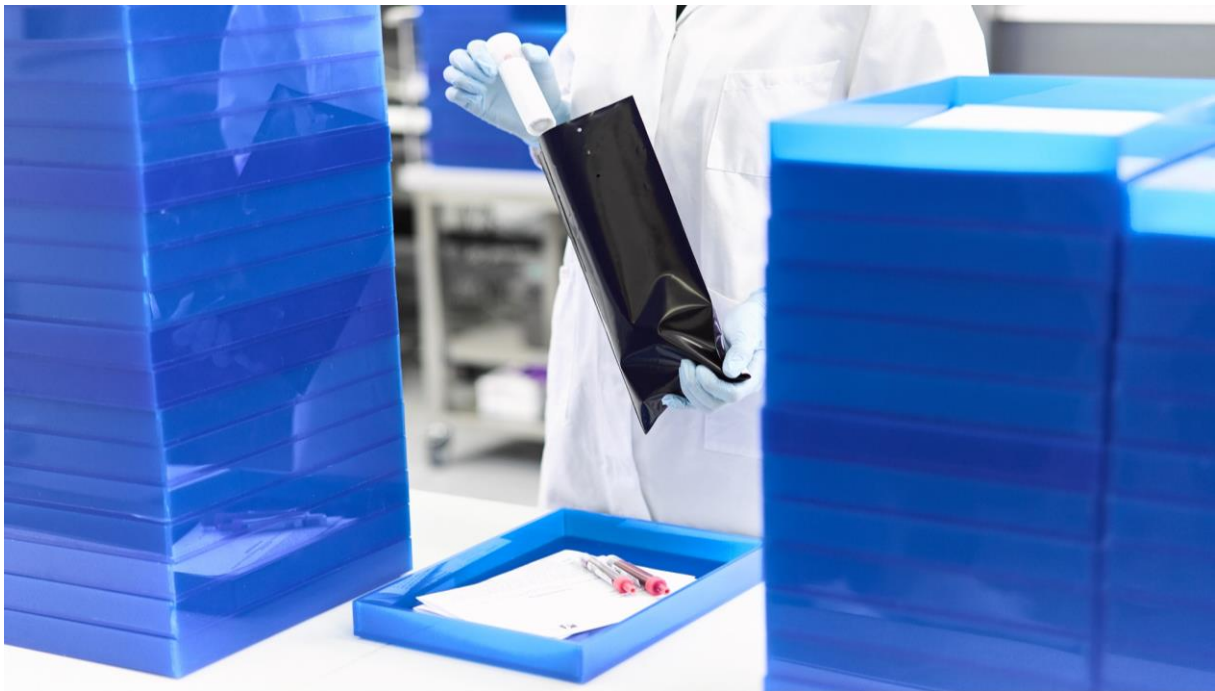




# MLL News

09. August 2023

---



## MLL-Stufendiagnostik bei unklarer Zytopenie

Zu den häufigsten Fragestellungen in hämatologisch tätigen Praxen und Krankenhäusern gehört die Abklärung von Zytopenien. Die Ursachen sind speziell bei älteren PatientInnen vielfältig und können benigner wie maligner Natur sein. Anamnese und Labordiagnostik können Indizien für mögliche Ursachen liefern, oft aber bleibt das Bild unklar, bis die Indikation zur Knochenmarkpunktion gestellt wird. Nach Ausschluss reaktiver Zustände ist z.B. eine myelodysplastische Neoplasie eine häufige, bei weitem aber nicht die einzige maligne Ursache der Zytopenie. Akute Leukämien, Lymphome, Plasmazellmyelome u.v.m. finden sich im Untersuchungsgut entsprechender PatientInnen.

Nach erfolgter Knochenmarkentnahme (Aspiration und Stanze empfohlen) ist im Moment des ggf. erfolgenden Materialversands in ein hämatologisches Speziallabor oft nicht abzuschätzen, welche diagnostischen Methoden für Diagnose und Charakterisierung der potenziell zugrunde liegenden Knochenmarkerkrankung sinnvoll sind. Daher bietet das MLL die Option zur Beauftragung einer „Stufendiagnostik“ (siehe [MLL-Untersuchungsauftrag](#)). Diese beinhaltet eine schrittweise Untersuchung des Knochenmarkaspirats (oder der Blutprobe), in deren Verlauf zunächst mit geeigneten Methoden (Zytomorphologie und/oder Immunphänotypisierung) der Erkrankungsphänotyp erhoben wird bzw. andere Neoplasien ausgeschlossen werden. Erst im zweiten Schritt wird über geeignete methodische Ergänzungen entschieden, insbesondere mit Blick auf die zyto- und molekulargenetische Charakterisierung einer definierten Neoplasie oder den erweiterten Ausschluss eines klonalen Geschehens. Letzterer gewinnt in Zeiten neu definierter Entitäten wie **CHIP** und **CCUS** auch bei unauffälliger Phänotypdiagnostik zunehmend an Bedeutung.

Ein derartig abgestuftes Vorgehen sorgt für eine rationalere und schnellere Verwendung des hochspezifischen diagnostischen Armamentariums für die PatientInnen und vermeidet Mehrkosten für das Gesundheitssystem. Voraussetzung für die effiziente Umsetzung ist die

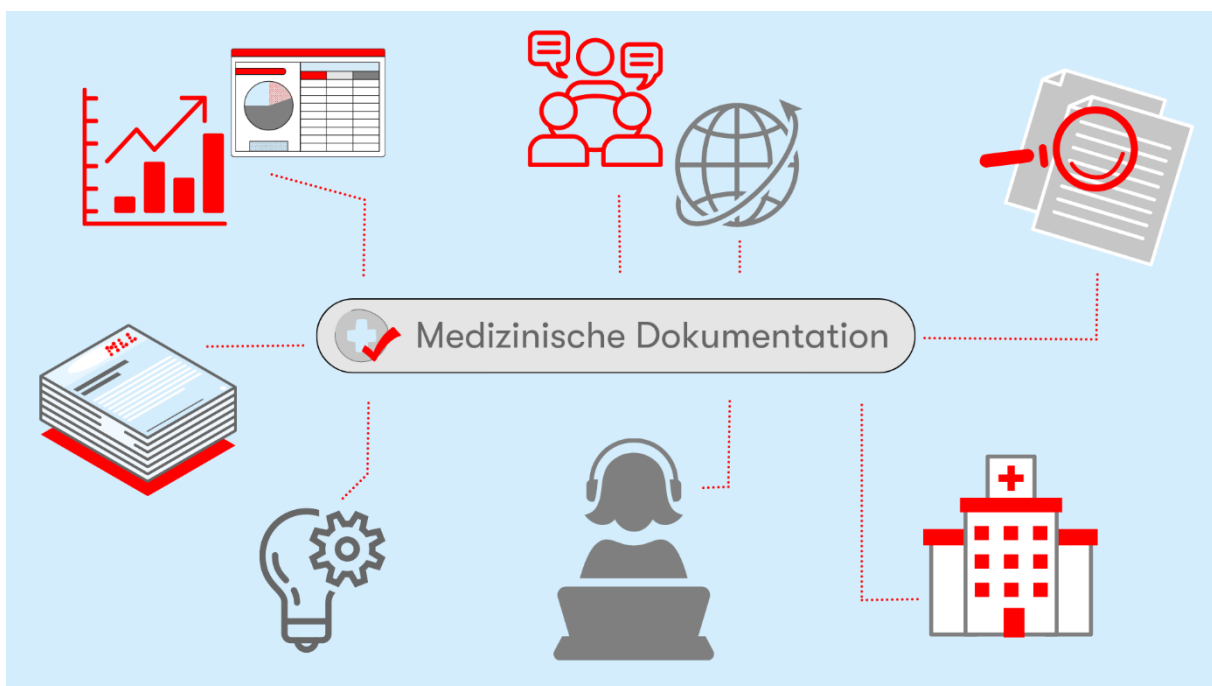


unverzögliche Prozessierung der entsprechenden Proben nach Ankunft im Labor. Wenngleich die Phänotypdiagnostik mittels Zytomorphologie und Immunphänotypisierung im MLL eine mittlere Turnaround Time von unter 24 Stunden aufweist, ist angesichts von bis zu 700 Proben/Tag eine zusätzliche Priorisierung erforderlich. Daher werden im Rahmen einer von HämatologInnen und BiologInnen ausgeführten Plausibilitätsprüfung, die für jede einzelne Probe direkt nach ihrer Ankunft im MLL vorgenommen wird, Fälle mit Indikation zur Stufendiagnostik umgehend einem priorisierten Workflow zugewiesen. So wird gewährleistet, dass die Beurteilung von Zytomorphologie und Immunphänotypisierung innerhalb von 2 - 3 bzw. 4 - 5 Stunden nach Eintreffen der Probe erfolgt. Das ggf. notwendige Ansetzen weiterführender Diagnostik kann dann noch tagesaktuell am frischen Probenmaterial erfolgen.

Seitens unserer einsendenden KollegInnen benötigen wir neben den üblichen klinischen Angaben insbesondere eine ausreichende Menge an Probenmaterial (je 10-15ml Heparin und EDTA). Auf unserem Untersuchungsauftrag kann zudem der Umfang der im Rahmen einer Stufendiagnostik eingesetzten Methoden näher bezeichnet werden, um z.B. den Kostenrahmen bei stationären PatientInnen zu beschränken.

Bei Fragen zur Anforderung der Stufendiagnostik im MLL stehen wir Ihnen in gewohnter Weise telefonisch (+49 89 99017-0) oder via Email [info@mll.com](mailto:info@mll.com) sehr gern zur Verfügung.

Autor: Dr. med. Christian Pohlkamp



## Das MLL stellt sich vor - unsere Medizinische Dokumentation

„Medizinische Dokumentation – Was macht ihr denn eigentlich genau?“ ist eine Frage, die wir hin und wieder von MLL-KollegInnen und externen PartnerInnen gestellt bekommen. Wir sind eine kleine und zentrale Abteilung, die mit allen Bereichen des MLL vernetzt ist und ein breites Aufgabenspektrum hat.



## Aufgaben der Abteilung

Das MLL ist Zentrallabor für über 20 internationale Studien. Ein großes Kernthema unserer Arbeit ist die Koordination dieser klinischen Studien. Unsere Abteilung ist dabei in den gesamten mehrjährigen Ablauf einer Studie eingebunden: In der Vorbereitungsphase erfolgt die Abstimmung mit den diagnostischen Bereichen, damit klar ist, welche Analysen und Befunde für die verschiedenen Studienproben durchgeführt und erstellt werden sollen. Häufig müssen hierfür auch neue IT-Prozesse etabliert werden. Im weiteren Verlauf stehen wir in engem Kontakt mit den Studiensponsoren: Wir übermitteln Daten zu eingetroffenen Proben, erste Ergebnisse und klären Fragen zu einzelnen Einsendungen. Nach Beendigung einer Studie organisieren wir bei Bedarf den Versand von Patientenmaterial oder initiieren nachträglich angeforderte Analysen.

Eine weitere wichtige Aufgabe unserer Abteilung stellt die Betreuung der klinischen Patientendaten dar, d.h. der Therapie- und Überlebensdaten, die wir von unseren zuweisenden Kollegen und Kolleginnen erhalten.

Zusätzlich haben wir Zugriff auf die umfangreiche Datenbank des MLL, in der alle Analysen und Ergebnisse der letzten 18 Jahre gespeichert sind. Wir fragen für konkrete Fragestellungen die passenden Datensätze aus der Datenbank ab. Dadurch sind wir auch regelmäßig in aktuelle Forschungsprojekte eingebunden. Zudem übernehmen wir statistische Auswertungen und grafische Darstellungen der Daten.

Wir pflegen unsere interne Publikationsdatenbank, unterstützen KollegInnen beim Einreichen von Publikationen und geben Schulungen zu Statistik- und Datenbankprogrammen.

Außerdem übernehmen wir die Dokumentation für die klinischen Studien am **MLL MVZ, unserem an das MLL angebandenen hämatologischen Versorgungszentrum**. Hierbei arbeiten wir eng mit den KollegInnen des MLL MVZ zusammen.

Einen „typischen“ Arbeitstag gibt es bei uns nicht. Natürlich fallen regelmäßig wiederkehrende Aufgaben an; jeden Tag sorgen jedoch neue Anfragen und mittelfristige Projekte für Abwechslung. Durch unsere diverse Aufstellung und die vielen verschiedenen Aufgabengebiete ist es möglich, sich in Projekte einzubringen, die zum jeweiligen persönlichen und fachlichen Interesse passen.

## Das Team und Ausblick

Aktuell besteht unser Team aus fünf Kolleginnen: Jeannette Beyer, Irene Fuhrmann (Technische Leitung), Sarah Koch, Dr. rer. nat. Miriam Lenk und Wenke Shearer. Die Abteilung wird von Dr. rer. nat. Sabit Delic geleitet. Alle MitarbeiterInnen weisen unterschiedliche berufliche Hintergründe auf: von der Dokumentarin über die Study Nurse bis hin zur Biologin.

Wir wollen die Automatisierung in unserer Abteilung weiter voranbringen – kleine tägliche Arbeitsschritte erleichtern, aber auch große Prozesse neu überdenken und langfristige Strategien festlegen. Für diese Weiterentwicklung ist aktuell eine Erweiterung unseres Teams in Planung. Unter [www.mll.com/karriere](http://www.mll.com/karriere) halten wir Sie bezüglich aller MLL-Stellenausschreibungen auf dem Laufenden.

Autorin: Irene Fuhrmann

---



## Klonale Hämatopoese Risikoscore

Die molekulargenetische Detektion von klonaler Hämatopoese mittels Sequenzierung erlaubt es uns, die Frühphase der Entstehung myeloischer Neoplasien immer besser zu verstehen. Die Prävalenz klonaler Hämatopoese ist stark altersabhängig und liegt bei 10 – 20% der über 60-jährigen Bevölkerung, sodass wir in der Abklärung von Blutbildveränderungen immer häufiger mit dieser Frage konfrontiert werden. Die WHO-Klassifikation 2022 unterscheidet **klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)** und **klonale Zytopenie unbestimmter Signifikanz (CCUS)** als myeloische Vorläuferläsionen. Das Progressionsrisiko von klonaler Hämatopoese zum Vollbild einer myeloischen Neoplasie hängt von der Anzahl und Art der zugrundeliegenden Mutationen sowie der Klonegröße ab. Darüber hinaus ist vor allem das Vorhandensein von unerklärten Blutbildveränderungen, insbesondere einer unerklärten Zytopenie (also die Diagnose von CCUS anstelle von CHIP) der wesentliche Risikofaktor für den hämatologischen Progress. Für die exakte Vorhersage des individuellen Risikos waren aber bislang keine allgemein akzeptierten prognostischen Modelle verfügbar.

In einer kürzlich publizierten Studie ([Weeks LD et al., NEJM Evid 2023;2\(5\)](#)) wurde das Progressionsrisiko klonaler Hämatopoese in einer großen Kohorte von 438.890 ProbandInnen der U.K. Biobank untersucht und ein Clonal Hematopoiesis Risk Score (CHRS) etabliert. Als prognostisch ungünstige Variablen fließen definierte Hochrisiko-Mutationen (*SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *RUNX1*, *JAK2* und *TP53*), die Detektion mehrerer Mutationen, eine Klonegröße von zumindest 20% Varianter Allel Frequenz (VAF), eine Erythrozytenverteilungsbreite (RDW, red cell distribution width) von  $\geq 15\%$ , eine Makrozytose definiert als mittleres Erythrozytenvolumen (MCV) von  $\geq 100$  fl, das Vorhandensein einer Zytopenie (CCUS vs. CHIP) und ein Alter  $\geq 65$  Jahre ein. Das alleinige Vorliegen einer *DNMT3A* Mutation ist hingegen ein prognostisch günstiger Faktor im CHRS. Aus der gewichteten Summe dieser Faktoren ergibt sich ein CHRS Score, auf dessen Basis Personen mit klonaler Hämatopoese in die Risikokategorien Niedrig (Score  $\leq 9,5$ ), Intermediär (Score 10-12) und Hoch (Score  $\geq 12,5$ ) eingeteilt werden. Für Personen in der niedrigsten Risikokategorie (ca. 90% aller Personen mit klonaler Hämatopoese) lag das 10-Jahres Risiko für Entwicklung einer hämatologischen Neoplasie bei  $< 1\%$  und war somit gegenüber Personen ohne klonale Hämatopoese nur unwesentlich erhöht. Im Gegensatz dazu lagen die 10-Jahresprogressionsraten in der intermediären (ca. 10% aller Personen mit klonaler Hämatopoese) und hohen Risikokategorie (ca. 1% aller Personen mit klonaler Hämatopoese) mit 8% bzw. 52% in einem klinisch relevanten Bereich, was sich auch im Gesamtüberleben entsprechend widerspiegelte.

Der CHRS Risikoscore für klonale Hämatopoese erlaubt eine verbesserte Vorhersage des Progressionsrisikos bei Personen mit CHIP und CCUS auf Basis von einfachen Blutbildvariablen und einer molekulargenetischen NGS Untersuchung eines myeloischen Genpanels. Während die entsprechenden Analysen grundsätzlich im peripheren Blut durchgeführt werden können, ist bei der Kombination einer unklaren Zytopenie und der Detektion einer somatischen Mutation weiterhin eine Knochenmarkbiopsie indiziert, um das Vorliegen einer bereits manifesten myelodysplastischen Neoplasie (MDS) oder einer sonstigen hämatologischen Neoplasie abzuklären.

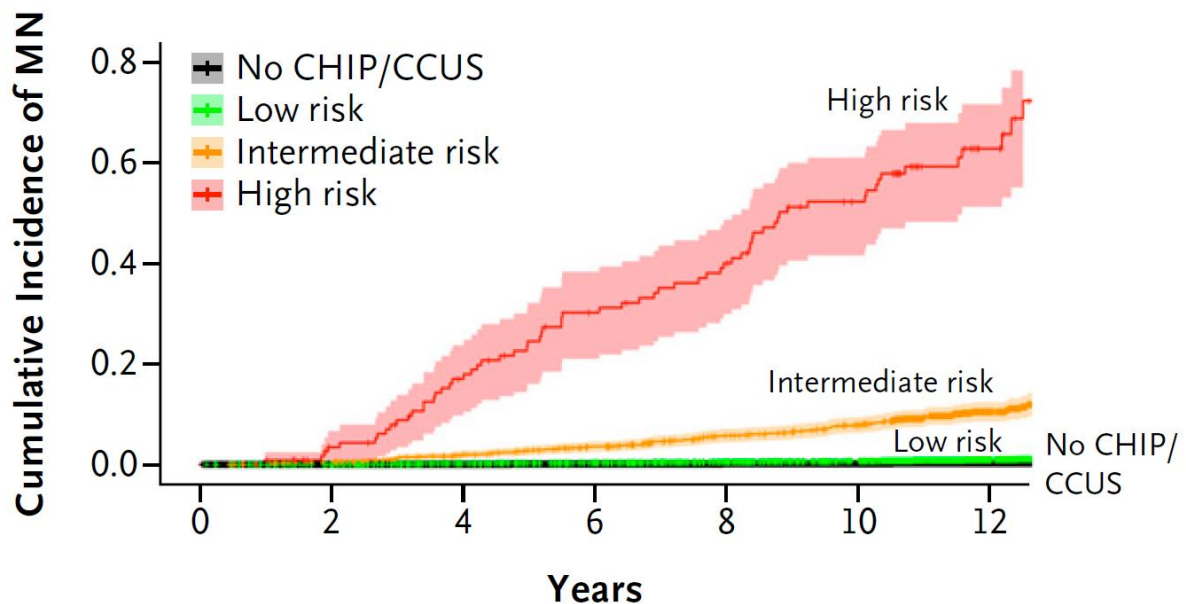


Tabelle: CHRS-Werte (Weeks et al. 2023).

Table 2. CHRS Values.*					
Prognostic Variable	0.5	1	1.5	2	2.5
Single <i>DNMT3A</i>	Present	Absent			
High-risk mutation		Absent			Present
Mutation number		1		≥2	
Variant allele fraction		<0.2		≥0.2	
Red cell distribution width		<15			≥15
Mean corpuscular volume		<100			≥100
Cytopenia		CHIP		CCUS	
Age (yr)		<65		≥65	

\* CCUS denotes clonal cytopenia of undetermined significance; CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential; and CHRS, clonal hematopoiesis risk score.

Abbildung: Kumulative Kurven für die Inzidenz von MN je nach CHRS-Risikokategorie (Weeks et al. 2023).



## Referenzen

- Weeks LD et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evid* 2023;2(5).

Autor: PD Dr. med. Gregor Hörmann, PhD

**onkologisches symposium**  
Vom Biomarker zur Therapie

**06.10.2023** im Münchner Leukämielabor und als Livestream

**Jetzt anmelden**



## Einladung zum Onkologischen Symposium 2023

Die Trillium Akademie lädt Sie herzlich zum fünften Onkologischen Symposium ein. Unter dem Motto „Vom Biomarker zur Therapie“ findet die Veranstaltung am Freitag, den 6. Oktober 2023, bei uns im MLL Münchner Leukämielabor statt. Das Symposium wird im hybriden Format angeboten (vor Ort und im Livestream). Unsere Newsletter-Abonnenten profitieren von einem Rabattcode auf den Veranstaltungspreis.

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

---

## Mikroskopierkurse MADE

Das Würmtal-Labor und das MLL Münchner Leukämielabor veranstalten gemeinsam - und erstmals in Kooperation - die Mikroskopierkurs-Reihe MADE (Mikroskopieren, Analysieren, Diskutieren, Einpacken). Der Kurs „MADE für die Zukunft“ findet vom 21.10. bis 23.10.2023 sowie vom 10.11. bis 12.11.2023 statt.

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

---

## Neueste Publikationen mit MLL-Beteiligung

- de Almeida JG et al. Computational analysis of peripheral blood smears detects disease-associated cytomorphologies. Nat Commun. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- D'Amico S et al. Synthetic Data Generation by Artificial Intelligence to Accelerate Research and Precision Medicine in Hematology. JCO Clin Cancer Inform. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Metzgeroth G et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions: reevaluation of the defining characteristics in a registry-based cohort. Leukemia. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Sakuma M et al. UBA1 Non-M41 Variants Are More Aggressive than UBA1 M41 Variants in Their Haematological Manifestations. EMJ Hematology. 2023. [🔍 Publikation öffnen](#)
- Stengel A et al. Interplay of TP53 allelic state, blast count and complex karyotype on survival of patients with AML and MDS. Blood Adv. 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)