

פרוטוקול הפורום להמטולוגיה

ד"ר איתי פיקהולץ פתח את הפורום.

אנחנו מודים לאגודת אילמ"ר ולד"ר אבי פרץ על התמיכה בפורום ולאירית רצ'סטר מזכירת אילמ"ר על ארגון היום הזה.

אנחנו קוראים לכל מי שעדיין לא חבר באילמ"ר להצטרף, העלות היא באמת לא משמעותית ותוכלו להשתתף בכנס השנתי של אילמ"ר וגם בכל הפעילויות שיש באילמ"ר לאורך השנה.

הדפסנו את התעודות להשוואה בין מעבדתית במורפולוגיה, בבילינסון משתמשים בבקרת האיכות הזו כבקרת איכות חיצונית למשטחי דם, הבקרה הזו גם משמשת להשוואה בין עובדים ולבקרה פנימית שלנו וגם ביחס לכל שאר המעבדות ובעקבות התוצאות הפנימיות והחיצוניות אנחנו מקיימים הדרכות ומדייקים את הידע המורפולוגי של העובדים שלנו.

עדכון לגבי בדיקות VISCOSITY

יש מכשיר חדש שנקרא BV200 מיוצר באנגליה על ידי חברת בנסון ויסקומטרס, זה בעצם המכשיר המעבדתי הראשון לבדיקה זו, ב Mayo Clinics קנו את המכשיר והם עובדים אתו, הייתי בקשר עם היצרן, אין להם נציג בארץ והם לא מעוניינים להיות מיוצגים, הם מוכרים ישירות את המכשיר בכמה עשרות אלפי יורו וכל הקשר הטכני של ראגנטים וחלפים הוא ישירות מולם, המחיר של המכשיר גבוה, ואופן הרכישה והקשר הישיר הוא מורכב ובעייתי לפחות עבור הכללית, פניתי לפרופ' מרטין אליס יו"ר האיגוד ההמטולוגי כדי לברר האם בדיקה זו מספיק חשובה כדי שהרופאים יפנו להנהלת הכללית ויבקשו לקדם את העסקה המורכבת הזו.

פרופ' אליס אמר שהבדיקה הזו לא מצדיקה את העסקה המורכבת והיקרה הזו, ובמאיר בבנק הדם העמידו גם הם את הבדיקה בשיטה הישנה עבור בית חולים מאיר.

אז לסיכום: יש היום שלושה מרכזים בארץ שמבצעים את הבדיקה בצורה ידנית, סורוקה, רמב"ם ומאיר, אם יש לכם צורך בבדיקה זו אתם יכולים לפנות אליהם.

הרצאות המשטחים:

(המצגות באתר אילמ"ר)

1. לירון רוס בהסבר על חישוב הממוצעים והסטטיסטיקה של דו"ח המעבדות.
2. ד"ר פיני חסין משטח מס' 1 בילינסון – B-ALL with t(9:22) and background of CLL
3. ד"ר מהאדי חטיב משטח מס' 3 מאוחדת- לוד – CML accelerated phase
4. ד"ר אירנה שמרגון משטח מס' 4 מכבי non Hodgkin Lymphoma with auer rods like lymphocytes

דיון – פסאודוטורומבוציטופניה וצברי טסיות

ד"ר איתי פיקהולץ:

מדובר על פסאודוטורומבוציטופניה בעקבות צברי טסיות PLT-CLUMPS שנגרמת in vitro כתוצאה מחשיפה של אתרים קריפטיים על ידי האנטיקואגולנטים ובעיקר EDTA ובעקבות כך בחלק מהמטופלים יש נוגדנים שנצמדים לאתרים אלו על הטסיות וכך נוצרים צברי הטסיות.

היום נדון בדרכים שונות להתמודד על תופעה זו.

כשחיפשנו פתרון לבעיית צברי הטסיות כמובן הוצע הפתרון של מבחנת ציטרט, חשוב לציין שבמבחנת ציטרט צריך להכפיל בפקטור של 1.1 בגלל המהילה של נוזל הציטרט ולדווח רק תוצאת טרומבוציטים ולא את שאר תוצאות הספירה.

למרות פתרון זה גילינו שלפעמים נוצרים צברי טסיות גם בציטרט, ואז עלו הצעות נוספות להשתמש בהפרין – וגם שם לפעמים נוצרו צברי טסיות בחלק מהמטופלים.

ואז עלה הרעיון של מבחנת המגנזיום, שמענו על זה לראשונה ממאירה בשניידר, ואז יצא המאמר שהבטיח תוצאות טובות במגנזיום .

Kovacs F, Varga M, Pataki Z, Rigo E. Pseudothrombocytopenia with multiple anticoagulant sample collection tubes. Interv Med Appl Sci. 2016 Dec;8(4):181-183. doi: 10.1556/1646.8.2016.4.4. PMID: 28180009; PMCID: PMC5283778.

מדובר על מבחנה עם מזרק מובנה, או שמחברים מחט ושואבים דם או שיוצרים וואקום ושוברים את הבוכנה.

בעקבות כך ביצענו בדיקה של המבחנות אצלנו במעבדה, בדקנו 250 מבחנות אצל חולים נורמלים ללא צברי טסיות .

מהנתונים שנאספו נמצא כי בזמן 0 ישנה ירידה של כ-25% בממוצע בערך הטסיות המתקבל ממבחנות המגנזיום בהשוואה למבחנות ה-EDTA, הפרש שמצטמצם ל-10% לאחר 4 שעות אינקובציה. נשלחה שאלתה לחברת Sarstedt בנוגע להפרש בערך הטסיות. תגובתם הייתה כי מטרת מבחנות המגנזיום היא לשלול הימצאות פסאודותרומבוציטופניה בצורה איכותית ולא לספק ערך טסיות "אמיתי".

הפתרון שלנו בבלינסון לבעיית הטסיות הוא פשוט, אנחנו מבצעים משטח בכל ספירה פחות מ 100 , אם אין צברי טסיות מציניים זאת בהערה.

אם יש צברי טסיות מודיעים לרופא על המצאות צברי טסיות עם ערך הטסיות וממליצים לשלוח בציטרט, ברוב המקרים זה מספק מכיוון שהרופא יודע למשל שאם יש 60000 עם צברי טסיות אז יש לו לפחות 60000 טסיות וזה מספיק לחלק מהפרוצדורות הרפואיות.

ד"ר איגור גורביץ:

ה EDTA גורם לשינוי מבנים סטריים על גבי פוספוליפידים ורצפטורים ממברנליים, נוגדנים כנגד GPIIb/IIIa נקשרים וגורמים לאקטיבציית הטסיות וליצירת אגרגטים.

הפתרונות של מבחנות ציטראט והפרין לא ישים (או שלא פותר את הבעיה או שלא נתמך על ידי חברת המכשירים)

נבדקה שבירה פיזית של צברי הטסיות באמצעות וורטקס, נבדקו מספר פרוטוקולים ונבחר הפרוטוקול לבצע וורטקס של 2 דקות ב 3000 RPM, נבדקו 20 מבחנות עם צברי טסיות ובכולם היתה עליה במספר הטסיות לאחר פרוטוקול הוורטקס וגם במשטח רוב צברי הטסיות התפרקו.

היה רק מקרה אחד שפירוק בוורטקס לא עזר ואז דווקא במבחנת ציטרט היתה תוצאה טובה, ככל הנראה יש קשר בין טיטר הנוגדנים לחוזק האגרגטים.

לשאלת הקהל לא ניצפו שברי תאים (אריתרוציטים) במשטח בעקבות הוורטקס.

לסיכום, השיטה נמצאה יעילה לקבלת מספר גבוה יותר של טסיות שיכול לעזור בקבלת החלטות קליניות, יש לידע את הרופאים שמספר הטסיות יכול להיות יותר גבוה.

ד"ר יוליה אברמוביץ:

השונו מספר שיטות לפירוק צברי הטסיות, הפרין, ציטרט, וורטקס ומבחנות מגנזיום סולפט.

מהמצאים שלנו עולה כי: הפרין אינו נותן פיתרון (רוב הדגימות התוצאה נמוכה מ EDTA), גם בציטרט לא היו תוצאות טובות .

ביצענו השוואה של שיטת הוורטקס (2 דקות , RPM 3000) עם שיטת מגנזיום סולפט.

בחצי מהמקרים תוצאת הוורטקס והמגנזיום היו דומות ובחצי מהמקרים תוצאת המגנזיום היתה טובה יותר.

בבדיקה של קורולציה של תוצאת ספירת דם במגנזיום לא נמצאה התאמה טובה בשורה הלבנה והתאמה חלקית בשורה האדומה.

לסיכום:

שיטת הוורטקס לא עזרה כלל ברבע מהמקרים ואילו בשיטת מגנזיום רק 4% מהמקרים לא הושפעו.

בבדיקה מיקרוסקופית בשיטת המגנזיום לא נשארים אגרגטים כלל לעומת הוורטקס ששם כן נשארים מעט אגרגטים.

לא ניתן לשחרר תוצאה מלאה של ספירת דם ממבחנות מגנזיום.

דיון:

הוצגו בפנינו מספר שיטות להתמודד עם בעיית צברי הטסיות, השיטות המובילות הן וורטקס ומגנזיום סולפט (יש כרגע בעיה ארצית באספקת מבחנות מגנזיום)

כעת מתבצעת בדיקה של שיטת הוורטקס גם במעבדה המרכזית של הכללית בעתידים על ידי ד"ר ענבל קט ונשמח לשמוע את מסקנות הבדיקה .

לסיכום:

במקרים בהם יש משמעות קלינית , שירותית או טיפולית לתוצאת הטסיות ושיטת הוורטקס יכולה לעזור , מומלץ לבחון וליישם שיטה זו במעבדות.

הרצאה על בינה מלאכותית ולמידת מכונה במעבדות רפואיות ובמעבדה ההמטולוגית

ד"ר איתי פיקהולץ

במהלך ה 60 שנה האחרונות עלתה כמות הידע העולמית ובמקביל כח המחשוב,

חוק מור קבע כי צפיפות הטרנזיסטורים במעגלים משולבים במחיר מינימלי, תוכל כל שנה וחצי עד שנתיים. ובאופן מפתיע החוק אכן נשמר עד היום, אמנם אנחנו מתקרבים לנקודת פלאטו מסיבות טכניות אולם תחליפים לכח מחשוב כבר במחקר מתקדם ויש גם אב טיפוס והכוונה למחשב קוונטי.

כח החישוב החזק מאפשר לחקור ולפתח בינה מלאכותית,

מה זה בינה מלאכותית ?

ההגדרה של בינה מלאכותית היא היכולת לדמות יכולת חשיבה אנושית באמצעים טכנולוגיים.

לדוגמא: באמצעות אלגוריתמים המחשב בוחן קלט של נתונים ומחשב את הסבירות הסטטיסטית הגבוה ביותר המתאימה לקלט .

המחשב ממפה את הפנים ומחשב מה הסבירות הסטטיסטית שהמיפוי הזה מתאים למיפוי הקיים במאגר נתונים וכך מזהה פנים, אותו דבר עם ניתוח תבניות קול, שפה, תמונות וכן הלאה האלגוריתמים של הבינה המלאכותית נמצאים היום בכל האמצעים הטכנולוגיים ברשת אם זה SIRI, פרסומות בפייסבוק, קלט קולי בגוגל , זיהוי פנים, זיהוי קול , הבנת שפה , ניתוח תמונה וכן הלאה.

ההתפתחות החלה עם מדעי data שחיפשו אלגוריתמים לנתח מאגרי מידע גדולים, מזה התפתח הבינה המלאכותית, מתוך הבינה המלאכותית התפתח הענף של למידת המכונה.

מה זה למידת מכונה?

ארתור סמואל שחקר תחום זה הגדיר למידת מכונה כ"תחום מחקר המאפשר למחשבים את היכולת ללמוד מבלי להיות מתוכנתים באופן ספציפי"

בצורה כוללנית אומר שנותנים למחשב כמות מידע גדולה ומבחר של אלגוריתמים לנתח את המידע, במקביל נותנים למכונה כלים סטטיסטיים כדי למדוד הצלחה, המכונה בוחרת בעצמה את המודל המתאים לפי הציון הסטטיסטי של התוצאה הטובה ביותר, את המודל הזה אפשר כעת להפעיל על סט נתונים חדש ולקבל תוצאה, וכך המכונה "למדה" בעצמה מהו המודל הכי מתאים לנתח את הנתונים

יש כמה סוגים של למידת מכונה:

למידה מודרכת supervised learning

יש מאגר של נתונים מצד אחד ומצד שני יש תשובות ותיג של הנתונים שהושגו במדידה או בעבודה של מומחים למשל מחירי דירות באיזור מסויים, הנתונים הם גודל הדירה, הקומה, האיזור וכו' והתשובות הם מחיר הדירה, אנחנו רוצים שהמחשב יבנה מודל אלגוריתם של מחיר הדירה בשקלול כל הנתונים.

השיטה היא שנותנים למחשב 80% מהנתונים כדי להרכיב את המודל ואת ה-20% הנותרים משתמשים לצורך ביקורת כמה טוב הוא חזה את התוצאות.

דבר דומה השתמשו לבניית ה cellavision שהיא גם מכונה עם בינה מלאכותית, נתנו למכונה נתונים מורפולוגיים של תאים ומצד שני אמרו לו מה התוצאה שצריכה להיות לפי מסקנת מורפולוג האלגוריתמים חישובו את המודל מהם הפרמטרים המורפולוגיים שעל פיהם ניתן לקבוע מהי התוצאה הנכונה ביותר מבחינה סטטיסטית.

למידה לא מודרכת unsupervised learning

יש לנו סט גדול של נתונים אך ללא תשובות וללא תיג אנחנו רוצים שהמחשב ימצא ויתאר קבוצות דומות מבחינה סטטיסטית ונקבל הצעות לחלוקה לקבוצות לפי דמיון בנתונים.

בלמידה לא מודרכת אין תיג של הקבוצות והניתוח הוא ניתוח סטטיסטי של מקבצים, פה נקודה שאינה חלק מהמקבץ נחשבת כחריגה סטטיסטית ודורשת תשומת לב, אולי היא שייכת למקבץ אחר למשל למחלה אחרת ואדם זה דורש בירור נוסף, כך למידה שאינה מודרכת מאפשרת לשים את הפוקוס על אנומליות ומשמשת למשל גם בהגנת סייבר לזהות אנומליות בתעבורת רשת.

למידת חיזוק reinforcement learning

התוכנה פועלת במרחב נתונים לא ידוע ומפעילה סוכן לומד, שהוא רכיב תוכנה המקבל מידע מהסביבה, הסוכן בוחר לעשות פעולה במרחב ומקבל מידע סנסורי מהסביבה בצורה של אות תגמול עם ערך מספרי המטרה של הסוכן היא להגיע לערך המספרי הגדול ביותר המסכם את כל פעולותיו, באופן זה נבחרת דרך פעולה במרחב תוך קבלת החלטות המושפעות מקלט סנסורי.

תחום זה של ML משמש ברובוטים אוטונומיים אם זה ברכבים אוטונומיים או ברובוטים תעשייתיים וביתיים כמו למשל irobot.

איפה כל זה פוגש אותנו בעולם המעבדות הרפואיות ומה אנחנו יכולים לעשות עם זה?

יש גישה שאומרת בוא ניקח את הכלי החזק הזה של בינה מלאכותית ולמידת מכונה כדי לייצר אלגוריתמים שיעזרו בחיזוי מחלות ופרוגנוזה של חולים לפי בדיקות, לדוגמה ב sepsis אפשר לנסות לחזות sepsis ופרוגנוזה של חולים לפי בדיקות מעבדה בימים קודמים להתפרצות sepsis, ואפשר

כך לבנות מודל חיזוי וליישמו וכך לגשת לחולים בסיכון בצורה אחרת ולמנוע תמותה, זו דרך אחת להשתמש במידע רפואי ובבינה מלאכותית אמנם יש לנו נגיעה בחלק זה כי את התוצאות אנחנו מפיקים אבל בסופו של דבר המודלים האלו מיועדים לרופאים.

בכנס האחרון של ISLH בספטמבר 2022 בבולוניה, איטליה, חיפשתי איפה מדברים על בינה מלאכותית במעבדות, הנושא עלה בהרצאה של טורסטן הפרלך, שהוא מנהל של מעבדה מאוד גדולה במינכן ה MLL.

השימוש ב AI על ידי ד"ר הפרלך שונה, פה השימוש הוא חלק מעבודת המעבדה, ה AI משמש על מנת לתת תוצאות מעבדה איכותיות ומדוייקות יותר, בזמן קצר יותר ולחסוך משאבים וכח אדם.

הם משתמשים בכח מחשוב חזק ובונים לבד אלגוריתמים, למשל במורפולוגיה הם בנו אלגוריתמים בשיטה של למידת מכונה, והם הגיעו לקורולציה של 94% בזיהוי תאים פתולוגיים.

במעבדת אפיון התאים הוא משתמש ב 8 מכשירי cytoflex החדשים של קולטר, יש לו בינה מלאכותית שלה הוא מזין את הנתונים הגולמיים של FACS בלי gating ובלי קומפנסציה ומפעיל עליהם אלגוריתמים של למידת מכונה, הוא מדווח שבAML הם הגיעו לקורולציה של 99% עם האנליזה הידנית.

כמובן בתחום המולקולרי יש התקדמות בעזרת AI, יש לו במעבדה 5 מכשירי NOVASeq שיכולים לעשות WGS ו WTS.

טענתו היא: יש פאנלים מיאלואידיים ולימפואידיים, עכשיו עזבו את הפאנלים, בואו נעבור לאנליזה של WGS ו- WTS, מבחינת TAT הוא אומר שהוא יכול לרצף 24 עד לתוצאה סופית לאחר שה DATA עובר לענן עם הבינה המלאכותית תוך 44 שעות.

כשהוא משווה את ה DATA של ה WGS וה WTS באמצעות ה AI מול התוצאה הקונבנציונאלית הוא מגיע בכל המחלות יחד לקורולציה של 92%

לגבי הפער, הוא טוען שה AI יותר מדוייק והפער ביניהם הוא בגלל אבחון לא נכון של השיטה הקונבנציונלית ומעקב אחר החולים יוכיח זאת.

הסיכום שלו הוא שהבינה המלאכותית לא תחליף את הרופאים אבל רופאים שמשתמשים בבינה מלאכותית יחליפו את אלו שלא.

פה אנחנו רואים דוגמא מאלפת לשימוש בבינה מלאכותית על מנת לקדם ולייעל את עבודת המעבדה בתחום של ניתוח מידע.

עוד אפשרות לשילוב ה AI במעבדה רפואית הוא בתחום ניהול השגרה במעבדה.

מאמר נוסף מעניין בנושא זה שהתפרסם ב ISLH בפברואר האחרון ניסה למצוא אלגוריתם מתאים לזהות מבחנה שהלקיחה היתה מחולה אחר מה שנקרא WRONG BLOOD IN TUBE, והכל באמצעות חישובי דלתא של נתוני ספירות דם בהשוואה לנתוני עבר של החולים,

הם הפעילו 8 אלגוריתמים של למידת מכונה על נתונים ידועים של החלפת מבחנות והשוו את התוצאות של עין אנושית ושל האלגוריתמים והראו שכל האלגוריתמים של למידת מכונה הצליחו לנבא מבחנה שגויה בפער מהסתכלות אנושית, כלומר גם במקסימום האנושי האלגוריתמים מובילים בפער.

ולבסוף תוצאת למידת המכונה יצרה מודל אלגוריתם שאפשר ליישמו בתוכנות ניהול מכשירי ספירה אחרות.

זו עוד דרך ליישם במעבדה ולהשתמש בבינה מלאכותית במעבדה כדי לייעל ולשפר את עבודת המעבדה ואת השירות.

אני רוצה להציע עוד משהו שלדעתי יקח את זה צעד קדימה.

אני מציע מערכת בינה מלאכותית שתנהל את המעבדה

בתחום של אישור תוצאות לבנות אלגוריתמים שמבצעים כל מה שהעובדים מבצעים היום, זיהוי מבחנות שגויות, זיהוי והתראה על ערכים קריטיים עם היסטוריה והודעה לצוות רפואי, רשימה למשטחים עם היסטוריה והחרגות, התראות לביצוע פעולות המשך- העובד לא צריך לזכור כלום, זיהוי תקלות במכשירים על ידי חריגות עוקבות בדלתא ועצירת האישור האוטומטי, ובקרישה אישור לאחר עיבוד הגרפים, התראות על לקיחת DOAC לאחר בניית מודל בלמידת מכונה.

בתחום של בקרת איכות, במקום שכל יום עובד מעבדה יכנס לחמש תוכנות שונות כדי לבדקו בקרת איכות פנימית, הרמוניזציה, העברת משמרת לא תקינה (תוצאות בבקרה) בעיות בדיווח ערכי פאניקה, את כל זה תעשה הבינה המלאכותית ותתן דו"ח יומי. אותו דבר אפשרי גם בבקרת איכות חיצונית לאחר אנליזה וסיכום.

בתחום של אחסון וריאגנטים :

כל הראיגנטים מסומנים ורשומים בתוכנה והמלאי שקוף תמיד, כל הזמן ידוע כמה נשאר וכמה יש במחסן והתראות לקראת סיום התוקף והתראות על החלפת אצווה.

זה אולי נשמע לכם בשמים אבל האמת היא שזה לא כל כך רחוק.

בבילינסון יש מדור חדשנות רפואית שתומך ונותן שירותים של פיתוח בינה מלאכותית ואנחנו כעת במגעים איתם לבנות מודלים לחלק מהרעיונות שהעלתי לניהול המעבדה על ידי AI.

אני פונה אליכם אם יש לכם עוד רעיונות לפיתוח ולהשילוב בינה מלאכותית במעבדה אפשר להעלות את זה אולי במסגרת הפורום ואולי במסגרת אילמ"ר ולחפש שיתופי פעולה עם האקדמיה גם בתחום זה.

כשהמטרה היא לפתח בינה מלאכותית במעבדה ההמטולוגית שתמקם אותנו בקדמת השירות הרפואי.

תודה על ההקשבה !