

子宫颈细胞学 p16/Ki-67 免疫细胞化学双染检测专家共识

中华医学会病理学分会细胞病理学组

执笔人:梅平(南方医科大学附属广东省人民医院 广东省医学科学院病理科,广州 510080);徐海苗(浙江省肿瘤医院病理科,杭州 310005);许晶晶(郑州大学第一附属医院病理科,郑州 450052)

通信作者:刘东戈(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院,北京 100730),Email:13661275182@163.com;金木兰(首都医科大学附属北京朝阳医院病理科,北京 100020),Email:kinmokuran@163.com

【摘要】近年来,子宫颈癌的筛查策略发生了一些变化,高危型人乳头瘤病毒检测被推荐为宫颈癌的初筛方法,但初筛阳性女性的管理仍存在一定的不足,宫颈 p16/Ki-67 免疫细胞化学双染技术有助于进一步的分流。为了更好地指导及规范双染技术的应用,中华医学会病理学分会细胞病理学组组织相关专家特制定本共识,对 p16/Ki-67 双染技术的制片、判读、临床应用等进行规范,以更好地用于指导宫颈癌的筛查及管理。

Expert consensus on p16/Ki-67 dual staining in cervical cytology

Expert Group of Cytopathology of Chinese Society of Pathology

Corresponding author: Liu Dongge (Department of Pathology, Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China), Email: 13661275182@163.com; Jin Mulan (Department of Pathology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China), Email: kinmokuran@163.com

一、背景

(一)中国子宫颈癌筛查现状及筛查管理面临的挑战

子宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,2020 年全球约 60.4 万女性被诊断为子宫颈癌,约 34.2 万女性死于子宫颈癌,中国子宫颈癌新发病例为 109 741 例,死亡病例为 59 060 例,分别占全球宫颈癌发病率和病死率的 18.2% 和 17.3%^[1-2]。2020 年 WHO 发布了具有里程碑意义的《加速消除子宫颈癌全球 2030 战略》,全世界包含中国在内的 194 个国家首次共同承诺消除子宫颈癌^[3]。国务院发布的《中国妇女发展纲要(2021—2030)》^[4]中明确了—系列指标,如实现 70% 的适龄女性宫颈癌筛

查,与 WHO 战略目标高度一致。

高质量的筛查是消除子宫颈癌的关键因素,2022 年 1 月 18 日,国家卫生健康委员会印发《宫颈癌筛查工作方案》,推荐宫颈细胞学检查、高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)检测为中国宫颈癌的初筛方法。目前我国宫颈癌筛查仍—些问题:(1)筛查覆盖率低;(2)有经验的细胞病理医师匮乏,细胞学、组织病理学、阴道镜医师规范化培训有待进一步加强;(3)人乳头瘤病毒(HPV)产品多,质量参差不齐,部分产品检测结果的可靠性欠佳。

中国现行指南^[5-6]就子宫颈癌筛查异常管理提出了较为具体的指引,但如下几种情况如何管理,尚存在—定的不足:HPV 初筛阳性的女性、联合筛

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20240203-00078

收稿日期 2024-02-03 本文编辑 于雅丽

引用本文:中华医学会病理学分会细胞病理学组.子宫颈细胞学 p16/Ki-67 免疫细胞化学双染检测专家共识[J].中华病理学杂志,2024,53(8):783-788. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20240203-00078.



查结果不一致(细胞学阴性/HPV 阳性)的女性、细胞学初筛结果为不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(ASC-US)/低度鳞状上皮内病变(LSIL)的女性、年轻有生育需要而细胞学阳性或 HPV 阳性却无法行阴道镜检查的女性。是否能借助一些辅助技术弥补上述问题的不足,目前尚无可供借鉴的共识/指南。

(二)p16 和 Ki-67 生物标志物意义

p16(p16^{INK4a}): p16 基因表达的抑癌蛋白 p16 在真核细胞周期调节中发挥着抗细胞增殖的效应。在分化成熟的上皮细胞中, p16 不能被免疫细胞化学方法检出。HR-HPV 持续感染时, HR-HPV E7 蛋白介导 pRb 功能失活, 细胞表现出过度增殖, p16 为了发挥其抗增殖效应, 出现过度表达。此时免疫细胞化学检测出异常增殖细胞中的 p16 呈强阳性, 因此 p16 的过度表达反应了宫颈细胞的异常增殖^[7]。**Ki-67:** Ki-67 与细胞增殖相关, 可作为评价细胞生长分数的指标, 与多种肿瘤细胞增殖活性有关^[8-9]。

正常生理条件下, p16 和 Ki-67 相互排斥, 若同一细胞内二者同时表达, 表明细胞周期失调, 细胞异常增殖, 因此同一细胞内二者同时表达可作为细胞周期调控失常的一个指标, 提示子宫颈上皮高级别病变^[10], 是一种不依赖于形态学的客观标志物。

子宫颈 p16/Ki-67 免疫细胞化学双染检测作为宫颈细胞学检查和 HR-HPV 检测两类筛查方法的补充, 其中的一些产品获得了国家药品监督管理局和美国食品药品监督管理局的批准。为了规范该检测技术, 并为病理科及临床开展该项检测提供指导, 中华医学会病理学分会细胞病理学组组织相关专家, 根据我国子宫颈癌防治现状, 在参考国内外大量文献的基础上制订了专家共识。

二、p16/Ki-67 免疫细胞化学双染制片技术及质量控制

p16/Ki-67 免疫细胞化学双染综合了液基薄层细胞制片术和免疫细胞化学染色技术, 但并非 2 种技术的简单叠加, 双染在试剂、耗材、操作和判读上均有相应的要求。在开展该项目时, 推荐优先选择双染专用试剂盒, 同时需对检测技术平台(试剂、耗材、设备)进行适配性验证及技术操作人员和判读医师的培训、考核。

(一)p16/Ki-67 免疫细胞化学双染实验操作流程及质控要点

进行双染的标本通常选用液基细胞学样本, 需

保证细胞形态完整、抗原蛋白得到良好的固定。

1. 制片: 膜式或沉降式液基薄层细胞制片。

2. 免疫细胞化学染色: 按照说明书采用全自动免疫组织化学仪或手工操作。

3. 质量控制: (1) 抗原修复: 注意避免抗原修复引起的细胞脱片。(2) 质控品: 包含阳性质控和阴性质控。①阳性质控: 建议使用已知阳性的病例作为质控品。②阴性质控: 宫颈细胞学样本中存在已知 p16 和 Ki-67 抗原表达阴性的细胞, 其可作为内部阴性质控; 同时需包含外部阴性对照。

(二)p16/Ki-67 免疫细胞化学双染判读

1. 细胞满意度评估: 按照宫颈细胞学 Bethesda 报告系统^[11]进行标本满意度评估。(1) 若标本评估不满意, 且无双染阳性细胞, 则视为标本不满足判读条件; (2) 无论标本满意/不满意, 若存在至少一个双染阳性细胞, 则判读为双染阳性。

2. p16/Ki-67 免疫细胞化学阳性染色结果的判断标准: 不同的产品其显色可能不同, 目前常见的产品 p16 显示为细胞质和/或细胞核棕色, Ki-67 显示细胞核红色; 或 p16 显示为细胞质和/或细胞核红色或玫红色, Ki-67 显示细胞核棕色。(1) p16/Ki-67 免疫细胞化学双染判读不依赖于细胞形态学; (2) 细胞质需共同定位于同一个细胞内, 且位于同一聚焦平面内(图 1, 2)。注: 如果细胞质和细胞核染色都很深, 且由于强烈的棕色染色而难以评估红色染色, 增加显微镜光照强度将有助于评估细胞核内是否有红色信号存在。

3. p16/Ki-67 免疫细胞化学阴性结果的判断标准: (1) 仅见呈蓝色的宫颈上皮细胞; (2) 仅有 p16 细胞质和/或细胞核染色(棕色)的宫颈上皮细胞(图 3); (3) 仅有 Ki-67 细胞核染色(红色)的宫颈上皮细胞(图 4)。

4. p16/Ki-67 双染判读流程: (1) 以 10× 或 20× 视野观察 p16/Ki-67 染色玻片; (2) 首先寻找单个、散在的双染细胞, 阳性判读标准详见上述; (3) 评估细胞簇中 p16/Ki-67 的表达: ①在细胞簇边缘寻找单个、散在的双染阳性细胞, a. 如为“是”判断为阳性, b. 如为“否”进入步骤②; ②评估细胞簇的 p16 染色为局灶性或弥漫性, a. 如为局灶性 p16 染色, 判断为阴性, b. 如为弥漫性 p16 染色, 进入步骤③; ③评估细胞簇中 Ki-67 着色细胞核与 p16 着色细胞质是否在同一聚焦平面, a. 若不在同一聚焦平面, 判读结果为阴性(图 5, 6), b. Ki-67 染色细胞核嵌入 p16 染色细胞质中, 即在同一聚焦平面, 判读结果为阳性



(图 7,8)。

5. 非特异性背景染色:二氨基联苯胺(棕色)和/或快红检测化学反应可造成非特异性背景染色,这将为评估及解读带来挑战。若玻片的 75% 以上存在非特异性染色,则样本不可被评估,应报告为样本不满足判读条件。

三、p16/Ki-67 免疫细胞化学双染的临床应用

1. 在细胞学初筛为 ASC-US/LSIL 中的分流价值:一项对宫颈细胞学筛查结果为 LSIL 和 ASC-US 的女性宫颈活检组织学结果显示:2 年内仅有 29.3% 和 10.2% 的患者有潜在的宫颈上皮内瘤变(CIN) II + 和 CIN III 的风险^[12]。如何对 ASC-US/LSIL 患者进行管理、提高高级别病变的检出率、减少不必要的宫颈活检/锥切手术,是宫颈病变管理的重要内容。PALMS 研究^[13]对 575 例 ASC-US 和 529 例 LSIL 使用双染检测和 HPV 检测分流进行了比较,以宫颈活检 CIN II + 作为临床终点,结果表明双染对 CIN II + 病变的灵敏度与 HPV 检测相当或稍低,但特异性更高;另一方面,双染对高级别病变的阳性预测值显著提高,尤其是在 LSIL 和年龄 <30 岁的 ASC-US 女性人群。

2. 在 HR-HPV 初筛阳性中的分流价值:目前 HR-HPV DNA 检测被推荐用于子宫颈癌初筛^[14-15],国内外临床研究显示双染在 HPV 初筛阳性人群具有有效的分流及风险分层作用,并且在灵敏度和特异性之间有更好的平衡。美国一项多中心前瞻性临床试验 IMPACT 研究显示^[16]:双染对初筛 HPV 阳

性女性进行分流,无论是否进行 HPV 16/18 基因分型,其识别宫颈高级别病变的灵敏度均优于细胞学。此外,无论是否进行 HPV 16/18 基因分型,双染分流策略比基于细胞学检测的分流策略能做到更好的风险分层,初筛 HPV 阳性双染阴性的女性宫颈高级别病变 1 年累积风险显著低于基于细胞学的分流策略。一项美国北加州凯撒医疗机构(Kaiser Permanente Northern California, KPNC)的前瞻性研究^[17]评估了 HPV 筛查阳性的女性,对基于细胞学检测和基于双染检测的分流策略进行了比较。结果表明:与细胞学检测相比,双染阳性比细胞学阳性具有更高的 CIN III + 风险。另外,该研究还显示 HPV 16/18 阴性且双染阴性的女性 CIN III + 的风险极低,甚至可将复查间隔安全地延长至 3 年。与细胞学检测分流策略相比,双染分流策略每检出 1 例 CIN III + 所需的阴道镜检查次数减少了 32.1%。KPNC 的另一项前瞻性队列研究^[18]结果显示:与细胞学检测异常(\geq ASC-US)相比,双染阳性 CIN II + 5 年累积风险显著升高(25.0% 比 31.0%)。与细胞学阴性结果相比,双染阴性 CIN II + 5 年累积风险显著降低(12.3% 比 8.5%)。在双染阴性的女性中,CIN II + 和 CIN III + 5 年内的风险均低于阴道镜转诊阈值。HPV 阳性双染阴性的女性宫颈癌前病变 3 年累积风险与 HPV 阳性细胞学阴性的女性间隔 1 年宫颈癌前病变的风险接近,因此对于 HPV 阳性双染阴性的女性复查间隔可以安全地延长到 3 年。

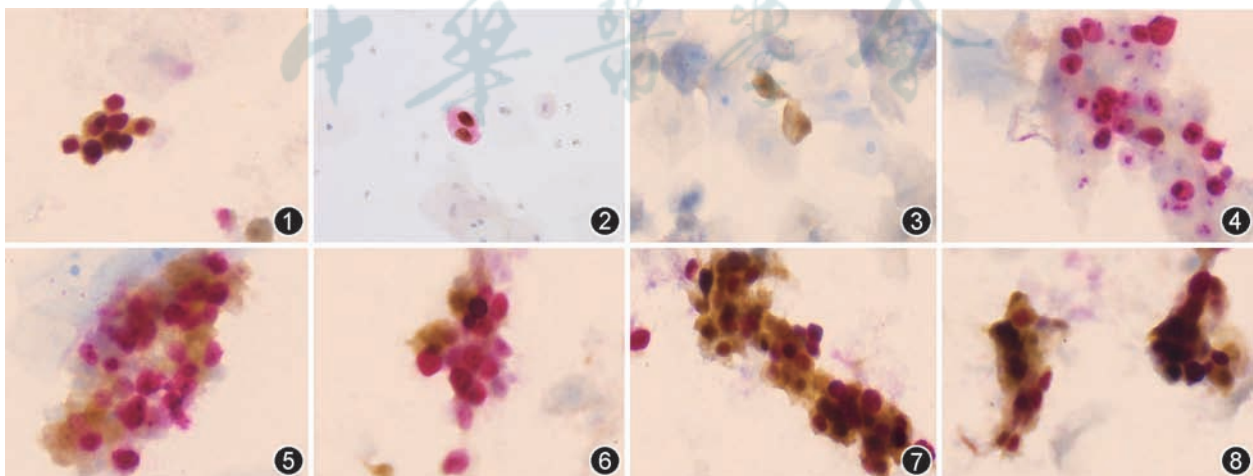


图 1 p16 细胞质/细胞核呈棕色, Ki-67 细胞核呈红色 免疫细胞化学 高倍放大 图 2 p16 显示细胞质/细胞核呈红色/玫红色, Ki-67 细胞核呈棕色 免疫细胞化学 高倍放大 图 3 仅有 p16 细胞质和/或细胞核染色(棕色)的宫颈上皮细胞 免疫细胞化学 高倍放大 图 4 仅有 Ki-67 细胞核染色(红色)的宫颈上皮细胞 免疫细胞化学 高倍放大 图 5,6 细胞簇中 Ki-67 着色细胞核与 p16 着色细胞质不在同一聚焦平面,判读结果为阴性 免疫细胞化学 高倍放大 图 7,8 细胞簇中 Ki-67 染色细胞核嵌入 p16 染色细胞质中,即在同一聚焦平面,判读结果为阳性 免疫细胞化学 高倍放大

3. 在宫颈细胞学与 HR-HPV 联合筛查中的分流价值:荷兰一项基于人群的子宫颈癌联合筛查队列研究(VUSA-Screen)纳入了约 2.5 万名 30~60 岁女性^[19],对 1 021 名 HPV 阳性且细胞学阴性的女性采用双染进行分流,并与 HPV 16/18 分型检测的分流方案进行对比,比较了两种分流方案对 HPV 阳性且细胞学阴性的人群 CIN II+及 CIN III+的检出率及 5 年累积发生率,结果显示:以组织学结果 CIN II+或 CIN III+为终点,双染均显示更高的灵敏度(68.8% 比 43.8%;73.3% 比 46.7%),其特异度稍低(72.8% 比 79.4%;70.0% 比 78.3%)。HPV 阳性、细胞学阴性人群的 CIN II+及 CIN III+的 5 年累积率分别为 12.2% 及 6.9%。若将人群进一步分流,双染阴性人群 CIN II+5 年累积率比 HPV 16/18 阴性人群的 CIN II+5 年累积率明显降低(5.4% 比 8.5%)。研究结果表明双染可以作为联合筛查 HPV 阳性且细胞学阴性人群的分流策略(图 9)。

4. 在宫颈病变治疗后监测复发中的价值:治疗后的宫颈高级别病变女性有 CIN II+复发的风险,目前用细胞学或细胞学、HR-HPV 联合检测进行治疗后监测,但特异度有限。SIMONATH 研究^[20]对 323 例宫颈高级别病变女性治疗后 12 个月的细胞学、HR-HPV 以及 DNA 甲基化检测监测复发进行了比较,并以治疗后 6 个月和/或 12 个月的阴道镜检查及宫颈活检确定的组织学结果为终点,对活检时或活检前获得的剩余液基细胞学样本进行 p16/Ki-67 免疫细胞化学双染检测,研究表明双染和 HR-HPV 联合检测的灵敏度与细胞学/HR-HPV 联合检测相似(87.2% 比 89.7%),但特异度显著提高(74.2% 比 58.1%),阳性预测值亦显著提高(33.7%

比 24.3%),而阴道镜转诊率显著降低(33.8% 比 48.2%)。

5. 在其他临床场景中的价值:双染对绝经后妇女的宫颈病变、放化疗治疗后患者的随访、不除外高级别病变的非典型鳞状上皮细胞、宫颈腺上皮病变与良性腺上皮的鉴别诊断均有辅助诊断作用。

四、p16/Ki-67 免疫细胞化学双染应用中存在的问题及对策

1. 检测技术:不同实验室或操作人员之间因实验方法、检测用试剂和操作流程的差异,可能会出现染色不一致的情况,包括染色的均匀性、染色强度、背景染色等;因细胞学标本无法复制一张“同样的涂片”,即便使用同一份标本进行 HPV、细胞学以及 p16/Ki-67 双染检测,也无法复制同样的成分。因此需建立标准的双染技术操作流程,实行严格的质量控制,确保结果的可重复性^[21]。

2. 判读:双染结果由细胞病理医师判读,判读结果可能存在个体差异。需要建立明确的判读标准,对判读人员进行规范培训,以提高判读的准确性和不同判读者之间的一致性^[22],并定期进行质控。

五、p16/Ki-67 免疫细胞化学双染人工智能辅助判读的可行性探讨

双染判读较之于宫颈细胞学形态判读简单、明确,但对细胞簇的判读还有一定的困难,并且工作量大的时候需要耗费一定的人力。近年来,人工智能逐步参与到宫颈癌筛查的多个环节,人工智能辅助细胞学诊断显著提高了工作效率^[23-24]。相信细胞学医师与人工智能专家的合作也能研发出可以辅助双染判读的人工智能产品,提高判读效率和

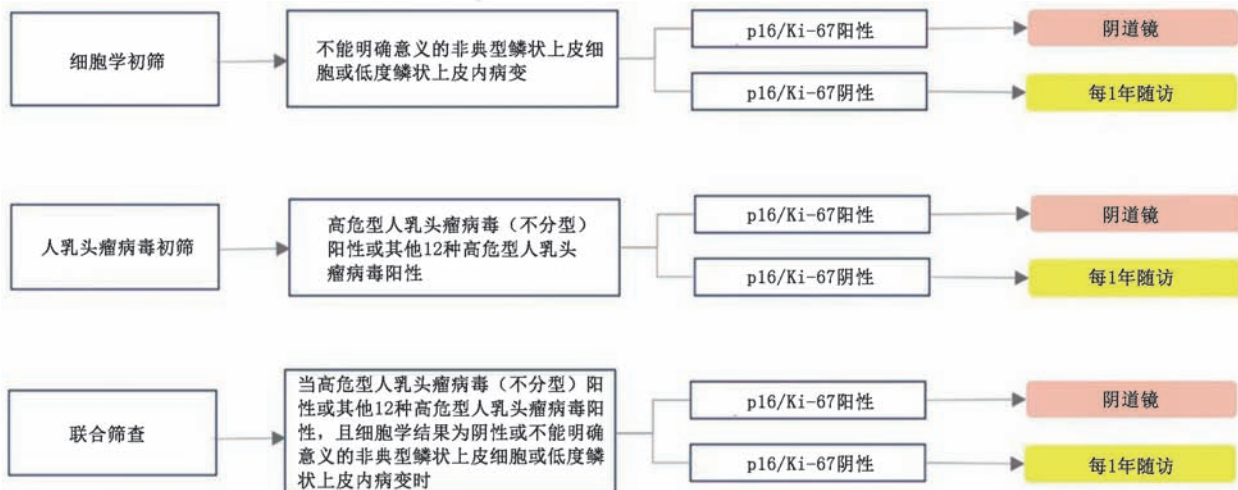


图 9 p16/Ki67 免疫细胞化学双染在细胞学初筛、人乳头瘤病毒初筛或联合筛查后的异常管理中的应用

质量。

六、总结

本共识旨在为 p16/Ki-67 免疫细胞化学双染检测提出指导性意见,期望对各级医疗机构和医师提供参考和帮助,在临床实践中还需结合患者的情况综合考虑,避免漏诊和过度治疗,达到规范化诊疗的目的。

《子宫颈细胞学 p16/Ki-67 免疫细胞化学双染检测专家共识》编写和讨论专家组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排序):安徽医科大学第一附属医院北区/安徽省公共卫生临床中心(杨苗苗);北京大学医学部/北京大学第三医院(朱翔);北京医院/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院(崔娣、何淑蓉、刘东戈);成都市妇女儿童中心医院(华平);重庆大学附属肿瘤医院(肖觉);福建医科大学病理诊断中心(王斌);福建省妇幼保健院 福建医科大学妇儿临床医学院(许淑霞);复旦大学附属肿瘤医院(陈颖、平波);广东省妇幼保健院(秦艳);哈尔滨医科大学附属第一医院(吴鹤);河北省肿瘤医院(杜芸);河南省人民医院/郑州大学人民医院(胡爱侠);湖北省妇幼保健院/湖北省妇女儿童医院/湖北省生殖保健中心(胡俊波);吉林大学第一医院乐群院区(倪劲松);解放军总医院第一医学中心(李杰);江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院/江苏省妇幼保健院(戎荣);空军军医大学第一附属医院(付欣);空军特色医学中心(任力);南昌大学第一附属医院(梅金红);南方医科大学附属广东省人民医院(梅平);青海大学附属医院(张易青);山西白求恩医院(刘玲玲);上海市第一妇婴保健院(朱慧庭);首都医科大学附属北京朝阳医院(金木兰、梁小龙);四川大学华西医院(苏学英);苏州大学附属第一医院(顾冬梅);天津市中心妇产科医院(陈凌);潍坊市人民医院(张云香);温州医科大学附属第一医院(何秋香);新疆军区总医院(王玉兰);徐州市中医院(王旭波);扬州大学附属医院(丁永玲);浙江省人民医院/浙江省立医院(茹国庆);浙江省肿瘤医院(徐海苗);郑州大学第一附属医院(许晶晶);中国医科大学附属第一医院(吴广平、王健);中国医科大学附属盛京医院(吕庆杰);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(孟芝兰);中国医学科学院肿瘤医院(张智慧);中南大学湘雅二医院(蒋谊);中山大学附属第一医院(余俐);中山大学肿瘤防治中心(何洁华)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Zhang M, Zhong Y, Zhao Z, et al. Cervical cancer screening rates among Chinese women-China, 2015[J]. *China CDC*

Wkly, 2020, 2(26): 481-486. DOI: 10.46234/ccdcw2020.128.

- [3] World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, editionsecond. 2021[R/OL]. (2021-07-06) [2024-01-10]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.
- [4] 中华预防医学会妇女保健分会. 中国子宫颈癌综合防控指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [5] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会专家委员会. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(一)[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(2): 190-192. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.02.032.
- [6] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会(CSCCP)专家委员会. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二)[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(3):286-288. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.03.041.
- [7] von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections[J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(17): 2229-2242. DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00462-8.
- [8] 段建中, 王殿栋. ki-67 基因在肿瘤发生发展中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2011, 3(1):50-51, 57. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2011.01.015.
- [9] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown[J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(3):311-322. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
- [10] Reuschenbach M, Seiz M, von Knebel Doeberitz C, et al. Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16INK4a and Ki-67 in epithelial cells[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(2):388-394. DOI: 10.1002/ijc.26017.
- [11] Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology[J]. *JAMA*, 2002, 287(16): 2114-2119. DOI: 10.1001/jama.287.16.2114.
- [12] White C, Bakhiet S, Bates M, et al. Triage of LSIL/ASC-US with p16/Ki-67 dual staining and human papillomavirus testing: a 2-year prospective study[J]. *Cytopathology*, 2016, 27(4):269-276. DOI: 10.1111/cyt.12317.
- [13] Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results[J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(6): 373-381. DOI: 10.1002/cncy.21542.
- [14] 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors: erratum[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 24(4):427. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000563.
- [15] Fontham E, Wolf A, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(5): 321-346. DOI: 10.3322/caac.21628.
- [16] Wright TC Jr, Stoler MH, Ranger-Moore J, et al. Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: results from the IMPACT trial[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(3):461-471. DOI: 10.1002/ijc.33812.
- [17] Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical evaluation of human papillomavirus screening with p16/Ki-67 dual stain triage in a large organized cervical



- cancer screening program[J]. JAMA Intern Med, 2019, 179(7): 881-888. DOI: 10.1001/jamainternmed. 2019. 0306.
- [18] Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-year risk of cervical precancer following p16/Ki-67 dual-stain triage of HPV-positive women[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(2): 181-186. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4270.
- [19] Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BI, et al. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data[J]. Int J Cancer, 2015, 136(10): 2361-2368. DOI: 10.1002/ijc.29290.
- [20] Polman NJ, Uijterwaal MH, Witte BI, et al. Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN[J]. Int J Cancer, 2017, 140(2):423-430. DOI: 10.1002/ijc.30449.
- [21] Benevolo M, Mancuso P, Allia E, et al. Interlaboratory concordance of p16/Ki-67 dual-staining interpretation in HPV-positive women in a screening population[J]. Cancer Cytopathol, 2020, 128(5): 323-332. DOI: 10.1002/cncy. 22248.
- [22] Prevodnik VK, Marinsek ZP, Zalar J, et al. Evaluation of the training program for p16/Ki-67 dual immunocytochemical staining interpretation for laboratory staff without experience in cervical cytology and immunocytochemistry[J]. Radiol Oncol, 2020, 54(2): 201-208. DOI: 10.2478/raon-2020-0018.
- [23] 中国病理医师协会数字病理与人工智能病理学组, 中华医学会病理学分会数字病理与人工智能工作委员会, 中华医学会病理学分会细胞病理学组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210111-00028.
- [24] 朱孝辉, 李晓鸣, 张文丽, 等. 人工智能辅助诊断在宫颈液基薄层细胞学中的应用[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(4): 333-338. DOI: 10.3760/cma. j. cn112151-20201013-00780.

·读者·作者·编者·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录同等贡献作者时,可在脚注作者项后另起一行著录“××和××对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需注录其单位。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

(中华医学会杂志社)