·专家共识·

人工智能筛查子宫颈异常鳞状细胞判读标准和准确性评价的专家共识

中华医学会病理学分会细胞病理学组

关键词：人工智能；子宫颈细胞学；异常鳞状细胞；专家共识
中图分类号：R 737.33　　**文献标志码**：A
文章编号：1001－7399(2024)11－1127－04
doi：10.13315/j.cnki.cjcep.2024.11.002

随着数字细胞病理技术和人工智能筛查系统的飞速发展，人工智能辅助子宫颈细胞学诊断已经成为可能。其能够显著提高阅片速度和工作效率，有效解决细胞病理医师严重匮乏和诊断水平参差不齐的问题[1－2]。目前，我国人工智能辅助细胞学筛查系统的研发单位已达数十家，某些筛查系统已经应用于局部地区的子宫颈癌筛查和各级医疗单位，然而临床公认的筛查指标、判读标准和质量控制尚未发表。因此，迫切需要制定人工智能筛查子宫颈异常细胞判读标准和准确性评价的专家共识。

2021 年宫颈液基细胞学的数字病理图像采集与图像质量控制中国专家共识[3]和 2022 年宫颈液基细胞学人工智能辅助诊断数据集采集标注规范与质量控制中国专家共识[4]已在临床中使用，两者均为人工智能辅助子宫颈细胞学筛查的临床应用奠定先决条件。需要特别指出的是图像采集是电子版制片技术，数据集标注是人工智能研发的手段，而判读标准和准确性评价是最终能否可以临床应用的关键点，图像采集和数据集标注是判读标准的基础，而判读标准和准确性评价反映人工智能的诊断能力，因此高质量的图像采集和规范的数据集标注并不代表判读标准的准确性。导致子宫颈病变发病率最高的是异常鳞状细胞，也是国际子宫颈 TBS 报告系统主要的阐述内容，更是临床工作中细胞病理医师需要完成的主要诊断工作。本专家共识着重论述子宫颈异常鳞状细胞的判读标准和准确性评价，子宫颈异常腺细胞和常见微生物的判读标准和准确性评价将在后续工作中完成。

人工智能辅助子宫颈细胞学筛查的判读标准，是对其使用的人工智能分析系统的筛查结果进行流行病学分析的依据。评价判读标准的基本方法是用金标准区分子宫颈的正常与病变及病变的严重程度，再应用待评价的人工智能通过同步和盲法测定这些筛查结果[5]，阴性筛查结果需要有随访数据进一步确认。为提高国内细胞病理医师对人工智能判读子宫颈异常鳞状细胞标准的精准理解，经中华医学会病理学分会细胞病理学组和少数妇科肿瘤专家充分讨论，达成以下共识：(1)人工智能应用于临床细胞学诊断对异常鳞状细胞筛查的灵敏度应≥97%。(2)人工智能辅助细胞学筛查的漏诊率应≤3%，且漏诊的病例只能是非典型鳞状细胞－意义不明确(atypical squamous cell of undetermined significance，ASC-US)，而低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions，LSIL)及以上病变不可漏诊。(3)人工智能辅助细胞学筛查应将子宫颈正常鳞状细胞组例数准确分流出一半以上，即特异度应≥50%。(4)人工智能辅助细胞学筛查不应将子宫颈正常鳞状细胞错误判读为阳性的比例超过 50%，即误诊率应≤50%。(5)阳性预测值应≥66%，阴性预测值应≥94%。(6)人工智能辅助子宫颈细胞学筛查异常鳞状细胞符合率应≥73.5%。上述科学指标可作为人工智能判读结果的真实性、稳定性和实用性的客观评价标准。一套满意的人工智能分析系统应具备敏感、特异、稳定、实用、安全、简便及经济的特点。

1　人工智能辅助子宫颈细胞学筛查常见的异常鳞状细胞

鳞状细胞异常是国际子宫颈 TBS 报告系统主要阐述的内容[6]，人工智能筛查系统与细胞学医师查找的异常细胞种类应该是一致的。人工智能辅助子宫颈细胞学筛查的常见鳞状细胞异常不仅包括 LSIL、高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesions，HSIL)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma，SCC)，还应包括 ASC-US 和非典型鳞状细胞－不除外高级别病变(atypical squamous cell，cannot exclude HSIL，ASC-H)。

1.1　ASC-US　细胞质表现为中表层鳞状细胞的成熟细胞质，呈非典型角化不全的深嗜橘黄色，具有提示 HPV 感染的不完全挖空化的细胞质改变；核增大，面积为正常细胞核的 2.5～3 倍，核质比轻度增加，核轻度深染，染色质分布或核形不规则，提示为 LSIL 的细胞学改变。

1.2　ASC-H　细胞体积小，胞质表现为底层鳞状上皮细胞不成熟的细胞质；核增大，面积为正常细胞核的 1.5～2.5 倍，核质比接近 HSIL，多角形细胞呈片状排列，极向可消失或分辨不清。根据排列的紧密程度又分为 2 个亚型：(1)非典型不成熟化生型：细胞通常单个出现，或是少于 10 个细胞的小团簇，排列方式酷似不成熟化生细胞；(2)拥挤片状型：拥挤排列的细胞类似小活检组织，形成的片状结构轮廓清晰锐利。

1.3　LSIL　根据核周是否存在空晕又分为 2 个亚型：(1)轻度异型增生或子宫颈上皮内病变(cervical intraepithelial

接受日期：2024－09－20

neoplasia, CIN)1 型:具有成熟胞质的中层或表层鳞状上皮细胞,边界清楚;核增大,面积大于正常中层细胞的 3 倍;染色质粗颗粒状,分布均匀。(2)挖空细胞化型:具有成熟胞质的中层或表层鳞状上皮细胞,核周由一个宽阔而边界清楚的透亮区形成空晕,空晕形状不规则,外周残余胞质浓厚;细胞核大小、异型性、染色质变化与 CIN1 型相同。

1.4 HSIL 细胞体积小,胞质表现为底层鳞状上皮细胞不成熟的细胞质,边界多不清;核增大,核质比值增加;核深染,染色质粗颗粒状,分布均匀;核膜明显不规则,常有内凹或核沟;细胞大小不一,形态多样,极向紊乱。

1.5 SCC 细胞散在或合体细胞样排列,散在者呈蝌蚪形或梭形,细胞大小和形状相差悬殊;胞核增大明显,胞核宽度与胞质宽度几乎相等,核形不规则;染色质粗颗粒或块状,分布不均;核仁大而常见;角化型胞质呈嗜橘黄色或红色;癌性背景明显:陈旧性出血、坏死细胞碎片、炎性细胞和颗粒状蛋白质退变物。

2 人工智能辅助子宫颈细胞学筛查对鳞状病变具有强烈干扰的反应性细胞

人工智能辅助子宫颈细胞学筛查,主要筛查癌前病变和子宫颈癌。反应性细胞学变化是指随着年龄的变化或某些外界因素的刺激,子宫颈上皮细胞发生轻度细胞学改变,这些改变与癌前病变或癌细胞的发生没有因果关系,诊断报告中也不需要涉及这些改变。然而,某些反应性改变与鳞状上皮性改变非常接近,尤其对 HSIL 的判读具有强烈的干扰[5],对判读标准理解不深易误判为 ASC-H 或 HSIL[7]。因此,本共识将对 ASC-H 或 HSIL 判读干扰的常见反应性细胞学改变进行详细论述。

2.1 萎缩细胞 由于缺乏激素刺激引起的子宫颈上皮正常老化现象称为萎缩,萎缩的子宫颈上皮变薄,仅由未成熟的基底或副基底细胞组成,这些细胞通常称为萎缩细胞。萎缩细胞呈圆形或卵圆形,细胞核相对增大,甚至出现裸核;核轮廓整齐,染色质分布均匀;当出现退化的橘黄色或嗜酸性胞质并伴核固缩时,称为假角化不全细胞;背景中出现丰富的炎性渗出物和嗜碱性颗粒时,酷似肿瘤素质。

2.2 化生细胞 其主要形态改变为胞质出现多突起,又称蜘蛛细胞。核增大:达正常中层鳞状细胞核面积的 1.5 ~ 2 倍,类似基底旁层细胞的核大小;核轮廓:圆形、光滑、大小一致;根据胞质突起的长短又分为 2 个亚型:未成熟型化生细胞,胞质突起较短,相邻胞质不相连;而成熟型化生细胞,胞质突起较长,相邻胞质相互融合。

如果化生细胞的核进一步增大,同时核深染和轮廓不规则,出现核凹迹或核沟,表明在化生的基础上发生了非典型性变化,应判读为 ASC-H 或 HSIL。

2.3 修复细胞 增大的细胞成片出现、单层排列、极向明显,形成相互交错的“鱼群”样经典结构;核增大:达正常中层鳞状细胞核面积的 1.5 ~ 2 倍,大核仁、多核仁、可见分裂象;背景重度炎症表现。根据细胞起源又分为 2 个亚型:鳞状细胞源性胞质边界清楚,柱状细胞源性合体细胞样。

如果修复细胞的核进一步增大,同时核深染和轮廓不规则,出现核凹迹或核沟,表明在修复的基础上发生了非典型性变化,鳞状细胞源性修复细胞应判读为 ASC-H 或 HSIL。

3 人工智能辅助宫颈细胞学筛查的准确性评价

准确性也称符合率,是指人工智能辅助子宫颈细胞学诊断获得的结果与组织病理学(金标准)结果相符合的程度。评价指标主要包括灵敏度、漏诊率、特异度、误诊率、阳性预测值和阴性预测值[5]。

3.1 灵敏度 灵敏度也称为敏感度,是指人工智能辅助细胞学筛查将子宫颈异常鳞状细胞准确筛查为阳性的能力,或异常鳞状细胞被人工智能准确筛查为阳性结果的百分比,灵敏度只与病变组有关。灵敏度常被人们理解为阳性符合率[8],然而符合率有准确的概念。原则上人工智能应用于临床细胞学诊断,对异常鳞状细胞筛查的灵敏度应≥97%。

3.2 漏诊率 漏诊率也称假阴性率(false negative rate, FNR),是指人工智能辅助细胞学筛查将子宫颈异常鳞状细胞错误判读为阴性的比率。漏诊率 = 1 - 灵敏度,灵敏度越高,漏诊率越低,原则上人工智能辅助细胞学筛查的漏诊率应≤3%,且漏诊的病例只能是异常鳞状细胞中的 ASC-US,而 LSIL 及以上病变不可漏诊。

3.3 特异度 特异度也称真阴性率(true negative rate, TNR),即排阴率,是指人工智能辅助细胞学筛查将子宫颈正常鳞状细胞准确判读为阴性的能力,或子宫颈正常鳞状细胞被人工智能准确判读为阴性结果的百分比,特异度只与子宫颈正常鳞状细胞有关。特异度常被人们理解为阴性符合率,但是准确的概念应该称为特异度。原则上人工智能辅助细胞学筛查应将子宫颈正常鳞状细胞组例数准确分流出一半以上,即特异度应≥50%,提示被分流的部分子宫颈涂片是正常的,既不存在异常鳞状细胞,也不需要细胞病理学医师进一步复核。

3.4 误诊率 误诊率也称假阳性率(false positive rate, FPR),是指人工智能辅助细胞学筛查将子宫颈正常鳞状细胞错误判读为阳性的比率。误诊率 = 1 - 特异度,特异度越高,误诊率越低,原则上人工智能辅助细胞学筛查不应将子宫颈正常鳞状细胞错误判读为阳性的比例超过 50%,即误诊率应≤50%。被误诊的这部分病例需经细胞学医师进一步复核,但人工智能辅助细胞学筛查子宫颈正常鳞状细胞组可节省细胞学医师近一半的工作量,其应用于子宫颈癌的筛查意义深远。

在上述指标中,灵敏度和特异度、误诊率和漏诊率是两对矛盾的指标,即同一筛查过程要提高特异度则必然降低灵敏度,若保证漏诊率为 0 就必须放宽误诊率。人工智能辅助细胞学筛检目的是辅助细胞学医师的工作,因此在保证特异度≥50%、漏诊率≤3% 和灵敏度≥97% 的同时可以放宽误诊率,消除误诊率的工作由后续的细胞学医师完成。

3.5 阳性预测值 应用人工智能辅助细胞学筛查,如异常

鳞状细胞阳性,细胞病理医师和临床妇科医师关心的是该病例真正的异常鳞状细胞可能性是多少?阳性预测值是指人工智能辅助细胞学筛查阳性结果中,真正具有异常鳞状细胞的比例,比例越大提示正常子宫颈细胞中被错误判读为假阳性的例数越少。然而,人工智能辅助细胞学筛查主要目的是确保阳性病例不能遗漏的前提下,再考虑减少假阳性例数,因此阳性预测值保持在≥66%即可。

3.6 阴性预测值 应用人工智能辅助细胞学筛查,如是阴性结果,细胞病理医师和临床妇科医师同样关心的是该病例正常鳞状细胞可能性是多少?阴性预测值是指人工智能辅助细胞学筛查阴性结果中,真正没有异常鳞状细胞的比例,比例越大提示异常鳞状细胞被错误判读为假阴性的例数越少。原则上人工智能辅助细胞学筛查中,假阴性结果应≤3%,且假阴性结果只能是异常鳞状细胞中的 ASC-US,而 LSIL 及以上病变 1 例也不可漏诊,因此阴性预测值应≥94%。

3.7 符合率 符合率也称为准确率,是指人工智能辅助子宫颈细胞学筛查准确诊断的阳性例数和阴性例数之和占所有进行筛查例数的比率。符合率包括阳性符合率和阴性符合率,其中阳性符合率又称为敏感度,阴性符合率又称为特异度。人工智能辅助子宫颈细胞学筛查异常鳞状细胞的原则是符合率应≥73.5%。

综上所述,上述评价指标依据于临床流行病学的表格和容易计算的公式[9],为使细胞病理医师和临床妇科医师容易理解上述数据的来源,请参见表 1。

表 1 人工智能辅助子宫颈细胞学筛检的诊断评价指标

人工智能筛检	组织病理学(金标准)	
	异常组	正常组
阳性	真阳性[a]	假阳性[b]
阴性	假阴性[c]	真阴性[d]

灵敏度=a/a+c;漏诊率=1-灵敏度;特异度=d/b+d;误诊率=1-特异度;阳性预测值=a/a+b;阴性预测值=d/c+d;符合率=a+d/a+b+c+d

全球首篇报道人工智能辅助细胞学筛查子宫颈 HSIL 或更高级别的 SCC,宫颈液基细胞学数字图像各项参数已达到人工智能筛查系统应用于临床的要求[10]。然而,有关人工智能辅助细胞学筛查系统的判读标准和准确性评价却未提及。最近由中国妇幼保健协会、中国妇幼保健协会妇女病防治专业委员会组织编写的人工智能辅助宫颈细胞学诊断技术的应用及质量控制专家共识,详细论述人工智能辅助宫颈细胞学诊断技术的定义、要求、应用和质量控制。然而,已经应用人工智能辅助细胞学筛查的各级医疗单位亟须遵循的判读标准和准确性评价并未涉及[11]。

本共识由中华病理分会细胞学组召集国内知名细胞学专家和少数妇科肿瘤专家共同完成,详细论述人工智能辅助宫颈细胞学筛查子宫颈异常鳞状细胞的诊断评价,尤其对筛查的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和符合率给予准确界定。尽管人工智能与细胞学医师完成工作是一样的,但对两者的要求截然不同,人工智能强调的是敏感度和阴性预测值,而细胞学医师要保证的是特异度和阳性预测值。未来在细胞学诊断流程中,人工智能将作为第一道分流筛,将大部分正常病例有效地分流,余下少数病例由细胞学医师最后确认和分级。目前 ASC-US 是否继续保留还值得商榷,最初 ASC-US 在子宫颈细胞学诊断中增设的意义是为了避免细胞学医师视觉疲劳导致 LSIL 漏诊,而人工智能可以有效将 LSIL 筛出,因此我们认为 ASC-US 没有必要继续保留。本共识将对各级医院应用人工智能辅助子宫颈细胞学诊断在临床中的应用提供理论依据,对各级妇幼保健院应用人工智能辅助子宫颈癌筛查工作具有重要的指导意义,同时对人工智能辅助子宫颈癌筛查产品的研发指明方向,也将为我国人工智能辅助子宫颈细胞学诊断的临床应用起巨大的推动作用。

参考文献:

[1] Bao H, Bi H, Zhang X, *et al*. Artificial intelligence-assisted cytology for detection of cervical intraepithelial neoplasia or invasive cancer: a multicenter, clinical-based, observational study[J]. Gynecol Oncol, 2020,159(1):171-178.

[2] Tang H P, Cai D, Kong Y Q, *et al*. Cervical cytology screening facilitated by an artificial intelligence microscope: a preliminary study[J]. Cancer Cytopathol, 2021,129(9):693-700.

[3] 梁 莉,步 宏,刘东戈. 宫颈液基细胞学的数字病理图像采集与图像质量控制中国专家共识[J]. 中华病理学杂志,2021,50(4):319-322.

[4] 何淑蓉,罗 琳,倪庆雯,等. 宫颈液基细胞学人工智能辅助诊断数据集采集标注规范与质量控制中国专家共识(2022版)[J]. 中华病理学杂志,2022,51(12):1192-1197.

[5] 黄悦勤. 临床流行病学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2014:91-94.

[6] National Cancer Institute Workshop. The 1988 bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses[J]. JAMA, 1989, 262(7):931-934.

[7] Wu M Z, Wang S, Zheng M, *et al*. The diagnostic utility of p16 immunostaining in differentiating cancer and HSIL from LSIL and benign in cervical cells[J]. Cell Transplant, 2019,28(2):195-200.

[8] 刘春莹. 液基薄层细胞学 AI 诊断技术在宫颈病变病理诊断中的应用价值研究[J]. 中国实用医药,2023,18(9):86-89.

[9] 孙中行,周 杰. 临床流行病学[J]. 2 版. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1995:279-282.

[10] Wang C W, Liou Y A, Lin Y J, *et al*. Artificial intelligence-assisted fast screening cervical high grade squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma diagnosis and treatment planning[J]. Sci Rep, 2021,11(1):16244.

[11] 张小松,毕 蕙,董 燕,等. 人工智能辅助宫颈细胞学诊断技术的应用及质量控制专家共识[J]. 中国妇幼健康研究,2023,34(12):7-13.

· 专家论坛 ·

“WHO 细胞病理学报告系统”与乳腺细胞学的应用

邵牧民

关键词:乳腺细胞学;细胞病理;诊断
中图分类号:R 737.9 **文献标志码**:A
文章编号:1001 - 7399(2024)11 - 1130 - 05
doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2024.11.003

“WHO 肿瘤分类”蓝皮书是病理医师广为熟知、被奉为组织病理诊断“金标准”的经典参考书,该系列丛书已更新至第五版。近期,与之对应的细胞学蓝皮书——“WHO 细胞病理学报告系统(WHO cytopathology reporting systems, WHO-CRS)”也已开始推出,由国际细胞学会(International Academy of Cytology, IAC)、国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)以及 WHO 组成的联合编辑委员会(IAC-IARC-WHO Joint Editorial Board)负责编撰出版。2023 年,“胰胆道”和“肺”的 WHO-CRS 率先出版发行,软组织、淋巴结、乳腺分册也将陆续发布。WHO-CRS 系列丛书的推出将会对细胞病理学的规范化应用带来新的影响,并促进细胞病理学进入新的发展阶段。本文将简要介绍乳腺 WHO-CRS 的内容框架,探讨实际工作中乳腺细胞学应用的技术流程和质量控制标准,以期为推进乳腺细胞学在临床病理实践中的应用提供参考。

1 WHO-CRS 分类的目的

WHO-CRS 蓝皮书接受 WHO 认可的细胞病理学编辑委员会指导,该委员会由来自全球的常设成员和专家组成,从细胞病理学家的角度对肿瘤进行分类,是全球细胞病理学标准化诊断实践的权威组织。鉴于细胞病理学家对肿瘤的评判与组织病理学家或其他专家不同,WHO 编辑委员会认为需结合已发表的文献证据和细胞病理学实践,提供针对不同病变部位的细胞病理学的国际分类方法和诊断程序,建立基于关键诊断细胞病理学特征的专门报告系统,并在诊断类别的分层系统中以标准化报告的形式呈现,以提高细胞病理学诊断报告的质量;同时,需注重细胞病理学与组织病理学两个系列之间的关联性,反映 WHO 肿瘤组织病理分类的相关内容。分类还必须与诊断管理建议联系起来,以促进与临床医师的沟通并支持患者治疗。此外,病变细胞形态学标准化将有助于提高细胞病理学家之间的可重复性,并突出细胞病理学中需要进一步研究的领域。此报告系统是基于国际化视野、满足世界各地不同医疗资源环境下患者的需求,能够在全球使用。“胰胆管细胞病理学报告系统”和“肺细胞病理学报告系统”于 2023 年发布(图 1),适用于胰胆管和肺细胞病理标本类型,这两个系统都采用多学科方法(包括细胞形态学、影像数据和辅助检查)对细胞学标本进行分类,分别采用 7 级和 5 级分类系统,没有任何亚分类,每个类别包含细胞形态学标准、恶性肿瘤的风险估计和临床管理建议[1-2]。

2 乳腺 WHO-CRS 内容简介

乳腺 WHO-CRS 主要围绕细针穿刺抽吸细胞学(fine needle aspiration, FNA)的临床病理应用进行编写,内容包括目录、标本类型、病种、系统类别、结构化报告和恶性风险(risk of malignancy, ROM)等。10 条目录:(1)前言;(2)WHO-CRS(简介,细胞病理学的作用,整合临床、影像、细胞

接受日期:2024 - 09 - 20
基金项目:深圳市科技创新委员会自然科学基金(JCYJ20220531092402004)
作者单位:深圳市中医院/广州中医药大学第四临床医学院病理科,深圳 518033
作者简介:邵牧民,男,主任医师,教授。E-mail: smm026@163.com

参与编写本版共识的专家组成员(按单位名称的汉语拼音为序):北京医院病理科/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究所(何淑蓉、刘东戈);长春市妇产医院病理科(田立祥);哈尔滨医科大学附属第一医院病理科(吴鹤);河北医科大学附属第四医院肿瘤诊断科(杜芸);河南省人民医院病理科(胡爱侠);湖北省妇幼保健院病理科(胡俊波);解放军空军特色医院病理科(任力);辽宁省人民医院病理科(肖明明);南京中医药大学附属徐州市中医院病理科(王旭波);首都医科大学附属北京朝阳医院病理科(陈红、金木兰);四川大学华西医院病理科(苏学英);潍坊医学院第一附属医院/潍坊市人民医院病理科(张云香);温州医科大学附属第一医院病理科(何秋香);浙江省肿瘤医院病理科(徐海苗);郑州大学第一附属医院病理科(许晶晶);中国医科大学附属第一医院病理科(王健、吴广平)、妇科(张颐、吴明哲);中国医学科学院肿瘤医院病理科(张智慧);中南大学湘雅二医院病理科(蒋谊)

本版共识执笔人:吴广平(E-mail: wug_ping@sina.com)、陈 红(E-mail: youyouchen715@163.com)、何淑蓉(E-mail: heshurong3440@bjhmoh.cn)

本版共识通讯作者:刘东戈(E-mail: liudongge@sohu.com)、金木兰(E-mail: kinmokuran@163.com)