



MLL News

19.08.2020

MLL und Institute of AI for Health des Helmholtz Zentrums München geben Forschungsk Kooperation bekannt

Das Münchner Leukämielabor und das neu gegründete **Institute of AI for Health (AIH)** des **Helmholtz Zentrums München** haben eine umfangreiche Forschungs- und Entwicklungskooperation vereinbart. Gegenstand soll vor allem die Implementierung von maschinellem Lernen und künstlicher Intelligenz in den verschiedensten Bereichen der Leukämiediagnostik sein.

Das Münchner Leukämielabor wird im Rahmen der Kooperation vor allem seine umfangreichen diagnostischen und klinischen Datenbanken sowie seine medizinisch-diagnostische Expertise einbringen, während auf Seiten des AIH jahrelanges Know-How im Bereich von Machine Learning-Applikationen und Data Science besteht. Somit sehen beide Partner sehr hohes synergistisches Potenzial für die gemeinsame Weiterentwicklung der zunehmend datengetriebenen Leukämiediagnostik. Sie sind sich einig in der Überzeugung, dass gemeinsame Forschung zur umfassenden Umsetzung von Digitalisierung und künstlicher Intelligenz ein wesentliches Element der Kooperation sein soll. Beide Parteien bekunden dabei ihre Absicht, den wissenschaftlichen Fortschritt und das Wohl der PatientInnen durch ihre Arbeit zu fördern.

Bereits seit einigen Jahren gibt es projektbasierte Kollaborationen zwischen MLL und dem Helmholtz Zentrum, beispielsweise zur KI-basierten Erkennung von Blutkrebs-Zellen und zur Vorhersage von Leukämiesubtypen in der Blut- und Knochenmarkmikroskopie. Ein weiteres Projekt wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert und bündelt die biomedizinische und KI-Expertise beider Forschungspartner zur Analyse großer genomischer Datenmengen mit dem Ziel, die molekularen Grundlagen der Leukämie weiter zu verstehen, neue Erkrankungssubtypen zu definieren und eine verbesserte personalisierte Behandlung von PatientInnen zu ermöglichen.

„Ausgehend von der bis dato sehr erfolgreichen Zusammenarbeit und mit Blick auf die große Expertise beider Partner in ihren Kernkompetenzen erscheint die grundsätzliche Vereinbarung über eine langfristige Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Leukämiediagnostik als der ganz natürliche nächste Schritt“, sagt beispielsweise Professor Torsten Haferlach vom MLL. „Allein in der Routinediagnostik fallen bei uns jeden Tag von Neuem gigantische Datenmengen an. Die systematische Auswertung und die Erkennung von Mustern in diesen Daten sind hierbei nur mit Hilfe KI-basierter Methoden überhaupt noch denkbar. Insofern schätzen wir uns glücklich, mit dem AIH des Helmholtz Zentrums München einen überaus starken Partner dafür an unserer Seite zu wissen.“

Ähnlich äußert sich Carsten Marr, Direktor des AIH: „Mit umfangreichen Daten und einzigartiger Expertise ist das MLL der perfekte Partner, um unsere KI-basierte



Leukämiediagnostik voranzutreiben. Wir bauen auf eine bereits vertrauensvolle Zusammenarbeit und hoffen, unsere Algorithmen mit dem MLL in die Anwendung zu bringen. So können Patienten und Patientinnen unmittelbar von unserer Forschung profitieren.“

Die jüngst erfolgte Gründung des AIH am Helmholtz Zentrum München ist ein Schritt, der der bisherigen Zusammenarbeit beider Partner weiteren Auftrieb gibt und der zunehmenden Fokussierung auf Data Science und Healthcare am Helmholtz Zentrum Rechnung trägt.

Autor: Dr. med. Christian Pohlkamp

Unser erster Whole Genome Sequencing Befund

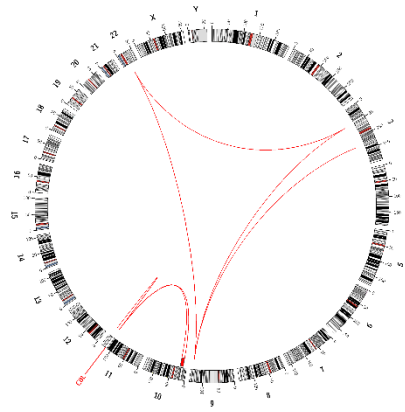
Die Ganzgenom-Sequenzierung ist eine etablierte Analysemethode in Forschungsprojekten und auch zunehmend in der Humangenetik, um krankheitsverursachende genetische Veränderungen, die zu einer Erkrankung führen, zu entdecken. Zunehmend findet diese Methode auch Anklang in der Tumorgenetik, da mit nur einer Analyse die verschiedensten genetischen Veränderungen untersucht werden können. Wir haben unsere ganze Erfahrung der letzten Jahre in die Routinediagnostik transferiert und einen entsprechenden klinischen Befund der Ganzgenom-Sequenzierung gestaltet, den wir im Juni 2021 erstmals versenden konnten.

Die Ganzgenom-Sequenzierung in der Routinediagnostik

Die Ganzgenom-Sequenzierung, das **Whole Genome Sequencing (WGS)**, erfasst mit einer Analyse die verschiedensten genetischen Veränderungen: von der Punktmutation über strukturelle Veränderung bis zu den chromosomalen Kopienzahlveränderungen. Durch unser **5.000 Genomprojekt** konnten wir in den letzten Jahren viel Erfahrung im Labor, aber primär auch in der Prozessierung und Auswertung der großen und umfangreichen Daten erlangen. Wir im MLL sind den nächsten Schritt gegangen und haben diese Erfahrung gebündelt, in die Routinediagnostik transferiert und einen entsprechenden Befund der Ganzgenom-Sequenzierung dafür gestaltet.

Ein eigenes auf Ganzgenom-Sequenzierung ausgelegtes Befund-Layout

Im Vordergrund des neuen Layouts steht hier die übersichtliche Darstellung der Ergebnisse im Befund, ohne das Ausmaß der analysierten Daten zu schmälern. In unserer Standard-Auswerte-Pipeline werden Punktmutationen (SNV, single nucleotide variants), strukturelle Varianten (SV), Kopienzahlveränderungen (CNV, copy number variations) und Verluste der Heterozygotie (CN-LOH, copy-neutral loss of heterozygosity) untersucht und berichtet. Neben einer kurzen Darstellung der gefundenen Veränderungen enthält der Befund eine grafische Aufbereitung sämtlicher Ergebnisse als Circos-Plot (Abbildung).



Bei unserem ersten klinischen Befund einer Ganzgenom-Sequenzierung handelte es sich um eine CML in Blastenkrise, die neben einer komplexen 3-Wege Translokation zwischen Chromosom 3, 9 und 22, die zum *BCR-ABL1* Fusionstranskript führte, eine zweite dazugewonnene *KMT2A-MLLT10* Translokation zwischen Chromosom 10 und 11 offenbarte. Darüber hinaus konnten eine Mutation (SNV) in *CBL* sowie der Verlust von chromosomalem Material von Chromosom 10 identifiziert werden.

In unserem Circos-Plot werden die Chromosomen kreisförmig gelistet, Translokationen durch rote Verbindungslinien dargestellt, Zugewinne (blau) und Verluste (rot) im Inneren des Chromosomenkreises gekennzeichnet und das Gen mit einer Mutation an seiner Position im Genom genannt. Diese grafische Darstellung der Ergebnisse soll dem behandelnden Arzt einen schnellen Überblick über die genomweiten Veränderungen geben. Natürlich enthält dieser Befund wie gewohnt auch die relevanten Veränderungen in Textform, Tabellen mit Detailinformationen und die daraus resultierende Interpretation in Bezug auf Diagnose und Prognose.

Der erste klinische Befund wurde versendet

Wir freuen uns, dass wir Mitte Juni den ersten klinischen Befund zur Ganzgenom-Sequenzierung im neuen, um eine Grafik erweiterten Layout, versenden konnten. Die Zusatzinformation, die eine Ganzgenom-Sequenzierung bringen kann, wird sich in der Zukunft manifestieren. Umso schöner ist es, dass wir bereits jetzt für komplexe Fälle, aber auch Erkrankungen wie das **multiple Myelom** oder die **akute lymphatische Leukämie (ALL)** durch die Ganzgenom-Sequenzierung und Transkriptomanalysen zur Weiterentwicklung der diagnostischen Methoden beitragen, therapie-steuernde Befunde erheben und die Ergebnisse krankheitsrelevant übersichtlich darstellen können.

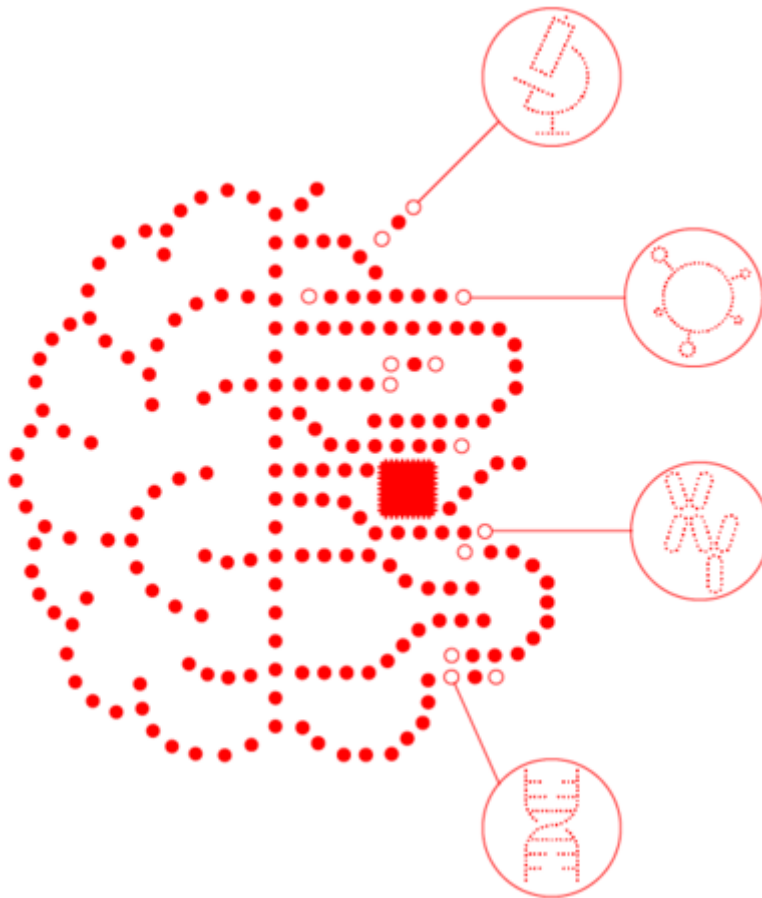
Autorin: Dr. Manja Meggendorfer

MTLAs, Ärzte und künstliche Intelligenz am MLL – ein gutes Team!

Künstliche Intelligenz (KI) ist heutzutage für uns selbstverständlich und wir benutzen sie in unserem Alltag häufig unbemerkt. Aber was bedeutet dies für Diagnostik – heute und in Zukunft? Am MLL wird künstliche Intelligenz in verschiedenen Bereichen der Diagnostik eingesetzt und stetig weiterentwickelt. Dies spart nicht nur Zeit, sondern wird in Zukunft auch das Training neuer MitarbeiterInnen erleichtern und Möglichkeiten zur globalen Zusammenarbeit erweitern. So soll PatientInnen ein



leichterer Zugang zu präzisen und schnellen Diagnosen ermöglicht werden und somit auch der Zugang zur bestmöglichen Therapie.



Zytomorphologie

Im Bereich der Analyse von Blutausstrichen wurde in Kooperation mit AWS auf Basis einer selbst angelegten Trainingsdatenbank eine KI entwickelt, die innerhalb weniger Sekunden Differenzialblutbilder erstellen kann. Hierzu werden mit einem Scanner von MetaSystems pro Ausstrich 300-500 Zellen hochauflösend und vollautomatisch fotografiert, als Einzelbilder gespeichert und von einem Algorithmus klassifiziert. Die mediane Accuracy beträgt hierbei schon jetzt 94 % (Abb. 1). Niedrigere Werte finden sich v. a. für Zelltypen, die auch für erfahrene Ärzte und MTAs schwer zu differenzieren sind, da sie sich in ineinander übergehenden Reifungsstadien befinden. Kritisch-pathologische und unsicher zu bestimmende Zelltypen können durch die KI markiert und von Ärzten und MTAs überprüft werden. Seit Januar 2021 werden Blutausstriche jedes Falles mittels KI gescannt und von Mensch und KI parallel ausgewertet. Der Vergleich erlaubt es, den klinischen Nutzen in einer prospektiven Studie zu beurteilen und eine Übernahme der KI in die Routine zu ermöglichen ([BELUGA-Studie, NCT04466059](#)). Auch die KI-basierte Analyse von Knochenmarkszellen ist bereits Bestand derzeitiger Forschung und Entwicklung.

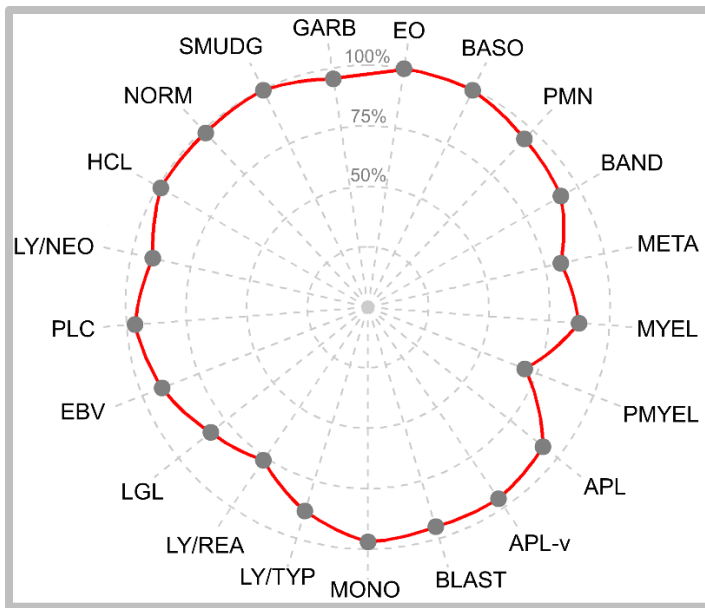


Abbildung 1 aus: Pohlkamp et al. Machine Learning (ML) Can Successfully Support Microscopic Differential Counts of Peripheral Blood Smears in a High Throughput Hematology Laboratory. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 45–46.

Immunphänotypisierung

Im Rahmen der **BELUGA-Studie** werden neben Daten aus der Zytomorphologie auch Daten in der Immunphänotypisierung erhoben. Die vom MLL in Kooperation mit AWS entwickelte KI zur Klassifizierung von Lymphomen greift dabei auf durchflusszytometrische Matrix-Rohdaten zurück und erlaubt die Vorhersage von Diagnosen ohne eine vorige manuelle Visualisierung. Ihr Einsatz konnte von reifen B-Zell-Neoplasien auf weitere Entitäten ausgeweitet werden – insbesondere beim multiplen Myelom sind die Ergebnisse vielversprechend und von hoher Präzision. Eine Herausforderung besteht derzeit in der Analyse von Subpopulationen innerhalb der Probe, wie es beispielsweise beim myelodysplastischen Syndrom benötigt wird. Abhilfe könnte hier eine Analyse schaffen, bei der in einem ersten Schritt das Vorhandensein einer Entität bestimmt und in einem zweiten Schritt Subklassifikationen per festgelegten Features untersucht werden.

Chromosomenanalyse

Die automatische Erstellung von Karyogrammen wurde bereits 2019 in die Routine am MLL eingeführt. Die KI hierfür konnte stetig weiterentwickelt werden, sodass inzwischen die Bearbeitungszeit von 1-3 Minuten pro Karyogramm (von sehr erfahrenen Mitarbeitern) auf 31 Sekunden und einen einzigen Mausklick gesenkt werden konnte. Numerische Aberrationen (copy number aberration, CNA) werden von der KI automatisch erkannt und derivative Chromosomen werden für eine manuelle Zuordnung durch einen Mitarbeiter vorbereitet. Die Präzision zur Chromosomenerkennung beträgt 98,6 % und ein Großteil der Befunde wird innerhalb von 5 Tagen erstellt (Abb. 2).

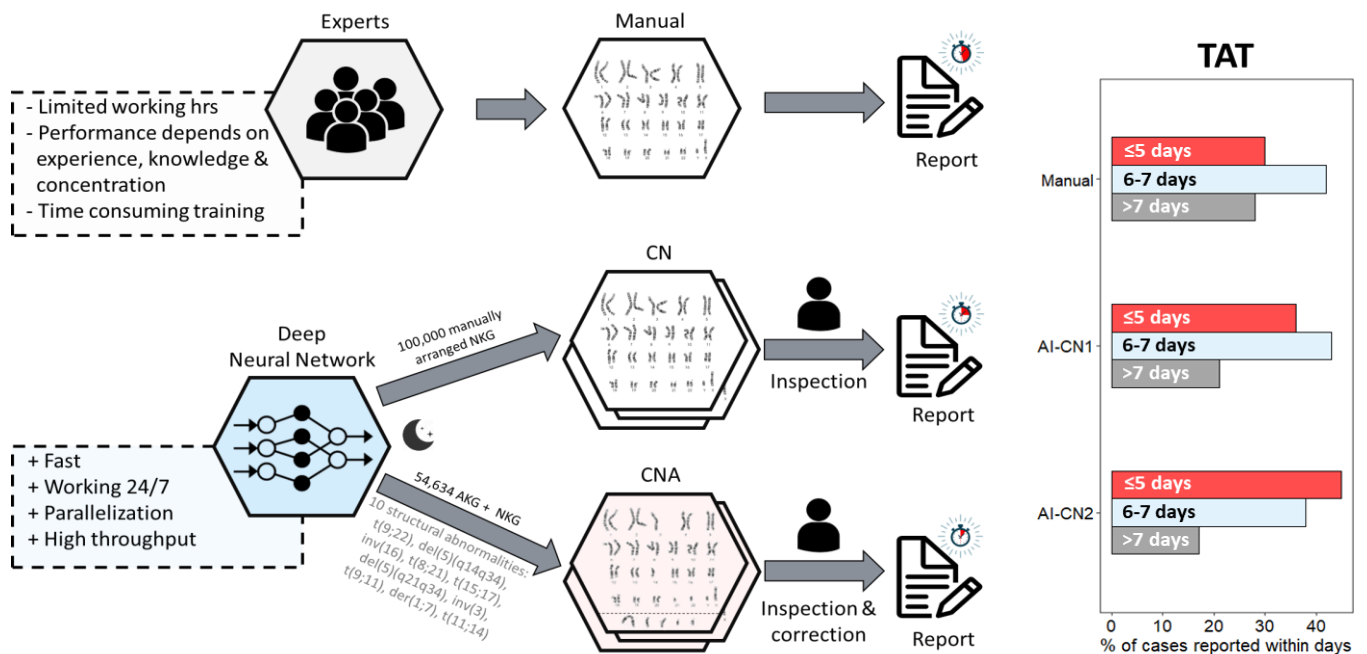


Abbildung 2 aus: Haferlach et al. Artificial Intelligence Substantially Supports Chromosome Banding Analysis Maintaining Its Strengths in Hematologic Diagnostics Even in the Era of Newer Technologies. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 47–48.

Molekulargenetik

Die Molekulargenetik spielt eine zunehmend wichtige Rolle in der Diagnostik. Insbesondere die Sequenzierung ermöglicht einen tiefen Einblick in die Biologie von Krankheitsbildern. Dabei stellen sich aber auch neue Herausforderungen. Nicht jede identifizierte Mutation ist von Relevanz für das Krankheitsbild. Bei der Einschätzung der Pathogenität kann der **MLL Predictor**, eine eigens entwickelte KI, den Diagnostiker wesentlich unterstützen.

Der nächste Schritt in der molekulargenetischen Diagnostik sind genomweite Ansätze. Jedoch übersteigen Daten, die durch Sequenzierung des kompletten Genoms und Transkriptoms entstehen, die Möglichkeiten manueller Auswertungen. Hier kann KI Abhilfe leisten und den Output dieser Daten deutlich erhöhen. Das MLL entwickelt in **Kooperation mit AWS** einen Algorithmus, der anhand von 5 Aberrationstypen eine Vorhersage zur Diagnose erstellt. Dafür werden genetische Strukturvarianten, Einzelnukleotid-Varianten (SNVs), Kopienzahlvarianten (CNVs), Genfusionen und Genexpressionsdaten in das Tool eingelesen und von der KI ausgewertet. Der Algorithmus hat bereits jetzt eine hohe Präzision, besonders bei genetisch eindeutigen Entitäten. Derzeitiges Training fokussiert sich zunehmend auf genetisch weniger klar definierte Entitäten, die den Algorithmus vor eine große Herausforderung stellen.

Autorin: Dr. Constanze Kühn



Ärztliches Arbeiten am Münchner Leukämielabor

Was bedeutet es, als Arzt oder Ärztin am Münchner Leukämielabor tätig zu sein? Immer wieder werden wir mit den unterschiedlichsten Vorstellungen konfrontiert, die vor allem eines gemeinsam haben: Sie entsprechen nicht der Realität. So war zum Beispiel das Pipettieren von Proben noch nie Bestandteil der ärztlichen Arbeit, geschweige denn in Zeiten der Vollautomatisierung. Auch ist eine Habilitation samt weiterer wissenschaftlicher Auszeichnungen in keiner Weise Voraussetzung für eine Tätigkeit im MLL. Der folgende Artikel versucht, ein realistisches Bild des ärztlichen Arbeitens am MLL zu vermitteln.

Bereits in der Vergangenheit haben wir über die Rolle von ÄrztInnen im MLL berichtet. Ebenso wie unsere diagnostischen Methoden unterliegt jedoch auch die ärztliche Tätigkeit hier dem Wandel von Zeit und Fortschritt.

Schnittstelle zwischen Diagnostik und Klinik

Aktuell sind 12 ÄrztInnen, größtenteils HämatologInnen, am MLL tätig. Sie bringen langjährige klinische Erfahrung ein und tragen zur Steuerung der Routine ebenso bei wie zur Weiterentwicklung und Innovation. Ihre klassischen Einsatzgebiete reichen von einer Praxistätigkeit in unserem medizinischen Versorgungszentrum MLL MVZ GmbH (ehemals MHP Münchner Hämatologiepraxis) über die zytomorphologische und durchflusszytometrische Diagnostik bis hin zur integrativen Befundung sämtlicher hier durchgeführter Analysen. Ein wichtiger Bestandteil des Aufgabengebietes sind Falldiskussionen mit unseren EinsenderInnen aus Kliniken und Praxen.

So besetzt der Arzt bzw. die Ärztin am MLL eine hochinteressante Schnittstelle zwischen hämatologischer Labordiagnostik und klinischer Anwendung im Sinne einer gezielten Patientenversorgung.

Ein besonderer Arbeitsplatz

Oft ist die Beurteilung komplexer Befundkonstellationen nötig. Dies wird durch ein speziell angepasstes Laborinformationssystem ermöglicht, das eine rasche Ansicht und Interpretation selbst umfangreicher Panel-Befunde gewährleistet. Auch ist der Arzt bzw. die Ärztin am MLL von bürokratischen Aufgaben weitgehend entbunden,



der Fokus liegt auf der fachhämatologischen Tätigkeit. Dies macht die Arbeit jeden einzelnen Tag gehaltvoll und abwechslungsreich.

“In meinen ersten Wochen hier konnte ich ein Spektrum hämatologischer Neoplasien begutachten, welches in einer Klinik selbst auf Jahre gerechnet so nicht abgebildet wird”, erläutert Prof. Dr. Rainer Ordemann, der 2020 vom UK Dresden ans MLL gewechselt ist. “Die Kombination von klinischer Tätigkeit mit modernsten diagnostischen und IT-basierten Methoden vermittelt einen lebendigen Eindruck der Medizin von Morgen.”

Einblicke in die Zukunft der Medizin

Der engen Verzahnung von Routine und Forschung gilt MLL-intern seit jeher großes Augenmerk. So wird garantiert, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse zeitnah in das diagnostische Angebot einfließen. Ein zunehmend bedeutsamer Aspekt ist die Implementierung künstlicher Intelligenz in allen Bereichen des Labors. Die ungeheuren Mengen diagnostischer Daten, welche im MLL täglich anfallen, bieten eine wertvolle Grundlage für den Einsatz von KI-Tools. Auch hier sind HämatologInnen an vielen Projekten maßgeblich beteiligt.



Dennoch gilt mit Blick auf eine Forschungstätigkeit: Alles kann, nichts muss. Wer sich in der Betreuung von Patientinnen und Patienten sowie in der Diagnostik zuhause fühlt, ist ebenso willkommen wie der ambitionierte Wissenschaftler bzw. die ambitionierte Wissenschaftlerin.

Wer heute aus einer Klinik oder Praxis ans MLL wechselt, findet sicher ein deutlich anderes Umfeld vor als noch vor drei, vier oder fünf Jahren. Die stete Weiterentwicklung und Innovation verändern das Gesicht des MLL kontinuierlich und machen es für HämatologInnen zu einem spannenderen Arbeitsplatz als je zuvor. Nebenbei bemerkt, bei einer ausgezeichneten Work-Life-Balance und in einer der schönsten Städte Deutschlands...

Autor: Dr. Christian Pohlkamp



Aus MHP wird MLL MVZ GmbH

Wir haben unsere MHP Münchner Hämatologie Praxis formwechselnd in die „MLL MVZ GmbH“ umgewandelt. Sämtliche allgemeinen Geschäftsbedingungen, die Ihnen bekannte Anschrift und die Ihnen bekannten Ansprechpartner unseres Unternehmens werden auch weiterhin für Sie in der bisherigen Funktion zuständig und erreichbar sein. Wir freuen uns auf weiterhin gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit!

Terminankündigungen

Onkologisches Symposium 2021

Save the Date: Die erfolgreiche Symposiumsreihe „Onkologisches Symposium 2021 - vom Biomarker zur Therapie“ geht am 5. November 2021 in die dritte Runde. Die Veranstaltung bietet einen Einblick in die moderne onkologische Präzisionsmedizin, die innovative Diagnoseverfahren und Therapiestrategien zu einem großen Ganzen verbindet. Das Symposium findet virtuell und – falls möglich – auch als Präsenzveranstaltung im MLL Münchner Leukämielabor statt. Ab sofort können Sie sich Ihren Platz reservieren.

Weitere Informationen sowie den Link zur Anmeldung finden Sie hier.

Gemeinsam die Medizin von Morgen gestalten

Zur Verstärkung unseres engagierten Teams suchen wir ab sofort und jederzeit FachärztInnen (m/w/d) mit dem jeweiligen Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie, Labormedizin oder Pathologie für den Bereich Zytomorphologie oder Immunphänotypisierung sowie Biologen (m/w/d) – Schwerpunkt Zytomorphologie.

Alle Infos zur Ausschreibung, zur Bewerbung und weitere Stellenangebote finden Sie hier.

Neueste Publikationen mit MLL-Beteiligung

- Bendig S et al. *Whole genome sequencing demonstrates substantial pathophysiological differences of MYC rearrangements in patients with plasma cell myeloma and B-cell lymphoma.* Leuk Lymphoma. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Cappelli et al. *Indeterminate and oncogenic potential: CHIP vs CHOP mutations in AML with NPM1 alteration.* Leukemia. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)



- Genescà E et al. *Adverse prognostic impact of complex karyotype (≥ 3 cytogenetic alterations) in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL).* Leuk Res. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Haferlach C et al. *The diverse landscape of fusion transcripts in 25 different hematological entities.* Leuk Lymphoma. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Haferlach T et al. *Genome Sequencing in Myeloid Cancers.* N Engl J Med. 2021;384(25):e106. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Jobanputra V et al. *Clinical interpretation of whole-genome and whole-transcriptome sequencing for precision oncology.* Semin Cancer Biol. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Martelli MP et al. *NOVEL NPM1 EXON 5 MUTATIONS AND GENE FUSIONS LEADING TO ABERRANT CYTOPLASMIC NUCLEOPHOSMIN IN AML.* Blood. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Meggendorfer M et al. *Analytical Demands to Use Whole-Genome Sequencing in Precision Oncology.* Semin Cancer Biol. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Rosenquist R et al. *Clinical utility of whole-genome sequencing in precision oncology.* Semin Cancer Biol. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Rossi M et al. *Clinical relevance of clonal hematopoiesis in the oldest-old population.* Blood. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Simonetti G et al. *Integrated genomic-metabolic classification of acute myeloid leukemia defines a subgroup with NPM1 and cohesin/DNA damage mutations.* Leukemia. 2021. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Walter W et al. *Clinical application of whole transcriptome sequencing for the classification of patients with acute lymphoblastic leukemia.* BMC Cancer. 2021; 21(1):886. [🔍 Publikation öffnen](#)

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

© 2021 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