מרכז רפואי מאיר
מסונף לפקולטה למדעי הרפואה והבריאות ע"ש גרייי
אוניברסיטת תל אביב
מקבוצת כללית

לשחרר את המורפולוג מהמיקרוסקופ:
מהפכת הבינה המלאכותית (AI) באפיון משטחי דם

ד"ר טלי תוהמי[1], דניאל קפקא[1], גדיר שביטה[1], סיראג' ותד[1], אירנה מרים פרץ[1], ד"ר רונה אורטנברג[1], ד"ר גלוריה רשיד[2]
[1] המעבדה ההמטולוגית, מערך המעבדות הרפואיות, מרכז רפואי מאיר [2] הנהלת מערך המעבדות הרפואיות, מרכז רפואי מאיר

רקע

הערכה מורפולוגית של משטחי דם היא כלי אבחנתי קריטי לזיהוי ממאיריות המטולוגיות, לאפיון פתולוגיות תאיות ולהכוונת החלטות קליניות. מערכות דיגיטליות קודמות שיפרו את העבודה במעבדה, אך מגבלות טכנולוגיות מנעו נטישה מלאה של המיקרוסקופ הידני. מערכת Scopio (Scopio Labs) (תמונה 1) משלבת מורפולוגיה דיגיטלית מסוג Full-Field עם אלגוריתמים מתקדמים של בינה מלאכותית (AI) המסייעים בזיהוי מדויק של התאים לצד חווית המשתמש, הסתגלות מורפולוגית ושיפור זרימת העבודה באמצעות קישוריות מרחוק (Remote connectivity).

תמונה 1:



תמונה 1: מערכת Scopio מימין: סורק תאים מסוג X100HT לנפח סריקה גדול (עד 30 משטחים בו זמנית). באמצע: תוכנת האנליזה. משמאל: סורק תאים מסוג X100 לנפח סריקה קטן (עד 3 משטחים בו זמנית)

מטרות ויעדים מדידים

תיקוף קליני למערכת Scopio: השוואת ערכה המוסף של מערכת Scopio (תוכנת Scopio PBS) מול מערכת CellaVision ומול מיקרוסקופיה ידנית.

יעדי המדידה:

- התאמה של 90% ומעלה בספירת תאים לבנים (200 תאים דיגיטלית מול 100 ידנית).
- זיהוי, גם מזערי (1 ומעלה), של תאים פתולוגיים קריטיים: בלסטים, תאים אדומים מגורענים (NRBCs), לימפוציטים פתולוגיים, תאי פלסמה ופרולימפוציטים.
- זיהוי מדויק של מיקרואורגניזמים וצברי טסיות.
- הערכת תאים אדומים על השדה הסרוק (אנליזה על ה- Full-Field).

שיטות

- השוואה תלת זרועית: סריקת 30 משטחי דם (תקינים ופתולוגיים ומשטחי בקרת איכות חיצונית) ב- Scopio, ב- CellaVision ובמיקרוסקופ אור ידני והשוואת זיהוי התאים הלבנים על סמך מטריצה סמי כמותית שנקבעה כבסיס להשוואה (טבלאות 1 ו-2).
- הערכה מורפולוגית של התאים האדומים, זיהוי מיקרואורגניזמים וצברי טסיות ע"י השוואה איכותית (זוהה/לא זוהה) בין מערכת Scopio לבין מיקרוסקופ אור בלבד.
- השוואת ביצועי ספירת הטסיות (PLT Count) בין מערכת המורפולוגיה הדיגיטלית Scopio לבין CBC analyzer (ADVIA 2120i) ע"י ניתוח רגרסיה לינארית. עוצמת הקשר הלינארי וכיוונו נמדדו באמצעות מקדם המתאם של פירסון (R) וטיב ההתאמה של המודל ושיעור השונות המוסברת הוערכו באמצעות מקדם הקביעה (R^2).

טבלה 1:

סוגי תאים	סוג מדרג
BLAST	1
PROMYELO	1
MYELO	1
META	1
STAB	1
NEUT	2
LYM	2
MONO	1
NRBCs	1
EOS	1
PLASMA CELL	1
BASO	1
prolymphocytes	1
Atypical LYM.	1
PAT.LYM	1
HAIRY CELL	1

טבלה 2:

שיטת "חוס (CellaVision/Manual microscopy)

Scopio – תאים במדרג 1	מספר תאים	0-0.5	0.5-2	2.001-5	5.0001-10	10.0001-15	15.0001-20	20-99999
	0-0.5							
	0.5001-2							
	2.001-5							
	5.0001-10							
	10.0001-15							
	15.0001-20							
	20-99999							

שיטת "חוס (CellaVision/Manual microscopy)

Scopio – תאים במדרג 2	מספר תאים	0-0.5	0.5-2	2.001-5	5.0001-10	10.0001-15	15.0001-20	20-99999
	0-10							
	10.001-20							
	20.001-30							
	30.001-40							
	40.001-50							
	50.001-9999							
	התאמה מלאה							
	התאמה חלקית							

טבלה 1: אוכלוסיות התאים הלבנים שנכללו בהשוואה וסוג המדרג לכל אוכלוסייה.
טבלה 2: מטריצה סמי כמותית המציגה קבוצות טווחים מספריים לפיהן נקבעה התאמה בין השיטות.

תוצאות

>90% התאמה בין CellaVision לבין Scopio בזיהוי וסיווג רוב האוכלוסיות. (100% התאמה ב- NRBCs ותאי פלסמה). (טבלה 3).

>91% התאמה בין Scopio לבין מיקרוסקופ ידני בזיהוי וסיווג תאים ברוב האוכלוסיות (טבלה 3)

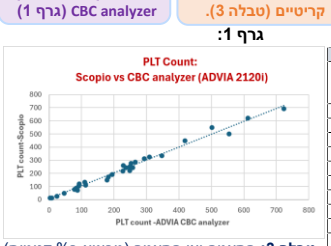
>97% התאמה בין Scopio לבין מיקרוסקופיה ידנית בזיהוי תאים פתולוגים קריטיים (טבלה 3).

R=0.992
R^2=0.985
בהשוואה ביצועי ספירת טסיות בין Scopio לבין CBC analyzer (גרף 1)

טבלה 3:

Scopio Vs. Manual microscopy			Scopio Vs. Cellavision		
סה"כ אי התאמה	סה"כ התאמה *	סוג האוכלוסיה	סה"כ אי התאמה	סה"כ התאמה *	סוג האוכלוסיה
8.1%	91.9%	Atypical LYM.	6.8%	93.2%	Atypical LYM.
0.0%	100.0%	BASO	2.3%	97.7%	BASO
2.7%	97.3%	BLAST	0.0%	100.0%	BLAST
10.8%	89.2%	EOS	2.3%	97.7%	EOS
0.0%	100.0%	HAIRY CELL	0.0%	100.0%	HAIRY CELL
8.1%	91.9%	LYM	2.3%	97.7%	LYM
10.8%	89.2%	META	0.0%	100.0%	META
16.2%	83.8%	MONO	6.8%	93.2%	MONO
5.4%	94.6%	MYELO	0.0%	100.0%	MYELO
8.1%	91.9%	NEUT	2.3%	97.7%	NEUT
2.7%	97.3%	NRBCs	0.0%	100.0%	NRBCs
2.7%	97.3%	PAT.LYM	2.3%	97.7%	PAT.LYM
2.7%	97.3%	PLASMA CELL	0.0%	100.0%	PLASMA CELL
2.7%	97.3%	prolymphocytes	2.3%	97.7%	prolymphocytes
10.8%	89.2%	PROMYELO	9.1%	90.9%	PROMYELO
32.4%	67.6%	STAB	11.4%	88.6%	STAB

גרף 1:



טבלה 3: התאמה ואי התאמה (מבוטא ב% דגימות) בהשוואות בין Scopio ל- Cellavision ובין Scopio למיקרוסקופיה ידנית.
גרף 1: מתאם לינארי בספירת טסיות- מערכת Scopio בהשוואה ל- CBC analyzer.

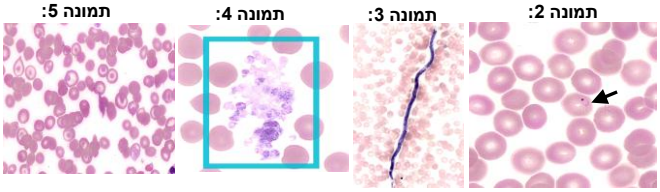
עליונות בזיהוי מיקרואורגניזמים: זיהוי מהיר של מלריה, מיקרופילריה ,בורליה, לישמניה וטריפנוזמה ב Full-Field (תמונות 2 ו-3). ב- CellaVision אותרה רק מלריה במשטח עם פרזיטמיה גבוהה.

אבחון במצבי לויקופניה חריפה: סריקה ומיון לדיפרנציאל מלא (מעל 100 תאים) גם בספירות לויקוציטים נמוכות מאוד), ללא צורך בסריקה חוזרת ידנית.

זיהוי צברי טסיות (Platelet Clumps): איתור והכוונה מדויקת לצברי טסיות בשולי המשטח למניעת דיווח שגוי של תרומבוציטופניה (Pseudothrombocytopenia) (תמונה 4).

הערכה מורפולוגית של תאים אדומים: תפעולית, טכנולוגית ה- Full-Field סיפקה שליטה והקשר מרחבי שמנעו חזרה למיקרוסקופ והפחיתו עומס ארגונומי (תמונה 5).

תמונה 2: תמונה 3: תמונה 4: תמונה 5:



תמונות 2-5: תצוגת Full-Field מתוכנת Scopio PBS: חלקי תמונות מייצגות ממשטחים שנסרקו ב- Scopio X100HT.
תמונה 2 - טפיל מלריה מסוג פלסמודיום פלציפרום בתוך תא אדום (מסומן בחץ שחור)
תמונה 3- טפיל מיקרופילריה (מסוג Loa Loa) מחוץ לתאים האדומים
תמונה 4- צבר טסיות שזוהה על ידי התוכנה (מסומן במלבן בצבע תכלת)
תמונה 5- תמונת שדה תאים אדומים בעלי מורפולוגיה אבנורמלית ממשטח של חולה בהמוגלובינופתיה

מסקנות והמלצות

מערכת Scopio מבוססת טכנולוגיית ה-Full-Field והבינה המלאכותית הראתה דיוק ויעילות גבוהים במיוחד עם התאמה העולה על 90% מול השיטות הקיימות, כולל התאמה יוצאת דופן למיקרוסקופיה ידנית, זיהוי אמין ביותר של תאים פתולוגיים קריטיים (97%<) ומתאם לינארי מצוין בספירת טסיות מול מכשיר ה-CBC (R = 0.992). סריקת השדה המלא מעניקה יתרון ייחודי לאפיון משטחים לויקופניים קשים ללא צורך בהשלמה ידנית, שלילת פסאודותרומבוציטופניה באמצעות איתור צברי טסיות בשולי המשטח וזיהוי מהיר ורגיש של פרזיטים תוך- וחוץ-תאיים (כדוגמת מלריה ומיקרופילריה). חוסר התאמה בולט הודגם בסיווג אוכלוסיית ה-STABs (טבלה 3) ובמיוחד בהשוואה בין Scopio לבין מיקרוסקופיה ידנית (התאמה של 67.6% בלבד). שונות זו משקפת את הסובייקטיביות וההטיה המובנית המוכרת בספרות בין מורפולוגים, בהבחנה שבין שני שלבי ההתמיינות הסופיים של שורת הנויטרופילים, ה- STAB, והנויטרופיל הבשל, הבחנה המתבססת על מראה הגרעין התא ובמיוחד על מידת חלוקתו. שימוש במערכת מאומנת מבוססת AI מסייעת לקבוע סטנדרטיזציה בזיהוי ובמיון התאים שעד כה סיווגם התבסס על מדדים סובייקטיבים הנסמכים רק על העין האנושית.

לאור ממצאי התיקוף הקליני ותהליך ההטמעה, למערכת Scopio יתרון קליני-אנליטי מובהק המאפשר 'לשחרר את המורפולוג מהמיקרוסקופ' ומייתר כמעט לחלוטין את החזרה למיקרוסקופ האור, הודות לאלגוריתמי AI המכסים את כל שלבי ההערכה המורפולוגית: סיווג תאים לבנים, אפיון כדוריות אדומות וטסיות, זיהוי צברי טסיות, וכן איתור חיידקים וטפילים. שילוב זה, לצד שיפור ארגונומי משמעותי ויכולת ייעוץ המטולוגי מרחוק (Remote review), מקנה למערכת עליונות תפעולית ומדעית ברורה ומצדיק את אימוצה כסטנדרט עבודה עיקרי במעבדה ההמטולוגית.