Infos zur Folgeveranstaltung finden Sie hier**.

Autor: Dr. med. Christian Pohlkamp

Save the Date: MLL-Fortbildungsveranstaltung am 16.11.2022

WHO, ICC, ELN/AML und IPSS-M: Die Bedeutung der Genetik für myeloische Entitäten von CCUS bis AML

Unsere Fortbildungsveranstaltung in hybridem Format geht in die zweite Runde: Aufgrund einer Vielzahl an Neuerungen in den diagnostischen Guidelines laden wir Sie am 16. November 2022 von 16.00 - 18.00 Uhr zur Veranstaltung „WHO, ICC, ELN/AML und IPSS-M: Die Bedeutung der Genetik für myeloische Entitäten von CCUS bis AML“ ein. Die Veranstaltung findet live vor Ort bei uns im MLL statt, alternativ ist auch eine virtuelle Teilnahme möglich.

Detaillierte Infos zum Programm und zur Anmeldung folgen zeitnah **auf unserer Website**.

Reaktiv versus neoplastisch – Neues Panel zur Abklärung klonaler T-Zellpopulationen

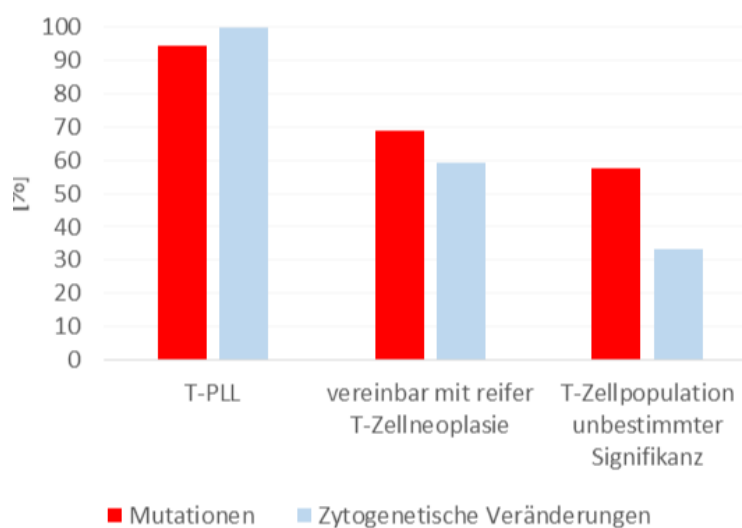
Reife T-Zellneoplasien stellen in ihrer klinischen, histopathologischen und molekularen Heterogenität eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Im Gegensatz zu den häufiger vorkommenden **reifen B-Zellneoplasien**, bei denen die Klonalität durch eine Restriktion der Immunglobulin-Leichtketten zu erkennen ist, gibt es bei den meisten reifen T-Zellneoplasien keine spezifische immunphänotypische Signatur. Derzeit wird beim Nachweis einer suspekten reifen T-Zellpopulation mittels Immunphänotypisierung zur weiteren



diagnostischen Abklärung und zur Abgrenzung gegenüber reaktiven Veränderungen eine molekulargenetische Untersuchung zur Bestimmung der Klonalität von T-Zellrezeptor-Rearrangements empfohlen. Ein positiver Befund ist hier jedoch kein sicheres Malignitätskriterium, da nicht-maligne klonale Expansionen von T-Zellen als überschießende Immunreaktion, z. B. bei Infektionen, Autoimmunität oder auch nach Verabreichung bestimmter Medikamente, vorkommen können. In der Routinediagnostik sind daher zusätzliche genetische Analysen von aussagekräftigeren Markern erforderlich, die eine klare Unterscheidung zwischen benignen und malignen klonalen T-Zell-Populationen ermöglichen und somit die Zeit bis zur Diagnose verkürzen.

Next Generation Sequencing bei Patient:innen mit klonaler T-Zellpopulation

Um den potentiellen Nutzen genetischer Analysen bei Patient:innen mit suspekter reifer T-Zellpopulation zu evaluieren, wurde bei 83 Patient:innen NGS mit einem lymphatischen Gen-Panel durchgeführt. Alle Patient:innen waren zuvor mittels Immunphänotypisierung untersucht worden und für 52 Patient:innen waren zytogenetische Daten verfügbar. Basierend auf den Ergebnissen der Immunphänotypisierung wiesen 18 Patient:innen eine T-PLL auf, bei 32 Patient:innen war der Befund vereinbar mit einer sonstigen reifen T-Zellneoplasie (TCL) und 33 Patient:innen zeigten eine T-Zellpopulation unbestimmter Signifikanz (TPUS). Bei allen Patient:innen konnte in der molekulargenetischen Analyse ein klonales T-Zellrezeptor-Rearrangement detektiert werden. Die T-PLL ist aufgrund ihres spezifischen Immunphänotyps und ihrer entitätsdefinierenden zytogenetischen Veränderungen (*TRAD::TCL1A*-Rearrangement oder *TRAD::MTCP1*-Rearrangement) vergleichsweise leicht zu diagnostizieren – alle 18 Patient:innen zeigten die T-PLL-typischen zytogenetischen Veränderungen und 94% der Fälle wiesen zusätzlich Mutationen auf. Strukturelle Veränderungen und/oder Kopienzahlveränderungen wurden mittels Chromosomenanalyse und FISH zudem bei 59% der TCL- und 33% der TPUS-Patient:innen nachgewiesen. Mutationen zeigten sogar 69% der TCL- und 58% der TPUS-Patient:innen. Während Mutationen in *JAK3*, *ATM*, *JAK1* und *STAT5B* hauptsächlich bei T-PLL auftraten, wurden Mutationen in *STAT3*, *TET2* und *DNMT3A* vor allem bei TCL und TPUS beobachtet. *STAT3* Mutationen treten allgemein bei ca. 30-40% der T-LGLs auf, kommen jedoch auch bei anderen reifen T-Zellneoplasien vor. Beachtlich ist, dass 60% der TPUS-Patient:innen zytogenetische und/oder molekulargenetische Marker aufwiesen.



Inzwischen sind zahlreiche Publikationen erschienen, die die molekulare Landschaft der verschiedenen T-Zellneoplasien detailliert beschreiben. Mit größeren Datensätzen und



erweiterten Sequenzierungsansätzen wird der diagnostische und prognostische Wert bestimmter molekularer Veränderungen damit immer relevanter. Am bemerkenswertesten ist die hohe Anzahl sich überlappendender Mutationen in epigenetischen Modifikatoren beim angioimmunoblastischen T-Zelllymphom (AITL), welches gemäß der **WHO Klassifikation von 2022** als nodales folliculäres T-Helferzelllymphom vom angioimmunoblastischen Typ (nTFHL-AI) bezeichnet wird (Aleggio et al. Leukemia 2022). Dazu gehören *TET2* (50%-80%), *DNMT3A* (20%-30%) und *IDH2-R172* (20%-30%). Auch die *RHOA-G17V*-Mutation wird beim nTFHL-AI bei bis zu 70 % der Fälle beobachtet. Keine dieser Mutationen ist jedoch spezifisch für das nTFHL-AI, da sie auch bei anderen Entitäten beobachtet werden können, insbesondere beim nodalen PTCL mit TFH-Phänotyp (nach neuer WHO Klassifikation nTFHL-NOS). Zu den zytogenetischen Veränderungen mit diagnostischem Wert gehören *ALK*-Rearrangements beim *ALK*-positiven anaplastisch großzelligen Lymphom (ALCL), Rearrangements von *DUSP22* oder *TP63* beim *ALK*-negativen ALCL sowie *ITK::SYK*-Fusionen beim folliculärem T-Zelllymphom (nach neuer WHO Klassifikation nTFHL-F).

Klinische Relevanz molekulargenetischer Veränderungen

Während mit Brentuximab Vedotin bisher nur für das CD30-positive anaplastisch großzellige Lymphom (ALCL) eine effektive zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht, werden derzeit in klinischen Studien vor allem Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACi) getestet. Insbesondere R/R T-Zellneoplasien mit TFH-Phänotyp zeigten ein signifikant besseres Ansprechen im Vergleich zu T-Zellneoplasien ohne TFH-Phänotyp (HR: 0,322; p = 0,009). Diese wiesen zudem häufiger ein typisches Mutationsmuster aus *TET2* und/oder *DNMT3A* und/oder *RHOA* Mutationen auf (83% vs. 40%; p = 0,034) (Ghione et al. Blood Adv 2020).

Auf Basis dieser Daten und der klinischen Relevanz erscheint eine erweiterte genetische Abklärung von klonalen T-Zellpopulationen erfolgversprechend. Deshalb haben wir unser Untersuchungsspektrum erweitert und bieten in der Molekulargenetik ein neues T-Zell-spezifisches Panel inklusive der Gene *TET2*, *DNMT3A*, *RHOA-G17V*, *IDH2-R172*, *CD28*, *FYN*, *PLCG1* und *VAV1* an (siehe **unseren aktuellen Untersuchungsauftrag** bzw. **unser digitales Order Entry-System**).

Autorin: Dr. rer. nat. Janine Müller

TOP100-Elitezirkel zu Gast im MLL

Am 22.07.2022 hatte das MLL den TOP 100 Elitezirkel des deutschen Mittelstandes zu Gast. Mit 15 CEOs, deren Unternehmen – wie auch wir als MLL - wegen herausragender Innovationsleistungen ausgezeichnet worden waren, haben wir uns über die Themen Digitalisierung, Automatisierung, Cloud-Computing und künstliche Intelligenz ausgetauscht. Das MLL konnte zeigen, wie der Einsatz dieser Technologien die Optimierung der Leukämiediagnostik vorantreibt, um das Ziel einer personalisierten Präzisionsmedizin zu erreichen.

IPSS-M: Molecular International Prognostic Scoring System

Seit 2012 verwenden wir bei **myelodysplastischen Neoplasien (MDS)** zur prognostischen Einteilung den IPSS-R. Im letzten Jahrzehnt haben große Studien gezeigt, dass auch die Molekulargenetik eine entscheidende Rolle dabei spielt (Bejar et al. NEJM 2011, Papaemmanuil et al. Blood 2013, Haferlach et al. Leukemia 2014). Dies spiegelt sich im *Molecular International Prognostic Scoring System* (IPSS-M) wieder, der neben Zytogenetik, Blutbild und Blastenzahl auch Mutationen berücksichtigt (Bernard et al. NEJM Evidence 2022).



Was steckt hinter dem IPSS-M?

Ein internationales Forschungsteam (**The International Working Group for the Prognosis of MDS**) untersuchte 2.957 MDS Patient:innen und erarbeitete eine verbesserte Prognoseabschätzung basierend auf folgenden Werten:

- Hämoglobin
- Thrombozytenzahl
- Blastenzahl (KM)
- zytogenetische Prognose-Kategorie (wie im IPSS-R)
- molekulargenetische Informationen zu 31 Genen

Besonders heben die Autor:innen die Bedeutung von *FLT3* Veränderungen (TKD oder ITD) sowie von *KMT2A-PTD* (*MLL^{PTD}*) hervor. Diese sind im MDS sehr selten, haben aber einen stark negativen Einfluss auf die Prognose. Bei *TP53* spielt der Status „multihit“ eine besondere Rolle; darunter versteht man das Vorliegen von zwei oder mehr Mutationen, einer Mutation und Deletion (*del(17p)*) oder einer Mutation mit einem kopien-neutralen Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity; *cnLOH*). Auch zu *SF3B1* liegen neue Erkenntnisse vor. Die positive prognostische Bedeutung verliert sich, wenn gleichzeitig eine *del(5q)* oder eine Mutation in einem der folgenden Gene vorliegt: *BCOR*, *BCORL1*, *NRAS*, *RUNX1*, *SRSF2* oder *STAG2*.

Wie lässt sich der IPSS-M berechnen?

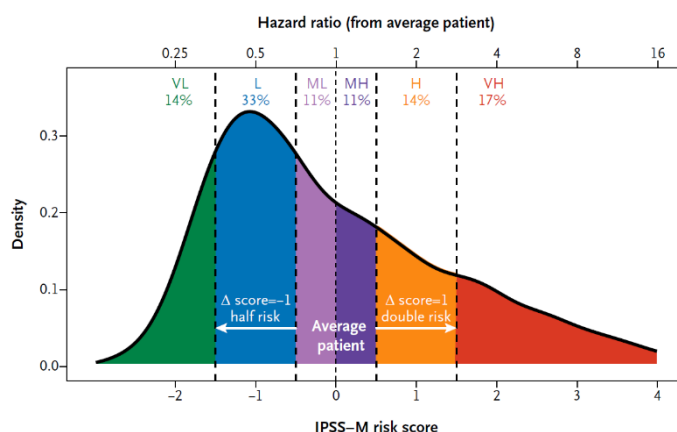
Neben dem Blutbild benötigt man:

- Zytomorphologie aus dem Knochenmark für den Blastenanteil
- Zytogenetik/Chromosomenanalyse
- das IPSS-M-Panel nach Bernard et al. in der Molekulargenetik

Das Ergebnis des IPSS-M ist ein Zahlenwert, welcher in sechs zugeordnete Risiko-Kategorien eingeteilt wird (s. Abb. 1):

- Very Low (VL)
- Low (L)
- Moderate Low (ML)
- Moderate High (MH)
- High (H)
- Very High (VH)

Abb 1. Zeigt die Zahlenwertzuteilung zu den Risikogruppen und deren relatives Vorkommen bei MDS Diagnose (Bernard et al. NEJM Evidence 2022).



Die Risikogruppen zeigen in der Publikation eine starke prognostische Separation bei Gesamtüberleben, leukämiefreiem Überleben und AML-Transformation.



Die Berechnung des IPSS-M kann **auf der Webseite der MDS Foundation erfolgen**: Zur Bedienung ein paar praktische Tipps:

- Am Ende des Befunds finden Sie die Tabelle *Durchgeführte Analysen*. Eine Mutation vom Typ Tier 1 und 2 geben Sie als „Mutated“ ein.
- Im WebTool wird der ursprüngliche Genname MLL verwendet. Wir verwenden die aktuelle Bezeichnung KMT2A.
- TP53: Wie viele Mutationen vorliegen, können Sie in der Tabelle *Veränderungen* erkennen. Zusätzlich muss die „Maximum TP53 VAF“ eingegeben werden. Diese entnimmt man der Spalte VAF in selbiger Tabelle. Zukünftig werden wir auch die Information zum „Loss of heterozygosity“ bereitstellen.

Wir arbeiten aber aktuell auch an einer entsprechenden Anpassung unserer Befundung. Wenn Sie uns Blutbildwerte übermitteln und eine zytomorphologische, zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik beauftragen, werden wir Ihnen in Kürze auch den IPSS-M im Rahmen unseres Integrierten Befundes bereitstellen können.

Autorin: Dr. rer. nat. Constance Bär

Veranstaltungen

Onkologisches Symposium 2022

Bereits zum vierten Mal lädt Sie die Trillium Akademie herzlich ein zum Onkologischen Symposium unter dem Motto „Vom Biomarker zur Therapie“. Die Veranstaltung findet am Freitag, den 21. Oktober 2022 statt – live vor Ort bei uns im MLL oder virtuell per Livestream. Die Symposiumsreihe bietet einen Einblick in die moderne onkologische Präzisionsmedizin, die innovative Diagnoseverfahren und Therapiestrategien zu einem großen Ganzen verbindet. Unsere Newsletter-Abonnenten profitieren von einem Rabattcode auf den Basis-Ticketpreis.

[Hier geht's zur Anmeldung und zum Rabattcode](#)

Neueste Publikationen mit MLL-Beteiligung

- Burkhardt B et al. Clinical relevance of molecular characteristics in Burkitt lymphoma differs according to age. *Nat Commun.* 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Hoermann G. Clinical Significance of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential in Hematology and Cardiovascular Disease. *Diagnostics (Basel).* 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Peter B et al. BRD4 Degradation Blocks Expression of MYC and Multiple Forms of Stem Cell Resistance in Ph+ Chronic Myeloid Leukemia. *Am J Hematol.* 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Ramos-Campoy S et al. TP53 Abnormalities Are Underlying the Poor Outcome Associated with Chromothripsis in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients with Complex Karyotype. *Cancers (Basel).* 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Schneeweiss-Gleixner M et al. CDK4/CDK6 Inhibitors Synergize with Midostaurin, Avapritinib, and Nintedanib in Inducing Growth Inhibition in KIT D816V+ Neoplastic Mast Cells. *Cancers (Basel).* 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Smiljkovic D. et al. Expression and Regulation of Siglec-6 (CD327) on Human Mast Cells and Basophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)



- Wang BA et al. Alternatively spliced CSF3R isoforms in SRSF2 P95H mutated myeloid neoplasms. Leukemia. 2022. [🔍 Publikation öffnen](#)

➤ [Hier geht's zu allen Publikationen](#)

© 2022 MLL Münchner Leukämielabor GmbH

MLL Münchner Leukämielabor GmbH

Max-Lebsche-Platz 31
81377 München, Germany
Phone: +49 89 990 17 0
Fax: +49 89 990 17 111
E-Mail: info@mll.com
Internet: www.mll.com