



MLL News

18.02.2020

Neues MLL-Befundportal ermöglicht Befundeinsicht online

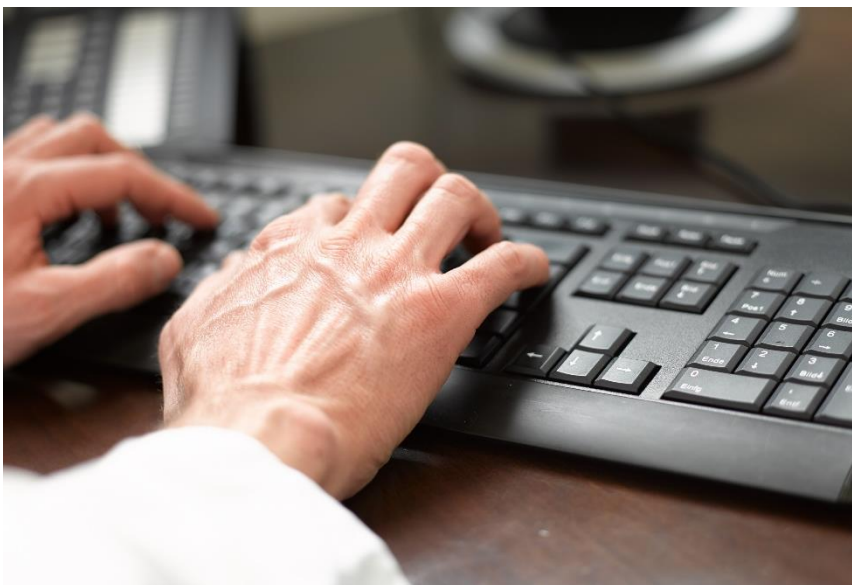
In Zeiten der digitalen Transformation erscheint die Übermittlung von Befunden per FAX zunehmend anachronistisch. Zudem erschweren häufige technische Probleme den Empfang. Daher bietet das MLL ab sofort ein webbasiertes Befundportal an, in welchem sämtliche Befunde als PDF-Dokument zum Download verfügbar sind.

Bestimmte Normen der Datensicherheit inkl. der neuen DSGVO sind dabei zu berücksichtigen. Die Registrierung können Sie über die MLL-Website (www.mll.com) oder direkte telefonische Kontaktaufnahme mit uns vornehmen. Es erfolgt dann zunächst der Versand eines User-Namens und der datenschutzrechtlichen Konditionen/AGBs via Email. Nach schriftlicher Einwilligung und Rücksendung an uns per Email, FAX oder Briefpost erhalten Sie dann separat per Briefpost ein Passwort, welches nach erstmaligem Login Ihrerseits geändert werden muss. Ebenso existiert ein Verfahren für den Fall eines Passwortverlusts oder –missbrauchs.

Wir hoffen, mit diesem neuen Verfahren technische Engpässe bei der Befundübermittlung zu vermeiden und auch die Abfrage älterer Befunde erheblich zu vereinfachen. So soll ein komplett digitales Befund- und Dokumentationsmanagement für Sie ermöglicht werden. Wahlweise kann zusätzlich auch ein Email-Alert eingerichtet werden, der auf die Fertigstellung eines neuen Befundes hinweist.

Für Fragen oder weitere Anregungen kontaktieren Sie uns gern. Auch die **Bestellung von Probenversandmaterial** ist inzwischen übrigens online möglich.

Zudem sei abermals verwiesen auf unser digitales Portal zur Auftragseingabe. Dieses finden Sie unter **„MLL Portale“ auf unserer Webseite.**





Bewertung von Sequenzvarianten

Sequenziertechnologien haben sich in den letzten Jahren rapide entwickelt. Die Sequenzierung eines ganzen Genoms oder größerer Panels ist in nur wenigen Tagen möglich. Die Daten aus dem Sequenziergerät werden im MLL in Echtzeit in unsere private Cloud geladen und mit modernsten Algorithmen automatisch vorverarbeitet. Es wird die Abfolge der Basen (Nukleotide A, C, G und T) für jeden Patienten mit der Referenz abgeglichen. Dabei zeigt sich schnell, dass kein Patient wie ein anderer ist. Eine individualisierte Bewertung der Sequenz ist die Voraussetzung zur personalisierten Diagnostik und Therapie.

Sequenzveränderungen wurden klassischerweise in zwei Kategorien unterteilt: „*Mutation*“ und „*Polymorphismus*“. Die meisten Sequenzunterschiede, die wir täglich sehen, sind Polymorphismen. Diese treten mit unterschiedlichen Häufigkeiten in der Population auf, werden vererbt und haben nach heutigem Kenntnisstand meist nichts mit späteren Erkrankungen zu tun. Sie erklären Blutgruppenmerkmale oder z.B. Haar- und Augenfarben. Dem gegenüber stehen erworbene Mutationen. Diese entstehen durch Fehler beim Kopieren des DNA Doppelstrangs zur Zellteilung. Zu den bekannten Mutationen wie *JAK2 V617F* oder *BRAF V600E* gibt es bereits gezielte Therapien und Tier- oder Zellmodelle, die die Funktion im Detail beschreiben.

Der rasante Anstieg an Sequenzierungsdaten aus gesunden und verschiedensten erkrankten Geweben hat jedoch verdeutlicht, dass es ein breites Spektrum zwischen klar krankheitsassoziierten Mutationen und nicht-pathogenen Polymorphismen gibt. Nur weil eine Veränderung im Zuge der Erkrankung entstanden ist, ist sie nicht zwangsläufig ursächlich (auch „*Driver*“ genannt). Manche sind lediglich Beiprodukte rapider Zellteilung oder defekter DNA Reparatur und werden als „*Passenger*“ bezeichnet. Auch kann ein Patient bereits mit einer Veränderung geboren sein, die die Krankheitsentstehung begünstigt oder das Ansprechen auf Medikamente beeinflusst. Erschwerend kommt hinzu, dass einzelne Gene (z.B. *TET2*) eine so diverse Mutationslandschaft zeigen, dass eine funktionelle Charakterisierung jeder Einzelnen oft nicht möglich ist.

Einige Wissenschaftler bevorzugen daher, die Begriffe *Mutation* und *Polymorphismus* durch „*Variante*“ zu ersetzen. Wir stellen uns täglich der Herausforderung, für jeden Patienten alle Varianten im Gesamtkontext zu interpretieren. Dazu nutzen wir die modernsten technischen Möglichkeiten. Dank Künstlicher Intelligenz können wir die Funktion einer Variante besser vorhersagen (s. Hutter et al. ASH 2019). Außerdem ermöglicht das GnomAD Datenbank-Projekt, dass wir mit nur einem Mausklick jede Veränderung mit Daten von über 100.000 Individuen abgleichen können.

Trotzdem kommt es vor, dass wir eine Variante weltweit zum ersten Mal sehen oder widersprüchliche Daten vorliegen. Ein Abgleich mit Keimbahnmaterial kann hilfreich sein. Hier eignet sich ein Abstrich der Mundschleimhaut und ein Stück Fingernagel. Ist die Variante dort nicht nachweisbar, dann gehen wir davon aus, dass diese erworben und damit nur in der Leukämiezelle und deren Vorläufern vorhanden ist. Nur solche Varianten eignen sich als Verlaufsmarker, da sie nach erfolgreicher Therapie nicht mehr vorhanden sein sollten.

Ist in der Folge eine solche Variante besser entschlüsselt, können wir das Wissen für nachfolgende Patienten nutzen. Deshalb haben wir alle Mutationen, Varianten und Polymorphismen seit mehr als 14 Jahren gesammelt. Dieses wachsende Wissen steht uns für



jeden neuen Fall zur Verfügung und trägt dazu bei, die Diagnostik für jeden einzelnen Patienten täglich zu verbessern.

Weitere Informationen finden Sie hier.



Der Einsatz Künstlicher Intelligenz am MLL Münchner Leukämielabor

Ob Suchmaschine oder digitaler Assistent, Künstliche Intelligenz (KI) gehört längst zu unserem Alltag. Auch in der bildbasierten Diagnostik schreibt KI Erfolgsgeschichten. So zeigen **erste Studien** beispielsweise, dass eine mittels KI vorgenommene Klassifizierung der ärztlichen Befundung schon jetzt ebenbürtig sein kann*. Ersetzen wird KI das ärztliche Arbeiten jedoch nicht - aber wesentlich unterstützen. Wie das im konkreten Fall aussehen kann und wie das MLL das Potential von KI nutzt, um die hämatologische Diagnostik voranzubringen, zeigen Anwendungsbeispiele aus den MLL Fachbereichen.

Eine KI muss zunächst lernen, charakteristische Merkmale in einem Datensatz zu identifizieren. In einer Trainingsphase durchläuft eine KI iterative Zyklen von Training und Validierung, bis sie schließlich autonom und präzise die relevanten Charakteristika wiedererkennen und eine Klassifizierung vornehmen kann. Auch für eine KI gilt dabei: Übung macht den Meister – entsprechend groß muss der Trainingsdatensatz sein.

Zytomorphologie

Das MLL arbeitet im Bereich der Zytomorphologie daran, eine Datenbank zu erstellen, die zunächst circa eine halbe Million annotierter Einzelzellbilder von Zellen des peripheren Blutes umfassen wird. Anhand dieser wird die KI lernen, ein Differentialblutbild auf Basis von Blutaussstrichen vorbereitend für die MTA zu erstellen. Im nächsten Schritt ist die automatisierte Analyse von Knochenmark geplant.

Chromosomenanalyse

Hier wird das MLL schon seit Sommer 2019 von einer KI unterstützt. In Metaphasen-Aufnahmen erkennt die KI die Chromosomen, isoliert diese und ordnet sie im Karyogramm in der richtigen Reihenfolge und Orientierung an. Jedes so erstellte Karyogramm wird sorgfältig



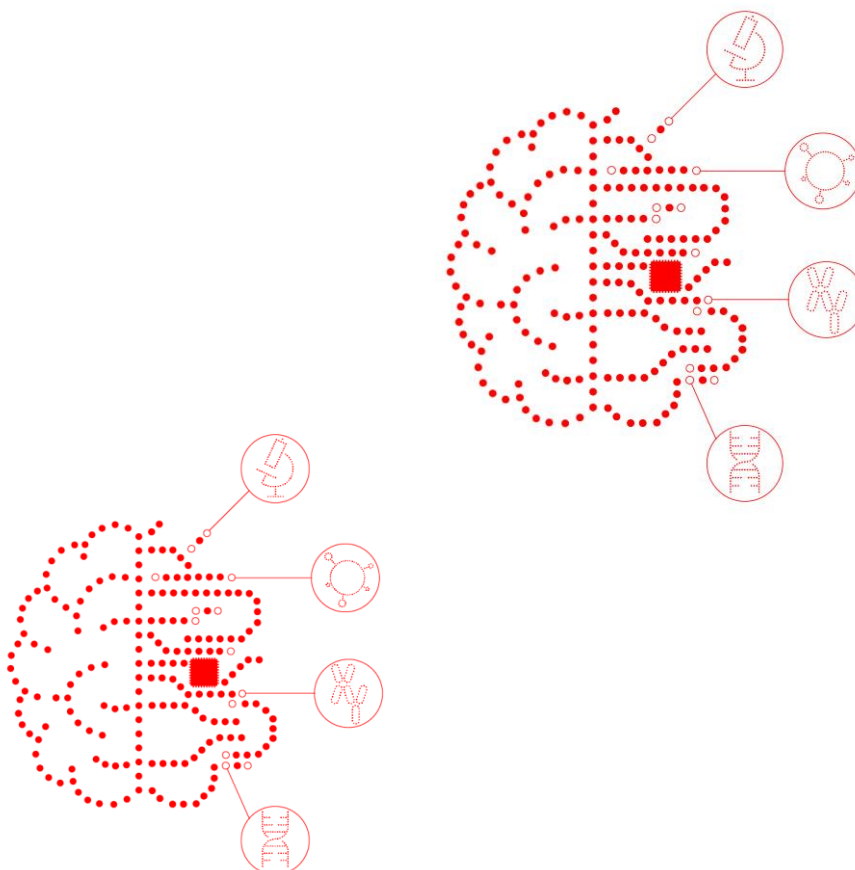
überprüft und etwaige Fehler werden manuell nachgebessert. Durch KI-Unterstützung ergibt sich ein großer Zeitgewinn, den die Mitarbeiter für die Interpretation der Daten und die Charakterisierung komplexer Aberrationen nutzen können. Gemeinsam mit dem Kooperationspartner MetaSystems arbeitet das MLL daran, die KI für die klassische Chromosomenanalyse stetig weiter zu verbessern.

Immunphänotypisierung

Die hier eingesetzte KI, die gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Professor Krawitz (Universität Bonn) entwickelt wurde, zeigte sich bereits als Spezialist in der Klassifizierung reifer B-Zell-Neoplasien. Für eine Machbarkeitsstudie erfolgte die Auswertung durchflusszytometrischer Rohdaten der täglichen Routine über mehrere Monate hinweg parallel und unabhängig voneinander durch die MTA und Ärzte/Biologen sowie durch die KI. Statt eines Befundes trifft die KI bisher nur Vorhersagen zur Diagnose, gibt aber auch an, wie wahrscheinlich dann genau diese benannte Diagnose ist und welche die Zweitwahrscheinlichste wäre. Lag die Vorhersagewahrscheinlichkeit bei >95%, erkannte die KI in 99,7% der Fälle richtig, ob eine reife B-Zell-Neoplasie vorlag und nahm in 99,3% auch eine korrekte Klassenzuordnung vor (Kern et al. 2019 ASH Abstract 886). Ziel ist gegenwärtig die Erweiterung des diagnostischen Spektrums auf alle anderen Fragestellungen der Immunphänotypisierung inkl. MRD mittels KI.

Molekulargenetik

Ein Mutationsnachweis in einem untersuchten Genpanel kann für Diagnose, Risikoeinschätzung oder auch Therapiewahl bei hämatologischen Neoplasien von großer Bedeutung sein. Die Interpretation detektierter Genvarianten stellt jedoch in vielen Fällen eine Herausforderung dar – denn nicht jede Genvariante ist krankheitsrelevant. Das im MLL





Terminankündigungen

Save the date: Onkologisches Symposium 2020

Nach dem erfolgreichen Onkologischen Symposium 2019 "Vom Biomarker zur Therapieempfehlung" wird aktuell das Onkologische Symposium 2020 geplant. 2019 trafen sich Experten aus der Diagnostik, die über die bedeutende Rolle der Biomarker als Wegweiser in der personalisierten Medizin berichteten und Einblicke in ihre Erfahrungen in der onkologischen Diagnostik ermöglichten.

Am **13.11.2020** soll das erfolgreiche Format fortgeführt werden. **Melden Sie sich bereits jetzt unverbindlich an.**

© 2020 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
Internet: www.mll.com