

主编·陈忠生 姚建国 金田恩

*INTRODUCTION
TO DIGITAL PATHOLOGY*

数字病理学概论



上海科学技术出版社

主编

陈忠生 姚建国 金田恩

数字病理学概论

Introduction to Digital Pathology



上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

数字病理学概论 / 陈忠生, 姚建国, 金田恩主编

· 一 上海: 上海科学技术出版社, 2024. 4

ISBN 978-7-5478-6553-8

I. ①数… II. ①陈… ②姚… ③金… III. ①数字技术—应用—病理学 IV. ①R36-39

中国国家版本馆CIP数据核字(2024)第037369号

数字病理学概论

主编 陈忠生 姚建国 金田恩

上海世纪出版(集团)有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行

(上海市闵行区号景路 159 弄 A 座 9F-10F)

邮政编码 201101 www.sstp.cn

山东韵杰文化科技有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 11

字数 250 千字

2024 年 4 月第 1 版 2024 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-6553-8/R·2974

定价: 148.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题, 请向印刷厂联系调换

内容提要

本书主要从三个方面科学、全面、系统地剖析数字病理学。一是概述数字病理学，从相关的概念与术语、工作流程、质量管理、方法验证与培训等方面，为读者展现出一个全面且立体的数字病理学，使得读者对数字病理学有一个完整、清晰的认识。二是透彻地分析并回顾全球数字化病理科建设的先进经验，并结合国内的实际情况，编者提出了传统病理实验室的数字化转换升级之路，为实现病理实验室的数字化与智慧化转型提出了切实可行的实施方案。三是围绕数字病理学，针对性拓展延伸出远程病理学、数字病理学、计算病理学、数字毒理病理学等不同学科领域，并进行了全面且深入的阐述，丰富了数字病理学的维度，也拓展了读者的视野与认知。因此，本书特别适合病理从业人员、医疗机构管理者和信息工程技术人员，以及行业管理和监督部门人员学习和使用。

编者名单

主 编

陈忠生 姚建国 金田恩

副主编

付巧玉 洪 娟 方楚天

编 委

(以姓氏笔画为序)

王 凤 王 欢 兰 卉 杨 欢

张飞旋 林 杰 罗朝欢 黄 智

梁金配 蒋汉文 鲁 芒 鲜毅然

主编简介



陈忠生

副主任医师,毕业于华中科技大学。广东省粤港澳合作促进会医药卫生大健康委员会病理联盟委员。从事病理工作 10 余年,熟悉病理科质量管理、美国病理学家协会(CAP)及 ISO 15189 认证,在国内外学术期刊发表论文 2 篇,拥有实用型专利 3 项。在云康健康产业集团参与开发及改进新一代远程病理平台和数字病理系统,目前已成为中国病理行业应用较多的病理系统之一。



姚建国

主任医师,教授,硕士研究生导师。广东省粤港澳合作促进会医药卫生大健康委员会病理联盟常委,中国病理主任联合会委员,浙江省抗癌协会病理专业委员会委员,云康远程病理会诊中心主任。从事病理诊断、科研和教学工作 30 余年,形成了以胆囊及肝脏病理(肝脏肿瘤、肝病及肝移植病理)为重点,并专注于脑肿瘤、软组织病理及远程病理学的业务专长。先后主持包括国家自然科学基金项目在内的各类科研项目 6 项,获得省市级科技奖励 4 项,发表 SCI 及国内核心期刊论文 20 余篇。主编、参编著作 4 部。



金田恩

主治医师, 硕士研究生, 毕业于广州医科大学。从事病理相关诊断工作 7 年余, 主要专注于淋巴造血系统肿瘤、乳腺肿瘤及神经肌肉活检等病理诊断领域, 在国内外学术期刊发表论文 7 篇, 拥有实用型专利 2 项。负责广州云康病理诊断中心的诊断质量管理、CAP 及 ISO 15189 认证, 曾参与云康健康产业集团新一代远程病理平台和数字病理系统的研发工作。

序 一

病理学是医学之本,主要研究疾病的病因、发病机制、病理变化、结局和转归,也是一门重要的临床学科。病理学诊断是疾病诊断的金标准,指导临床医师对疾病的治疗。病理学随着现代医学的发展而不断进步,包括电镜、细胞病理、免疫组化、分子病理等技术极大促进了病理学的发展。从 21 世纪初,伴随其他学科的突破性进展,如全视野数字切片(WSI)、网络技术(5G)、人工智能(AI)、机器学习(ML)、深度学习(DL)等技术的涌现和迭代,给病理学传统的诊断模式带来了一定的改变,数字病理学(digital pathology, DP)作为一个新学科应运而生。DP 是指通过扫描技术对病理数据进行数字化采集,病理医师通过数字化切片生成的信息进行病理诊断及病理数据管理的学科。

从全球范围看,越来越多的证据表明 DP 经过多年的不断发展和实践,在日常病理诊断和管理工作中的作用不容小觑,多个国家的数十所医疗机构的病理科或实验室已经实现了全数字化的转换升级,如荷兰乌德勒支大学医学中心、格拉纳达大学医院、新加坡总医院、英国利兹 NHS 公立教学医院等。从国外的实践经验可知,DP 的应用可以提升病理科的自动化程度、提高科室运营效率、降低科室日常工作强度、突破传统诊断模式的空间限制、增加了工作的灵活度、缩短了报告周期,因此也就能很好地满足临床医师与就诊患者的诊疗需求。

与此同时,国内大部分病理科面临待检样本量大、病理报告周期长、病理医师匮乏、病理诊断不规范等诸多问题。如何缓解病理科面临的瓶颈与医疗机构飞速发展需求之间的矛盾,值得病理相关从业者深思和寻求解决方案。正是在这种背景之下,陈忠生、姚建国、金田恩等利用自身多年的病理从业经验,结合云康健康产业集团数字病理系统开发的契机,编写了《数字病理学概论》一书。本书的出版是该团队的心血结晶,也是在如今时代背景下孕育而生的产物,希望能对我国病理事业的发展与进步产生实质性的意义。

《数字病理学概论》一书具有以下特点：

第一，内容全面，科学系统。该书对数字病理学进行了全面、系统的梳理，内容涉及 DP 图像模式、DP 工作流程、DP 质量管理、DP 存储策略、网络运行架构、规范化验证及临床应用等，同时回顾介绍了国内外数字化病理科建设的实践经验，围绕 DP 拓展延伸远程病理学、数字细胞学、计算病理学及数字毒理病理学等学科内容，帮助读者对数字病理学知识有了更系统、更全面的了解和认识。

第二，契合国情，实用性强。编者回顾国外数字病理实验室建设的实际经验，从我国的自身基本国情出发，针对如何进行传统病理室数字化转换升级，提出了独到的认知和见解，并给出了切实可行的实施方案，为我国数字化智慧病理科建设提供有实际意义的宝贵经验。

第三，资料翔实，与时俱进。该书内容引用了大量的文献资料、共识指南及法律法规，且引用内容不仅包括数字病理学发展史上具有里程碑式的关键文献，同时紧跟时代的步伐，参考大量各国监管部门的管理规范或条例，为读者展现了一个鲜活且蓬勃发展的数字病理学。

总而言之，《数字病理学概论》一书契合了《“十四五”数字经济发展规划》的时代背景，致力于促进我国数字化与智慧化病理科升级转型，相信该书一定会对我国病理事业的发展起到促进和推动作用。



韩安家

主任医师，教授，博士生导师

中山大学附属第一医院病理科主任

2023年12月11日

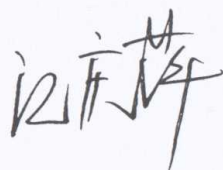
序 二

传统病理学以光学显微镜为基石的诊断模式延续了百余年,其重要地位一直未曾被撼动。但是,伴随着新型技术的不断涌现和更新迭代,如全视野数字切片(WSI)的问世、5G技术的普及、数据压缩技术的发展、人工智能(AI)的应用等,传统病理学在新技术的加持下,赋予了全新的活力,衍生出了全新的领域——数字病理学(DP)。DP是一种基于图像的动态环境,能够采集、管理和解释从数字化切片生成的病理信息。简而言之,就是通过扫描技术对病理数据进行数字化采集(将传统病理的物理切片转换成高分辨率数字图像),医师通过数字化切片生成的信息进行病理诊断及病理数据管理。DP应用最为广泛的场景是远程病理(TP),通过远距离数字图像电子传输改变了病理诊断的时空范围,为解决病理诊断资源分布不均及偏远地区病理资源短缺的困境提供了一个切实可行的解决方案。其次,DP与传统病理科有机融合,使数字化病理科的实现成了可能。DP通过搭建数字病理生态系统实现业务的运转和科室的管理,提高自动化的同时,达到病理科高效运转的目的,从而满足临床与患者日益增长的诊疗需求。并且,可喜的是,近年来 ChatGPT 和通用人工智能(AI)浪潮的掀起,AI在DP中的应用也得到社会各界的广泛关注和探索实践,如宫颈液基细胞学 AI 辅助诊断、基于算法检测病理图像的肿瘤细胞、定量评估乳腺癌免疫组化指标和评估肿瘤淋巴结转移状态等。因此,融合了 AI 的 DP 将最终实现多模态数据集成,即将病理扫描切片、AI 建模、多组学等信息整合起来,得以指导和实现精准诊疗的伟大愿景。

现今,DP在全球范围内都处于一个井喷式的发展阶段,各国的病理同道都在不断地尝试,并在实践中积极总结经验。DP在国内的发展起步于21世纪初期,主要集中在国内顶尖的医疗机构,历经数十年的发展及国家相关政策的引导与扶持,DP在国内的探索也初见成效,涌现出一大批数字化病理科,如四川大学华西医院病理科、中山大学附属第一医院病理科、中山大学肿瘤防治中心病理科、上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科、东南大学附属中大医院病理科、云康集团病理诊

断中心等。然而,回溯 DP 的相关资料,主要来源于文献、会议纪要或网络等途径,信息多以碎片化的形式为主,而全面、科学、系统地阐述 DP 的书籍却很少。《数字病理学概论》是陈忠生、姚建国、金田恩等在云康健康产业集团新一代远程病理平台和数字病理系统上深耕数年的工作经验总结,该书内容翔实、措施具体、方法实用,对于实现和推广传统病理科的数字化与智能化转型提供了有效的指导和借鉴作用。

2021年12月,国务院印发的《“十四五”数字经济发展规划》中明确指出,需加快发展数字健康服务,推进医疗机构数字化、智能化转型,加快建设智慧医院,提升“互联网+医疗健康”服务水平。我们的数字病理发展也应乘势而上,建设数字病理科的征程号角已吹响,前路即使荆棘满布,每一位病理人必定不忘初心、牢记使命,相信《数字病理学概论》一书的出版,对促进国内数字化与智慧化病理科的建设具有重要的现实意义。



江庆萍

主任医师,教授,博士生导师

广州医科大学附属第三医院病理科主任

2023年12月8日

前 言

国务院印发的《“十四五”数字经济发展规划》明确指出,需加快发展数字健康服务,推进医疗机构数字化、智能化转型,加快建设智慧医院,推广远程医疗,提升“互联网+医疗健康”服务水平。而近年来,传统病理学也在新兴技术[如全切片图像(WSI)、机器学习(ML)、人工智能(AI)等]的冲击和碰撞下,衍生出数字病理学(DP)、远程病理学(TP)等全新领域。置身时代的洪流之中,全球的病理科都面临着机遇与挑战并存的局面。如何成为时代的弄潮儿,实现病理室的数字化与智慧化转型,成为每一位病理人心中的执念。

与此同时,DP是数字成像技术与病理学的结合应用,是当今病理学发展中的新兴领域,它改变了100多年来以显微镜为基本观察工具的病理学工作模式。DP的显著特点是实现了诊断工具从显微镜到计算机屏幕阅片的转变,并将图像存储介质从传统玻璃切片转为数字化图像文件,因此DP集成了病理切片数字化和相关元数据的工具和系统,其功能主要包括数字图像的存储、浏览、分析,以及与基础设施、医院信息系统(HIS)、实验室信息管理系统(LIS)等的融合。DP的应用将有效地提高病理科的运营效率,满足临床不断增长的病理诊断需求,为患者提供更加精准的病理诊断服务。

而在我国,升级数字化病理科目前面临着“最后一公里”的困境。首先,临床样本量大,病理科常态化超负荷运转。我国地缘辽阔,人口众多,因此每年全国病理科接收的临床样本量巨大,据统计我国病理医师人均年工作量约4910例/人,远胜于美国病理医师的人均水平(154例/年)。其次,病理医师短缺,难以满足临床需求。据现行的《病理科建设与管理指南(试行)》要求,二级、三级医院均需设置病理科,每100张床位需配置1~2名病理医师。而《2019年全国病理质量报告》的统计显示,我国平均每百张病床病理医师数量仅为0.55人,各省均未达到我国病理科建设的最低要求,也难以满足临床日益增长的病理诊断需求。再次,病理资源分布不均,成为临床分诊改革的瓶颈。资源不均主要体现在院级分布及地理分布上,据

统计病理医师资源大部分集中分布于三级医院及经济发达地区。基层病理医师匮乏和不同地区病理科的不均匀发展,严重影响基层医院整体诊疗质量,也不利于分级诊疗改革的深化和推荐。最后,病理科自动化程度低,报告周期长,效率低下。与同期的检验科、影像科相比较,病理科设备少、自动化水平低,从而导致报告周期长,无法满足临床、患者各方对诊疗效率的诉求。

面对“最后一公里”,如何找到突破点,打破僵局,笔者在多年的病理实践工作中一直在身践力行、苦思冥想。正是这种对国内病理事业发展的关切及责任感,再加上笔者在云康新一代远程病理平台和数字病理系统的实践体会,推动了《数字病理学概论》一书的落地。希望通过本书将数字病理引入国内病理同行的视野中,使得国内的相关人员对数字病理有一个科学、全面、理性的认知,推动传统病理科向数字化病理科的华丽升级。

近年来,数字病理学在全球都处于一个快速发展、螺旋上升的阶段,新的发现与认知层出不穷、更新迭代。与此同时,编者能力有限且时间仓促,对于数字病理学的认知会存在一定程度的局限性,部分相关的重要文献、共识、法规等资料的理解也不够深入全面。因此,难免存在部分观点不够深刻、论据与论证过程有失偏颇的情况,还望国内外的病理专家及病理同行批评指正。希望本书的出版,能成为国内数字病理发展的一块垫脚石,在国内病理人的共同努力下,走出一条适合国内病理科现状的数字病理之路。

《数字病理学概论》一书的顺利出版,离不开志同道合的一群有志之士的帮助。在此,非常感谢密切关注和支持本书的业界病理前辈和老师、单位的领导和同事,以及上海科学技术出版社的老师。

最后,特别感谢韩安家、江庆萍两位教授在百忙之中为本书作序!

陈忠生 姚建国 金田恩

2023年12月4日

目 录

第一章 数字病理概要

001

- 第一节 · 数字病理学相关术语和图像模式 / 001
- 第二节 · 扫描失败率与图像产出量 / 007
- 第三节 · 数字病理学总体工作流程 / 009
- 第四节 · 数字病理学质量管理 / 012
- 第五节 · 数字病理系统及数字病理流程的规范化验证和培训 / 018
- 第六节 · 数字病理学在病理教学和培训中的应用 / 024
- 第七节 · 全数字化病理科流程中的数字切片存储策略 / 032

第二章 全数字化病理科/实验室

038

- 第一节 · 数字化病理初始诊断的可行性 / 038
- 第二节 · 国外全数字化病理科构建经验 / 042
- 第三节 · 传统病理实验室的全数字化病理科转换升级 / 055

第三章 远程病理概要

067

- 第一节 · TP 应用及发展历程回顾 / 067

第二节·远程病理系统及其组织结构 / 077

第三节·远程病理流程的质量管理特点 / 089

第四节·基于互联网的大型分布式远程病理系统/平台构建 / 091

第四章 数字细胞概要

104

第一节·数字细胞学数字切片图像应用的局限性 / 104

第二节·数字细胞学 DS 图像的 Z 堆栈扫描 / 106

第三节·数字细胞学的应用 / 107

第五章 计算病理概要

111

第一节·计算病理学的概念及常用术语 / 111

第二节·计算病理学的技术进步及深度学习算法训练的基本流程 / 119

第三节·计算病理学的主要应用领域及进展 / 122

第四节·计算病理学团队及病理医师的作用 / 128

第五节·计算病理学临床应用面临的瓶颈和挑战 / 129

第六章 数字毒理病理概要

134

第一节·数字病理在毒理病理学中的优点 / 134

第二节·数字病理在毒理病理学中的挑战和限制 / 136

第三节·数字病理在毒理病理学中的应用 / 139

第四节·数字病理在毒理病理学研究中的未来方向 / 139

参考文献

142

专业术语英汉对照

160

第一章

数字病理概要

数字病理学(digital pathology, DP)是当今病理学发展中的一个显著创新,它改变了 100 多年来以显微镜为基本观察工具的病理学工作模式。DP 的显著特点是实现了诊断工具从显微镜到计算机屏幕阅片的转变,并将图像存储介质从传统玻璃切片转为数字化图像文件。而全数字化病理科(complete digital pathology, CDP)也正在使诊断模式和工作流程由显微镜诊断向数字图像电脑阅片的转换变成现实,而且已经有了大型全数字化病理科/实验室的成功案例。存储在计算机服务器或云系统中的数字化病理图像可以通过互联网传输实现远距离的阅片分析,由此衍生出的远程病理学(telepathology, TP)改变了病理诊断的时空范围。数字图像使机器学习(machine learning, ML)及辅助诊断成为可能,并为后续人工智能(artificial intelligence, AI)技术的开发和应用提供便利的基础,采用一定的提取模式和方法将包括病理图像数据和元数据在内的多重患者信息进行综合并分析其特征,以达到诊断和(或)研究目的,从而形成了目前的计算病理学(computational pathology, CPATH)。

第一节·数字病理学相关术语和图像模式

一、数字病理学

数字病理学(DP)是一个概括性术语,集成了病理切片数字化和相关元数据的工具和系统,其功能主要包括数字图像的存储、浏览、分析,以及与基础设施、医院信息系统(hospital information system, HIS)、实验室信息管理系统(laboratory information system, LIS)等的融合^[1]。

广义上,DP 包括基于原始玻璃切片生成的所有类型的部分或全部的不同模式的数字化图像的分析方法,如数字图片、视频、实时动态图像和全切片图像(whole slide imaging, WSI),其本质在于供浏览分析的目标载体由物理存在的用于显微镜观察的玻璃切片图像转换成了可以在电脑屏幕上观察分析的数字化图像。由玻璃切片生成的数字化图像通常叫作数字切片(digital slides, DS)(图 1.1),在没有特别说明的情况下,DS 的图像格式指 WSI。由于观察工具

变成了电脑而非传统的显微镜,在早期,DS 经常被称作“虚拟切片(virtual slides, VL)或虚拟显微镜(virtual microscopy, VM)”。现在这种叫法越来越少,但少数文献中还会出现,我们不提倡使用这种容易引起混淆的术语。

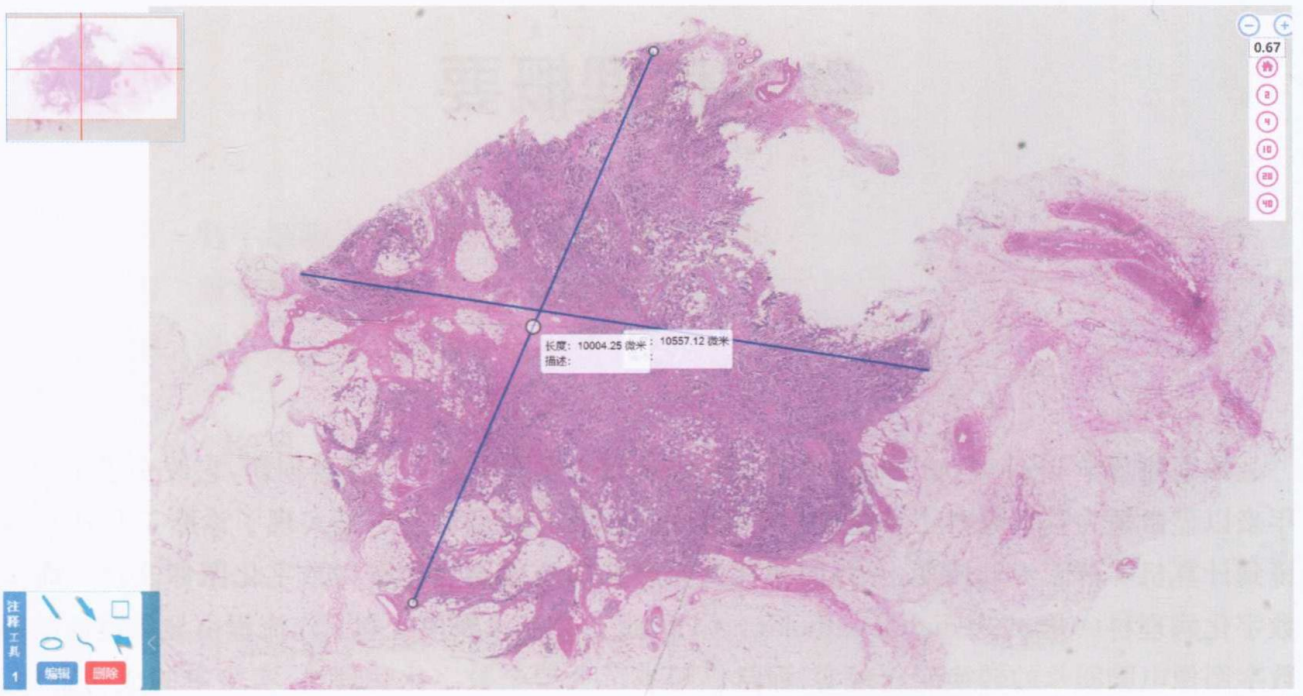


图 1.1 由玻璃切片经扫描仪扫描生成的 DS,视觉上与光学显微镜显示的形式基本相同

随着时间的推移和数字化图像处理技术的逐渐成熟,DP 的指向性也越来越清晰。狭义的 DP 被定义为在计算机上使用完整的数字图像(包括 WSI 和实时动态图像)而不是像传统组织病理学中那样在显微镜下进行的病理学实践,也就是由计算机取代显微镜作为病理学工作者的工作界面^[2](图 1.2)。

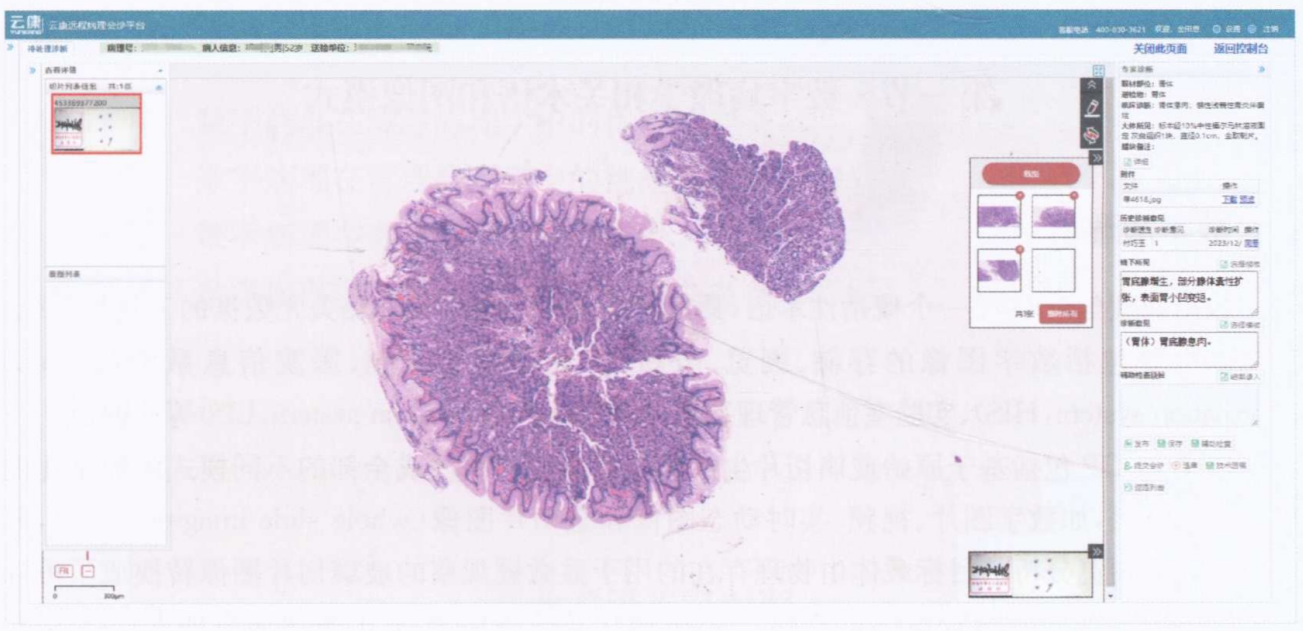


图 1.2 DS 图像(WSI)的日常工作界面,随着查看软件的不同而稍有差别