



# MLL News

19. April 2023

---

## Diagnostik und Forschung neu denken: Unser KI-Team stellt sich vor

Jeden Tag erreichen uns im MLL hunderte Proben aus unterschiedlichen Praxen, medizinischen Versorgungszentren und Kliniken, welche es gilt, mit gleichbleibend hoher Untersuchungsqualität zeitnah zu analysieren. Der Einsatz von Künstlicher Intelligenz und digitalen Prozessen spielt dabei eine immer zentralere Rolle, um die wachsende Anzahl an Proben schnell und korrekt bearbeiten zu können.

Das Team KI (Künstliche Intelligenz) ist eine der jüngsten Organisationseinheiten des MLL. Das Team besteht aus Data Scientists und Engineers unter Leitung von Sven Maschek. Neben der Entwicklung einer einheitlichen und skalierbaren KI-Plattform für die Routinediagnostik über alle diagnostischen Bereiche hinweg, unterstützt das Team auch die Abteilungen der Forschung & Entwicklung.

### **Daten, Fachwissen und Algorithmen, (k)ein gewöhnlicher Job**

Am MLL werden täglich große Mengen an unterschiedlichen Daten generiert: Diese reichen von digitalen Bilddaten, beispielsweise aus der Mikroskopie, über tabellarische Daten aus Messungen anderer diagnostischer Bereiche und Textdokumenten bis hin zu komplexen Daten aus der Sequenzierung. Die methodische Speicherung dieser unterschiedlichen Datentypen in KI-Modellen ist ein zentrales Aufgabenfeld des Teams KI. Doch mit der reinen Sammlung von digitalen Daten ist es nicht getan, hier beginnt erst die eigentliche Arbeit unserer Data Scientists und Engineers:

Die Datenaufbereitung und -analyse, das Entwickeln und Trainieren von KI-Modellen und das kontinuierliche Evaluieren von Ergebnissen. Dabei arbeitet das KI-Team eng mit MedizinerInnen und ForscherInnen der einzelnen Diagnostikbereiche zusammen, um deren gebündeltes Fachwissen in die KI-Modelle einfließen zu lassen. Zudem sind datenschutzrechtliche Aspekte konsequent zu beachten.

Wie hilft nun ein solches KI-Modell bei alltäglichen diagnostischen Aufgaben oder Forschungsfragen? Hier kommt der zweite zentrale Arbeitsschwerpunkt ins Spiel: die kontinuierliche Entwicklung unserer MLL KI-Plattform. Die Plattform läuft in einer Cloud, um jederzeit die benötigten Rechenkapazitäten zur Verfügung stellen zu können. Die Partition der vom MLL verwendeten Cloud liegt in Frankfurt, ist akkreditiert und erfüllt die Normen der DSGVO. Die Erstellung und die kontinuierliche Weiterentwicklung einer einfachen, webbasierten Benutzeroberfläche zur Nutzung von KI-gestützten Workflows sind einer der Eckpfeiler, um die sich das KI-Team kümmert. Daneben stimmt sich das Team auch eng mit den KollegInnen der Anwendungsentwicklung und IT ab, um die Einbindung und automatisierte Nutzung durch technische Schnittstellen zu gewährleisten.

Doch auch wenn ein KI-Modell durch die Einbindung in die Plattform nutzbar wird, ist für uns im KI Team die Arbeit noch nicht beendet, denn es gibt noch weitere interessante Aufgaben:

- die Optimierung von KI Modellen bezüglich Geschwindigkeit und Ressourcennutzung, um eine möglichst schnelle Diagnose für unsere PatientInnen zu gewährleisten und auch wirtschaftliche Aspekte zu berücksichtigen
- die kontinuierliche Überwachung der Performance der KI-Modelle, um daraus weitere Verbesserungen abzuleiten



- der Aufbau von automatischen Pipelines, um kontinuierlich Feedback von AnwenderInnen zu sammeln um die Modelle fortlaufend zu verbessern
- die Unterstützung unserer KollegInnen bei Publikationen
- und viele weitere Aufgaben

Immer gilt, dass die getesteten und verwendeten KI-Modelle uns als BefunderInnen nur zuarbeiten. Ziel ist die Unterstützung menschlicher DiagnostikerInnen, insbesondere bei der Auswertung großer Datenmengen und damit eine Optimierung der Befundungsqualität. Kein einziger Befund geht jedoch ohne finale Kontrolle durch die WissenschaftlerInnen, und ÄrztInnen des MLL an EinsenderInnen und PatientInnen.

### **Möglichkeiten der KI in der Leukämiediagnostik und –therapie**

Digitalisierung und Automatisierung spielen auch zunehmend im Gesundheitswesen eine zentrale Rolle. Die COVID-19-Pandemie hat uns gezeigt, wie wichtig es ist, zeit- und ortsunabhängig Befunde digital erstellen zu können und die schon jetzt zahlreichen Anwendungsfälle von GPT-4 haben uns verdeutlicht, was KI bereits heute im Stande ist zu leisten.

Unser Anspruch als KI-Team im MLL ist es, alle unsere MitarbeiterInnen durch den Einsatz von KI bei ihren alltäglichen und nicht so alltäglichen Aufgaben in der Diagnostik sowie in der Forschung & Entwicklung bestmöglich zu unterstützen und das MLL als ein führendes Institut auch im Bereich der Künstlichen Intelligenz zu etablieren. Hierzu werden wir unsere KI-Plattform dahingehend weiterentwickeln, dass diese durch eine tiefere Integration der diversen KI-Modelle und Tools einen zentralen Bestandteil auf dem Weg zu personalisierter Medizin und ganzheitlicher Diagnoseverfahren bildet. Welche Aufgaben auch immer die Zukunft bringt: Wir arbeiten weiter daran, dass PatientInnen und MedizinerInnen weltweit von den neusten Innovationen im Bereich der Künstlichen Intelligenz profitieren, und wir so unseren Beitrag zur bestmöglichen Leukämiebekämpfung leisten können.

Autor: Sven Maschek





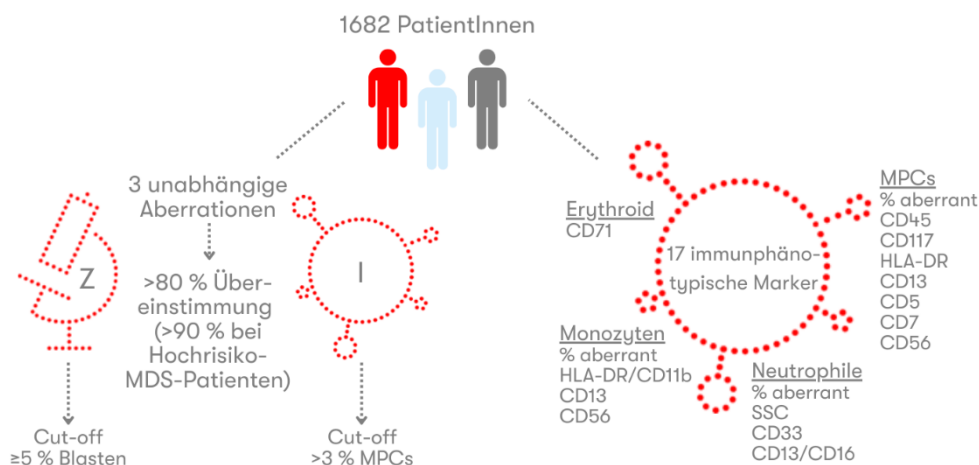
## Diagnostisches Potenzial von immunphänotypischen Aberrationen bei MDS

Die Diagnose von **Myelodysplastischen Neoplasien (MDS)** und ihre Einteilung in Subgruppen erfolgte lange Zeit anhand zytomorphologischer Merkmale. Die Zytomorphologie spielt auch heute noch eine große Rolle, jedoch wurden die diagnostischen Kriterien nach Einführung der WHO-Klassifikation von Tumoren des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes um zytogenetische Kriterien ergänzt. Inzwischen ist bekannt, dass eine integrierte Diagnostik, zu der auch Immunphänotypisierung und Molekulargenetik gehören, von großer Bedeutung ist.

Mithilfe der Immunphänotypisierung können bei vermuteten oder gesicherten MDS aberrante Antigenexpressionsmuster detektiert werden. So werden wertvolle Hinweise für die Diagnosestellung und Prognose gewonnen. Die Arbeitsgruppe „International MDS-Flow (iMDS-Flow)“ des „**European LeukemiaNet (ELN)**“ validierte in einer aktuellen prospektiven und multizentrischen Studie die Bedeutung verschiedener immunphänotypischer Marker und identifizierte zudem wichtige Parameter, die zum klinischen Nutzen der Immunphänotypisierung in der MDS-Diagnostik beitragen (**Kern et al. Cytometry B Clin Cytom 2022**).

Die immunphänotypische Detektion von MDS hängt von einer Kombination an MDS-assoziierten Aberrationen ab und bisher konnte sich kein durchflusszytometrischer Score als Goldstandard durchsetzen. In der hier beschriebenen Studie konnten nun 17 verschiedene immunphänotypische Parameter identifiziert werden, die in mindestens einer der Untergruppen (Niedrigrisiko-MDS, Hochrisiko-MDS, **CMML**) oder der Gesamtkohorte unabhängig voneinander mit MDS oder CMML in Zusammenhang stehen. Außerdem zeigten die durchflusszytometrischen Ergebnisse bei Anwendung eines Cut-off-Wertes von drei unabhängig voneinander auftretenden MDS/CMML-bezogenen Aberrationen eine Übereinstimmung von über 80% mit der Zytomorphologie – und das unabhängig von der Anzahl der betroffenen Zellkompartimente. Bei Hochrisiko-MDS-Patienten lag die Übereinstimmung sogar bei über 90%.

Als starker Indikator für MDS konnte ferner der prozentuale Anteil von myeloischen Progenitorzellen (MPC) identifiziert werden, der mit dem Krankheitsrisiko korreliert. Ein Cut-off von >3% MPCs, die mittels Durchflusszytometrie nachgewiesen wurden, war hierbei stark mit MDS/CMML assoziiert (98% der Fälle mit mehr als 3% MPCs wiesen zytomorphologisch ein MDS auf) und kann daher – analog zu dem Wert von 5% Blasten in der Zytomorphologie – bei der diagnostischen Entscheidung verwendet werden.





Die iMDS-Flow Arbeitsgruppe schlägt vor, die 17 ermittelten Parameter als Kernsatz von Markern obligatorisch zur immunphänotypischen Bewertung von MDS-Verdachtsfällen in die Routinediagnostik zu integrieren. Wo immer möglich, sollten zusätzliche Marker untersucht werden, die in den Empfehlungen des ELN aufgeführt werden. So kann eine möglichst umfassende Bewertung gewährleistet werden. Die hohe Übereinstimmung der Ergebnisse aus Immunphänotypisierung und Zytomorphologie über Risikogruppen und Subgruppen hinweg zeigt zudem, wie wichtig ein integrierter diagnostischer Ansatz ist.

#### Referenzen:

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* 2023;104(1):51-65.

Autor: Prof. Dr. med. Wolfgang Kern

---

## BAX Mutationen vermitteln Venetoclax Resistenz bei AML

Der Entwicklung gezielter Therapien zur Behandlung hämatologischer Neoplasien hat in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von erfolgversprechenden Medikamenten hervorgebracht. Darunter besonders hervorzuheben sind Substanzen, die den programmierten Zelltod (Apoptose) durch Hemmung antiapoptotischer Proteine, z.B. BCL2, induzieren. Der derzeit bekannteste Vertreter dieser Substanzklasse ist das Venetoclax. Allerdings tritt auch hier wie bei vielen anderen gezielten Therapien häufig das Problem der Resistenzbildung im Verlauf der Behandlung auf.

### Einsatz von Venetoclax bei der Therapie der AML

Der Einsatz von Venetoclax hat insbesondere die Therapie von **AML**-Patienten verändert, die nicht für die Behandlung mit intensiver Hochdosis-Chemotherapie in Frage kommen. Bei diesen Patienten handelt es sich meist um ältere bzw. unfitte Patienten. Als Standard-Behandlungsoption für eine neu diagnostizierte AML kristallisiert sich hier die Kombination von Venetoclax mit hypomethylierenden Substanzen oder mit niedrig dosiertem Cytarabin heraus<sup>1,2</sup>. Da es häufig im Behandlungsverlauf zu einer Resistenzbildung und Erkrankungsprogression kommt, ist die Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen Gegenstand intensiver Forschung.

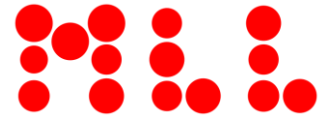
### Mechanismen der Resistenzbildung

Zu bereits bekannten Resistenzmechanismen bei der Behandlung mit Venetoclax gehören Mutationen in Genen wie *TP53* sowie *K/NRAS*. Darüber hinaus ist auch die *FLT3-ITD* ein entsprechender Risikofaktor<sup>3,4</sup>. Keine Rolle dagegen spielen Mutationen in *BCL2*, einem der "targets" von Venetoclax, die bereits aus Untersuchungen zur **CLL** bekannt sind.

Ein neu entdecktes Kandidatengen, das bei der AML eine Rolle spielt, ist das proapoptotische *BAX* Gen. Darüber wird in einer aktuellen Publikation in *Blood* von der Gruppe von Moujalled et al. berichtet<sup>5</sup>.

### Apoptose-Induktion durch Venetoclax und Inhibition der Apoptose durch BAX Mutationen

Die Mechanismen der Apoptose-Induktion sind in der Abbildung dargestellt (übernommen aus Kim WJ et al., *Blood* 2023, Comment on Moujalled et al.). Hierbei wird die Apoptose letztendlich

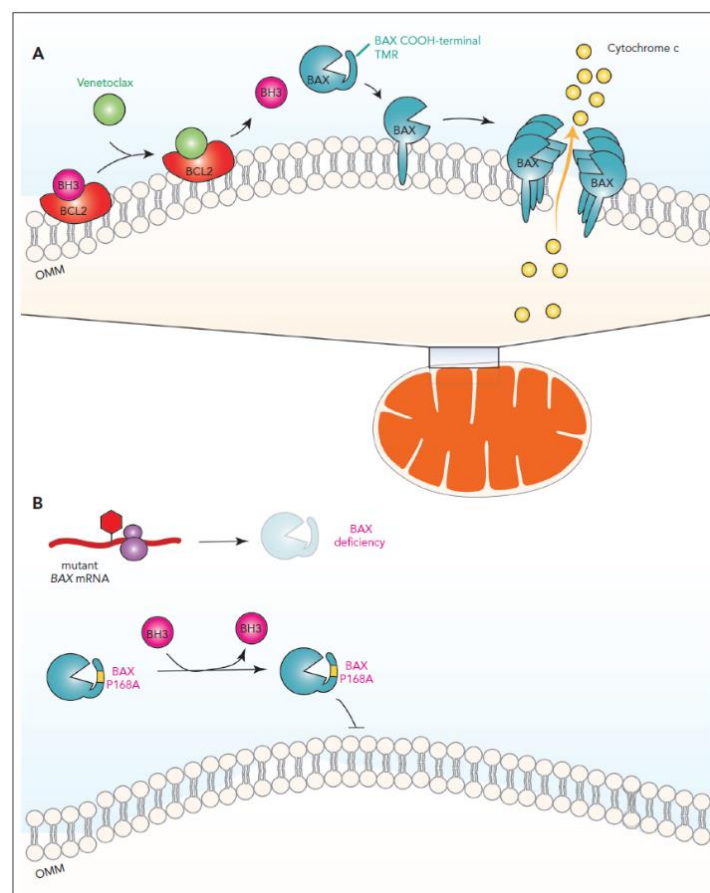


durch die Bindung von *BAX* an die äußere mitochondriale Membran ausgelöst. Es kommt zu einer *BAX*-vermittelten Permeabilisierung der Membran, die wiederum zum Entlassen von Cytochrom *c* aus dem Inneren der Mitochondrien ins Zytosol der Zelle führt. Für die Aktivierung von *BAX* zur Bindung an die äußere mitochondriale Membran sind zwei Schritte entscheidend:

1. *BCL2* muss durch ein sogenanntes proapoptisches "BH3 only" Protein oder durch das BH3-Mimetikum Venetoclax als alternativer Ligand gebunden werden.
2. Durch einen Überschuss an Venetoclax kommt es neben der Bindung von *BCL2* gleichzeitig zu einer verstärkten Freisetzung der "BH3-only" Proteine, die als zweite Funktion die Aktivierung von *BAX* haben.

Die Aktivierung von *BAX* kann nun durch zweierlei Arten von *BAX* Mutationen verhindert werden. Zum einen durch erworbene frameshift bzw. nonsense Mutationen, die die *BAX* Proteinmenge reduzieren oder durch missense Mutationen, die die Permeabilisierung der äußeren mitochondrialen Membran durch *BAX* verhindern.

In der Studie von Moujalled et al. können bei 17% der Patienten, die ein Rezidiv unter Venetoclax Therapie erleiden, entsprechende *BAX* Mutationen nachgewiesen werden.



#### Referenzen:

1. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-629.
2. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 2020;135(24):2137-2145.
3. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood.* 2020;135(11):791-803.



4. Thijssen R, Diepstraten ST, Moujalled D, et al. Intact TP-53 function is essential for sustaining durable responses to BH3-mimetic drugs in leukemias. *Blood*. 2021;137(20):2721-2735.
5. Moujalled DM, Brown FC, Chua CC, et al. Acquired mutations in BAX confer resistance to BH3-mimetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2023;141(6):634-644.

Autor: Dr. rer. nat. Frank Dicker

---

## Aktualisierung: die Onkopedia Empfehlungen zur Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL)

Unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Clemens Wendtner wurden die **Onkopedia Empfehlungen zur CLL** aktualisiert. Relevante Änderungen werden mit Fokus auf die dazugehörige Diagnostik hier zusammengefasst:

1) Anpassung an die aktuelle WHO-Klassifikation: Diese beschreibt die CLL weiterhin als indolentes (lymphozytisches) B-Zell-Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf mit mindestens 5.000 klonalen B-Lymphozyten pro  $\mu\text{l}$  im peripheren Blut charakterisiert ist. Im Gegensatz zu früheren Versionen wird die B-Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL) in der aktuellen Fassung der WHO-Klassifikation nicht mehr als eigenständige Entität berücksichtigt, sondern geht in anderen Entitäten auf, darunter auch in der prolymphozytischen Progression der CLL (definiert mit  $>15\%$  Prolymphozyten). Die Diagnose der CLL kann damit in der Mehrheit der Fälle unverändert durch Blutbild und multiparametrische Immunphänotypisierung gestellt werden; hinzu kommt das genetische Risikoprofil.

2) In der Erstlinientherapie entfällt nunmehr das Alter als Stratifizierungsparameter. Die Therapie orientiert sich überwiegend an spezifischer therapielimitierender Komorbidität und am genetischen Risikoprofil und weniger am kalendarischen Alter. Die Chemotherapie-freie Behandlung mit BTK-Inhibitoren, Anti-CD20-Antikörpern und dem BCL2-Inhibitor Venetoclax steht an erster Stelle. Für die Therapiewahl wird eine Analyse der wesentlichen genetischen Risikofaktoren empfohlen:

- del(17p13) bzw. TP53-Mutation in der FISH und Molekulargenetik
- komplexer Karyotyp ( $\geq 3$  Aberrationen) in der Zytogenetik
- unmutierter IGHV Status in der Molekulargenetik

3) In der Zweitlinientherapie stehen ebenfalls Chemotherapie-freie Behandlungen im Vordergrund. An wesentlichen Änderungen wurden Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren einbezogen. Zudem ergibt sich die Option für die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation bei ungünstiger Prognose und Wirkungsverlust von BTK-Inhibitoren und Venetoclax. Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt neben Alter und Komorbidität des Patienten von klinischen Parametern wie der Art der Primärtherapie und der damit erreichte Remissionsdauer ab. Darüber hinaus soll eine veränderte Biologie der CLL auf Basis einer klonalen Evolution berücksichtigt werden. Aus diagnostischer Sicht umfasst diese insbesondere:

- Erwerb einer del(17p13) bzw. TP53-Mutation oder eines komplexen Karyotyps. Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv der CLL wird daher ausdrücklich empfohlen, molekular(zyto)genetische Untersuchungen erneut zu veranlassen, um neu aufgetretene und therapierelevante Hochrisikoaberrationen (insbesondere del(17p13), TP53-Mutation und komplexer Karyotyp) sicher ausschließen zu können.



- Nach Therapie mit BTK- oder BCL2-Inhibitoren können außerdem spezifische Resistenzmutationen (u.a. in den Genen *BTK*, *PLCG2* bzw. *BCL2*) auftreten, deren Nachweis die Wiederholung der entsprechenden Therapie nicht sinnvoll erscheinen lässt. Diese Resistenzmutationen werden durch Sequenzierung der entsprechenden Gene in der Molekulargenetik nachgewiesen.

Autor: PD Dr. med. Gregor Hörmann, PhD

---

## Fortbildung des Genomnetzwerk Hämatologie: Vom Myelom zum MDS

Das MLL hat zusammen mit dem Comprehensive Cancer Center Klinikum Rechts der Isar TUM und dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken/Universitätsklinikum Würzburg das Genomnetzwerk Hämatologie gegründet. Jetzt veranstaltet das Genomnet seine erste Fortbildungsveranstaltung "Vom Myelom zum MDS" und lädt am 22. Juni von 16 Uhr bis 18 Uhr ins MLL Münchner Leukämielabor ein. Auch eine virtuelle Teilnahme ist möglich.

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



---

## Neueste Publikationen mit MLL-Beteiligung

- Bahaj W et al. Novel Scheme for Defining the Clinical Implications of TP53 Mutations in Myeloid Neoplasia. *Res Sq.*. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Degenfeld-Schonburg L et al. Antineoplastic efficacy profiles of avapritinib and nintedanib in KIT D816V+ systemic mastocytosis: a preclinical study. *Am J Cancer Res.* 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Durmaz A, et al. A multimodal analysis of genomic and RNA splicing features in myeloid malignancies. *iScience.* 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Hehr M et al. Explainable AI identifies diagnostic cells of genetic AML subtypes. *PLOS Digit Health.* 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)



- Huber S et al. MDS subclassification–do we still have to count blasts?. Leukemia. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Ivanov D, et al. Phenotypic Characterization of Disease-Initiating Stem Cells in JAK2- or CALR-mutated Myeloproliferative Neoplasms. Am J Hematol. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Mayerhofer E et al. Prevalence and Therapeutic Implications of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential in Young Patients With Stroke. Stroke. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Sakuma M et al. Novel causative variants of VEXAS in UBA1 detected through whole genome transcriptome sequencing in a large cohort of hematological malignancies. Leukemia. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Sauta E. Real-World Validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Valent P et al. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 20-Year Jubilee, Updates, and Future Perspectives. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Vlachonikola E et al. T cell receptor gene repertoire profiles in subgroups of patients with chronic lymphocytic leukemia bearing distinct genomic aberrations. Front Oncol. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Willmann M et al. Engraftment in NSGSCF mice correlates with the WHO category and prognosis in systemic mastocytosis. Leukemia. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)

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

---

© 2023 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](mailto:info@mll.com)  
Internet: [www.mll.com](http://www.mll.com)