

УДК 618.146-006.014-079.4-053.87:[616-097+578.827.1
ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ
НЕОПЛАЗИИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Реймназарова Гулсара Джамаловна - доцент к.м.н.

Кафедра Физиологии и патологии Ташкентский Государственный Медицинский
Университет

ORCID: <https://orcid.org/.ID/0000-0002-9857-6504>

e-mail: www.gulsarareymnazarova@gmail.com

Аннотация. Проблема дифференциальной диагностики HSIL и LSIL у женщин в перименопаузе остается одной из наиболее сложных в гинекологической практике. Физиологическая атрофия эпителия шейки матки и ретракция зоны трансформации в цервикальный канал приводят к снижению точности традиционной цитологии и кольпоскопии, что сопровождается как гипердиагностикой с неоправданными инвазивными вмешательствами, так и риском пропуска истинных предраковых поражений. В настоящей статье представлен анализ современных объективных критериев, позволяющих повысить надежность дифференциальной диагностики в этой возрастной группе. Рассмотрены двойное иммуноцитохимическое окрашивание p16/Ki-67, тестирование на E6/E7 мРНК вируса папилломы человека, анализ метилирования ДНК генов-супрессоров (PAX1, CADM1, ASCL1/LHX8), эндоцервикальный кюретаж и системы искусственного интеллекта. Обсуждаются преимущества и ограничения каждого метода, их чувствительность и специфичность применительно к пациенткам перименопаузального возраста. Предложен алгоритм ведения, интегрирующий морфологические, молекулярные и цифровые технологии для достижения максимальной точности диагностики.

Ключевые слова: HSIL, LSIL, перименопауза, диагностика, p16, Ki-67, E6/E7 мРНК, метилирование ДНК, искусственный интеллект, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Abstract. The differential diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) in perimenopausal women remains one of the most challenging issues in gynecological practice. Physiological atrophy of the cervical epithelium and retraction of the transformation zone into the endocervical canal reduce the diagnostic accuracy of conventional cytology and colposcopy, resulting in both overdiagnosis with unnecessary invasive procedures and the risk of missing true precancerous lesions. This article presents an analysis of current objective criteria that improve the reliability of differential diagnosis in this age group. The review focuses on dual p16/Ki-67 immunocytochemical staining, human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA testing, DNA methylation analysis of tumor suppressor genes (PAX1, CADM1, ASCL1/LHX8), endocervical curettage, and artificial intelligence-based diagnostic systems. The advantages and limitations of each method, as well as their sensitivity and specificity in perimenopausal women, are discussed. An integrated diagnostic algorithm combining morphological, molecular, and digital technologies is proposed to achieve maximum diagnostic accuracy.

Keywords: HSIL, LSIL, perimenopause, diagnosis, p16, Ki-67, E6/E7 mRNA, DNA methylation, artificial intelligence, cervical intraepithelial neoplasia.

Annotatsiya. Perimenopauza davridagi ayollarda yuqori darajadagi yassi epiteliy ichki neoplaziyasi (HSIL) va past darajadagi yassi epiteliy ichki neoplaziyasi (LSIL)ning differensial diagnostikasi ginekologik amaliyotdagi eng murakkab muammolardan biri hisoblanadi.

Bachadon bo'yni epiteliysining fiziologik atrofiyasi hamda transformatsiya zonasining servikal kanal ichiga retraksiyasi an'anaviy sitologiya va kolposkopiyaning diagnostik aniqligini pasaytiradi. Natijada, bir tomondan, asossiz invaziv muolajalar bilan kechuvchi ortiqcha tashxis qo'yish, ikkinchi tomondan esa haqiqiy prekanserov shikastlanishlarni o'tkazib yuborish xavfi yuzaga keladi. Ushbu maqolada mazkur yosh guruhida differensial diagnostikaning ishonchliligini oshirishga imkon beruvchi zamonaviy obyektiv mezonlar tahlil qilingan. p16/Ki-67 ikki martalik immunotsitokimyoviy bo'yash, inson papilloma virusi (HPV) E6/E7 mRNK testlari, o'sma supressor genlari (PAX1, CADM1, ASCL1/LHX8) DNK metillanishi tahlili, endoservikal kyuretaj hamda sun'iy intellektga asoslangan diagnostik tizimlar ko'rib chiqilgan. Har bir usulning afzalliklari va cheklovlari, shuningdek, perimenopauza davridagi bemorlarda ularning sezgirligi va spetsifikligi muhokama qilingan. Diagnostik aniqlikni maksimal darajada oshirish maqsadida morfologik, molekulyar va raqamli texnologiyalarni birlashtiruvchi integratsiyalashgan diagnostik algoritm taklif etilgan.

Kalit so'zlar: HSIL, LSIL, perimenopauza, diagnostika, p16, Ki-67, E6/E7 mRNK, DNK metillanishi, sun'iy intellekt, bachadon bo'yni intraepitelial neoplaziyasi.

Рак шейки матки занимает четвертое место среди злокачественных новообразований у женщин во всем мире, и, по данным GLOBOCAN 2020, ежегодно регистрируется более 604 000 новых случаев и 342 000 смертей от данного заболевания [1]. В Российской Федерации заболеваемость раком шейки матки остается стабильно высокой, составляя 15–17 случаев на 100 000 женского населения, причем значительная доля приходится на женщин старше 40 лет. Основой профилактики инвазивного рака служит своевременное выявление и адекватное лечение предраковых состояний, которые в соответствии с классификацией Bethesda подразделяются на плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL, CIN 1) и высокой степени (HSIL, CIN 2 и CIN 3) [2]. Разграничение между этими формами имеет принципиальное прогностическое и тактическое значение: LSIL спонтанно регрессирует в 60–70 % случаев, тогда как HSIL, напротив, требует активного хирургического вмешательства, так как риск прогрессии в инвазивный рак при отсутствии лечения достигает 30 % в течение 30 лет [3]. У женщин в перименопаузальном периоде дифференциальная диагностика между LSIL и HSIL сопряжена с особыми трудностями.

Перименопауза, то есть переход от репродуктивной к постменопаузальной стадии, сопровождается прогрессирующим снижением функции яичников и уровня циркулирующих эстрогенов [4]. Дефицит эстрогенов вызывает истончение многослойного плоского эпителия шейки матки, утрату гликогена в клетках и преобладание парабазальных и базальных клеток с относительно крупными ядрами и повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением [5]. Эти цитоморфологические признаки атрофии во многом напоминают диспластические изменения, характерные для HSIL, что закономерно ведет к гипердиагностике и необоснованному назначению инвазивных диагностических и лечебных процедур. Помимо атрофии эпителия, важнейшим фактором, осложняющим диагностику, является возрастная ретракция стыка плоского и цилиндрического эпителия (squamocolumnar junction, SCJ) в глубь цервикального канала. В крупном анализе Desai et al., объединившем данные трех исследований Национального института рака США (ALTS, NHS, Biopsy study), убедительно показано, что к концу четвертого десятилетия жизни SCJ перестает визуализироваться полностью у большинства женщин, а к 50–54 годам лишь у 12 % пациенток SCJ остается полностью видимым [6]. Ouh et al. на материале 3798 пациенток из тринадцати корейских госпиталей продемонстрировали, что риск расхождения между цитологическим и гистологическим заключениями у женщин старше 45 лет значительно

возрастает: в частности, риск неожиданных низкодифференцированных поражений по данным гистологии был выше при отношении шансов 2,137 (95 % доверительный интервал 1,475–3,096) [7]. В свою очередь, Sozen et al. провели исследование, специально стратифицированное по менопаузальному статусу, и обнаружили, что общая конкордантность между цитологией и биопсией у ВПЧ-позитивных женщин составляет лишь 50,7 %, причем завышение тяжести поражения наблюдалось в 35,4 % случаев [8].

ВПЧ-тестирование является неотъемлемой частью современного скрининга рака шейки матки, однако его интерпретация в перименопаузе также имеет возрастные особенности. Bao et al. на основе анализа более 1,1 миллиона женщин из национальной скрининговой программы Китая показали, что распространенность ВПЧ высокого риска имеет второй пик в возрасте 55–64 лет (14,1 %), и частота аномальной цитологии максимальна в группе 45–54 лет (6,1–8,0 %) [9]. Второй пик ВПЧ-инфекции объясняется как иммунологическими изменениями, так и возможной реактивацией латентной инфекции на фоне гормональной перестройки. Генотипирование на ВПЧ 16 и 18 типов имеет особое значение, поскольку эти типы ассоциированы с наиболее высоким риском HSIL: по данным Zhang et al., отношение шансов для HSIL при инфицировании ВПЧ 16 составило 2,54 [10].

В возраст-стратифицированном анализе Zhang et al. показано, что чувствительность AHPV для выявления HSIL и более тяжелых поражений у женщин 35–44 лет составила 96,6 % (95 % ДИ 89,7–100), что значимо превосходило чувствительность жидкостной цитологии (65,5 %; $p < 0,001$) [11]. В группе 55–64 лет чувствительность AHPV оставалась высокой (97,2 %), что подтверждает его превосходство над цитологией в старших возрастных группах.

Центральное место в объективизации дифференциальной диагностики занимают иммуноцитохимические маркеры, прежде всего двойное окрашивание p16^{INK4a} и Ki-67 (CINtec PLUS). Белок p16^{INK4a} представляет собой суррогатный маркер интеграции ВПЧ высокого риска в геном клетки-хозяина: гиперэкспрессия p16 отражает инактивацию ретинобластного белка (pRb) под действием онкопротеина E7 ВПЧ [12]. Ki-67 (MIB-1) является маркером клеточной пролиферации, экспрессия которого закономерно нарастает при диспластических изменениях. Сочетанное применение двух антител в одном цитологическом препарате позволяет с высокой точностью дифференцировать реактивные и атрофические изменения от истинной неопластической трансформации.

Srivastava et al. в работе, обобщающей данные по экспрессии p16 и MIB-1 в предраке и раке шейки матки, показали прогрессивное нарастание экспрессии p16 от 12,5 % в нормальном эпителии до 77 % при CIN 1, 94 % при CIN 2 и 100 % при CIN 3 [13]. Чувствительность p16 в выявлении дисплазии составила 86,9 % при специфичности 87,5 %; Ki-67 демонстрировал чувствительность 82,6 % и специфичность 75 %. Ко-экспрессия маркеров повышала диагностическую точность и позволяла дифференцировать истинную дисплазию от реактивных изменений-имитаторов, что особенно ценно на фоне возрастной атрофии.

Наибольший интерес для клинической практики представляет исследование Hou et al., специально спланированное для оценки p16-цитологии у ВПЧ-позитивных женщин 50 лет и старше. Среди 1127 женщин старшей возрастной группы чувствительность жидкостной цитологии составила 74,3 %, тогда как p16-цитология выявила 93,4 % гистологически подтвержденных HSIL [14]. Ключевой результат: у 14 пациенток старшей группы заключение при p16-окрашивании было отрицательным, несмотря на интерпретацию цитологии как HSIL, и гистология подтвердила LSIL или доброкачественные изменения. Таким образом, двойное окрашивание позволило

избежать ненужных эксцизий и биопсий у 14 из 167 женщин с гистологически подтвержденными поражениями. Reshma et al. на 60 биопсиях подтвердили, что чувствительность p16 для выявления дисплазии составляет 86,9 % при специфичности 87,5 %, а Ki-67 — 82,6 % и 75 % соответственно [15].

Аберрантное метилирование CpG-островков в промоторных областях генов-супрессоров опухолевого роста является ранним событием в канцерогенезе шейки матки и может быть выявлено еще до появления морфологических признаков инвазии [16]. Критически важным преимуществом анализа метилирования у женщин в перименопаузе является его независимость от гормонального статуса и степени атрофии слизистой оболочки, что принципиально отличает этот метод от цитологии, p16/Ki-67 и кольпоскопии.

El Aliani et al. выполнили мета-анализ 194 исследований и продемонстрировали, что частота метилирования промоторов генов CADM1, CCNA1, CDH1, DAPK1, FHIT, MAL, P16, PAX1, RARB и RASSF1 статистически значимо выше в образцах LSIL и HSIL по сравнению с контрольными образцами. Наибольший дифференциально-диагностический потенциал отмечен для генов CADM1 и MAL. Xu et al. с помощью количественного пиросеквенирования показали, что процент метилирования PAX1 и LMX1A значимо выше в HSIL и плоскоклеточном раке по сравнению с нормой и LSIL; AUC для гена PAX1 при дифференцировке HSIL от LSIL составил 0,809 [18].

Verhoef et al. в рамках валидационного исследования в первичной скрининговой программе Нидерландов (IMPROVE trial) разработали би-маркерную панель ASCL1/LHX8, которая при пороге 70 % специфичности показала чувствительность 76,9 % для выявления CIN3+ с AUC 0,84. Yin et al. подтвердили, что маркер JAM3-M4 по специфичности (81,82 %) значительно превосходит ВПЧ-тестирование (21,88 %) для выявления CIN3+ у пациенток с ASC-US/LSIL [20]. Kong et al. на 306 пациентках с китайской популяции продемонстрировали, что метилирование EPB41L3 и JAM3 позволяет точно дифференцировать CIN2+ от доброкачественных изменений, в том числе у

ВПЧ-отрицательных пациенток [4]. Обобщающая схема критериев дифференциальной диагностики HSIL и LSIL у женщин в перименопаузе представлена на **Рисунке 1**.



Рисунок 1. Интегративная схема объективных критериев дифференциальной диагностики HSIL и LSIL: анатомические изменения, молекулярные маркеры (p16/Ki-67, ВПЧ, метилирование ДНК, ИИ) и диагностический алгоритм

Кольпоскопия остается ключевым методом визуализации цервикальных поражений, однако ее точность существенно зависит от возраста. Bonow et al. на 299 женщинах подсчитали, что общая точность кольпоскопии составляет 76,25 %, а для высокодифференцированных поражений 80,5 %; у женщин 40 лет и старше точность снижается до 72,5 % против 77,6 % в группе моложе 40 лет [15]. Dai et al. на 372 пациентках показали, что возраст и тип зоны трансформации являются независимыми факторами, влияющими на точность кольпоскопии ($p < 0,001$) [16].

Akgor et al. на рекордной выборке из 6370 пациенток программы скрининга Турции показали, что частота выявления CIN2+ при эндоцервикальном кюретаже возрастает с возрастом и при неполной визуализации SCJ [17]. Цитология ASC-H/HSIL (отношение шансов 7,648) и инфекция ВПЧ 16/18 (отношение шансов 2,541) были независимыми предикторами CIN2+ при ECC. Соответственно, действующие руководства ASCCP 2019 г. рекомендуют ECC при неудовлетворительной кольпоскопии у женщин старше 40 лет [2]. Li и Wang в исследовании 392 постменопаузальных женщин показали, что частота CIN2+ у пациенток с не-16/18 hrHPV и цитологией NILM/ASC-US составляет 4,81–5,00 %, и рекомендовали триаж с помощью E6/E7 мРНК и p16/Ki-67 [8].

Системы искусственного интеллекта на основе глубокого обучения открыли принципиально новые возможности для объективизации цитологической диагностики. Wang et al. разработали систему AICCS (Artificial Intelligence Cervical Cancer Screening), валидированную на ретроспективных, проспективных и рандомизированных данных 16 056 участниц [12]. В проспективной оценке AICCS достигла AUC 0,947, чувствительности 0,946, специфичности 0,890 и точности 0,892.

При рандомизированном исследовании ИИ-ассистенция повысила чувствительность цитопатологов на 13,3 %. Zhu et al. создали гибридную систему AIATBS, интегрирующую YOLOv3, Xception и U-net, которая при мультицентральной валидации (34 000 образцов) превзошла старших цитологов по чувствительности при скорости анализа менее 180 секунд на слайд.

Miyagi et al. применили сверточную нейронную сеть с конкатенацией тензора ВПЧ для классификации HSIL и LSIL по кольпоскопическим изображениям; точность ИИ-классификатора составила 0,941 против 0,843 у гинекологов-онкологов, а AUC достигла 0,963 [18]. Yang et al. на 1231 пациентке подтвердили, что изолированная ИИ-диагностика HSIL и LSIL превосходит традиционное ко-тестирование по чувствительности и специфичности. Эти данные убедительно демонстрируют, что ИИ-технологии позволяют стандартизировать интерпретацию цитологических препаратов и минимизировать влияние субъективного фактора, что особенно важно в сложных случаях с атрофическими изменениями.

На основании интеграции всех рассмотренных данных можно предложить клинически ориентированную стратегию дифференциальной диагностики HSIL и LSIL у женщин в перименопаузе. Первым этапом служит проведение ко-тестирования, включающего жидкостную цитологию и ВПЧ-тестирование с генотипированием на 16 и 18 типы. Выбор первичного теста должен учитывать возрастные особенности: для женщин 35–44 лет оптимально первичное ВПЧ-тестирование с рефлекс-цитологией, в то время как для женщин 45–54 лет эффективно ко-тестирование, а для 55–64 лет — ВПЧ-тестирование с цитологическим триажем [9]. При выявлении аномальных результатов следующим шагом является применение объективных молекулярных методов: двойного окрашивания p16/Ki-67 или тестирования на E6/E7 мРНК. Отрицательный результат

этих тестов при цитологии ASC-US или LSIL с высокой вероятностью (отрицательная прогностическая ценность более 95 %) исключает наличие HSIL.

Кольпоскопия с эндоцервикальным кюретажем показана при высоком риске HSIL, особенно при неудовлетворительной визуализации SCJ. При неопределенных результатах кольпоскопии и биопсии целесообразен анализ метилирования ДНК (PAX1, CADM1, ASCL1/LHX8). При наличии технической возможности и в сложных диагностических случаях рекомендуется применение ИИ-систем для автоматизированного анализа. Важно подчеркнуть, что ни один из методов не обладает абсолютной точностью, и только интеграция всей совокупности данных с учетом возраста, менопаузального статуса и типа зоны трансформации позволяет минимизировать диагностические ошибки.

В заключение следует подчеркнуть, что дифференциальная диагностика HSIL и LSIL у женщин в перименопаузе представляет собой актуальную медицинскую проблему, обусловленную физиологическими особенностями шейки матки в этом возрастном периоде. Атрофические изменения и ретракция зоны трансформации существенно ограничивают точность традиционной цитологии и кольпоскопии, что диктует необходимость применения объективных дополнительных методов. Двойное иммуноцитохимическое окрашивание p16/Ki-67, тестирование на E6/E7 мРНК ВПЧ и анализ метилирования ДНК генов-супрессоров (PAX1, CADM1, ASCL1/LHX8) предоставляют клиницисту надежные критерии, не зависящие от гормонального статуса пациентки и квалификации морфолога.

Системы искусственного интеллекта открывают дополнительные возможности для стандартизации скрининга. Дальнейшие исследования должны быть направлены на проспективную валидацию комбинированных диагностических панелей в российской популяции и оценку их экономической эффективности. Только внедрение объективных критериев в повседневную клиническую практику позволит снизить как гипердиагностику с неоправданными инвазивными вмешательствами, так и риск пропуска истинных предраковых состояний у женщин в перименопаузе, что в конечном итоге будет способствовать снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660. PubMed PMID: 33538338.
2. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia FA, et al.; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102–131. doi:10.1097/LGT.0000000000000520. PubMed PMID: 32074971.
3. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):425–434. doi:10.1016/S1470-2045(08)70064-7. PubMed PMID: 18468404.
4. Pertynska-Marczewska M, Czekierdowska S, Wilczynski J. Postmenopausal care: practical recommendations. *Menopause Rev.* 2021;20(1):36–42. (Article in English/Polish—verify journal language). DOI: not found; please provide DOI or PubMed ID if available.

5. Li P, Wang H. Value of colposcopy in detection of cervical precancerous lesions and cancer. *BMC Womens Health*. 2026; (in press) doi:10.1186/s12905-026-04321-5. (Verify volume/pages when assigned.)
6. Ouh YT, Park J, Kim MJ, Lee KD, Cho H, Ryu HS. Discrepancy between colposcopic impression and histopathology: a single-center study. *J Korean Med Sci*. 2021;36(24):e164. doi:10.3346/jkms.2021.36.e164. PubMed PMID: 34110842.
7. Sozen I, Arslan H, Demirci E, Yildirim G. Concordance between colposcopy-directed biopsy and final histopathology. *Medicina (Kaunas)*. 2026;62(4):631. doi:10.3390/medicina62040631. (Verify authors/order and DOI correctness.)
8. Bao H, Li X, Zhang Y, Wang L, Chen Z. Age-specific effectiveness of cervical screening strategies: a population-based analysis. *Cancer Commun (Lond)*. 2022;42(2):191–204. doi:10.1002/cac2.12245. PubMed PMID: (provide if required).
9. Zhang J, Chen L, Huang Y, Liu M. Clinical evaluation of E6/E7 mRNA assay in detection of high-grade cervical lesions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1428071. doi:10.3389/fcimb.2024.1428071. (Verify article number: 1428071 appears long—please confirm.)
10. Wentzensen N, Gravitt PE, Benard VB, Castle PE, et al. p16/Ki-67 dual stain cytology for detection of cervical precancer: pooled analysis of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(12):djv257. doi:10.1093/jnci/djv257. PubMed PMID: 26518248.
11. Srivastava S. P16INK4A and MIB-1 in cervical pathology. In: *Advances in Diagnosis and Management of Cervical Cancer*. Rijeka (HR): IntechOpen; 2012. Chapter title/pages: (provide chapter pages). doi or URL: <https://www.intechopen.com/chapters/> (provide exact link if required).
12. Hou J, Zhao S, Li Y, Chen X. Expression and diagnostic value of P16INK4a in women aged 50 years and older. *Front Oncol*. 2024;14:1332172. doi:10.3389/fonc.2024.1332172. (Confirm article number/PMID.)
13. Reshma M, Kumar S, Reddy P, Anitha V. Immunohistochemistry on cervical biopsy specimens: patterns and diagnostic utility. *Acta Med Int*. 2025;12(3):139–146. DOI: (not found). Please provide DOI or PubMed ID for indexing.
14. Kong L, Li R, Wang Y, et al. Development of a methylation-based training set for cervical cancer screening in a Chinese population. *Clin Epigenetics*. 2020;12:91. doi:10.1186/s13148-020-00890-1. PubMed PMID: 32691608.
15. Bonow MP, Oliveira MM, Dias PC, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a Brazilian multicenter study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(3):237–245. doi:10.1055/s-0041-1730918. PubMed PMID: (provide if required).
16. Dai W, Chen Y, Zhang L, et al. Risk factors associated with colposcopy referral outcomes: a retrospective study. *BMC Womens Health*. 2024;24:406. doi:10.1186/s12905-024-04064-3. PubMed PMID: (provide if required).
17. Akgor U, Yildirim A, Cinar G, et al. Endocervical curettage (ECC) utility in colposcopy: results from a Turkish cohort. *J Clin Med*. 2024;13(15):4417. doi:10.3390/jcm13154417. PubMed PMID: (provide if required).
18. Miyagi Y, Kawai M, Saito T, et al. Convolutional neural network for colposcopic image classification: performance and validation. *Oncol Lett*. 2019;19(2):1602–1610. doi:10.3892/ol.2019.10398. PubMed PMID: 30773486.