

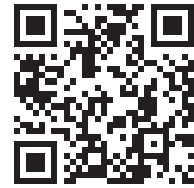
DOI: 10.61189/876805xbmbku

· 综述 ·

AI+数字病理与分子检测

白春学^{1,2,3,4*}, 纪元^{4,5}

1. 复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科, 上海 200032
2. 上海呼吸物联网医学工程技术研究中心, 上海 200032
3. 上海市呼吸病研究所, 上海 200032
4. 复旦附属中山医院 AI+肺癌防治中心, 上海 200032
5. 复旦附属中山医院分子病理中心, 上海 200032



[摘要] 随着肺癌精准医学不断发展,尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)进入以病理亚型、驱动基因、免疫生物标志物及微小残留病灶(MRD)共同决定治疗路径的新时代,传统仅依赖形态学阅片的病理诊断模式已难以满足临床需求。AI与数字病理的兴起,使全视野数字切片(WSI)从静态玻片转变为可计算、可共享、可追溯的数据载体,并推动肿瘤区域识别、组织学分型、肿瘤细胞比例评估、PD-L1定量判读、肿瘤微环境分析及潜在分子表型预测等任务进入智能化阶段。与此同时,驱动基因检测由少数靶点扩展至多基因组,液体活检和ctDNA为组织不足病例提供分子分型补充,MRD监测则推动肺癌管理由治疗前单次分层走向围治疗期动态风险评估。本文系统梳理AI辅助病理切片判读、驱动基因与PD-L1/TMB/ctDNA/MRD整合、数字病理与分子分型联动、精准医学场景下的数据标准化,以及外部验证不足、平台差异、可解释性、法规治理和系统割裂等现实挑战。简言之,AI+数字病理与分子检测的核心价值,不仅在于提升单一检测环节的效率与一致性,更在于构建面向肺癌全流程管理的智能伴随诊断体系,实现病理、分子、液体活检、MRD与临床决策的连续耦合。未来,该领域将从单任务模型迈向多模态基础模型,从静态伴随诊断迈向动态伴随诊断,并在平台化、区域化和生态化建设中,与医学GPT、数字医学专家及BAIMGPT等理念深度融合,推动肺癌精准诊疗进入数据融合驱动的新阶段。

[关键词] 肺癌;数字病理;人工智能;分子检测;伴随诊断

[中图分类号] R 446.8 **[文献标志码]** A

AI-enabled digital pathology and molecular testing

Bai Chunxue^{1,2,3,4*}, Ji Yuan^{4,5}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
2. Shanghai Respiratory IoT Medical Engineering Technology Research Center, Shanghai 200032, China
3. Shanghai Institute of Respiratory Diseases, Shanghai 200032, China
4. Fudan University Affiliated Zhongshan Hospital AI+Lung Cancer Prevention and Treatment Center, Shanghai 200032, China
5. Molecular Pathology Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] With the rapid evolution of precision oncology, particularly in non-small cell lung cancer (NSCLC), therapeutic decision-making is increasingly shaped by histologic subtype, driver alterations, immune biomarkers, and minimal residual disease (MRD). Under this paradigm, conventional pathology based solely on morphologic interpretation is no longer sufficient for modern clinical needs. The integration of artificial intelligence (AI) and digital pathology has transformed whole-slide imaging (WSI) from static glass slides into computable, sharable, and traceable data objects, enabling automated tumor region detection, histologic classification, tumor cell proportion estimation, PD-L1 quantification, tumor microenvironment analysis, and even prediction of potential molecular phenotypes. In parallel, molecular testing has expanded from a limited number of actionable genes to broad multigene panels, while liquid biopsy and circulating tumor DNA (ctDNA) provide complementary options for molecular profiling when tissue is limited. MRD monitoring further shifts lung cancer management from one-time pretreatment stratification toward dynamic peri-treatment risk assessment. This review systematically summarizes the roles of AI-assisted pathology interpretation, the integration

[收稿日期] 2026-02-25

[接受日期] 2026-03-05

[基金项目] 四大慢病重大专项(2024ZD0529300). Supported by Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2024ZD0529300).

[作者简介] 白春学,博士,主任医师、教授。

*通信作者(Corresponding author). E-mail: bai.chunxue@zs-hospital.sh.cn

of driver mutations with PD-L1, TMB, ctDNA and MRD, the coupling of digital pathology with molecular subtyping, the importance of data standardization in precision medicine, and the major barriers to clinical translation, including insufficient external validation, platform heterogeneity, limited interpretability, regulatory concerns, and fragmented workflows. We argue that the true value of AI-enabled digital pathology and molecular testing lies not merely in improving the accuracy or efficiency of individual diagnostic steps, but in establishing an intelligent companion diagnostic system spanning the entire continuum of lung cancer care. Such a system can continuously integrate pathology, molecular profiling, liquid biopsy, MRD surveillance, and clinical decision-making. Looking forward, the field is expected to evolve from single-task algorithms to multimodal foundation models, from static companion diagnostics to dynamic companion diagnostics, and from isolated laboratory tools to regionalized, platform-based intelligent ecosystems, ultimately promoting data-driven precision lung cancer care.

[Key Words] lung cancer; digital pathology; artificial intelligence; molecular testing; companion diagnostics

肺癌,尤其非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),已经进入由病理亚型、驱动基因、免疫生物标志物以及微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)共同塑造治疗路径的新时代^[1-6]。传统病理诊断的核心任务主要是确认肿瘤性质、细胞类型和分化程度;而在精准医学框架下,病理科还要为治疗决策制定提供依据^[2-9]。这意味着传统显微镜下的形态学阅片,已无法单独承担现代肺癌伴随诊断的全部任务。

数字病理和人工智能(artificial intelligence, AI)的引入,正在改变这一局面^[1,7-12]。全视野数字切片(whole slide imaging, WSI)使病理玻片从静态图像转变为可存储、可共享、可量化、可计算、可追溯的数据对象;深度学习则进一步将肿瘤区域识别、组织学分型、肿瘤细胞比例估算、程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达定量、免疫微环境解析及潜在分子表型预测纳入统一的计算框架^[7-15]。与此同时,驱动基因检测已由EGFR、ALK等少数位点拓展至多基因组;液体活检与ctDNA分析使组织不足或难以重复活检的病例获得分子分型机会;MRD检测则推动肺癌管理从“治疗前一次性分层”走向“围治疗期动态风险管理”^[3-6,16-21]。因此,肺癌诊断体系正在从“病理+单项检测”的串联模式,升级为“数字病理—分子检测—动态监测—治疗决策”相互耦合的多模态协同模式。

这一转型并非单纯的技术叠加,而是诊疗逻辑的系统性重构:(1)诊断方面,数字病理为高质量样本选择、肿瘤富集区域标注、免疫组化判读一致性提升和远程协作提供了坚实基础^[1,7,10-11]。(2)分型方面,分子检测与形态学信息的联动,正在推动“形态—分子”一体化分型模式的形成^[2-4,13-15]。(3)治疗方面,PD-L1、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)、驱动基因、融合、共突变格局及ctDNA/MRD信号共同塑造对靶向、免疫、围术期辅助治疗和复

发监测的综合判断^[5-6,16-19]。(4)体系方面,标准化、互操作性、质控、监管与数据治理成为技术能否安全落地的关键环节^[1,10-12,20-23]。AI+数字病理与分子检测的价值,不仅在于提高某一环节的准确率,更在于推动肺癌伴随诊断从局部优化迈向全流程再设计。

数字化、智能化与医学新质生产力的融合,也为我国肺癌精准诊疗提供了更大想象空间。白春学教授围绕元宇宙医学、医学GPT、数字人医学专家以及BAIMGPT的系列论述,强调医学知识、临床流程、智能算法、患者管理和医学教育之间应形成数据驱动的闭环生态^[24]。将这一思想映射到肺癌领域,AI不应仅是单个模型或单点软件,而应成为贯穿病理判读、分子检测、风险评估、随访管理与患者沟通的“数字医学专家底座”。这使数字病理与分子检测联动,不仅具有方法学价值,也具有未来平台化、体系化建设意义^[24]。基于此,系统梳理该领域的最新进展、临床证据、现实挑战与未来方向,具有突出的学术价值和实践意义。

本文拟围绕5个相互关联的核心问题展开:(1)AI提升肺癌病理切片判读的一致性、效率与定量能力的原理及其临床价值边界;(2)多模态信息与病理形态学的有机整合方法;(3)数字病理在分子分型前筛查、样本优选和伴随诊断增强器中的应用潜力;(4)在精准医学场景下,数据标准化、跨平台互操作、质量管理与法规治理的落地;(5)临床转化的主要瓶颈及其突破点。这些问题共同指向一个更本质的目标:建立面向肺癌精准诊疗的、动态演进的智能伴随诊断体系。

1 AI辅助病理切片判读

1.1 从传统病理到数字病理是肺癌病理工作流的重构 数字病理首先改变的不是诊断结论本身,而是诊断生成的工作流^[1,7,10-11]。传统模式下,肺癌病理诊断依赖玻片制备、显微镜阅片、人工估算肿瘤细

胞比例以及基于经验的辅助免疫组化选择。该流程在小样本、异质性高的肺癌病例中尤其容易受到阅片者经验、观察习惯和工作负荷的影响。WSI技术使全部切片高分辨率数字化之后,病理医师可以在统一的数字平台上完成阅片、测量、标注、会诊、复核和归档,AI则进一步介入肿瘤区定位、关键区域提示、坏死与炎细胞区识别、肿瘤细胞含量估算等步骤,从而把病理 workflow 由“视觉经验驱动”推向“经验+计算协同驱动”^[1,7-12]。

这一转变在肺癌领域尤其具有现实意义。肺癌经常以穿刺、支气管镜、EBUS-TBNA、经皮活检等方式获得有限组织,小样本中既要完成组织学分型,又要兼顾IHC、DNA/RNA检测甚至未来的复检需求,因此任何不必要的切片浪费、肿瘤富集不足或送检判断失误,都可能直接影响后续治疗决策^[2-4,8-9]。AI辅助下的数字病理,可通过自动圈定肿瘤富集区、提示坏死及低细胞量区域、辅助估算肿瘤细胞比例,为分子检测样本选择提供更客观依据^[8,13-14]。从这个意义上说,数字病理并非病理科内部的“技术升级”,而是精准医疗时代肺癌诊断前端的关键基础设施。

当然,数字病理的临床应用必须建立在严格验证之上。美国病理学家学会指南^[1]明确指出,数字病理系统的引入不是简单的设备采购,而应包括扫描质量、显示设备、病例类型覆盖、阅片流程重建、用户培训和持续质量监督等完整体系。因此,肺癌数字病理工作的核心,不只是“能否扫描”,而是“能否在真实诊疗环境中稳定、等效甚至优于传统模式地支持诊断与分子检测决策”。这也是后续所有AI病理应用得以成立的前提。

1.2 AI在肺癌病理形态识别中的核心任务 AI在肺癌数字病理中的首要价值,在于把原本依赖主观经验的形态学识别任务转化为可重复、可训练、可评估的计算任务^[7-15]。目前较成熟的应用主要集中在4个层面。

(1)肿瘤区域识别与组织分割。肺癌切片往往同时包含肿瘤、坏死、出血、炎细胞浸润、纤维化间质和正常肺组织,不同区域对诊断和分子检测的贡献并不相同。深度学习分割模型可以快速标注肿瘤主体区、非肿瘤区及低质量区,从而为后续的肿瘤含量评估、组织学分析和感兴趣区域选择提供基础^[7-8,13]。这在穿刺活检、细支气管镜活检等有限样本中尤其有意义。

(2)组织学分型与亚型识别。肺腺癌内部存在贴壁、腺泡、乳头、微乳头、实体等不同生长模式,这

些亚型与侵袭性、预后、复发风险和潜在分子特征相关^[2,7,13]。AI能够在WSI层面对不同结构成分进行定量识别,避免传统病理报告中过于笼统或主观的描述。对于鳞癌、小细胞癌、大细胞神经内分泌癌等类型,AI还可提供一定程度的分类支持,尤其适用于复杂混合成分和边界模糊病例的初筛^[7-8,15]。

(3)肿瘤细胞计数与比例估算。肿瘤细胞比例是决定NGS、PCR或RNA检测成败的重要前提^[3-4,8-9]。临床实践中,不少分子检测失败并非技术平台本身问题,而是源于前端样本肿瘤富集不足。AI可在细胞或区域层级估算肿瘤细胞比例,识别坏死和炎细胞稀释效应,并辅助病理医师选择最适合送检的区域^[8,13-14]。这类功能若能标准化落地,将直接提升分子检测的有效率和时效性。

(4)肿瘤微环境定量分析。肺癌治疗已从单纯以肿瘤细胞为中心,转向关注肿瘤-免疫-基质相互作用的整体生态^[5-6,15,20-21]。AI可从病理图像中提取肿瘤浸润淋巴细胞、间质比例、坏死范围、血管密度、界面形态和空间异质性等指标,为免疫治疗反应预测和预后模型建立提供基础^[15,20-21]。这些指标并不能简单替代分子或免疫组化检测,但能为患者分层提供依据。

AI正在把肺癌病理切片从“描述性形态学材料”转化为“高维组织表型数据源”。这一转变既拓展了病理学的外延,也为数字病理与分子分型联动奠定了方法学基础。

1.3 AI辅助PD-L1等免疫组化判读 PD-L1免疫组化仍是晚期NSCLC免疫治疗决策的重要伴随诊断工具之一^[5-6]。然而,PD-L1判读存在3个结构性难题:(1)不同抗体克隆、平台和染色流程之间的方法学差异;(2)在肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)为1%、50%等关键阈值时的观察者间差异;(3)标本内异质性、切片质量、肿瘤与免疫细胞混杂、坏死和压挤伪影对判断的干扰^[5-6,9-10]。因此,尽管PD-L1已广泛用于临床,但其稳定性和一致性始终是精准免疫治疗路径中的薄弱环节。

AI在这一领域的作用,主要为定量化、一致性增强和边界病例辅助判读^[9-12]。通过肿瘤细胞检测、膜染色识别和区域筛选,AI有望对TPS进行更标准化的估算,尤其是在阈值附近病例中减少纯人工判读的波动^[9-10],帮助医生在复杂切片中更快识别关键区域并完成半自动定量。对于日常工作负荷较大的中心而言,这种辅助模式更符合临床可行性,也更容易获得病理医师信任。

值得注意的是,AI判读的临床落地高度依赖染

色标准化和平台泛化能力^[5-6,10-12]。不同实验室前处理、抗体克隆、显色强度和扫描设备存在差异,任何在单中心高性能运行的模型,一旦脱离原始数据分布,均可能出现显著性能衰减^[11-12]。因此,AI辅助PD-L1染色判读的关键不是“算法是否在某项研究中优于人工”,而是“是否经过多平台、多中心、真实世界外部验证,并能在不确定性增加时主动提示人工复核”。这也是今后免疫组化AI产品评价的核心标准之一。

除PD-L1之外,AI在ALK、ROS1、HER2、Ki-67等免疫组化或原位杂交辅助解读方面也有潜力,但在目前肺癌场景中,最具现实价值的仍是PD-L1^[5-6,9-12]。其原因在于,PD-L1直接连接一线免疫治疗路径,且对判读一致性的要求极高。若数字病理平台能够实现对PD-L1的稳定辅助,实际上就为更广泛的伴随诊断数字化奠定了范式基础。因此,本领域的重点不是无限扩展AI判读对象,而是优先把真正影响临床决策的标志物做深、做稳、做成可验证的工作流。

1.4 AI辅助病理的临床价值与局限 从临床角度看,AI辅助病理的价值主要体现在4个方面:(1)提升效率,尤其在大样本量筛查、重复性计数和病理图像定量方面,可显著减少机械性劳动^[7-10];(2)提升一致性,在肿瘤区识别、肿瘤比例估算和PD-L1等半定量判读任务中,可减少不同阅片者之间的差异^[9-12];(3)前移分子检测准备环节,通过更精准地选择送检区域,提高组织利用效率和检测成功率^[8,13-14];(4)促进区域协作与远程病理,使基层和专科中心之间共享同一数字平台成为可能^[1,10-11]。

然而,其局限同样不容忽视:(1)外部验证不足^[11-12]。许多模型在开发集和内部验证集上表现优异,但在跨中心、跨扫描仪、跨染色体系乃至跨种族人群的场景中,性能常出现明显回落。(2)可解释性与责任归属不足。临床医师尤其是病理医师并不排斥AI,但对“黑箱式”结论天然谨慎,尤其是在关系到靶向与免疫治疗路径选择的高风险场景下^[11-12,24-25]。(3) workflow整合难。若AI输出不能无缝进入实验室信息系统(Laboratory Information System, LIS)/医学影像存档与通信系统(Picture Archiving and Communication System, PACS)/报告系统,反而增加额外操作步骤,其实际价值将被明显削弱^[22-25]。(4)监管与持续维护成本高。AI模型上线后仍需面对数据漂移、版本升级、再验证和质量审计等长期任务^[24-25]。

因此,AI辅助病理不是一项“单点突破技术”,

而是肺癌精准诊断体系中的一类基础能力。只有当算法性能、标准化流程、质控体系、报告整合与临床信任共同到位时,它才能真正从论文走向病理科日常实践。AI辅助病理的评价标准也不应停留在AUC或准确率,而应进一步考察其是否改善检测成功率、缩短周转时间、减少重复取材、提高多学科决策质量,并最终惠及患者预后。这样的评价框架,才符合现代伴随诊断的真实需求。

2 驱动基因、PD-L1、MRD等数据整合

2.1 肺癌伴随诊断的多标志物时代 肺癌伴随诊断已经从单标志物时代全面迈入多标志物协同时代^[2-6]。驱动基因不再仅指EGFR和ALK,而是扩展至ROS1、BRAF、MET14外显子跳跃突变、RET、NTRK、HER2、KRAS G12C等多个可操作靶点。免疫相关标志物也从PD-L1逐步延伸至TMB、免疫微环境特征及共突变格局;此外,ctDNA与MRD又为疗效监测和复发风险评估打开了新空间^[3-6,16-21]。

这些生物标志物并非相互独立。即使某些驱动基因阳性患者的PD-L1表达较高,其仍未必从一线单纯免疫治疗中获益;某些病理形态特征可能提示特定分子改变或高异质性;ctDNA的阴性并不总能排除组织中存在可操作变异,而MRD阳性则可能在影像学复发前数月提示生物学复发风险^[5-6,16-19]。因此,真正的伴随诊断不应是各项目结果的机械堆叠,而应是围绕临床问题展开的整合式解释。这也是精准肺癌管理走向成熟的重要标志。

2.2 驱动基因检测推荐组织优先并与液体活检协同 目前,组织样本仍是肺癌分子分型病理检测的基础^[2-4]。其优势在于可同时确认病理类型、评估肿瘤细胞比例并开展DNA/RNA层面的多位点分析。尤其是初诊的晚期NSCLC患者,若条件允许,应优先争取获得足量、高质量的组织样本,以便一次性完成病理分型、免疫组化和NGS检测^[2-4,8-9]。这不仅能提高检测完整度,也有助于避免因重复活检带来的风险和延误。

然而,现实临床中组织不足、样本耗竭、肿瘤位置不易活检、患者状态差或需尽快启动治疗等情况并不少见^[3-4,16-17]。在这些场景下,液体活检,尤其ctDNA检测,显示出重要补充价值。其最大优势在于微创、可重复、周转较快,并可在一定程度上反映多灶病变或空间异质性^[16-17]。对于组织难以获取或初次检测失败的患者,ctDNA可为分子分型和耐药机制识别提供宝贵线索;但其结果受肿瘤负荷、释放水平、检测灵敏度等多因素影响,不能简单排除

组织中存在驱动变异。因此,在条件允许时,仍需组织检测加以补充或确认^[16-17]。

数字病理可成为组织检测与液体活检之间的重要桥梁。通过更准确地评估肿瘤细胞含量、圈定富集区域和减少无效切片消耗,AI辅助病理有望提高组织检测的一次成功率;而当病理提示样本极度有限、细胞量不足或异质性显著时,也可更早触发液体活检作为补充路径^[8,13-14,16-17]。因此,“组织优先、液体协同”并不是静态策略,而应成为由病理、分子和临床共同动态决策的工作流。

2.3 PD-L1、TMB与驱动基因检测的时序整合 在晚期NSCLC中,最容易出现临床偏差的情形之一,是过早根据PD-L1高表达直接进入免疫治疗路径,而忽略了驱动基因检测尚未完成^[5-6]。这类问题在临床实践中并不罕见,尤其当患者症状明显、影像进展较快时,医生容易受到“尽快开药”的现实压力影响。然而,对具有可操作驱动变异的患者而言,靶向治疗往往较免疫单药更具优先性和确定性^[2-6]。因此,PD-L1结果应放在完整生物标志物框架中解释,而非作为孤立、唯一的用药入口。

TMB亦存在类似问题。尽管TMB在部分研究中显示出与免疫治疗反应相关,但其检测方法、阈值、panel差异和跨平台一致性仍存在明显挑战^[5-6]。在肺癌临床实践中,TMB尚不足以脱离病理类型、驱动基因状态、PD-L1表达和临床背景独立决定治疗。PD-L1、TMB与驱动基因检测应在正确时序下形成互补:在确诊晚期NSCLC后,尽可能同步启动病理亚型确认、PD-L1检测和广泛分子检测;在结果未齐备前,除非临床迫切需要,否则应避免因单一标志物而过早锁定治疗方向^[2-6]。

从体系设计角度看,这一问题再次说明伴随诊断不是“项目越多越好”,而是“整合越合理越好”。只有将PD-L1、TMB和驱动基因纳入统一报告与统一解释框架,才能真正服务临床,而非制造新的信息碎片化。

2.4 ctDNA与MRD正从晚期分型走向围术期管理 ctDNA的临床角色正在发生根本性变化。它最早主要用于晚期肺癌的驱动基因检测和耐药机制识别,但随着检测灵敏度提高和围术期研究累积,ctDNA正逐步进入术后复发风险评估与MRD监测领域^[16-21]。所谓MRD,本质上是影像学或常规临床评估尚未发现复发时,分子层面已存在残留肿瘤信号的状态。对NSCLC而言,MRD检测的核心价值并不只是预测复发风险,而是帮助识别谁真正需要更积极的辅助治疗、谁需要更密集随访、谁可能适合进

入强化干预试验^[18-21]。

当前证据^[18-21]提示,围术期NSCLC患者ctDNA持续阳性或术后转阳,通常与更高复发风险和更差生存相关。这一结论为MRD进入临床提供了坚实基础。但与此同时,MRD检测尚面临时间点选择、检测深度、panel设计、背景噪音、克隆性造血干扰、阈值设定以及“阳性后如何干预”等关键问题^[18-21]。也就是说,MRD已从概念验证迈向临床应用前站,但距离广泛标准化落地仍需更多前瞻性证据。

值得注意的是,MRD的真正潜力,恰恰在于其可与数字病理和组织分子特征形成互补。病理高危模式、肿瘤浸润特征、淋巴血管侵犯、神经周围浸润、切缘情况、分子共突变格局与ctDNA动态变化若能统一分析,围术期肺癌风险分层将比单一指标更具临床解释力^[15,18-21]。这也意味着,未来肺癌伴随诊断不应局限于初诊时的一次性判断,而应延伸为“初诊—治疗—术后—随访”的全周期动态伴随诊断体系。

2.5 多模态AI整合模型的演变 从信息学角度看,当前多数肺癌诊疗流程仍停留在“多结果并列展示”阶段。病理报告、分子报告、PD-L1报告、ctDNA等报告各一份,最后由MDT在人工阅读后进行整合^[2-6,16-21]。这种方式虽可行,但效率有限,且容易受到报告格式差异、信息遗漏和主观解释差异影响。多模态AI模型的出现,为从“结果并列”走向“联合推断”提供了可能^[14-15,20-21]。

所谓联合推断,并不是简单把多个数据源拼接后输入模型,而是围绕具体临床决策问题进行结构化整合。例如,对晚期腺癌患者,模型可综合HE染色、肿瘤细胞比例、PD-L1水平、驱动基因、共突变背景、基线影像肿瘤负荷以及ctDNA丰度,输出更接近临床逻辑的治疗优先级排序;对围术期患者,则可整合病理高危特征、空间免疫表型、术后ctDNA及既往治疗信息,形成复发风险和辅助治疗建议^[15,18-21]。这种模型如果建立在高质量、可解释、可追溯的标准化数据之上,将显著增强伴随诊断的实际决策价值。

在中国探索中,BAIMGPT所代表的“数字人医学专家GPT”理念具有启发意义^[24]。其关键并非某一个算法指标,而在于把指南、专家知识、病例流程、患者数据和智能问答整合为面向临床场景的知识—决策联合体。若将这一思路落地于肺癌数字病理与分子检测,未来完全可能服务面向肺癌专病中心的智能伴随诊断平台。病理切片数字化后自动完成肿瘤区识别、建议IHC和NGS方案,分子结

果返回后自动更新治疗路径,术后再接入MRD动态监测与随访提醒。这样的系统化能力,才是“AI+数字病理与分子检测”真正值得期待的终局形态。

3 数字病理与分子分型联动

3.1 从形态学分型走向“形态—分子”耦合 现代肺癌病理学正在经历一个重要转折:病理形态不再只是分子检测之前的“前置标签”,而逐渐成为可与分子特征相互映照的高维表型载体^[2,13-15]。传统上,病理医师根据HE染色与有限IHC染色确定组织学分型,再把样本送入分子平台;分子结果随后作为独立模块返回。数字病理和AI的发展,使这一串联流程逐步被更深层的“形态—分子”耦合逻辑所替代。也就是说,病理形态本身可被计算和量化,并与某些基因改变、耐药倾向、微环境状态和预后模式建立统计关联^[13-15]。

这一思路的最大价值在于形成分子检测前的智能预筛查和资源分配机制。对于高负荷病理科和分子平台而言,若AI可根据切片特征识别出高概率驱动变异病例、低肿瘤细胞量风险病例或强异质性病例,即可提前优化检测优先级、样本选择和补充取材策略^[8,13-14]。这将显著提高真实世界精准诊断的效率,尤其在资源分布不均和病例量大的场景中更有意义。

3.2 AI预测驱动基因与耐药相关表型 近年来,多项研究^[13-15]尝试基于HE或IHC染色图像预测EGFR、KRAS、ALK等驱动改变及其相关表型。从理论上讲,这一方向具备合理性。驱动基因改变会通过肿瘤细胞形态、排列模式、核异型、间质反应及微环境改变在组织层面留下“可计算痕迹”。但必须保持学术审慎。迄今为止,大多数相关模型仍更适合作为优先送检和补充证据工具,而不适合作为独立诊断依据^[13-15]。其原因在于,许多分子表型在不同病例中的组织学表现并不特异,且模型跨中心泛化、标准化和临床获益证据尚不足。

AI在耐药相关表型预测方面同样具有潜力。例如,某些病理模式、异质性增强或微环境重塑可能与治疗后分子演化有关。若将基线切片、治疗后复检切片和ctDNA动态信号联合分析,未来有望建立更接近真实肿瘤生物学演进的耐药预警模型^[16-21]。但在当前阶段,这一方向更适合作为研究热点和前瞻平台建设方向,而非直接写入常规临床路径。真正稳妥的策略,是把AI图像预测用于提示“谁更值得优先做更广泛检测”“谁需要警惕阴性假象”以及“谁可能需要更精细地复检与随访”,而非

以图像推断替代标准实验室检测。

3.3 数字病理联动空间组学与肿瘤微环境分层 肺癌精准分型正在从“肿瘤细胞中心论”走向“空间生态系统视角”^[15,20-21]。空间转录组学、空间蛋白组学和多重免疫表型技术的发展,使研究者得以在组织原位同时观察肿瘤细胞、免疫细胞、间质成分和血管结构的空间关系。数字病理在此扮演承上启下的角色。一方面,WSI提供宏观组织框架和结构上下文;另一方面,AI可将形态区域与空间组学信号对应起来,从而识别哪些组织微区与免疫逃逸、侵袭、转移或治疗反应更相关^[15,20-21]。

这一方向对于肺癌免疫治疗尤其重要。单纯的PD-L1表达只能反映某一维度的免疫状态,而肿瘤浸润淋巴细胞空间分布、免疫细胞排斥模式、肿瘤—间质界面特征及坏死相关炎症生态,可能共同决定免疫治疗真实反应^[5-6,15,20-21]。因此,未来肺癌的“数字病理+分子检测”联动,不应仅理解为HE染色加NGS,还应包括更丰富的空间生物学信息整合。虽然这一领域距离常规临床还有一定距离,但其方法学意义已十分明确。精准分型的对象将不再只是某个基因或某个TPS数值,而是整个肿瘤空间生态。

3.4 面向伴随诊断的联动场景 若从临床路径出发,数字病理与分子分型联动至少存在3个最现实的应用场景。(1)初诊:患者经穿刺或支气管镜确诊肺癌后,AI辅助病理快速识别肿瘤富集区、估算肿瘤细胞比例并提示样本质量,帮助优化NGS和IHC的送检顺序与范围^[8,13-14]。(2)免疫治疗:数字病理辅助PD-L1判读和免疫微环境分析,再与驱动基因和临床状态联合解释,避免在不恰当的患者中仓促启动免疫路径^[5-6,9-10]。(3)围术期:病理高危特征与ctDNA-MRD联合,可用于术后复发风险评估、辅助治疗强化与随访频率调整^[18-21]。

数字病理与分子分型联动的核心,不是为了制造新的检测项目,而是为了让既有检测更合理地排列组合更贴近临床问题。真正优秀的伴随诊断体系,永远不是“项目清单越来越长”,而是“信息整合越来越有方向”。这也是未来肺癌专病中心建设中最值得重视的能力之一。

4 精准医学场景下的数据标准化

4.1 标准化为何成为临床转化瓶颈 在AI+数字病理与分子检测中,真正制约临床转化的往往不是模型本身,而是标准化不足^[1,10-12,22-25]。数字病理涉及样本固定、切片厚度、染色质量、扫描参数、图像压

缩、显示终端、标注一致性和报告格式;分子检测则涉及取材时机、肿瘤细胞比例、核酸质量、检测平台、变异判读和报告解释。若这些前后环节标准不统一,即使算法设计精巧,也难以在多中心真实世界复制其性能。换言之,标准化不是技术转化的附属条件,而是其真正地基。

4.2 病理数字化标准 病理数字化的首要标准,是确保数字阅片与传统显微镜阅片在诊断目的上等效^[1]。这要求实验室在正式上线前完成病例覆盖充分的本地验证,并建立扫描失败重扫、图像缺陷识别、颜色校准、阅片显示环境、数据存储与追溯等规范。肺癌场景中特别需要关注小样本、压挤伪影、黏液性成分、坏死和边界区域的数字表现,因为这些往往是影响病理判断和后续送检的关键部位。

此外,AI应用还要求更严格的标注与质控。若训练集中肿瘤区、坏死区、炎症区定义不一致,或不同病理医师对同一组织模式理解差异较大,则算法输出再稳定,也可能建立在不稳定标签之上^[11-12]。因此,病理数字化标准不仅是设备层面的标准,更是认知和操作层面的标准。只有当实验室内部对病理任务边界和标注规范形成统一,AI辅助结果才具有真正可信的解释基础。

4.3 分子检测标准 分子检测标准同样决定伴随的诊断质量^[2-6,16-17]。组织固定时间、脱钙处理、核酸提取方式、肿瘤细胞比例评估、panel设计、测序深度和变异过滤策略,都会直接影响结果质量。对于肺癌这类常依赖有限样本完成多项检测的疾病而言,病理科与分子实验室之间若缺乏紧密协作,极易造成样本浪费、结果延迟或解释偏差。PD-L1、TMB和ctDNA的检测亦有各自标准化难点,尤其是平台间一致性和阈值解释问题^[5-6,16-17]。

因此,理想的肺癌分子检测标准不应只是某项技术SOP,而应是一套跨部门共享的样本管理和报告解释规范。该规范应明确什么样的样本优先做DNA/RNA panel,何时考虑液体活检补充,何时需复检,如何解释低频变异、如何处理阴性结果与高度临床怀疑不一致情形,以及如何把结果转化为临床可执行建议。只有这样,分子检测才能真正融入伴随诊断体系,而不是沦为“实验室孤岛”。

4.4 数据互操作与平台整合 标准化的进一步目标,是实现互操作与平台整合^[22-25]。肺癌精准诊疗涉及LIS、PACS、数字病理平台、分子检测平台、电子病历、MDT系统和随访数据库。若这些系统彼此割裂,即使每个模块都很先进,也难以形成闭环。反之,若能以统一元数据、结构化报告和标准接口打

通数据流,则数字病理的肿瘤区标注可直接进入分子检测申请,分子结果可自动回填病理整合报告,MRD结果亦可联动随访计划更新。

未来真正高水平的肺癌精准平台,未必是某一项检测最领先,而是能够把多源数据转化为连续、可追溯、可交互的知识流和决策流。平台化整合的意义,不在于界面更“智能”,而在于让每一次病理判读、每一次分子检测和每一次随访结果都能服务于下一步决策。这样的互操作能力,才是临床数字化成熟的标志。

4.5 真正的“标准化终点”应是临床可用 讨论标准化时,最容易陷入“数据格式合规即成功”的误区。事实上,标准化的终点不是报告更整齐,而是更能支持临床行动^[20-23]。一个真正有价值的肺癌伴随诊断系统,应让临床医生一目了然地知道该患者是否具备可操作靶点、PD-L1是否足以支持免疫路径、样本是否存在检测盲区、是否需要追加活检、术后是否建议纳入MRD监测以及何时复评。若一份报告仍需临床医生在多个系统间反复查找、再自行整合,其数字化水平本质上仍然有限。

因此,未来标准化工作的评价指标,应从“技术合格”进一步转向“临床可用”。只有当标准化真正缩短诊断周转时间、减少重复取材、提高治疗路径匹配度并改善患者管理质量时,它才完成了从实验室规范到临床价值的真正闭环。

5 展望

5.1 从单任务AI到多模态基础模型 未来肺癌数字病理的演进方向,显然不会停留在单一分割、分类或计数任务上^[14-15,19]。更值得期待的是能够整合H&E、IHC、临床资料、分子结果、影像特征和随访信息的多模态基础模型。这类模型若建立在高质量真实世界数据基础上,有望同时输出诊断支持、分型建议、风险分层、疗效预测和随访建议,从而把当前分散的多个工具整合为更接近临床思维的辅助系统。

5.2 从静态伴随诊断到动态伴随诊断 伴随诊断的概念也在扩展。过去它主要指治疗前对某一药物适应证的检测;未来它更可能成为贯穿诊断、治疗、复发监测和长期管理的动态体系^[16-19]。病理、驱动基因、PD-L1、ctDNA、MRD以及治疗后新出现的生物学变化,将在不同时间点持续更新患者分层。这一变化意味着肺癌精准医学不再只是“选药学”,更是“动态决策学”。谁能率先把这一动态过程数字化、结构化并智能化,谁就更接近下一代肺癌管理

平台。

5.3 从实验室工具到区域化精准诊疗平台 AI+数字病理与分子检测的发展方向应是区域化、平台化和生态化^[20-24]。未来专病中心可以依托统一数字平台,实现远程会诊、AI辅助质控、结构化整合报告、分子检测触发、MRD随访和真实世界数据库沉淀。BAIMGPT等数字医学专家系统的价值,也将在这种平台中得到最大化体现:它不仅回答问题,更参与流程;不仅生成文本,更支持决策;不仅服务医生,也连接患者和管理场景^[24]。这将推动肺癌精准诊疗从“技术组合”迈向“智能生态”。

6 挑战与解决方案

6.1 外部验证不足 目前,绝大多数肺癌AI病理模型仍存在外部验证不充分的问题^[11-12]。解决之道不是继续在单中心数据上追求更高指标,而是建立多中心、前瞻性、真实世界的验证框架,明确病例构成、终点定义和失败情形,并把外部验证表现作为模型评价核心指标。

6.2 前分析与平台差异导致算法漂移 染色、扫描、压缩和样本质量差异会持续造成模型漂移^[1,10-12]。解决方案应包括实验室标准化、颜色归一化、持续性能监测、版本管理和再验证机制,而不是寄希望于一次性训练解决所有问题。

6.3 AI结果可解释性与临床信任不足 在PD-L1、驱动基因预测等高风险任务中,临床并不需要“神奇但不可解释”的模型,而需要“稳健且可复核”的工具^[11-12,22-23]。因此,输出热图、关键区域、误差边界、不确定性评分并保留人工复核接口,应成为高风险AI病理应用的基本要求。

6.4 法规、责任与隐私问题 AI医疗器械审批、算法更新责任、训练数据来源与隐私治理,仍是全球共同面对的问题^[22-23]。解决这一问题,需要把AI从“科研模型”与“临床模型”严格区分,建立审计追踪、访问权限、数据脱敏和版本备案制度,使其在制度层面可监管、可追责、可持续。

6.5 分子检测与数字病理“各自为政” 病理、分子、影像、随访和临床系统常常仍彼此割裂^[20-23]。真正的解决方案,不是再增加一份报告,而是建立结构化整合报告。在同一页面中呈现病理亚型、肿瘤细胞比例、关键IHC、PD-L1、驱动基因、ctDNA/MRD及治疗建议。这种“以问题为中心”的报告模式,才可能真正改变临床工作方式。

7 小结

总体而言, AI+数字病理与分子检测正在把肺癌精准诊疗从“结果堆叠”推进为“数据融合驱动的伴随诊断体系”^[1-6,16-19]。其近期目标,是提高切片判读效率和一致性、优化样本利用、增强PD-L1与分子检测协同;其中期目标,是实现病理—分子—液体活检—MRD的连续联动;其远期目标,则是构建动态、可学习、可追溯并可平台化部署的精准医学闭环。真正决定这一体系能否落地的,不只是算法精度,而是标准化、验证、互操作、治理和多学科协同能否同步成熟^[20-23]。在这一进程中,白春学教授提出的元宇宙医学、医学GPT与BAIMGPT理念,为我们提供了比单点算法更宏观的方向。未来肺癌精准诊疗所需要的,不是更多孤立工具,而是能够贯穿知识、数据、流程和决策的数字医学专家系统^[24]。这也正是“AI+数字病理与分子检测”最值得期待的时代意义所在。

伦理声明 无

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 纪元:撰写、修改、核对文献;白春学:选题、撰写、定稿。

参考文献

- [1] Pantanowitz L, Sinard JH, Henricks WH, et al. Validating whole slide imaging for diagnostic purposes in pathology: Guideline update from the College of American Pathologists in collaboration with the American Society for Clinical Pathology and the Association for Pathology Informatics. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145(11): 1333-1342.
- [2] Lindeman N I, Cagle P T, Aisner D L, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of American pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the association for molecular pathology[J]. *J Mol Diagn*, 2018, 20(2): 129-159.
- [3] Kalemkerian G P, Narula N, Kennedy E B, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of American pathologists/international association for the study of lung cancer/association for molecular pathology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 911-919.
- [4] Nicholson A G, Tsao M S, Beasley M B, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015 [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 362-387.
- [5] Tsao M S, Kerr K M, Kockx M, et al. PD-L1

- immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of blueprint phase 2 project [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1302-1311.
- [6] Kerr K M, Tsao M S, Nicholson A G, et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art?[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(7): 985-989.
- [7] Bera K, Schalper K A, Rimm D L, et al. Artificial intelligence in digital pathology—new tools for diagnosis and precision oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16: 703-715.
- [8] Coudray N, Ocampo P S, Sakellaropoulos T, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning[J]. *Nat Med*, 2018, 24: 1559-1567.
- [9] Lu M Y, Chen T Y, Williamson D F K, et al. AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary[J]. *Nature*, 2021, 594(7861): 106-110.
- [10] Baxi V, Edwards R, Montalto M, et al. Digital pathology and artificial intelligence in translational medicine and clinical practice[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(1): 23-32.
- [11] Bilal M, Raza S E A, Azam A, et al. Development and validation of a weakly supervised deep learning framework to predict response to immune checkpoint blockade from routine histopathology in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lancet Digit Health*, 2023, 5(2): e89-e100.
- [12] Echle A, Rindtloff N T, Brinker T J, et al. Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(4): 686-696.
- [13] Chen R J, Lu M Y, Wang J W, et al. Pathomic fusion: an integrated framework for fusing histopathology and genomic features for cancer diagnosis and prognosis[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2022, 41(4): 757-770.
- [14] Fu Y, Jung A W, Torne R V, et al. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(8): 800-810.
- [15] Saltz J, Gupta R, Hou L, et al. Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(1): 181-193. e7.
- [16] Rolfo C, Mack P, Scagliotti G V, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the international association for the study of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10): 1647-1662.
- [17] Gale D, Heider K, Ruiz-Valdepenas A, et al. Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 500-510.
- [18] Abbosh C, Birkbak N J, Wilson G A, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution [J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 446-451.
- [19] Chaudhuri A A, Chabon J J, Lovejoy A F, et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1394-1403.
- [20] Pantanowitz L, Sharma A, Carter A B, et al. Twenty years of digital pathology: an overview of the road travelled, what is on the horizon, and the emergence of vendor-neutral archives [J]. *J Pathol Inform*, 2018, 9: 40.
- [21] Hanna M G, Reuter V E, Samboy J, et al. Implementation of digital pathology offers clinical and operational increase in efficiency and cost savings [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, 143(12): 1545-1555.
- [22] Topol E J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence [J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 44-56.
- [23] High-Level Expert Group on Artificial Intelligence, European Commission. Ethics Guidelines for Trustworthy AI. Brussels: European Commission; 2019.
- [24] Yang D W, Zhou J, Chen R C, et al. Expert consensus on the metaverse in medicine [J]. *Clin eHealth*, 2022, 5: 1-9.

引用本文

白春学, 纪元. AI+数字病理与分子检测[J]. 元宇宙医学, 2026, 3(1): 38-46.

Bai C X, Ji Y. AI-enabled digital pathology and molecular testing[J]. *Metaverse Med*, 2026, 3(1): 38-46.