
AI i hematologisk diagnostik

OSCAR BRÜCK

Artificiell intelligens (AI) har under det senaste decenniet växt fram som en transformativ kraft inom medicinen, inte minst inom hematologin. I en disciplin där diagnoser är beroende av tolkning av komplexa data, såsom fullständig blodstatus och proteinfraktioner, cytomorfologi, histopatologi, flödescytometri, cytogenetiska och genetiska analyser, erbjuder beräkningsmässiga metoder nya lösningar att hantera och förstå dessa informationsmängder. För läkare inom hematologi väcker detta både förväntningar och frågor. Kan tekniken förbättra diagnostisk noggrannhet och effektivitet eller riskerar den att marginalisera det kliniska omdömet?

Inledning

Diagnostiken inom hematologin är ofta multidisciplinär och kräver samarbete mellan kliniker, laboratorieläkare, patologer och genetiker. Hematologen är ansvarig för att samla ihop och tolka resultaten från olika prov, i synnerhet med beaktande av patientens symtom. AI har potential att underlätta detta komplexa arbete genom att automatisera och effektivisera analysen av stora datamängder från olika diagnostiska metoder. Maskininlärning kan hjälpa till att identifiera mönster och samband som kan vara svåra för människor att upptäcka, vilket kan bidra till snabbare och mer träffsäkra diagnoser. Dessutom kan AI fungera som ett beslutsstöd som inte ersätter utan kompletterar läkarens expertis och bidrar till att minska risken för felbedömningar. Samtidigt frigör den tid för specialisterna att fokusera på svårare och mer komplexa fall (1).

Från blodstatus till AI-assisterad mikroskopi

Blodstatus är ett av de vanligaste blodproven och används för att undersöka en rad olika symtom och sjukdomstillstånd. Det är ett grundläggande verktyg vid utredning av trötthet, infektioner och blödningar. Genom att analysera mängden och fördelningen av blodets olika celler – röda och vita blodkroppar och blodplättar – kan man få viktig information om kroppens hematologiska och immunologiska status.

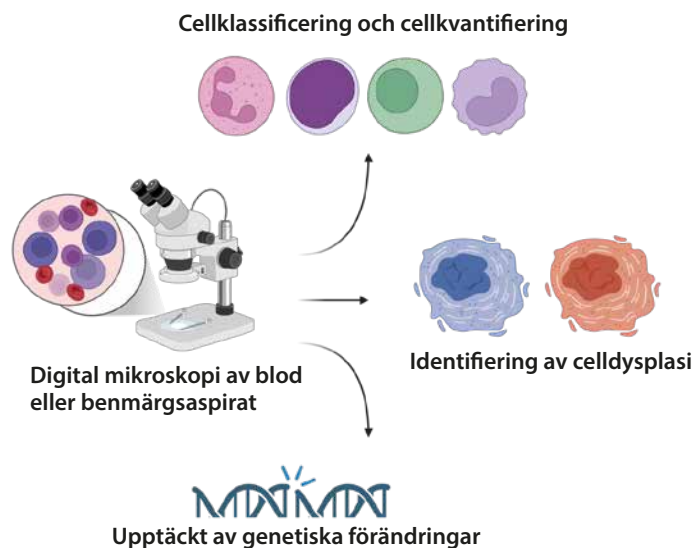
Avvikande fynd i blodstatus verifieras vanligtvis med digital mikroskopi. I det steget förbereds ett perifert blodutstryk som färgas och digitaliseras med hjälp av högupplösta skannrar. De digitala bilderna analyseras

SKRIBENTEN

Oscar Brück, docent, är ledare för forskningsgruppen Hematoscope Lab vid Helsingfors universitetssjukhus och Helsingfors universitet. Han har också grundat företaget Hematoscope Oy, som utvecklar AI-baserad programvara för tolkning av cellbilder.

sedan av ett AI-system som tränats med övervakade inlärningsalgoritmer för att upptäcka och klassificera olika celltyper, inklusive eventuella patologiska avvikelser (figur 1). Typiskt sett identifierar dessa system omkring tio av de vanligaste celltyperna, såsom röda blodkroppar, neutrofiler, lymfocyter, monocytter, eosinofiler, basofiler, blaster, trombocyter och metamyelocyter. Systemet markerar misstänkta celler och föreslår klassificeringar, men resultaten kontrolleras alltid av bioanalytiker eller i vissa fall av läkare. Det mänskliga omdömet är avgörande för att säkerställa korrekt tolkning, särskilt i fall med ovanliga eller otydliga fynd. Flera studier har visat att AI-assistans kan förbättra träffsäkerheten i morfologiska bedömningar och samtidigt minska den tid som krävs för analys (2, 3). Däremot görs ingen detaljerad bedömning av cellernas morfologi, eftersom det fortfarande kräver mänsklig expertis.

Bildanalys är känsligt för hur proverna är förberedda och kräver att de hanteras på ett standardiserat sätt (4, 5). Digitaliseringen måste därför oftast ske med ett och samma bildsystem för att säkerställa att bildupplösning, färgtoner och nyanspalett överensstämmer med vad AI har tränats på. Avvikelser i dessa parametrar kan påverka analysens noggrannhet och leda till felklassificeringar.



Figur 1. Potentiella tillämpningar av AI-modeller för att stödja laboratorieläkare i cytomorfologiska analyser. Figuren har skapats med Bio Render.

AI kan minska subjektiviteten i cytomorfologisk analys

Om läkaren misstänker en hematologisk sjukdom tas vanligen ett benmärgsaspirat för vidare analys. Aspiratprover möjliggör flera olika tester parallellt, men en av de mest centrala och omfattande undersökningarna är den cytomorfologiska bedömningen med hjälp av ett optiskt mikroskop.

Det är en krävande och tidsintensiv uppgift som kan ta upp till 60 minuter att genomföra, särskilt när både perifert blod och benmärg ska analyseras. Laboratorieläkaren bedömer då cellernas sammansättning, förekomst av avvikande eller omogna celler, dysplastiska förändringar och graden av mognad i cellinjerna. En särskilt tidskrävande uppgift är beräkningen av blaster vid akut leukemi, lymfocyter vid kronisk lymfatisk leukemi och plasmaceller vid multipelt myelom från 500

utvalda celler. Bedömningen är avgörande för att ställa diagnos, kontrollera behandlingssvar och remittera till fortsatt behandling.

Oavsett sin betydelse är den cytomorfologiska bedömningen av benmärgen känd för att vara känslig för subjektivitet och variation mellan bedömare (6). Det traditionella mikroskopets roll utmanas av digitala skannrar som kan producera högupplösta bilder tillgängliga för både människa och maskin (figur 1). Med hjälp av maskininlärning kan system tränas att klassificera celler med hög precision och i vissa fall identifiera atypiska fynd (7). Men även i den mest omfattande publicerade studien varierar precisionen för olika blodkroppstyper kraftigt, från så lågt som 0,02 för avvikande eosinofiler till 0,95 för neutrofiler, och algoritmerna har ännu inte validerats på externa datauppsättningar (7). Typiskt sett arbetar algoritmer som är utvecklade för detta ändamål i två steg: först identifieras enskilda

HUVUDBUDSKAP:

- AI-assisterad analys spänner över mikroskopi, molekylärgenetisk diagnostik, flödescytometri och kromosombandsanalys.
- De flesta AI-tillämpningar bygger på de senaste framstegen inom djupinlärning, i synnerhet på konvolutionella neurala nätverk och transformermodeller.
- AI erbjuder nya lösningar för att hantera och tolka komplexa medicinska data, vilket potentiellt kan förbättra diagnostisk noggrannhet och effektivitet inom hematologi.
- Trots fördelar finns det regulatoriska, etiska och praktiska frågor att lösa, inklusive behov av transparenta och validerade AI-modeller. Vidare är det av största vikt att säkerställa att läkare bibehåller sin kompetens.

celler i bilden och därefter klassificeras de i 10–20 distinkta cellklasser, beroende på modellens omfattning och syfte. Vanligtvis bygger modellerna på övervakad inlärning och använder arkitekturer som konvolutionella neurala nätverk eller transformermodeller, som är två av de mest framgångsrika ramverken för bildanalys med hög noggrannhet (8). Det innebär en möjlighet att standardisera morfologiska bedömningar som annars är utsatta för subjektiv variation. Särskilt intressant är detta i fall där diagnosen är beroende av subtila skillnader mellan cellpopulationer, exempelvis av omogna blaster vid tidig akut leukemi eller myelodysplastiska syndrom.

I vissa fall krävs en benmärgsbiopsi för att kunna bedöma sjukdomens utbredning vid exempelvis lymfom och utesluta möjlig benmärgsmetastas eller när aspiratprov inte kan erhållas. Det kallas ”dry tap” och kan inträffa vid sjukdomstillstånd där benmärgen är fibrotisk, vilket är särskilt vanligt vid myelofibros.

Biopsiproverna färgas vanligen med hematoxylin och eosin, men kan även genomgå ytterligare färgningar och immunhistokemiska analyser för att identifiera specifika celltyper eller strukturer. Preparaten analyseras av hematopatologer som spelar en central roll i att ställa diagnos och bedöma sjukdomens omfattning, särskilt vid komplexa eller ovanliga hematologiska tillstånd.

Brück et al. och andra har visat att det finns en potential för att använda histopatologiska bilder för att förutsäga förekomsten av genmutationer, kromosomavvikelser och prognoser (9, 10) (figur 1). I vår studie kunde vi demonstrera att maskininlärningsmodeller tränade för att uppskatta förekomsten av en specifik mutation visade en tydlig korrelation med mutationsbördan, kvantifierad genom den variant av allelfrekvens som uppmätts (9). Det tyder på att bildbaserad analys med hjälp av AI inte bara kan identifiera morfologiska förändringar, utan även kan spegla underliggande genetiska avvikelser. Denna upptäckt öppnar för nya möjligheter inom diagnostik och riskstratifiering.

Beslutsstöd vid molekyllärgenetisk analys

Utanför morfologin ser man en parallell utveckling inom genetisk diagnostik. Högkapacitetssekvensering genererar enorma mängder data som kräver sofistikerad tolkning. De inledande stegen, såsom varianthantering och variantdetektion (*alignment* och *calling*),

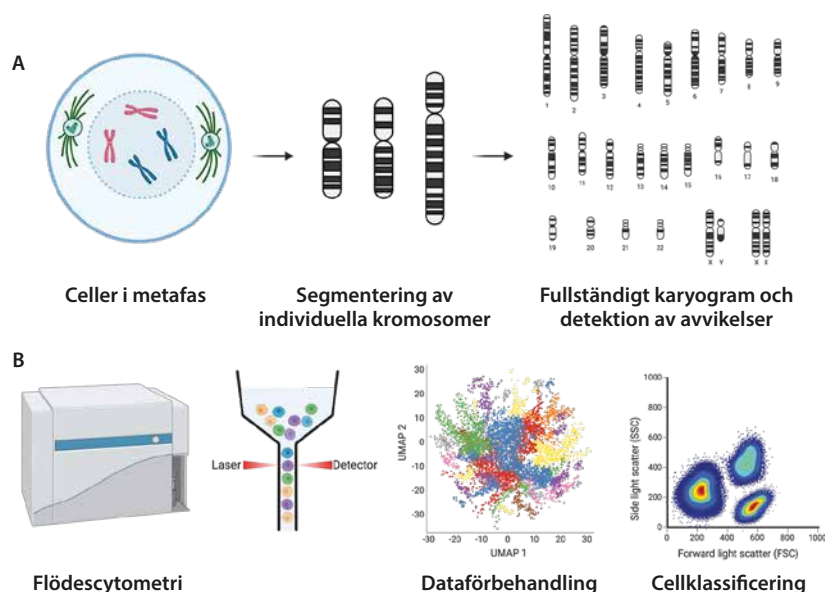
utförs vanligtvis med etablerade datahantlingspipeliner som inte bygger på AI. Däremot har AI visat sig användbart i tolkningen av okända varianter, till exempel genom att analysera 3D-proteinstrukturen med hjälp av verktyg som Alpha Fold2 (11). I en annan studie utvecklade forskare med djupinlärning en algoritm (Boost DM) för att identifiera vilka mutationer som driver tumörbildningen baserat på data från över 28 000 tumörer, inklusive fler än 30 hematologiska maligniteter (12). Med hjälp av SHAP-analys kunde de även tydliggöra, vilka egenskaper som låg till grund för att klassificera en mutation som drivare. Det ökade modellens tolkbarhet och transparens. Samtidigt möjliggörs djupare förståelse av hur en specifik genetisk förändring kan påverka proteinets funktion. Det i sin tur kan ge insikter om klinisk relevans och potentiella behandlingsstrategier.

Kromosombandsanalys är i dag guldstandard för att identifiera cytogenetiska avvikelser vid hematologiska neoplasmer. Analysen är viktig för diagnostik, prognos och terapival, men är arbetskrävande och tidsödande. För att effektivisera processen har automatiserade system utvecklats med tre huvudsakliga steg: segmentering, klassificering och avvikelседetektion (figur 2A).

Segmentering innebär att identifiera och separera enskilda kromosomer i en metafاسبild. Moderna metoder, inklusive U-Net-baserade nätverk, har visat hög noggrannhet även vid överlappande kromosomer. I klassificeringssteget tilldelas kromosomerna sina korrekta positioner i ett karyogram utifrån form, storlek, centromerplacering och bandmönster. Här har andra djupinlärningsbaserade modeller visat god prestanda (94 % träffsäkerhet för klassificering av kromosomer). En metod kombinerade segmentering och klassificering med geometrisk optimering och uppnådde lovande resultat (13).

Automatiserad detektion av numeriska kromosomavvikelser, exempelvis trisomier, är möjlig genom att räkna kromosomer i varje klass (figur 2 A). Däremot har strukturella avvikelser som translokationer varit svårare att detektera. En ny modell baserad på konvolutionella neurala nätverk (*Chromosome-ReAD*) visade hög träffsäkerhet (F1-poäng på 97 %) för vissa strukturella avvikelser och identifierade biologiskt relevanta mönster, vilket stärker dess kliniska potential (14). Automatiserade karyotyper förväntas därmed snart bli standard i klinisk praxis.

Inom immunfenotypning används flödescytometri som rutinverktyg för att karakterisera



Figur 2. Automatisering av (A) kromosomanalys och (B) analys av flödescytometridata. Figuren har skapats med Bio Render.

cellpopulationer. Resultaten är ofta svåra att överblicka på grund av den höga dimensiona- liteten i data (figur 2 B). Varje cell analyseras utifrån flera markörer samtidigt. AI kan här användas för att identifiera mönster i dessa data, klustra cellpopulationer och jämföra med kända sjukdomsprofiler (15). Det är sär- skilt värdefullt i fall där det inte finns tydliga gränser mellan normal och patologisk fenotyp, exempelvis vid kroniska lymfoproliferativa tillstånd eller i efterbehandling av leukemier där minimal kvarvarande sjukdom (*minimal residual disease, MRD*) bedöms. I en studie klassificerade forskare flödescytometriprover med hjälp av ett konvolutionellt neuralt nät- verk med avsevärd träffsäkerhet (F1-poäng på 94 %) i en testuppsättning med 2 348 fall av sju olika B-cellsneoplasier (16). Modellen kunde dessutom klassificera 70 procent av fallen med minst 95 procents säkerhet.

Förbättrad effektivitet är en av de mest efter- frågade effekterna av AI inom klinisk hema- tologi. Många hematologer upplever i dag ett ökat tryck på att snabbt leverera diagnoser och terapirekommendationer. Att ställa korrekt diagnos och subklass kan kräva de- taljerad tolkning av flera diagnostiska tester och observation av flera molekylära och cy- togenetiska förändringar, som ibland rentav kan vara flertydiga (17). Om AI kan minska handläggningstider genom automatiserad dataanalys eller förhandsklassificering av prover, kan det bidra till att avlasta kliniker och frigöra tid för patientkontakt.

En annan intressant aspekt är frågan om diagnostisk standardisering. I dag kan utfallet av vissa hematologiska bedömningar variera beroende på vem som analyserar provet, var i landet eller världen det sker och vilken teknisk utrustning som används. För närva- rande undersöker flera prospektiva studier tillämpningen av AI-modeller för diagnostik av blodcancer (NCT04466059) (18). AI erbjuder möjligheten att harmonisera bedömningarna och minska variationerna. Det kan bidra till ökad jämlikhet i vården, där patienter oavsett geografisk tillhörighet får tillgång till samma typ av expertis.

Regulatoriska och etiska utmaningar

Trots alla dessa fördelar används AI-systemen inte autonomt. Anledningen är att felbedöm- ningar fortfarande förekommer. Till exempel inom cytomorfologi händer det särskilt vid sällsynta sjukdomsbilder eller när bildkva- liteten är otillräcklig. Därför fungerar AI i dag och sannolikt långt in i framtiden som beslutsstöd snarare än som ersättare för mänsklig expertis.

Introduktion av AI-baserade verktyg i kli- nisk rutin kräver godkännande från tillsyns- myndigheter. Det medicintekniska regelverket bidrar till att AI-systemen ofta certifieras som medicinska apparater med låg risk, eftersom det medför lägre regulatoriska krav och un- derlättar godkännandeprocessen. Det innebär också att algoritmer och programvaror måste

genomgå samma typ av noggrann kontroll som traditionell medicinsk utrustning (MDR och IVDR). Därmed kan introduktionen fördröjas och endast 1,8 procent av de medicintekniska produkter som godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA 1990–2024 används främst inom hematologi (19).

Nyckelelement i den här typen av reglering och lagstiftning inkluderar krav på att tillverkaren ska säkerställa produktens säkerhet och prestanda genom omfattande riskanalys och klinisk utvärdering. Produkten måste ha tydlig dokumentation och spårbarhet, inklusive transparens kring algoritmens funktion och eventuella begränsningar. Regelverken ställer också krav på kontinuerlig övervakning efter marknads lansering för att snabbt kunna hantera eventuella problem eller avvikelser. Dessutom måste integritet och datasäkerhet garanteras, i synnerhet när personuppgifter hanteras.

Ett annat återkommande dilemma är kvaliteten på de data som används för att träna AI-modeller. Om algoritmer tränas på felaktiga eller bristfälliga uppsättningar finns risk för att de reproducerar bias eller missar ovanliga men kliniskt relevanta fynd. Läkare måste därför förstå att AI:s rekommendationer reflekterar det underlag den bygger på. Det krävs transparens kring hur modellerna är konstruerade och validerade, och möjlighet till manuell kontroll av resultaten.

Tolkbarhet är också en central fråga. Många AI-modeller, särskilt de som bygger på djupinlärning, är svarta lådor där det är svårt att förstå hur beslutsvägarna ser ut. I ett medicinskt sammanhang är detta problematiskt, eftersom ansvar måste kunna utkrävas och beslut motiveras för patienter och kollegor. Forskning pågår för att utveckla modeller som är begripliga för användaren.

Dessutom ställer EU:s förordning om artificiell intelligens, som nyligen godkändes av Europaparlamentet, nya krav för medicintekniska produkter med medelhög risk och hög risk. Detta innebär att tillverkare måste dokumentera datakällornas ursprung, kvalitet och representativitet för den verkliga patientpopulation där systemet ska användas. Dessutom ska AI-modellens beslut kunna förklaras på ett begripligt sätt för både användare och tillsynsmyndigheter för att öka transparensen och möjliggöra säker och ansvarsfull användning i klinisk praxis.

Sett från ett praktiskt perspektiv är det viktigt att AI-integrationen inte leder till kompetensförlust inom hematologi. Laboratorieläkare, patologer, genetiker och hematologer måste

fortsatt kunna tolka morfologiska fynd, förstå genetiska analyser och hantera osäkerheter. AI bör ses som ett verktyg för att höja kvaliteten, inte som en genväg för att minska utbildningskraven. I bästa fall kan tekniken vara en lärplattform, där yngre läkare snabbt kan få återkoppling och träna på diagnostiska situationer i simulerade miljöer.

På sikt öppnar AI möjligheter för ännu mer avancerad integration av patientdata. En tänkbar framtidsvision inom hematologin är att systemen kan kombinera genetisk profil, tidigare behandlingssvar, bilddiagnostik och realtidsdata från kliniska parametrar för att generera individanpassade behandlingsförslag. Det kräver dock inte bara teknisk utveckling utan även organisatoriska och juridiska kriterier för att data ska kunna samlas in, delas och tolkas på ett säkert sätt.

En viktig roll för den behandlande hematologen blir därför att vara tolk och förmedlare mellan AI-systemens resultat och den enskilda patientens situation. Den tekniska utvecklingen kräver också att läkare engagerar sig i hur systemen fungerar, deltar i utvecklingen av dem och är med och sätter ramarna för hur de ska användas.

Slutsats

Det diagnostiska trycket inom hematologin ökar, drivet av en växande befolkning och förbättrad överlevnad vid kroniska blodsjukdomar. Samtidigt råder det brist på specialiserade laboratorieläkare och det gör att många laboratorier står inför svårigheter med att upprätthålla både kapacitet och kvalitet. Behovet av standardisering och effektivisering är därför stort.

AI erbjuder ett kraftfullt tillskott till den hematologiska verktygslådan. Den kan bidra till att förbättra diagnostik, effektivisera arbetsflöden och skapa mer jämlik vård. Men dess värde avgörs inte bara av den tekniska kapaciteten, utan också av hur tekniken införs, tolkas och används i klinisk verklighet. För laboratorieläkare, genetiker, patologer och hematologer gäller det därför att hålla sig informerade, vara kritiskt granskande och delta aktivt i utformningen av framtidens diagnostik.

Oscar Brück

oscar.bruck@hus.fi

Bindningar: konsultarvoden från Novartis, Sanofi, Astra Zeneca, Amgen, GSK och Astellas Pharma, forskningsbidrag från Pfizer och Gilead Sciences samt aktieäggande i Hematoscope Oy.

Referenser

1. Walter W, Pohlkamp C, Meggendorfer M, Nadarajah N, Kern W, Haferlach C, et al. Artificial intelligence in hematological diagnostics: Game changer or gadget? *Blood Reviews*. 2023; 58:101019.
2. Nakashima MO, Doyle TJ, Phelan-Lewin K, Summers JM, Bena J, Hsi ED. Assessment of semi-quantitative grading of red blood cell abnormalities utilizing images from the CellaVision DM 96 compared to manual light microscopy. *Int J Lab Hematology* [Internet]. 2017 Oct [cited 2025 Jun 3];39(5). Tillgänglig på: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.12673>.
3. Egelé A, Stouten K, Van Der Heul-Nieuwenhuijsen L, De Bruin L, Teuns R, Van Gelder W, et al. Classification of several morphological red blood cell abnormalities by DM 96 digital imaging. *Int J Lab Hematology* [Internet]. 2016 Oct [cited 2025 Jun 3];38(5). Tillgänglig på: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.12530>.
4. Howard FM, Dolezal J, Kochanny S, Schulte J, Chen H, Heij L, et al. The impact of site-specific digital histology signatures on deep learning model accuracy and bias. *Nature Communications*. 2021;12(1):4423.
5. Brummer O, Pölönen P, Mustjoki S, Brück O. Computational textural mapping harmonises sampling variation and reveals multidimensional histopathological fingerprints. *British Journal of Cancer*. 2023;129(4):683–95.
6. Font P, Loscertales J, Soto C, Ricard P, Novas CM, Martín-Clavero E, et al. Interobserver variance in myelodysplastic syndromes with less than 5% bone marrow blasts: unilineage vs. multilineage dysplasia and reproducibility of the threshold of 2% blasts. *Annals of hematology*. 2015;94:565–73.
7. Matek C, Krappe S, Münzenmayer C, Haferlach T, Marr C. Highly accurate differentiation of bone marrow cell morphologies using deep neural networks on a large image data set. *Blood*. 2021 Nov 18;138(20):1917–27.
8. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436–44.
9. Brück O, Lallukka-Brück S, Hohtari H, Ianevski A, Ebeling F, Kovanen PE, et al. Machine Learning of Bone Marrow Histopathology Identifies Genetic and Clinical Determinants in MDS Patients. *Blood Cancer Discovery*. 2021 Jan 1;2(3):238–49.
10. de Almeida JG, Gudgin E, Besser M, Dunn WG, Cooper J, Haferlach T, et al. Computational analysis of peripheral blood smears detects disease-associated cytomorphologies. *Nature Communications*. 2023;14(1):4378.
11. Cheng J, Novati G, Pan J, Bycroft C, Žemgulytė A, Applebaum T, et al. Accurate proteome-wide missense variant effect prediction with AlphaMissense. *Science*. 381(6664):eadg7492.
12. Muñíos F, Martínez-Jiménez F, Pich O, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N. In silico saturation mutagenesis of cancer genes. *Nature*. 2021 Aug 1;596(7872):428–32.
13. M. S. Al-Kharraz, L. A. Elrefaei, M. A. Fadel. Automated System for Chromosome Karyotyping to Recognize the Most Common Numerical Abnormalities Using Deep Learning. *IEEE Access*. 2020;8:157727–47.
14. Cox A, Park C, Koduru P, Wilson K, Weinberg O, Chen W, et al. Automated classification of cytogenetic abnormalities in hematolymphoid neoplasms. *Bioinformatics*. 2022 Mar 1;38(5):1420–6.
15. Saes Y, Van Gassen S, Lambrecht BN. Computational flow cytometry: Helping to make sense of high-dimensional immunology data. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(7):449–62.
16. Zhao M, Mallesh N, Höllein A, Schabath R, Haferlach C, Haferlach T, et al. Hematologist-Level Classification of Mature B-Cell Neoplasm Using Deep Learning on Multiparameter Flow Cytometry Data. *Cytometry Part A*. 2020 Oct 1;97(10):1073–80.
17. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19.
18. Haferlach T, Pohlkamp C, Heo I, Drescher R, Hänselmann S, Lörch T, et al. Automated Peripheral Blood Cell Differentiation Using Artificial Intelligence - a Study with More Than 10,000 Routine Samples in a Specialized Leukemia Laboratory. *Blood*. 2021 Nov 23;138:103.
19. Tjoe S, Gomez, Martin. FDA Approvals of AI Medical Devices Rise Rapidly [Internet]. 2024 Nov. Tillgänglig på: <https://www.goodwinlaw.com/en/insights/publications/2024/11/insights-technology-aiml-fda-approvals-of-ai-medical-devices>.

Summary

Artificial intelligence in the diagnostics of blood diseases

Artificial intelligence (AI) is becoming a valuable and even an inevitable tool in the diagnostics of hematological diseases. Computational solutions can enhance diagnostic accuracy and speed up workflows in areas like blood smear evaluation, flow cytometry, and molecular testing. Most established solutions are based on image analysis and deep learning by enhancing cell differentials of peripheral blood and bone marrow samples. Although AI supports decision-making, it is not yet used independently due to potential errors and regulatory requirements. Therefore, integrating AI into clinical practice requires careful attention to ethical issues and patient safety.