



# MLL News

17.04.2019

---

## Das MLL wünscht Ihnen Frohe Ostern!

Die Geschäftsführung und das gesamte MLL-Team wünschen Ihnen und Ihren Familien schöne und erholsame Ostertage. Wir freuen uns auf die Fortsetzung der erfolgreichen Zusammenarbeit!



---

## Stufendiagnostik am MLL

Kostenbewusste Diagnostik ist notwendig. Da auch wir als Hämatologen des MLL ausnahmslos und zumeist lange Zeit in Krankenhäusern und Ambulanzen klinisch tätig waren, ist uns dieses Problem besonders bewusst. Infolgedessen ist es seit jeher unser Bestreben, für Sie bzw. Ihre Patienten ein kosteneffizientes Vorgehen im Sinne einer Stufendiagnostik zu ermöglichen.

Damit ist gemeint, dass erst in Abhängigkeit von den in Zytomorphologie und/oder Immunphänotypisierung erhobenen Befunden die weiteren zyto- oder molekulargenetischen Untersuchungen zur Charakterisierung der Erkrankung oder eben auch zum Ausschluss noch möglicher Differenzialdiagnosen eingeleitet werden. Ebenso werden unnötige Analysen vermieden. Dabei erfolgt eine klare Orientierung an den gängigen Leitlinien oder Empfehlungen der Fachgesellschaften.

Für sämtliche im MLL eintreffenden Proben wird bei entsprechender Anforderung innerhalb weniger Stunden ein zytomorphologischer oder durchflusszytometrischer Erstbefund durch unsere Hämatologen erstellt. Die rasche Bearbeitungszeit ermöglicht es, weitere Diagnostik noch am selben Tag befundadaptiert und nach Rücksprache mit Ihnen als Einsender in die Wege zu leiten. Da mit zunehmendem Probenalter die Untersuchungsqualität zum Beispiel bei der Chromosomenanalyse deutlich abnimmt, erscheint uns dieses beschleunigte Vorgehen unerlässlich.



Grundsätzlich genügt ein kurzer handschriftlicher Vermerk auf dem Anforderungsbogen, wie z.B. „Weiteres je nach Befund und/oder nach Rücksprache“, aber auch detailliertere Angaben zum gewünschten Vorgehen können wir berücksichtigen. Hierbei bleibt zu beachten, dass bestimmte Untersuchungen auch zum Ausschluss einer Differenzialdiagnose empfehlenswert sind, z.B. die Durchführung einer Zyto- oder ggf. Molekulargenetik bei unklaren Zytopenien und der Differenzialdiagnose „Myelodysplastisches Syndrom“.

In Kürze wird dazu auch eine entsprechende Auswahlmöglichkeit „Stufendiagnostik“ auf unserem Untersuchungsauftrag (Download unter [mll.com](http://mll.com)) zur Verfügung stehen.



---

## Die Bedeutung der NGS-Diagnostik bei (Verdacht auf) AML

In der letzten Ausgabe (1/2019) stellten die MLL News einen kürzlich in Blood erschienenen Artikel zum Einsatz der Hochdurchsatzsequenzierung bei (unklarer) Zytopenie und MDS vor (Steensma et al. 2018). Auch in der AML-Diagnostik nimmt das Next-Generation Sequencing (NGS) schon heute eine zentrale Rolle ein und wird weiter an Bedeutung gewinnen. Daher liegt der Fokus in dieser Ausgabe der MLL News auf den aktuellen und zukünftigen Aufgaben einer erweiterten molekulargenetischen Diagnostik bei (Verdacht auf) AML.

Zwei Machbarkeitsstudien deuten darauf hin, dass NGS zukünftig ein wichtiges Instrumentarium sein könnte, um das Risiko einer AML-Progression von Individuen mit klonaler Hämatopoese unbestimmten Potenzials (**CHIP**, *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*) einzuschätzen (Desai et al. Nat Med 2018, Abelson et al. Nature 2018). In retrospektiven Studien gelang es beiden Forschungsgruppen, mittels NGS-basierter Mutationsanalyse ein Vorhersage-Modell zu entwickeln, das die Prädiktion einer AML bis zu zehn Jahre vor der klinischen AML-Diagnose erlaubt. Aktuell fehlen Therapeutika für eine frühe Intervention ebenso wie prospektive Studien zu Machbarkeit und klinischem Nutzen einer AML-Vorhersage. Dennoch verdeutlichen beide Studien das Potenzial der Molekulardiagnostik - auch hinsichtlich der Früherkennung myeloischer Neoplasien. Dies gilt



nicht nur für die AML, sondern auch für MDS und (unklare) Zytopenien (vgl. auch MLL News 1/2019).

In der aktuellen WHO-Klassifikation sind drei AML-Subtypen molekulargenetisch definiert: AML mit *NPM1*-, *RUNX1*- und biallelischer *CEBPA*-Mutation. Die NGS-Diagnostik ist hier wesentlich in der Diagnosestellung. Auch für die Risikostratifikation gemäß ELN-Empfehlungen (Döhner et al. Blood 2017) und nach MRC (Grimwade et al. Blood 2016) muss der Mutationsstatus bestimmter Gene bekannt sein. Hierzu gehören in beiden Klassifikationen Mutationen in *NPM1*, *FLT3*-ITD, *CEBPA* (biallelisch), *RUNX1*, *ASXL1* und *TP53*. Zusätzlich berücksichtigt die MRC-Einteilung *KMT2A*-PTD und *DNMT3A*-Mutationen.

Therapeutische Relevanz besitzt der Mutationsnachweis bislang für *FLT3*, hier steht der Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin zur Verfügung. Ein *IDH2*-Inhibitor befindet sich derzeit im europäischen Zulassungsverfahren. Der Nachweis von *KIT*-Mutationen sollte bei der Wahl der geeigneten Konsolidierungstherapie bei AML mit t(8;21) sowie inv(16) bzw. t(16;16) berücksichtigt werden (NCCN AML-Guideline 2.2019). Vor diesem genetischen Hintergrund wurde in Studien in Anwesenheit einer *KIT*-Mutation unter der Standardtherapie mit Hochdosis-Cytarabin eine erhöhte Inzidenz von Rezidiven und z.T. ein verringertes Gesamtüberleben beobachtet.

Für Patienten mit AML berichteten Jongen-Lavrencic et al. 2018 im NEJM von der erheblichen Bedeutung der NGS-Diagnostik für die Bestimmung der messbaren Resterkrankung (**MRD**, *measurable residual disease*). Bei 89% der Patienten war mindestens eine Mutation nachweisbar, durchschnittlich wurden 2,9 Mutationen detektiert. Die Studie verdeutlichte, wie die genetische Charakterisierung mittels NGS-Panel bei Diagnose den Grundstein für die spätere MRD-Bestimmbarkeit legen kann. Nach Induktionstherapie war der Nachweis persistierender Mutationen eng mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden. Ausgenommen von diesem Effekt waren allein Mutationen in Genen, die klassischerweise mit CHIP assoziiert sind: *DNMT3A*, *TET2* und *ASXL1*. Dies könnte in Zukunft eine molekulargenetische MRD-Diagnostik für praktisch alle AML-Subtypen ermöglichen.





## MLL Academy

In der Woche vom 08. April 2019 bis zum 12. April 2019 fand bereits zum zweiten Mal die MLL Academy statt. Die zwölf internationalen Teilnehmer konnten dabei einen detaillierten Überblick in Krankheitsbilder und insbesondere die spezielle Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen gewinnen. Da die Teilnehmerresonanz auch in diesem Jahr sehr positiv ausfiel, ist eine fünftägige MLL Academy für 2020 bereits in Planung.

„State of the art diagnostics in hematological malignancies“ – das ist nicht nur Anspruch und Leitsatz des MLL Münchner Leukämielabors, sondern auch Thema der fünftägigen MLL Academy. Dieser interaktive Workshop stellt Leukämie- und Lymphom-Erkrankungen vor - unter besonderer Berücksichtigung aktueller diagnostischer Kriterien (nach WHO 2017), Richtlinien und Empfehlungen und gibt Einblick in diagnostische Methoden und deren Zusammenwirken für eine optimale Diagnose und darauf aufbauende Therapie. In Theorie und Praxis werden dafür die am MLL vereinten Methoden der Zytomorphologie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik, Molekulargenetik und Bioinformatik vermittelt und dazu die am MLL etablierte Strukturen vorgestellt, die uns eine integrierte und effiziente Diagnostik ermöglichen.

Die Teilnehmer waren diesmal Ärzte und (Molekular-)Biologen, die selber insbesondere in den Fachbereichen der Hämatologie, klinischen Chemie und medizinischen Genetik tätig sind. Großen Anklang fand der praxisorientierte Mix aus theoretischen Einführungs- und Übersichtsvorträgen, praktischen Übungen und Gruppendiskussionen.

Das MLL möchte sich für das positive Teilnehmerfeedback bedanken und freut sich darauf, auch im kommenden Jahr eine fünftägige MLL Academy auszurichten. Sobald ein Termin feststeht, wird dieser natürlich unter [mll.com](http://mll.com) veröffentlicht.





## Terminankündigungen

### Move4Life

Eine Sportveranstaltung für den guten Zweck: Von den Mitarbeitern des Münchner Leukämielabors organisiert, findet am **14. September 2019** die Benefiz-Sportveranstaltung Move4Life rund um den Olympia-Regattasee in Oberschleißheim statt. Die Einnahmen fließen in die Torsten Haferlach Leukämiediagnostik Stiftung. Alle weiteren Informationen und das Anmeldeformular zur Teilnahme finden Sie [hier](#).

### MLL Academy Workshop zu NGS

Nach der Academy ist vor der Academy: das Angebot der MLL Academy wird in diesem Jahr ergänzt um einen zweitägigen Workshop zu der Methode des Next-Generation Sequencing inklusive der bioinformatischen Auswertung. Dieser findet am **7. und 8. November 2019** am MLL statt. Einzige Voraussetzung für den Workshop ist molekulargenetisches Grundlagenwissen. Weitere Informationen finden Sie [hier](#).

### Onkologisches Symposium 2019

Vom Biomarker zur Therapieempfehlung - bei dem am MLL stattfindenden und gemeinsam mit Trillium ausgerichteten Symposium am Freitag, den **15. November 2019**, treffen Sie Experten aus der Diagnostik, die über die bedeutende Rolle der Biomarker als Wegweiser in die personalisierte Medizin berichten und Einblicke in ihre Erfahrungen in der onkologischen Diagnostik geben.

Veranstaltungs-Highlights und Informationen zur Anmeldung finden Sie [hier](#).

© 2019 MLL Münchner Leukämielabor GmbH

MLL Münchner Leukämielabor GmbH  
Max-Lebsche-Platz 31  
81377 München  
Telefon: +49 89 990 17 0  
Telefax: +49 89 990 17 111  
E-Mail: [info@mll.com](mailto:info@mll.com)  
Internet: [www.mll.com](http://www.mll.com)