MLL News

20. Dezember 2022

Wir sagen Danke: Der MLL - Jahresrückblick 2022

Auch wenn die Corona-Pandemie nicht mehr täglich die erste Schlagzeile ist, so ist in unserer Praxis, dem MLL MVZ, und im MLL Münchner Leukämielabor die Erkrankung weiterhin von Bedeutung. Das gilt natürlich besonders bezüglich des Schutzes der uns anvertrauten PatientInnen in den täglichen Sprechstunden, es gilt aber auch für unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Wie in vielen Praxen und Betrieben gilt es, die Funktionsfähigkeit (im Labor sieben Tage/Woche) zu gewährleisten. Wir bemühen uns deshalb, mit allen unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im Interesse der uns anvertrauten PatientInnen und unseren EinsenderInnen bei steigenden Anfragen auch dieses Jahr wieder, unseren Service zu verbessern.

In diesem Zusammenhang ist gerade das Jahr 2022 von besonderer Bedeutung: Die neu erschienenen Richtlinien zur Diagnostik, Klassifikation, Prognoseeinschätzung und Prognosevoraussage verändern an vielen Stellen den Laborablauf, zum Teil auch die Befundungszeiten (Turnaround time, TAT). Die neuen Klassifikationen nach WHO und nach ICC sind dabei ebenso von zentraler Bedeutung wie die neu erschienene Publikation des ELN zur Diagnostik und Therapie der AML und der IPSS-M zur Prognoseeinschätzung bei MDS inklusive molokulargenetischer Marker. Diese Publikationen und Online-Versionen (WHO) ergänzen die schon im letzten Jahr erschienenen ELN AML Guidelines für die messbare Resterkrankung (MRD).

All diese Veröffentlichungen müssen zum einen berücksichtigt, zum anderen aber auch harmonisiert werden. Erst dann werden sie in die tägliche Routine unserer Befunde implementiert. So werden wir z. B. unsere Befunde im Januar 2023 auf die neue WHO 2022 Terminologie umstellen.

Dies macht die Diagnostik für jeden Erbringer auf der Laborseite aber eben auch für die Ärztinnen und Ärzte und letztlich unseren PatientInnen komplexer. Viele neue, darauf aufbauende therapeutische und prognostische Informationen sind zu berücksichtigen. Das alles trägt aber dem Fortschritt der Wissenschaft Rechnung und ist gerade in den Zeiten der Präzisionsmedizin unabdingbar.

Neben der Einführung neuer, speziell molekulargenetisch definierter Entitäten und Prognose-Scores spielt dabei in der Diagnostik die Hierarchie der jeweiligen Diagnosestellung eine wichtige Rolle: Wir bewegen uns mit den neuen Klassifikationen und Guidelines einen großen Schritt hin zur Genotyp-basierten und schrittweise weg von der Phänotyp-basierten Diagnose (bisher waren dies speziell Zytomorphologie, Histologie und Immunphänotypisierung bzw. Immunhistologie).

Heute kommt dann zu den Chromosomenveränderungen eine Vielzahl von molekulargenetischen Veränderungen, wie Fusionsgene und Varianten/Mutationen hinzu. Auch Genexpressionsmuster gilt es zu berücksichtigen. Ohne Next-Generation-Sequencing (NGS), z. B. in Form der Panelsequenzierung, bei der viele Gene in einem einzigen Ansatz patientenspezifisch untersucht werden, wäre die Abbildung dieser neuen Richtlinien in der Routinediagnostik gar nicht möglich.

Man kann sich aus dem Gesagten vorstellen, wie komplex jetzt die Analyse und die Befundung werden. Gleichzeitig müssen der „Anwender“, nämlich unsere einsendenden Ärztinnen und Ärzte und unsere gemeinsamen Patientinnen und Patienten, die Befunde nicht nur verstehen sondern auch die bestmögliche Diagnose und insbesondere Therapie erhalten.

Deswegen arbeiten wir kontinuierlich an der Vereinfachung der Anforderungen über die Anforderungsbögen, ob nun noch auf Papier, als PDF-Datei oder auch über unsere digitale Anforderungsplattform „Order Entry“. Durch die neue Schnellanforderungsoption in unserem Order-Entry-Portal konnte zum Beispiel die notwendige Klickzahl pro Anforderung um 2/3 reduziert werden: von 20 auf 6.

Weiterhin, auch zur Vereinfachung für alle, orientieren wir uns strikt an den neuen Guidelines und ermöglichen eine einfache „Anforderung nach Guideline“.

Des Weiteren sind die Diagnosen CHIP und CCUS nach WHO und CCUS nach ICC in das Portfolio der Erkrankungen aufgenommen worden: Als Vorläufererkrankungen von MDS im Sinne des Kontinuums. Auch dieses ist im Laborablauf und bei der Befundung zu berücksichtigen. Um das Ganze für die spätere Verwendbarkeit zu erleichtern, haben wir unseren „integrated report“ ergänzt, erweitert und die neuen Guidelines hinterlegt: Dieser wird aktuell für die Primärdiagnosen AML und MDS sowie in sehr absehbarer Zeit auch für multiples Myelom und CLL zur Verfügung gestellt.

Für schwierige Fälle ermöglichen wir Cutting-edge-Technologien wie die Ganzgenom Sequenzierung und die Ganztranskriptom Sequenzierung (WGS und WTS). Die von uns gestartete Studie „Der spannende Fall“ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05046444) hat bereits über 40 Fälle rekrutiert, die neben der heutigen optimalen Goldstandard-Diagnostik auch WGS und WTS als Paralleldiagnostik verwenden. In einem Drittel der Fälle konnten wir bei sonst indifferenten Ergebnissen aus der Goldstandard-Diagnostik mit Hilfe der neuen Sequenzierungsmethoden eine eindeutige Diagnose stellen, was deren Stellenwert unterstreicht.

Seit drei Jahren treiben wir Projekte voran, unsere Diagnostik durch künstliche Intelligenz (KI) zu unterstützen. In der Zytogenetik ist dies schon seit mehr als zwei Jahren Teil der Routine. Für die Bereiche Molekulargenetik, speziell auch Genomsequenzierung, aber insbesondere auch für die tägliche Routine der Zytomorphologie des peripheren Blutes und Knochenmarks und für die Immunphänotypisierung, werden wir die KI-Algorithmen in 2023 in unsere Routinediagnostik einführen können. Die dabei erhobenen Ergebnisse werden jeweils den befundenden Kolleginnen und Kollegen im MLL vorgelegt, kontrolliert und gehen in den finalen Befund ein.

Im Oktober 2022 hat die Gesamtzahl der Einsendungen seit Gründung des MLL die Eine-Million-Marke überschritten. Ein besonderes Erlebnis für uns!

Gleichzeitig steigern wir unseren wissenschaftlichen Output, durch eigene Publikationen und durch die Mitarbeit in weltweiten Forschungsverbünden. Das trifft z. B. für die EU-weit geförderten Verbünde HARMONY, GenoMed4All und Intercept-MDS zu. Viele Kooperationen sind mit führenden Forschungslaboren an den Universitäten weltweit aktiv. Wir sehen es dabei als einen wichtigen Auftrag an, unsere Daten und unsere Kenntnisse zwischen Zytomorphologie und Genomsequenzierung nicht nur jedem einzelnen Patienten optimal und schnell zur Verfügung zu stellen, sondern diese auch in kumulativen Publikationen anderen Forschenden, wissenschaftlich Interessierten und den klinisch tätigen KollegInnen anzubieten.

Genauere Aufstellungen der Publikationen des MLL von 2022 finden Sie auf unserer Website. Weiterhin haben wir, Prof. Dr. med. Claudia Haferlach und Prof. Dr. med. Dr. phil. Torsten Haferlach, seit diesem Jahr auch die Möglichkeit, als Autorin bzw. als Autor an der neuen WHO Klassifikation mitzuarbeiten und dort das kumulative Wissen des MLL einzubringen.

Wir bedanken uns erneut, und dies schon seit über 17 Jahren, bei allen unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für die hervorragende Arbeit auch in diesem Jahr. Ohne sie geht nichts!

Unseren EinsenderInnen danken wir für Ihr Vertrauen in uns und unsere Diagnostik. All unseren Partnerinnen und Partnern, die mit uns an der Entwicklung unserer Laborworkflows, im Rahmen von Studien zur Einführung neuer Medikamente und auch natürlich allen uns versorgenden Zulieferern, speziell auch in Zeiten von Lieferengpässen, sind wir zu großem Dank verpflichtet.

Wir verfolgen unverändert und mehr denn je unser gemeinsames Ziel, von den Ergebnissen unserer Diagnostik ausgehend, Leben zu verlängern und Heilungsraten zu erhöhen.

Wir wünschen Ihnen allen eine ruhige Weihnachtszeit und insbesondere eine positive und gute Entwicklung für das kommende Jahr 2023.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Claudia Haferlach

Prof. Dr. med. Dr. phil. Torsten Haferlach

Prof. Dr. med. Wolfgang Kern

Das MLL auf dem 64. ASH Annual Meeting & Exposition – ein Nachbericht

Das 64. Annual Meeting & Exposition der American Society of Hematology fand vom 10. bis 13. Dezember statt – in diesem Jahr vor Ort in New Orleans.

Das MLL war mit 20 Beiträgen – bestehend aus Talks und Poster-Präsentationen – dabei, diese umfassten die Themenfelder:

- Klassifikation (Haferlach C et al., Huber et al., Kern et al., Mueller M-L et al.)
- Künstliche Intelligenz (Haferlach T et al., Nadarajah et al., Pohlkamp et al.)
- Genom- und Transkriptomsequenzierung (Blombery et al., Meggendorfer et al., Mueller H et al. (1), Truger et al.)
- Biologische und klinische Bedeutung bestimmter genetischer Veränderungen (Meierhofer et al., Mueller H et al. (2), Stengel et al. (1), Stengel et al. (2), Stengel et al. (3), Summerer et al.)

- Pathogenese, Diagnostik und Prognose myelodysplastischer Neoplasien (MDS) (Baer et al. (1), Baer et al. (2), Weiß et al.)

64. ASH Meeting & Exposition

In diesem Artikel möchten wir Ihnen die Forschungsprojekte vorstellen, die wir auf der ASH-Konferenz im Rahmen eines Vortrags präsentieren durften. Die Vortragsbeiträge des MLL decken eine große Bandbreite hämatologischer Themen ab - von Klassifikation über Genetik bis hin zu Prognostik und künstlicher Intelligenz. Darüber hinaus waren wir auch mit vielen Poster-Präsentationen vor Ort. Wenn Sie sich tiefergehend über diese – sowie über unsere Talks – informieren möchten, finden Sie am Ende dieses Artikels weiterführende Informationen zu allen diesjährigen Beiträgen.

Genetik als tragende Säule neuer Klassifikationen

Das Jahr 2022 hat große Veränderungen in der Hämatoonkologie mit sich gebracht. Allem voran die neue Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Zusätzlich erschien die „international consensus classification", was die Frage aufwirft: Erschwert die parallele Anwendung zweier Klassifikationen die Diagnostik für ÄrztInnen und PatientInnen? Dieser Frage widmen sich Huber et al. anhand der Beispiele AML und MDS und erarbeiten Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Klassifikation nach WHO und ICC. Beiden ist gemein, dass die Genetik eine tragende Rolle einnimmt und die Genetik-basierten Definitionen an Bedeutung gewinnen. Dass die Suche nach der bestmöglichsten Klassifikation jedoch nie abgeschlossen ist, verdeutlicht das Projekt von Haferlach et al. So ist nach WHO und ICC die Zytomorphologie für die MDS-Diagnostik unersetzlich, obwohl diese Methode, im Gegensatz zur Genetik, natürlich eine gewisse Subjektivität aufweist. Wie die Ergebnisse von Haferlach et al. zeigen, wäre eine rein-genetische Klassifikation des MDS aber durchaus realisierbar und auch von klinischer Relevanz.

Genetik verbessert die Prognoseabschätzung

Die diesjährige Veröffentlichung des „Molecular International Prognostic Scoring System" (IPSS-M) stellt eine wichtige Neuerung in der Prognoseabschätzung des MDS dar (Bernard et al. NEJM 2022). Durch Berücksichtigung molekulargenetischer Informationen verbessert der IPSS-M den bei MDS etablierten Prognose-Score IPSS-R. Die prädiktive Überlegenheit des IPSS-M gegenüber des IPSS-R validieren Baer et al. in einer unabhängigen Kohorte. Sowohl der IPSS-M als auch die personalisierten Prognosemodelle von Nazha et al. und Bersanelli et al. (beide JCO 2021) berücksichtigen molekulargenetische Faktoren. Wie Baer et al. jedoch zeigen, unterscheiden sich die drei molekularen Modelle in ihrer Selektion an Parametern. Besonders das Alter macht hier einen wichtigen Faktor aus. Hierdurch variiert die prognostische Aussagekraft des jeweiligen Modells, je nachdem, ob es um das Gesamtüberleben oder das leukämiefreie Überleben/die leukämische Transformation geht.

Sowohl die Klassifikation des MDS nach WHO 2022, als auch molekulare Prognose-Scores für MDS berücksichtigen *TP53*-Veränderungen. Diese können sich durch Deletion, Mutation oder kopienneutralen Verlust der Heterozygotie ergeben. Zu unterscheiden ist dabei der single-hit (eine der genannten Veränderungen) und der double-hit (≥2 Veränderungen). In einer Kohorte von 1.520 PatientInnen mit MDS und AML identifizieren Stengel et al. *TP53* double-hit als den wichtigsten prognostischen Faktor. Die Inzidenz des *TP53* double-hits

scheint dabei abhängig vom Blastenanteil zu sein. Während bei Fällen mit *TP53*-Veränderung(en) bei MDS mit <5% Blasten noch der single hit überwiegt, herrscht bei MDS mit ≥5% Blasten sowie bei AML der double-hit vor.

Künstliche Intelligenz (KI) auf dem Weg in die Routine-Diagnostik

Auch wenn die Beiträge sehr unterschiedliche Schwerpunkte haben, zeigt sich doch die Entwicklung vom Phänotyp zum Genotyp als Gemeinsamkeit. Durch den steigenden Stellenwert der (Molekular-)Genetik entstehen zudem immer mehr hochkomplexe Daten. Um diese zukünftig auswerten und möglichst gut nutzen zu können, steigt gleichzeitig der Bedarf an künstlicher Intelligenz – auch in unserem Labor. In diesem Zusammenhang validieren Nadarajah et al. einen bereits vorgestellten Classifier nun in einer prospektiven Kohorte. Dabei gelingt es der KI, Proben mit großer Genauigkeit und hoher Geschwindigkeit 33 Entitäten zuzuordnen. Neben der Genetik findet künstliche Intelligenz auch in jeglichen anderen diagnostischen Bereichen der Hämatologie Einzug. Haferlach et al. zeigen für die Zytomorphologie mit der prospektiven **BELUGA-Studie**, dass eine KI-gesteuerte und Cloud-basierte Plattform zur Bereitstellung von Differentialblutbildern die Reproduzierbarkeit verbessert und Verarbeitungszeiten verkürzt.

Wenn Sie einen tieferen Einblick in unsere verschiedensten Forschungsprojekte wünschen, finden Sie Übersichten hierzu auf unserer **Website**. Links zu den einzelnen Vorträgen und Postern bei der diesjährigen ASH-Konferenz finden Sie zudem im Folgenden:

Talks

- Baer et al. (1) Risk Prediction in MDS: A Validation of the IPSS-M and Comparison to IPSS-R and to Two Other Personalized Prediction Tools. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1128–1129. doi: **https://doi.org/10.1182/blood-2022-159939**

- Haferlach C et al. MDS Classification - Do We Still Have to Count Blasts?. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1130–1131. doi: **https://doi.org/10.1182/blood-2022-162147**

- Haferlach T et al. Machine Learning Algorithm Correctly Identifies 95% of Cells in Differential Count of Blood Smears: A Prospective Study on >29,000 Cases and >17 Million Single Cells. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1909–1910. doi: **https://doi.org/10.1182/blood-2022-165863**

- Huber et al. AML and MDS Classification According to Who 2022 and International Consensus Classification: Do We Invent a Babylonian Confusion of Languages?. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 555–556. doi: **https://doi.org/10.1182/blood-2022-162326**

- Nadarajah et al. Evaluation of a Transparent Artificial Intelligence (AI) Disease Classification System with Whole Genome Sequencing (WGS) and Whole Transcriptome Sequencing (WTS) Data in a Prospective Study with 325 Cases. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1915–1916. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-169093

- Stengel et al. (3) Interplay of *TP53* Allelic State, Blast Count and Karyotype on Survival of Patients with AML and MDS. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 2073–2074. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-159388

Poster

- Baer et al. (2) Molecular Evolution of Ccus Already Follows the Same Rules As MDS Progression. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 8598–8599. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-162168

- Blombery et al. Novel Non-Coding, Coding and Structural Variants in Hairy Cell Leukemia from Whole Genome Transcriptome Sequencing. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 3546–3547. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-163300

- Kern et al. Identification of Phenotypic Subgroups of Acute Myeloid Leukemia, Defined By Differentiation According to Who 2022 Classification. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 8908–8909. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-165918

- Meggendorfer et al. Detecting the Unusual without Compromising Diagnostic Accuracy - a Prospective WGS/Wts Pilot Study in Acute Leukemias Provided Additional Information for Diagnosis, Prognosis and Treatment. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 4959–4960. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-159428

- Maierhofer et al. Detection of Novel Occult Germline Multi-Exon Deletions in Patients with *DDX41* Familial Predisposition to Myeloid Malignancy. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 8676–8677. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-163064

- Mueller H et al. (1) Benchmarking of Whole Genome Sequencing (WGS) and Whole Transcriptome Sequencing (WTS) As Diagnostic Tools for Determining the Mutation Status of IGHV Genes in CLL. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 7826–7827. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-162209

- Mueller H et al. (2) Proximally Biased V(D)J Recombination and Evolution of Non-Productive Clones in B-Cell Precursor Acute Lymphocytic Leukemia with *KMT2A*::*AFF1* Fusion Genes. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 6348–6349. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-162382

- Mueller M-L et al. Evaluation of Analysis Strategy for Cytoplasmic Lineage-Associated Markers in Mixed-Phenotype Acute Leukemia (MPAL) As Devised By Who Classification 2022. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 3172–3173. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-168548

- Pohlkamp et al. A Fully Automated Digital Workflow for Assessment of Bone Marrow Cytomorphology Based on Single Cell Detection and Classification with AI. *Blood*

2022; 140 (Supplement 1): 10725–10726. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-168780

- Stengel et al. (1) *RUNX1* Mutated AML and MDS: Similarities, Differences and Molecular Factors Leading to Disease Progression. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 2990–2991. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-159379
- Stengel et al. (2) *IDH2* mutations in Hematological Malignancies: Distribution, Hot Spots, Clonal Development and Identification of a Novel (cyto-)Genetically Defined Subgroup. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 3405–3406. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-158979
- Summerer et al. Myeloid Neoplasms with *MYC*-Positive Double Minutes, a Specific Subgroup? *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 9142–9143. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-166102
- Truger et al. How Whole Genome and Transcriptome Sequencing (WGTS) Can Contribute to Unsolved Cases in Hematology That Have Undergone Extensive Standard Diagnostic Workup: A Prospective Head-to-Head Study. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 7824–7825. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-166129
- Weiß et al. Application of a Flow Cytometric Core Marker Set in the Diagnostic Workup of Patients with Suspected Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 4067–4068. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-165987

Autorinnen: Dr. rer. nat. Ines Schmidts, Dr. rer. nat. Constanze Kühn

Transkriptomanalyse bei B-ALL und MLN-TK

Die Transkriptom-Sequenzierung (Whole-transcriptome-sequencing, WTS) gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Routinediagnostik von Leukämien. Neben der ganzheitlichen Detektion von Fusionstranskripten erlaubt die Transkriptomanalyse auch die Bestimmung subtypen-spezifischer Expressionsprofile zur genaueren Stratifizierung der PatientInnen. So können einige Subtypen nach der neuen WHO Klassifikation (5. Edition) nur durch die Analyse der Genexpressionsprofile bestimmt werden. Deshalb haben wir sowohl für die B-ALL als auch die MLN-TK die Transkriptomanalyse in unsere Routine-Workflows aufgenommen und bieten diese entsprechend an.

Transkriptomanalyse bei der B-ALL

Die Klassifizierung der B-ALL in ihre Subtypen erfolgt in erster Linie genetisch durch die Bestimmung von Kopienzahlveränderungen einzelner Chromosomen oder ganzer Chromosomensätze und durch die Detektion von Translokationen und entsprechender Fusionstranskripte. Zusätzlich sind mittlerweile aber auch Gruppen bekannt, bei deren PatientInnen keine bekannten Fusionen detektiert werden konnten, deren Expressionsprofil aber kaum von PatientInnen mit definierten Translokationen zu unterscheiden ist – dazu zählen die *BCR*::*ABL1*-like oder auch *ETV6*::*RUNX1*-like B-ALL. Die Detektion von Fusionstranskripten und das Erstellen von Expressionsprofilen ist eine Stärke der Transkriptomanalyse, weswegen wir dazu übergegangen sind, diese zur Bestimmung der B-ALL Subtypen anzuwenden. Nach dem Whole-transcriptome-sequencing verwenden wir einen durch maschinelles Lernen trainierten Algorithmus, der 18 verschiedene B-ALL-Subtypen aufgrund ihrer

Expressionsprofile unterscheiden und klassifizieren kann (ALLSorts, Schmidt B *et al.*, Blood Adv. 2022 Jul 26;6(14):4093-4097). Einzig die Subgruppen mit abweichender Anzahl der Chromosomenzahlen (hpyer-/hypo-diploid) werden hierüber nicht sicher detektiert. Im Gegenzug können andere Gruppen, wie *BCR::ABL1*-like, *ETV6::RUNX1*-like und *DUX4*-Rearrangements, jedoch nur über solch eine Methode nachgewiesen werden.

Transkriptomanalyse bei MLN-TK

Die neu benannte Entität Myeloische/lymphatische Neoplasie mit Eosinophilie und Tyrosinkinasegenfusion trägt schon in ihrem Namen das diagnostische Kriterium eines Nachweises einer Tyrosinkinasegenfusion. Während die am häufigsten detektierten Fusionen *FIP1L1::PDGFRA*, *ETV6::PDGFRB*, *ZNF198::FGFR1* und auch *PCM1::JAK2* sind, können in selten Fällen auch andere Tyrosinkinasegenfusionen auftreten. Aufgrund ihrer therapeutischen Relevanz ist bei bestehendem Verdacht einer MLN-TK – nach Ausschluss der bekannten Fusionen – im Rahmen der Stufendiagnostik ein erweitertes, breit angelegtes Screening empfehlenswert. Die Transkriptomanalyse bietet den Vorteil, gleichzeitig aberrante Tyrosinkinaseexpressionen feststellen und neben bekannten, auch seltene Tyrosinkinasegenfusionen detektieren zu können. Über die Sequenz einer detektierten Fusion kann auch erkannt werden, ob diese im Leseraster stattfand und somit zu einer funktionalen Tyrosinkinase führt, die dann als potenzielles Target für entsprechende Inhibitoren dient.

Die Transkriptomanalyse ist auf unserem Anforderungsbogen als diagnostische Methode sowohl bei der B-ALL als auch der MLN-TK zu finden.

Autorin: Dr. rer. nat. Manja Meggendorfer

WHO, ELN und IPSS-M: Anpassung unseres diagnostischen Service

Das Jahr 2022 erbrachte wichtige Fortschritte für die diagnostischen und prognostischen Einteilungen hämatologischer Neoplasien. Einerseits sind hier die Vorabpublikationen zur neuen WHO-Klassifikation und die neue ICC/International Consensus Classification zu nennen. Andererseits wurden neue ELN-Guidelines für die AML mit Modifikationen der bisherigen Risikokategorien und der IPSS-M-Score für das MDS veröffentlicht. Letzterer bezieht als Nachfolger des IPSS-R erstmals molekulargenetische Veränderung in die Risikostratifikation ein.

Zunehmende Komplexität ermöglicht differenziertere Entscheidungsprozesse

Die neue WHO-Klassifikation treibt den Paradigmenwechsel „vom Phänotyp zum Genotyp“ weiter voran. Die finale Diagnose fußt zunehmend auf objektivierbaren genetischen Merkmalen und immer weniger zum Beispiel auf dem morphologischen Phänotyp, der oft nur bedingt reproduzierbar ist. Eine zunehmende Einbeziehung molekulargenetischer Merkmale findet sich auch bei der prognostischen Charakterisierung myeloischer Neoplasien. Während im neuen ELN-Score die Risikoeinstufung noch „von Hand“ auf Basis einer Übersichtstabelle vorgenommen werden kann, wird im IPSS-M u.a. der Mutationsstatus von 31 Genen inklusive des *TP53*-Allelstatus berücksichtigt. Die Berechnung des IPSS-M-Score ist dabei nur noch über ein online zugängliches Kalkulator-Tool möglich.
Natürlich stellt dies im diagnostischen Alltag erhöhte Anforderungen an Sie und uns, ermöglicht aber auch eine individuellere Prognoseeinschätzung und Therapieplanung. Mit Spannung zu erwarten sind Ergebnisse prospektiver Therapiestudien, die die neuen Prognose-Scores zugrunde legen.

Anpassung des diagnostischen Angebots im MLL
Selbstverständlich passen wir unseren diagnostischen Service an die genannten Neuerungen an. Für Anfang 2023 (nach Publikation der endgültigen WHO-Version in Buchform) planen wir die flächendeckende Verwendung der neuen WHO-Diagnosen in unseren Befunden.
Die 2022 publizierten Prognose-Scores für AML (nach ELN) und MDS (IPSS-M) werden in unserem Untersuchungsauftrag (https://www.mll.com/untersuchungsauftrag/mll_untersuchungsauftrag.pdf) bereits in Form spezifischer molekulargenetischer Panels berücksichtigt.

Integration der neuen Klassifikationen und Scores in unserem „Integrierten Befund"
Viele von Ihnen kennen den „Integrierten Befund" (IR) des MLL, der für MDS- und AML-Fälle eine weiterführende Interpretation der im MLL erstellten Untersuchungsbefunde liefert. Er enthält die Diagnose nach WHO, gängige Prognoseeinteilungen und ggf. Empfehlungen zu MRD-Markern oder „targeted therapies". Der Integrierte Befund wird durch einen Algorithmus generiert und ärztlich validiert, wenn im Vorfeld die dafür erforderlichen diagnostischen Methoden im MLL durchgeführt und zusätzlich erforderliche Angaben zum Blutbild (MDS) an uns übermittelt worden sind.
Sowohl der modifizierte ELN-Score für die AML als auch der IPSS-M wurden bereits in unseren Integrierten Befunden implementiert, um Ihnen die Handhabung der zunehmenden diagnostischen Datenflut zu erleichtern. Ferner besteht für die NutzerInnen unseres digitalen Order Entry-Systems die Möglichkeit, ggf. fehlende Blutbilddaten über das im System enthaltene Nachforderungs-Tool nachzureichen und im Anschluss einen IR für MDS-Fälle zu erhalten.
Analog zu unseren Standardmethoden (s.o.) werden auch im IR Anfang 2023 die Diagnosen nach der neuen WHO-Klassifikation angepasst.

Autor: Dr. med. Christian Pohlkamp

Veranstaltungen

MLL Academy 2023

Die nächste MLL Academy findet vom 24.04. bis zum 28.04.2023 statt. In dem fünftägigen Workshop zum Thema: „State of the art diagnostics in hematological malignancies“ erwartet die zwölf TeilnehmerInnen ein Mix aus theoretischen und praktischen Inhalten sowie gemeinsame Diskussionsrunden zur Diagnostik von Leukämien und Lymphomen. Die Anmeldung ist bis 15.2.2023 möglich.

Hier geht's zur Anmeldung und zum Programm

Neueste Publikationen mit MLL-Beteiligung

- Chitadze G et al. Somatic TP53 mutations are pre-leukemic events in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2022. **Publikation öffnen**

- Cuppen E et al. Implementation of Whole-Genome and Transcriptome Sequencing Into Clinical Cancer Care. JCO Precis Oncol. 2022. **Publikation öffnen**

- Haertle L et al. Single Nucleotide Variants and Epimutations Induce Proteasome Inhibitor Resistance in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2022. **Publikation öffnen**

- Huber S et al. SF3B1 mutated MDS: Blast count, genetic co-abnormalities and their impact on classification and prognosis. Leukemia. 2022. **Publikation öffnen**

- Huber S et al. SF3B1 mutations in AML are strongly associated with MECOM rearrangements and may be indicative of an MDS pre-phase. Leukemia. 2022. **Publikation öffnen**

- Huber S et al. Mutations in spliceosome genes in myelodysplastic neoplasms and their association to ring sideroblasts. Leukemia. 2022. **Publikation öffnen**

- Kern W, van de Loosdrecht A. Flow cytometry in the diagnosis of myelodysplastic syndromes. Cytometry B Clin Cytom. 2022. **Publikation öffnen**

- Kern W et al. Multicenter prospective evaluation of diagnostic potential of flow cytometric aberrancies in myelodysplastic syndromes by the ELN iMDS flow working group. Cytometry B Clin Cytom. 2022. **Publikation öffnen**

- Kubota Y et al. Significance of hereditary gene alterations for the pathogenesis of adult bone marrow failure versus myeloid neoplasia. Leukemia. 2022. **Publikation öffnen**

- Le Pannérer MM et al. Different Gene Sets Are Associated With Azacitidine Response In Vitro Versus in Myelodysplastic Syndrome Patients . Hemasphere. 2022. **Publikation öffnen**

- Maggioni G et al. A sex-informed approach to improve the personalised decision making process in myelodysplastic syndromes: a multicentre, observational cohort study. Lancet Haematol. 2022. **Publikation öffnen**

- Makishima H et al. Germline DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. Blood. 2022. **Publikation öffnen**

- Müller J et al. How T-lymphoblastic leukemia can be classified based on genetics using standard diagnostic techniques enhanced by whole genome sequencing. Leukemia. 2022. **Publikation öffnen**

- Othman J et al. Overlapping features of therapy-related and de novo NPM1-mutated AML. Blood. 2022. **Publikation öffnen**

- Pagliuca S et al. Molecular landscape of immune pressure and escape in aplastic anemia. Leukemia. 2022. **Publikation öffnen**

- Schenz J et al. Increased prevalence of clonal hematopoiesis of indeterminate potential in hospitalized patients with COVID-19 . Frontiers in Immunology. 2022. **Publikation öffnen**

- Stölzel F et al. Biallelic TET2 mutation sensitizes to 5'-azacitidine in acute myeloid leukemia. JCI Insight. 2022. **Publikation öffnen**

- Thrun MC et al. A Bioinformatics View on Acute Myeloid Leukemia Surface Molecules by Combined Bayesian and ABC Analysis. Bioengineering (Basel). 2022. **Publikation öffnen**

- Walter W et al. Artificial intelligence in hematological diagnostics: Game changer or gadget? Blood Rev. 2022. **Publikation öffnen**

- Zeidan AM et al. Prognostic implications of mono-hit and multi-hit TP53 alterations in patients with acute myeloid leukemia and higher risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine-based therapy. 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