

УДК 616-006.81-091:004э8Ж004.932  
DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.4.13411>

## ЦИФРОВА ПАТОЛОГІЯ ПРИ МЕЛАНОМІ: ДОСЯГНЕННЯ, БАР'ЄРИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

О. Є. Дудін

*Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика  
Товариство з обмеженою відповідальністю «СІ ЕС ДІ ХЕЛС КЕА»*

В огляді проаналізовано сучасний стан розвитку та впровадження цифрової патології у патологоанатомічну практику з метою діагностики, консультування та персоналізації лікування меланоми. Конвергенція цифрової патології та штучного інтелекту призвела до зміни парадигм у патологоанатомічній практиці. Завдяки цифровій патології, патологоанатоми мають можливість покращити точність, ефективність і узгодженість діагностики меланоми. Доступ до цифрових слайдів полегшує дистанційну первинну діагностичну роботу. Надання телеконсультацій, підвищує ефективність і збалансованість робочого навантаження, покращує співпрацю між загальними патологами та дерматопатологами, стимулює віртуальну освіту та інноваційні дослідження. Виявлення субвізуальних морфометричних особливостей та інтеграція даних мультиоміки являються передумовами покращення прогностичної та предиктивної інформації для персоналізації лікування пацієнтів із меланою, що відкриває нові перспективи прецизійної медицини. Однак впровадження цифрової патології в алгоритми діагностики та персоналізованого лікування потребує вирішення низки важливих проблем, пов'язаних із клінічною валідацією цифрових інструментів.

**Ключові слова:** цифрова патологія, штучний інтелект, нейронні мережі, злоякісне новоутворення, меланома.

## DIGITAL PATHOLOGY IN MELANOMA: ACHIEVEMENTS, BARRIERS AND PROSPECTS

O. Ye. Dudin

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine  
Limited Liability Company «CSD Health Care»*

**Background.** This review is focused on the assessment of the current state of development and implementation of digital pathology in pathologists practice for better diagnostics, counseling, and personalization of melanoma treatment.

**Materials and methods.** The data concerning the digital pathology tools used for melanoma diagnostics and prognostic/predictive biomarkers assessment were extracted and analysed.

**Results.** The convergence of digital pathology and artificial intelligence has led to a paradigm shift in pathologists' practice. Thanks to digital pathology, pathologists got the opportunity to improve the accuracy, efficiency and consistency of melanoma diagnosis. Access to digital tools with assessing whole slide images facilitated improvement of the remote primary diagnostics, provision of teleconsultations, increased efficiency and balance of workload, improves collaboration between general pathologists and dermatopathologists, flourished virtual education and innovative studies. Detection of subvisual morphometric features and integration of multi-omics data are prerequisites for improving prognostic and predictive information for personalizing the treatment of melanoma patients, which discovers new prospects for precision medicine.

**Conclusions.** Despite the progress in digital pathology, the implementation of artificial intelligence in diagnostic algorithms of pathologists and personalized treatment requires to solve a number of challenges related to the development and clinical validation of digital tools.

**Keywords:** digital pathology, artificial intelligence, neural networks, malignant neoplasm, melanoma.

**Вступ.** На меланому припадає 1,7% у глобальній структурі злоякісних новоутворень [40]. Це онкологічне захворювання, джерелом якого є пігмент-продукуючі клітини шкіри (меланоцити), являється однією з основних причин смерті від злоякісних новоутворень [12, 46]. Незважаючи на досягнення в молекулярному профілюванні, визначенні та валідації нових біомаркерів і підходів до таргетної терапії, захворюваність на меланому та смертність продовжує зростати в усьому світі [46].

© О. Є. Дудін

Важливу роль у діагностиці меланоми та оцінюванні прогнозу відіграє патологічна анатомія. Невпинний рух онкології у напрямку персоналізації вимагає відповідних змін і в сфері патологічної анатомії [10]. Патологія, як дисципліна, первинно сфокусована на оцінюванні морфології тканин, стала свідком трьох основних революцій, пов'язаних із впровадженням імуногістохімії (ІГХ) у 80-х роках; розвитком молекулярної патології, особливо секвенування наступного покоління;

а також розробленням інструментів штучного інтелекту (ШІ), що допомагають патологоанатому оцінювати та інтерпретувати структурні особливості [41]. У той час як інструменти перших двох революцій сьогодні повністю інтегровані в рутинну роботу та сприяють розвитку персоналізованої медицини, третя революція, пов'язана з цифровою патологією, все ще чекає свого прориву. По суті, сьогодні ми є свідками трансформації у патології в результаті широкого впровадження зображення цілого слайда (ЗЦС) замість традиційних світлових мікроскопів [34]. Використовуючи технологію ЗЦС, спільноти комп'ютерного зору та штучного інтелекту запропонували додаткові можливості обчислювальної патології, включаючи алгоритми глибокого навчання та розпізнавання зображень [19, 31, 39]. Штучні нейронні мережі (ШНМ) досягли величезного прогресу в основному в результаті розвитку глибокого навчання. Різноманітні глибокі архітектури були навчені великими наборами даних зображень, наприклад, Атлас геному раку (TCGA) або база даних ImageNet, щоб зробити нові відкриття в галузі біомедичної інформатики та виконати вражаючі завдання з розпізнавання об'єктів [31, 34, 43].

Наразі гістопатологічна діагностика меланоми базується на мікроскопічній оцінці гістологічних препаратів пухлини, забарвлених гематоксиліном і еозином. Історично роль дерматопатолога в менеджменті пацієнтів із меланою стосувалася головним чином трьох аспектів: визначити правильний гістопатологічний діагноз пігментованих уражень; оцінити патологічну стадію первинної злоскісної меланоми на основі товщини ураження за Бреслоу та надати інформацію про інші прогностичні параметри, такі як регресія, запальна інфільтрація, мікросателіти тощо [13, 53, 54]. Для останніх двох одноманітних завдань патологоанатом може отримати ефективну допомогу з боку цифрової патології, де ці параметри можуть бути кількісно визначені спеціалізованим програмним продуктом на оцифрованих зображеннях цілого слайду, залишаючи патологоанатому більше часу для процесу діагностики [41, 53]. Проте, патогістологічна діагностика меланоми та диференційний діагноз із доброякісними меланоцитарними ураженнями шкіри є одним із найскладніших завдань патології [23, 45]. Хоча діагностичні алгоритми ґрунтуються на певних критеріях, варто визнати, що мікроскопічне оцінювання носить суб'єктивний характер, тож його успішність багато

в чому залежить від кваліфікації патолога та доступу до консультації експертом дерматопатологом [1, 12, 34, 50]. Про складність і неоднозначність діагностики свідчить і факт високого ступеня розбіжностей, результатів оцінювання одних і тих самих уражень різними патологами [13, 45]. Недавні спостереження виявили діагностичні розбіжності між патологами стосовно диференційної діагностики певних форм невусів (що відносяться до категорії доброякісних меланоцитарних новоутворень шкіри) та злоскісних меланом [12, 16, 24].

Незважаючи на те, що серед більш досвідчених лікарів-патологоанатомів все ще існує розбіжність, досвід і спеціальна підготовка в дерматопатології дійсно покращують діагностику складних випадків [16]. Відсутність доступу до дерматопатологічної експертизи в цьому контексті може сповільнити час діагностики, що призводить до затримок результатів патогістологічного дослідження та потенційних негативних наслідків для клінічних рішень [24]. У цьому сценарії цифрова патологія надає інструменти, що дозволяють зменшити варіабельність між спостерігачами та отримати точну інтерпретацію патологічних змін [27]. Одним із варіантів застосування інструментів цифрової патології є віртуальний обмін слайдами між лікарнями та експертними центрами, що полегшує процес отримання другої думки й експертний висновок [12, 27]. Отже, цифрова патологія допомагає досягти більш стандартизованого рівня діагностичної точності, забезпечуючи пацієнтам доступ до найнадійніших оцінок експертів. Проте залишається відкритим питання, в якій мірі штучний інтелект застосовується для вирішення інших завдань у патології.

**Мета дослідження:** проаналізувати сучасний стан цифрової патології та її ролі в розвитку патологоанатомічної практики та персоналізованого лікування меланоми.

**Матеріал і методи дослідження.** Вивчено та проаналізовано дані цифрових патологічних інструментів, що використовуються для діагностики меланоми та оцінювання прогностичних/предиктивних біомаркерів.

**Результати та їх обговорення.** Впровадження штучного інтелекту в системи аналізу зображень на основі виділення ознак продемонструвало достатньо високу ефективність у визначенні меланоцитарних уражень [24, 27]. Алгоритм штучного інтелекту для розпізнавання шкірної меланоми може бути корисним діагностичним інструментом для підтримки дерматопатологів у діагностичних цілях [7, 23].

**Сучасний стан цифрової патології меланоми.**

Нещодавно розроблено алгоритм машинного навчання для оцінювання ступеня однорідності та симетрії меланоцитарних гнізд як першого кроку до диференціювання доброякісних і злоякісних уражень [11]. Хоча вірогідність того, що ШІ та цифрова патологія замінять патологоанатома найближчим часом мала, особливо при діагностиці меланоцитарних уражень, використання глибокого навчання дозволяє визначати складні морфометричні ознаки, які виходять за межі простої візуальної ідентифікації [6, 11]. І це активно застосовується вже сьогодні у форматі доповненої реальності, а не автономно працюючого ШІ [12, 16]. Доповнена реальність дозволяє привернути увагу патологоанатома до особливостей, що варті уваги, допомагаючи йому розрізнити тривіальний випадок від більш складного з неоднозначними ознаками, прискорюючи дослідження [42]. Такі інструменти є цінною допомогою в роботі загальних патологів, які мають обмежений досвід роботи з меланоцитарними ураженнями, особливо у випадках, коли обмежені можливості отримання консультації дерматопатолога.

Варто зауважити, що з моменту свого розвитку в середині двадцятого століття, дослідження з використанням ШІ зазнали значної трансформації під впливом неспинної критики. Використовуючи велику кількість даних і складні комп'ютерні алгоритми, ШІ може ідентифікувати складні моделі в реальному світі, генеруючи міркування, висновки, екстраполяції, асоціації та прогнози, що можуть бути співставними або навіть перевищувати людські можливості [31, 34, 52]. Аналіз гістопатологічних зображень загалом і меланоми зокрема є природним застосуванням цієї галузі. Важливо зауважити, що на сьогодні застосування глибокого навчання в рамках цифрової патології є непростим завданням і пов'язане з такими викликами:

1) у більшості випадків дослідники стикаються з обмеженим доступом до маркованого/анотованого набору даних [3, 31, 34, 41, 43];

2) морфологічні зміни при меланомі досить різноманітні. Гетерогенність та патогістологічна мінливість ускладнюють навчання моделей і створюють прецеденти хибних результатів;

3) великі розміри зображень, зберігання, анування та оброблення яких потребує наявності потужних серверів. При цьому для оброблення зображень гістологічних препаратів як правило використовують алгоритми глибокого навчання і,

зокрема, конволюційні нейронні мережі (CNN);

4) складність реалізації моделей CNN за рахунок великої кількості параметрів налаштування.

CNN – це глибокі нейронні мережі, навчені виконувати завдання візуального розпізнавання безпосередньо з піксельних зображень із мінімальною попередньою обробкою [3]. CNN потребують значної кількості даних для навчання і валідації, а точність класифікаторів CNN в основному залежить від якості та розміру набору даних зображення [17, 22, 42]. З цієї причини архітектуру CNN можна побудувати з попередньо підготовлених моделей (підхід до навчання з перенесенням), що дозволяє скоротити набір даних навчальної вибірки [22]. На сьогодні відомо про розроблення кількох типів попередньо підготовлених архітектур CNN, включаючи AlexNet, SqueezeNet, NASNet-Large, Inception-v3, ResNet-50, Vgg19 і Inception-ResNet-v2 [28, 30]. Проте незважаючи на прогрес у аналізі зображень патології шкіри, потенціал CNN у цьому напрямі поки що повністю не досліджений, і їх продуктивність може бути значно покращена.

В останні роки було виконано кілька досліджень, зосереджених на використанні алгоритмів глибокого навчання для автоматизації аналізу повнослайдових зображень уражень шкіри при меланомі [37, 54]. Оскільки розміри ЗЦС надто великі, щоб використовувати їх як прямі вхідні дані для CNN, типовим підходом являється використання для навчання, перевірка та тестування CNN на патчах (невеликих анованих патологом ділянках ЗЦС) із низькою роздільною здатністю [9]. При цьому з одного ЗЦС можна отримати від десятків до тисяч патчів [23]. Попередні роботи запропонували використання CNN для диференціювання гістологічних зображень меланоми та доброякісних уражень шкіри [7]. У іншому дослідженні використовували CNN попередньо навчені за допомогою ResNet50 та значними масивами патчів для навчання та валідації моделі [51]. При цьому загальна точність склала 81 %, що близько до золотого стандарту (тобто результату сертифікованих патологів). Наступним кроком, була CNN, що автоматично виявляла меланому в ЗЦС та виділяла область ураження на ЗЦС у вигляді ймовірнісної карти, яка формувалася за допомогою CNN, попередньо навченої за допомогою VGG16, навчена та провалідована на відповідних сетах даних [51]. Це дозволило досягти на незалежному наборі даних точності, чутливості та специфічності 91,4; 91,0 та 92,8 % відповідно. Також показано, що застосування CNN

для діагностики меланом vs невуси показало кращі результати щодо розбіжностей, ніж результати стандартного оцінювання препаратів 11 патологами ( $p = 0.016$ ), що надає надію на можливість застосування алгоритмів глибокого навчання для підтримки патологів у діагностиці меланоми [24].

Незважаючи на те, що патологія наступного покоління поступово стає все більш помітною та кваліфікується як необхідність у дослідженнях, дуже мало з представлених нами розробок залучено до клінічного використання. Існує ще багато перешкод і проблем, що необхідно подолати, перш ніж цифрова патологія буде реалізована в повній мірі в клінічній практиці.

#### **Бар'єри у впровадженні цифрової патології.**

Як уже зазначено, цифрова патологія має потенціал для революції у дерматопатології. Однак, щоб це сталося, потрібно подолати численні виклики, які зазвичай пов'язані з культурними перешкодами, передбачають валідацію, доступну інфраструктуру та регуляторні та професійні аспекти [38]. Незважаючи на переваги цифрової патології, патологоанатоми все ще висловлюють деякі застереження стосовно використання цифрових слайдів для діагностики [14, 29]. Ці застереження, в першу чергу, стосуються часу, необхідного для оцінювання цілих цифрових слайдів під час рутинної роботи [10]. Багато експертів патологоанатомів визнають переваги цифрової патології для цифрового формату навчання, отримання другої думки та поширення цікавих кейсів [36]. Відповідна валідація нових інструментів цифрової патології залишається абсолютною вимогою перед впровадженням у практику для діагностичних цілей [1, 37]. Така перевірка відбувається не лише на рівні компанії, що намагається продати розроблений діагностичний інструмент, але також може здійснюватися локально – безпосередньо у відділенні патології, що бажає запровадити нову технологію в свій робочий процес [33, 36]. Сама валідація в основному вимагатиме паралельного порівняння слайдів тканин, інтерпретованих вручну та за допомогою цифрових інструментів [37]. Перевірка також необхідна для алгоритмів глибокого навчання, що теоретично можуть ґрунтуватися на хибних або некоректно анотованих даних із навчальних наборів [10, 32]. Зокрема, з одного боку, алгоритми мають бути суворо специфічними для захворювання та виключати будь-яке інше захворювання, що може бути виявлено під час аналізу (наприклад, алгоритми, розроблені для аналізу меланоми, повинні

розпізнавати та скасовувати аналіз будь-якої іншої пухлини шкіри) [1]. З іншого боку, оскільки вони надзвичайно залежні від свого навчання, важливо проводити корекцію при оновленні класифікацій або критеріїв діагностики [15].

Крім цих перших двох викликів, існують також важливі інфраструктурні проблеми, що можуть перешкоджати впровадженню цифровізації у патоморфологічній лабораторії [26, 38]. Стандартне мікроскопічне предметне скло, що зазвичай використовується в патології, має довжину 75 мм, ширину 26 мм і товщину приблизно 1 мм. Оскільки роздільна здатність і глибина кольору цифрових детекторів покращуються, розмір зображень, що фіксують ці слайди, продовжує збільшуватися. Найсучасніший інструмент збору даних має роздільну здатність 0,44 мікрометрів/пікселя (20X) і глибину кольору 16 біт (~65 тис. рівнів сірого). Отже, при скануванні двовимірних слайдів із стандартними розмірами, окремі зображення досягають розміру ~20 Гігабайт. Звичайно, залежно від розміру сканованої області та типу стиснення зображення цілі зображення слайдів можуть мати розмір від 0,5 до 4 Гб [8, 38]. Це означає сотні терабайт на рік (або навіть петабайт, якщо розглядати велику лікарню), які потрібно належним чином отримати для зберігання, оброблення та передавання зображень [44]. Створення та впровадження належної інфраструктури для цифрової патології, що має справу з усіма цими завданнями, не є тривіальним завданням і відіграє ключове значення для успішного переходу до цифрової патології [33].

Отримання зображень – це легко вирішувана проблема, оскільки протягом 20 років із моменту впровадження сканера гістологічних препаратів є комерційно доступним та адаптованим для клінічного використання в Європейському Союзі та США [38]. Натомість зберігання та передавання зображень – критично важливі кроки, що можуть вимагати значних інвестицій із боку закладу. Існують різні типи рішень для зберігання зображень: локальні рішення (такі як Direct Attached Storage (DAS)), мережеві (такі як Network Attached Storage (NAS)), хмарні (такі як сховище Amazon S3 Glacier) або зовнішня служба (регіональні суперкомп'ютерні центри) [38]. Останні два приклади вимагають надсилання даних третім сторонам, що можуть мати проблеми з захистом персональних даних (GDPR) [4]. У більшості випадків для архівування даних потрібно одночасно впроваджувати кілька таких рішень залежно від різних факторів,



включаючи частоту доступу (гаряче/інтерактивне чи холодне/архівне зберігання) або цільове використання. Для передавання зображень, рішення, де дані зберігаються віддалено та/або зображення віддалено аналізуються, швидкість передавання даних (пропускна здатність мережі) стає критичним фактором [44]. Якщо розглянемо зображення розміром 10 Гб і стандартну локальну мережу із пропускною здатністю 100 Мбіт/с, то передавання файлу займає ~15 хвилин [41]. Тому вкрай важливо гарантувати середовище з достатньою пропускною здатністю перед тим, як зробити крок до цифрової патології. Нарешті, більшість алгоритмів аналізу цифрових зображень, що зараз використовуються в клінічній практиці, обмежуються традиційним аналізом зображень і можуть використовуватися на звичайних комп'ютерах із центральними процесорами [31]. Алгоритми глибокого навчання, своєю чергою, значною мірою залежать від блоків прискорення оброблення, таких як графічні процесори. Графічні процесори високого класу дуже дорого вартісні, тому центри, що впроваджують глибоке навчання в цифровій патології, можуть обрати спеціальну робочу станцію/сервер або навіть навчати/запускати свої алгоритми в хмарі чи зовнішніх суперкомп'ютерних центрах. Останнім часом розроблення блоків оброблення тензорів (GPU) дозволяє тренувати глибокі нейронні мережі у 15-30 разів швидше та в 30-80 разів енергоефективніше, ніж сучасні процесори або графічні процесори [18, 33]. Додаткові інфраструктурні проблеми, що слід розглянути для впровадження глибокого навчання в цифровій патології, включають: кількість користувачів виділених комп'ютерів, гнучкість системи для впровадження нових алгоритмів або змінного навантаження, вартість впровадження/експлуатації об'єкта, кібербезпеку, управління даними тощо [38].

Остання проблема для цифрової патології пов'язана з тим фактом, що цифрові зображення, а також дані пацієнтів підпадають під дію регламенту про захист даних і конфіденційність у Європейському Союзі та Європейській економічній зоні стосовно захисту фізичних осіб відносно оброблення персональних даних і вільний обіг таких даних (Загальний регламент захисту даних, GDPR) [4]. Стосовно цифрової патології він містить кілька основних принципів, яким мають відповідати цифрові слайди, що містять зразки людини. До них належать: визначення мети, наявність чинної правової основи для збору даних, включаючи мету,

з якою дані збираються; анонімізація або псевдоанонімізація [4]. Дані вважаються анонімними лише тоді, коли неможливо відстежити їх фізичних осіб, у той час як псевдоанонімні дані потребують додаткової інформації, щоб віднести їх до фізичних осіб. Зібрані дані повинні бути обмежені тим, що є суворо необхідним для обсягу проекту. З іншого боку має бути дотриманий принцип прозорості з реєстрацією дослідження та наданням відповідної інформації суб'єкту дослідження [38]. Зібрані дані слід зберігати лише стільки, скільки необхідно, крім того, збережені дані повинні оброблятися та зберігатися таким чином, щоб уникнути або обмежити потенціал для незаконної обробки, випадкової втрати, знищення або пошкодження. Це включає такі технічні заходи, як контроль доступу за допомогою бейджів і паролів, докладні журнали моніторингу кожного поточного процесу в системі, шифрування даних тощо [29].

**Поза межами морфології: просторові -omics та цифрова патологія при меланомі.** Змінення ландшафту лікування злоякісної меланоми призвело до збільшення попиту на точніше предиктивне оцінювання на додаток до вже доступних прогностичних критеріїв [6, 39]. Поєднання цих обох складових є необхідною умовою переходу до персоналізованого лікування пацієнтів. При метастатичній меланомі використання терапії інгібіторами контрольних точок кардинально змінило результат лікування. Але при цьому частота об'єктивної відповіді становить 33,7-45,0 % [39]. На жаль, у решти випадків, лікування не дало очікуваного результату [8]. Для уникнення біологічних, етичних та економічних витрат, пов'язаних із застосуванням неефективних методів лікування пацієнтів, важливо знайти надійні прогностичні біомаркери, що допоможуть клініцистам приймати обґрунтовані рішення.

Оцінювання предиктивних маркерів при меланомі – передумова персоналізованого лікування [9]. Але спочатку необхідно ідентифікувати інформативні біомаркери для визначення вірогідності відповіді на різні типи лікування. Традиційна ІГХ ґрунтується на оцінюванні одного маркера, що на жаль, не дає достатньої інформації про біологічну поведінку кожної окремої клітини. ІГХ не може забезпечити мультипараметричну поглиблену характеристику тканини. Щоб подолати обмеження традиційної ІГХ, було випробувано кілька підходів, які ґрунтуються на мульти-оміці та просторовому аналізі [19, 21].

Серед доступних методів просторової-оміки виділяють просторову протеоміку, транскриптоміку та геноміку [1, 9, 26]. Більшість методів просторової протеоміки є методами, заснованими на застосуванні антитіл, як при класичній ІГХ. Наразі ці методи стають складнішими за рахунок мультиспектральної візуалізації та/або ітеративної візуалізації послідовних циклів фарбування антитіл у поєднанні з відбілюванням, інактивацією або розщепленням флуорофора або видаленням антитіл [32, 39]. Так само просторова транскриптоміка дозволяє візуалізувати локальні транскрипти РНК у тканині шляхом вимірювання заздалегідь визначених цілей або навіть глобальних даних про експресію [35].

Деякі зі згаданих технологій були застосовані до меланоми в спробі покращити прогностичну та прогнозовану ефективність потенційних біомаркерів або як інструмент відкриття для розгадки механістичних ідей у вивченні імунного мікрооточення пухлини, що передбачає проведення просторового аналізу численних і різноманітних імунних клітин у межах пухлини [35, 48, 49]. Перший приклад передбачає використання віртуального мультиплексування, що вертикально вирівнює цифрові зображення з серійних зрізів. Прикладами віртуального мультиплексування є комерційно доступні рішення VisioPharm і HistogGeneX. Модуль аналізу Tissuealign™ від VisioPharm валідовано для використання в діагностиці *in vitro* (CE-IVD) у Європі [25, 50]. Тим не менш, вертикальна реєстрація поки що не дозволяє детально визначити фенотип окремих клітин, що вимагає розуміння ко-експресії різних маркерів в одній і тій самій клітині [5, 39]. Для ідентифікації усіх субпопуляцій імунних клітин, що присутні в гістологічному зразку, іноді необхідне оцінювання більше ніж 20 маркерів, в ідеалі на тому самому зрізі тканини [6, 35].

Вражає те, що більшість досліджень, які намагалися відобразити пухлинне імунне мікрооточення меланоми, проводилися з використанням методів «низького сплетення» (менше 10 маркерів на тому самому зрізі), і все ж більшість із них додали важливу інформацію для розуміння імунної відповіді проти меланоми та специфіки відповіді на імунотерапію [5, 8, 21]. Причина, чому навіть підхід із низьким рівнем сплетення може бути більш проникливим та інформативним порівняно з іншими молекулярними методами (наприклад, аналізом NGS), які часто охоплюють навіть більше параметрів, може бути пов'язана з тим, що

мультиплексна ІГХ дозволяє отримати уявлення про просторову організацію та взаємодії компонентів [6, 48]. Дійсно, просторовий вимір (тобто розуміння точного положення кожного типу клітин у тканині) можна розглядати як сам біомаркер [5]. Доступні методи аналізу тепер можуть генерувати показники щільності клітин для певних ділянок тканини, оцінювати відстань між різними типами клітин та багато іншого [49]. Такі знання вищого порядку дають можливість вийти за межі простого цитометричного аналізу тканини (тобто загального клітинного складу тканини) і дослідити «клітинну соціологію», щоб зробити припущення про їхню взаємодію в окремих нішах [8, 19, 47]. Більше того, вже на початку розвитку геноміки окремих клітин було зрозуміло, що успіх різних одноклітинних технологій частково залежатиме від того, наскільки дослідники зможуть зберегти цілісність клітин і вихідний склад тканини [20, 26, 32].

Більшість методів просторових omics обмежені їх здатністю досліджувати лише один тип аналізу (білок або нуклеїнові кислоти). Наступним кроком, що наближає до повного розуміння імунного мікрооточення меланоми та ключових детермінант відповіді на імунотерапію є інтеграція інформації, отриманої з кількох підходів -omics, кожен із яких надає додаткову інформацію [47]. Інтеграція інформації із різних технологій omics і особливо тих, що інтегрують дані з одного розділу на рівні однієї клітини, зберігаючи просторовий контекст, є кінцевою метою для патології наступного покоління [8, 49]. Незважаючи на значний прогрес у розробленні методологій, що одночасно витягують різні ознаки з однієї клітини, справжній, просторово інтегрований мультиомічний підхід, який би дозволяв одночасний аналіз протеому, транскриптому, геному та епігеному в просторових координатах, все ще є не доступним. Поки триває розроблення таких комбінованих технологій, оцінюються інші підходи, включаючи обчислювальну інтеграцію аналізів із просторовою роздільною здатністю (що зазвичай спираються на заздалегідь визначений, але обмежений набір функцій) і неупереджений метод, такий як одно-клітинне РНК-секвенування (scRNAseq) [20, 32]. Інший спрощений підхід полягає у виконанні різноманітних аналізів -оміки з просторовою роздільною здатністю на серійних зрізах та об'єднанні результатів у комплексну структуру [35]. Крім того, об'єднання кількох omics на серійних зрізах можна інтегрувати на рівні тканини за допомогою вертикальної реєстрації [51].

Наприклад, цифрове накладання класичної ІГХ melan-A на одному зрізі та РНКоскопічне зондування hTERT на сусідній ділянці дозволило продемонструвати вищу експресію мРНК hTERT у меланомі порівняно з доброякісними невусами [16]. Ще один підхід полягає в застосуванні лазерної мікродиссекції ділянок тканини для аналізу експресії генів, керуючись класичним ІГХ фарбуванням на сусідній ділянці. Такий підхід використовувався для порівняння профілів експресії ІГХ-позитивних і ІГХ-негативних ділянок, таким чином покращуючи чистоту клітинного типу в різних зразках порівняно з класичними транскриптомними даними. Це стало можливим завдяки розробленню транскриптоміки з просторовою роздільною здатністю через прикріплення епітопів (SvEA) [16, 35]. У даному підході транскриптомні дані, отримані за допомогою CITE-seq, можуть бути зіставлені з просторово розділеними даними CODEX mIHC, зберігаючи при цьому просторову роздільну здатність однієї клітини шляхом використання вимірювань тих самих антигенів в обох методах [19].

Нещодавно комерційно доступною стала платформа GeoMx® DSP (Digital Spatial Profiling) [18]. Платформа дозволяє кількісно визначати білок або РНК у визначених користувачем регіонах інтересу (ROI) з можливістю вибору досліджуваної ділянки з роздільною здатністю однієї клітини (УФ-лазер може бути сфокусований у вузькій області діаметра 10 мкм). Цей вибір ROI досягається шляхом поєднання звичайної імунофлюоресценції із низьким плексом разом із десятками первинних антитіл або зондів гібридизації мРНК, кожен із яких ковалентно приєднаний до індексуючих олігонуклеотидів, які можна зібрати для кількісного визначення за допомогою лінкера, що розщеплюється на УФ-фото [35]. Використовуючи цей метод, проведено аналіз транскрипційного профілю регіонів із високою та низькою експресією бета-катеніну в меланомі, що продемонструвало значну кореляцію з кількома імунорегуляторними цілями, включаючи CTLA-4 та PD-1 [49]. Подібним чином метод використовувався для демонстрації специфічного профілю експресії у фіброзних ділянках із високою інфільтрацією макрофагами і Т-клітинами у VAP-1 негативній увеальній меланомі [5, 51]. Ці дані свідчили про виснаження Т-клітин, а також механізми імунного виключення, та були підтверджені клінічними спостереженнями неефективності імунотерапії у цій підгрупі, що стимулює до розроблення специфічних підходів лікування.

Нарешті, штучний інтелект відіграватиме домінуючу роль в інтеграції усіх різних типів даних. Не секрет, що ШІ точніше, ніж патологи рахує кількість мітозів, товщину ураження за Бреслоу та виявляє метастази у лімфатичних вузлах [2, 53]. Ці рутинні завдання можуть значно підвищити продуктивність та ефективність патологоанатомів, забезпечуючи економію часу на аналіз складних випадків [28]. Проте найпотужніша здатність штучного інтелекту, зокрема глибокого навчання, полягає у виявленні невідомих моделей або особливостей, що є надто складними для патологоанатомів для простого оцінювання їх візуальним оглядом, але які можуть мати важливе діагностичне, прогностичне чи прогнозне значення [24, 38]. Це особливо стосується морфометричних ознак. У випадку з одноклітинними мультиомічними даними з просторовою роздільною здатністю характеристики ознак набагато складніші, а кількість прихованих асоціацій, що можна використовувати як біомаркери, практично нескінченна [20]. Однак для застосування в клінічній практиці ці складні ознаки потрібно спочатку трансформувати в більш прості біомаркери або алгоритми, що ідентифікують специфічні дискримінантні ознаки, які можуть бути легше сприйняті клініцистами.

**Висновки.** З конвергенцією цифрової патології та штучного інтелекту практика патологічної анатомії переживає захоплюючу зміну парадигм. Завдяки ЦП, патологоанатоми отримують розширені можливості для підвищення точності, ефективності та узгодженості діагностики. Доступ до цифрових слайдів полегшує дистанційну первинну діагностичну роботу, телеконсультації, ефективність і балансування робочого навантаження, співпрацю, централізований огляд клінічних випробувань, аналіз зображень, віртуальну освіту та інноваційні дослідження.

Виявлення субвізуальних морфометричних особливостей та інтеграція даних мультиоміки є передумовами покращення прогностичної та предиктивної інформації для персоналізації лікування пацієнтів із меланомою, що відкриває нові перспективи прецизійної медицини. Однак впровадження цифрової патології в алгоритми діагностики та персоналізоване лікування потребує вирішення низки важливих проблем.

### Література.

1. Not just digital pathology, intelligent digital pathology / B. Acs, D. L. Rimm // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4 (3). – P. 403-404.
2. Novel lymph node segmentation and proliferation index measurement for skin melanoma biopsy images / S. Alheejawi, H. Xu, R. Berendt, N. Jha, M. Mandal // *Comput Med Imaging Graph.* – 2019. – Vol. 73. – P. 19-29.
3. Medical image analysis using convolutional neural networks: a review / S. M. Anwar, M. Majid, A. Qayyum, M. Awais, M. Alnowami, M.K. Khan // *J. Med. Syst.* – 2018. – Vol. 42. – P. 1-13.
4. Article 89 GDPR: Safeguards and derogations relating to processing for archiving purposes in the public interest, scientific or historical research purposes or statistical purposes. General Data Protection Regulation (GDPR). – Режим доступу: <https://gdpr-info.eu/art-89-gdpr/>.
5. Simultaneous and Spatially-Resolved Analysis of T-Lymphocytes, Macrophages and PD-L1 Immune Checkpoint in Rare Cancers / K. Cereceda, N. Bravo, R. Jorquera, R. González-Stegmaier, F. Villarroel-Espíndola // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14 (11). – P. 2815.
6. Optimization of an automated tumor-infiltrating lymphocyte algorithm for improved prognostication in primary melanoma / M. Chou, I. Illa-Bochaca, B. Minxi, F. Darvishian, P. Johannet, U. Moran et al. // *Mod Pathol.* – 2021. – Vol. 34 (3). – P. 562-571.
7. Recognition of Cutaneous Melanoma on Digitized Histopathological Slides via Artificial Intelligence Algorithm / F. De Logu, F. Ugolini, V. Maio, S. Simi, A. Cossu, D. Massi, Italian Association for Cancer Research (AIRC) Study Group, R. Nassini, M. Laurino // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1559.
8. Next-Generation Pathology by Multiplexed Immunohistochemistry / F. De Smet, A. Antoranz Martinez, F.M. Bosisio // *Trends Biochem Sci.* – 2020. – Vol. 46 (1). – P. 80-82.
9. Deep learning for whole slide image analysis: an overview / N. Dimitriou, O. Arandjelovic, P.D. Caie // *Front Med.* – 2019. – Vol. 6. – P. 264.
10. Artificial intelligence and next generation pathology: towards personalized medicine / O. Dudin, O. Mintser, O. Sulaieva // *Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 65, 2. – P. 68-87.
11. Pathologist characteristics associated with accuracy and reproducibility of melanocytic skin lesion interpretation / D. E. Elder, M. W. Piepkorn, R. L. Barnhill, G. M. Longton et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2018. – Vol. 79 (1). – P. 52-59.
12. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: Observer accuracy and reproducibility study / J. G. Elmore, R. L. Barnhill, D. E. Elder, G. M. Longton et al. // *BMJ.* – 2017. – Vol. 357. – P. 2813.
13. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks / A. Esteva, B. Kuprel, R. A. Novoa, J. Ko, S. M. Swetter, H. M. Blau et al. // *Nature.* – 2017. – Vol. 542. – P. 115-118.
14. Can skin cancer diagnosis be transformed by AI? / A. Esteva, E. Topol // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394 (10211). – P. 1795.
15. Food and Drug Administration Approval of Whole Slide Imaging for Primary Diagnosis: A Key Milestone Is Reached and New Questions Are Raised / A. J. Evans, T. W. Bauer, M. M. Bui, T. C. Cornish et al. // *US Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 142 (11). – P. 1383-1387.
16. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists / E. R. Farmer, R. Gonin, M. P. Hanna // *Hum Pathol.* – 1996. – Vol. 27 (6). – P. 528-531.
17. Convolutional neural networks for computer-aided detection or diagnosis in medical image analysis: an overview / J. Gao, Q. Jiang, B. Zhou, D. Chen // *Math. Biosci. Eng.* – 2019. – Vol. 16. – P. 6536-6561.
18. GeoMx Digital Spatial Profiling – NanoString Technologies. – Режим доступу: <https://www.nanostring.com/products/geomx-digital-spatial-profiler/geomx-dsp>.
19. Deep Profiling of Mouse Splenic Architecture with CODEX Multiplexed Imaging / Y. Goltsev, N. Samusik, J. Kennedy-Darling, S. Bhate, M. Hale, G. Vazquez et al. // *Cell.* – 2018. – Vol. 174 (4). – P. 968-981.
20. Single-Cell Transcriptomic Analysis of mIHC Images via Antigen Mapping / K. W. Govek, E.C. Troisi, Z. Miao, S. Woodhouse, P. G. Camara. – Режим доступу: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abc5464>.
21. Multiplex immunohistochemistry accurately defines the immune context of metastatic melanoma / H. Halse, A. J. Colebatch, P. Petrone, M. A. Henderson et al. // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P.11158.
22. Learning transferable features in deep convolutional neural networks for diagnosing unseen machine conditions / T. Han, C. Liu, W. Yang, D. Jiang // *ISA Trans.* – 2019 – Vol. 93. – P. 341-353.
23. Pathologist-level classification of histopathological melanoma images with deep



- neural networks / A. Hekler, J. S. Utikal, A. H. Enk, C. Berking et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 115. – P. 79-83.
24. Deep learning outperformed 11 pathologists in the classification of histopathological melanoma images / A. Hekler, J. S. Utikal, A. H. Enk, W. Solass et al. // *Eur J Cancer.* – 2019. – Vol. 118. – P. 91-96.
25. HistoGeneX. Histo Highlights (2016). – Режим доступу: <https://www.histogenex.com/images/PDFs/Histo-Highlights-July-2016-HistoGeneX-Newsletter.pdf>.
26. A Whole Slide Image Classification System Validated on Uncurated Multi-Site Data Emulating the Prospective Pathology Workload / J. D. Ianni, R. E. Soans, S. Sankarapandian, R. V. Chamarthi et al. // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 3217.
27. Diagnostic Accuracy of Virtual Pathology vs Traditional Microscopy in a Large Dermatopathology Study / M. N. Kent, T. G. Olsen, T. A. Feeser, K. C. Tesno et al. // *JAMA Dermatol.* – 2017. – Vol. 153 (12). – P. 1285-1291.
28. Deep convolutional neural networks enable discrimination of heterogeneous digital pathology images / P. Khosravi, E. Kazemi, M. Imielinski, O. Elemento, I. Hajirasouliha // *EBioMedicine.* – 2018. – Vol. 27. – P. 317-328.
29. Machine learning approaches for pathologic diagnosis / D. Komura, S. Ishikawa // *Virchows Arch.* – 2019. – Vol. 475. – P.131-138.
30. Semi-Supervised Nests of Melanocytes Segmentation Method Using Convolutional Autoencoders. / D. Kucharski, P. Kleczek, J. Jaworek-Korjakowska, G. Dyduch, M. Gorgon // *Sensors (Basel).* – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 1546.
31. Artificial intelligence in medicine: where are we now? / S. Kulkarni, N. Seneviratne, M. S. Baig, A. H. A. Khan // *Acad Radiol.* – 2020. – Vol. 27. – P. 62-70.
32. Highly multiplexed subcellular RNA sequencing in situ / J. H. Lee, E. R. Daugharthy, J. Scheiman, R. Kalhor, J. L. Yang, T. C. Ferrante et al. // *Science.* – 2014. – Vol. 343 (6177). – P. 1360-1363.
33. Image analysis and machine learning in digital pathology: challenges and opportunities / A. Madabhushi, G. Lee // *Med Image Anal.* – 2016. – Vol. 33. – P. 170-175.
34. Artificial intelligence in anatomical pathology: building a strong foundation for precision medicine / C. Meroueh, Z. E. Chen // *Hum. Pathol.* – 2023. Vol. 132. – P. 31-38.
35. Multiplex digital spatial profiling of proteins and RNA in fixed tissue / C. R. Merritt, G. T. Ong, S. E. Church, K. Barker et al. // *Nat. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 38 (5). – P. 586-599.
36. Accuracy of Digital Pathologic Analysis vs Traditional Microscopy in the Interpretation of Melanocytic Lesions / T. Onega, R. L. Barnhill, M. W. Piepkorn, G. M. Longton et al. // *JAMA Dermatol.* – 2018. – Vol. 154 (10). – P.1159-1166.
37. Use of Digital Whole Slide Imaging in Dermatopathology / T. Onega, L. M. Reisch, P. D. Frederick, B. M. Geller et al. // *J. Digit Imaging.* – 2016. – Vol. 29 (2). – P. 243-253.
38. Twenty Years of Digital Pathology: An Overview of the Road Travelled, What is on the Horizon, and the Emergence of Vendor-Neutral Archives / L. Pantanowitz, A. Sharma, A. B. Carter, T. Kurc, A. Sussman, J. Saltz // *J Pathol. Inform.* – 2018. – Vol. 9. – P. 40.
39. Prediction of distant melanoma recurrence from primary tumor digital H&E images using deep learning / E. Robinson, P. M. Kulkarni, J. S. Pradhan, R. D. Gartrell et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37 (15l\_suppl.). – P. 9577-9577.
40. Epidemiology of Melanoma / K. Saginala, A. Barsouk, J. S. Aluru, P. Rawla, A. Barsouk // *Med. Sci. (Basel).* – 2021. – Vol. 9 (4). – P. 63.
41. Artificial intelligence—the third revolution in pathology / M. Salto-Tellez, P. Maxwell, P. Hamilton // *Histopathology.* – 2019. – Vol. 74 (3). – P. 372-376.
42. Translational AI and Deep Learning in Diagnostic Pathology / A. Serag, A. Ion-Margineanu, H. Qureshi, R. McMillan et al. // *Front Med (Lausanne).* – 2019. – Vol. 6. – P. 185.
43. Artificial intelligence and the pathologist: Future frenemies? / G. Sharma, A. Carter // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2017. – Vol. 141. – P. 622-623.
44. Deep learning in medical image analysis / D. Shen, G. Wu, H. I. Suk // *Annu Rev. Biomed. Eng.* – 2017. – Vol. 19. – P. 221-248.
45. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma at a melanoma referral center / B. A. Shoo, R. W. Sagebiel, M. Kashani-Sabet // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 62. – P. 751-756.
46. Cancer Statistics, 2021 / R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71 (1). – P. 7-33.
47. Simultaneous epitope and transcriptome measurement in single cells / M. Stoeckius, C. Hafemeister, W. Stephenson, B. Houck-Loomis et al. // *Nat. Methods.* – 2017. – Vol. 14 (9). – P. 865-868.
48. Bright-Field Multiplex Immunohistochemistry Assay for Tumor Microenvironment Evaluation in

Melanoma Tissues / F. Ugolini, E. Pasqualini, S. Simi, G. Baroni, D. // Massi. *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14 (15). – P. 3682.

49. Multiplexed Immunohistochemistry and Digital Pathology as the Foundation for Next-Generation Pathology in Melanoma: Methodological Comparison and Future Clinical Applications / Y. Van Herck, A. Antoranz, M. D. Andhari, G. Milli et al. // *Front Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 636681.

50. Visiopharm. High-quality alignment of serial sections (2020). – Режим доступу: <https://visiopharm.com/visiopharm-digital-image-analysis-software-features/tissuealign/>.

51. Automated identification of malignancy in whole-slide pathological images: Identification of

eyelid malignant melanoma in gigapixel pathological slides using deep learning / L. Wang, L. Ding, Z. Liu, L. Sun et al. // *Br. J. Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 104. – P. 318-323.

52. Is pathology prepared for the adoption of artificial intelligence? / S.T. Wong // *Cancer Cytopathol*. – 2018. – Vol. 126. – P. 373-375.

53. Automatic measurement of melanoma depth of invasion in skin histopathological images / H. Xu, R. Berendt, N. Jha, M. Mandal // *Micron*. – 2017. – Vol. 97. – P. 56-67.

54. Automated analysis and classification of melanocytic tumor on skin whole slide images / H. Xu, C. Lu, R. Berendt, N. Jha, M. Mandal // *Comput. Med. Imaging. Graph*. – 2018. – Vol. 66. – P. 124-134.

### References.

1. Acs, B., Rimm, D. L. (2018). Not just digital pathology, intelligent digital pathology. *JAMA Oncol.*, 4(3), 403-404.

2. Alheejawi, S., Xu, H., Berendt, R., Jha, N., Mandal, M. (2019). Novel lymph node segmentation and proliferation index measurement for skin melanoma biopsy images. *Comput Med Imaging Graph.*, 73, 19-29.

3. Anwa, S. M., Majid, M., Qayyum, A., Awais, M., Alnowami, M., Khan, M. K. (2018). Medical image analysis using convolutional neural networks: a review. *J Med Syst.*, 42, 1-13.

4. Article 89 GDPR: Safeguards and derogations relating to processing for archiving purposes in the public interest, scientific or historical research purposes or statistical purposes. General Data Protection Regulation (GDPR). URL: <https://gdpr-info.eu/art-89-gdpr/>.

5. Cereceda, K., Bravo, N., Jorquera, R., González-Stegmaier, R., Villarroel-Espíndola, F. (2022). Simultaneous and Spatially-Resolved Analysis of T-Lymphocytes, Macrophages and PD-L1 Immune Checkpoint in Rare Cancers. *Cancers (Basel)*, 14(11), 2815.

6. Chou, M., Illa-Bochaca, I., Minxi, B., Darvishian, F., Johannet, P., Moran, U., et al. (2021). Optimization of an automated tumor-infiltrating lymphocyte algorithm for improved prognostication in primary melanoma. *Mod Pathol.*, 34(3), 562-571.

7. De Logu, F., Ugolini, F., Maio, V., Simi, S., Cossu, A., Massi, D. (2020). Italian Association for Cancer Research (AIRC) Study Group. Nassini, R., Laurino, M. Recognition of Cutaneous Melanoma on Digitized Histopathological Slides via Artificial Intelligence Algorithm. *Front Oncol.*, 10, 1559.

8. De Smet, F., Antoranz Martinez, A., Bosisio, F. M. (2020). Next-Generation Pathology by Multiplexed Immunohistochemistry. *Trends Biochem*, 46 (1), 80-82.

9. Dimitriou, N., Arandjeloviæ, O., Caie, P. D. (2019). Deep learning for whole slide image analysis: an overview. *Front Med.*, 6, 264.

10. Dudin, O., Mintser, O., Sulaieva, O. (2021). Artificial intelligence and next generation pathology: towards personalized medicine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. doi: 10.25040/ntsh2021.02.07.

11. Elder, D. E., Piepkorn, M. W., Barnhill, R. L., Longton, G. M. et al. (2018). Pathologist characteristics associated with accuracy and reproducibility of melanocytic skin lesion interpretation. *J Am Acad Dermatol.*, 79(1), 52-59.

12. Elmore, J. G., Barnhill, R. L., Elder, D. E., Longton, G. M. et al. (2017). Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: Observer accuracy and reproducibility study. *BMJ*, 357, 2813.

13. Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J. et al. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 542, 115-118.

14. Esteva, A., Topol, E. (2019). Can skin cancer diagnosis be transformed by AI? *Lancet*, 394(10211), 1795.

15. Evans, A. J., Bauer, T. W., Bui, M. M., Cornish, T. C. et al. (2018). Food and Drug Administration Approval of Whole Slide Imaging for Primary Diagnosis: A Key Milestone Is Reached and New Questions Are Raised. *Arch Pathol Lab Med.*, 142(11), 1383-1387.

16. Farmer, E. R., Gonin, R., Hanna, M. P. (1996). Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. *Hum Pathol.*, 27(6), 528-531.
17. Gao, J., Jiang, Q., Zhou, B., Chen, D. (2019). Convolutional neural networks for computer-aided detection or diagnosis in medical image analysis: an overview. *Math Biosci Eng.*, 16, 6536-6561.
18. GeoMx Digital Spatial Profiling - NanoString Technologies. URL: <https://www.nanostring.com/products/geomx-digital-spatial-profiler/geomx-dsp>.
19. Goltsev, Y., Samusik, N., Kennedy-Darling, J., Bhate, S., et al. (2018). Deep Profiling of Mouse Splenic Architecture with CODEX Multiplexed Imaging. *Cell.*, 174(4), 968-981.
20. Govek, K. W., Troisi, E. C., Miao, Z., Woodhouse, S., Camara, P. G. (2020). Single-Cell Transcriptomic Analysis of mIHC Images via Antigen Mapping. doi: 10.1126/sciadv.abc5464.
21. Halse, H., Colebatch, A. J., Petrone, P., Henderson, M. A. et al. (2018). Multiplex immunohistochemistry accurately defines the immune context of metastatic melanoma. *Sci Rep.*, 8(1), 11158.
22. Han, T., Liu, C., Yang, W., Jiang, D. (2019). Learning transferable features in deep convolutional neural networks for diagnosing unseen machine conditions. *ISA Trans.*, 93, 341-353.
23. Hekler, A., Utikal, J. S., Enk, A. H., Berking, C. et al. (2019). Pathologist-level classification of histopathological melanoma images with deep neural networks. *Eur J Cancer.*, 115, 79-83.
24. Hekler, A., Utikal, J. S., Enk, A. H., Solass, W. et al. (2019). Deep learning outperformed 11 pathologists in the classification of histopathological melanoma images. *Eur J Cancer.*, 118, 91-96.
25. HistoGeneX. Histo Highlights (2016). URL: <https://www.histogenex.com/images/PDFs/Histo-Highlights-July-2016-HistoGeneX-Newsletter.pdf>.
26. Ianni, J. D., Soans, R. E., Sankarapandian, S., Chamarthi, R. V., Ayyagari, D., Olsen, T. G. et al. (2020). A Whole Slide Image Classification System Validated on Uncurated Multi-Site Data Emulating the Prospective Pathology Workload. *Sci Rep.*, 10(1), 3217.
27. Kent, M. N., Olsen, T. G., Feeser, T. A., Tesno, K. C., Moad, J. C., Conroy, M. P. et al. (2017). Diagnostic Accuracy of Virtual Pathology vs Traditional Microscopy in a Large Dermatopathology Study. *JAMA Dermatol.*, 153(12), 1285-1291.
28. Khosravi, P., Kazemi, E., Imielinski, M., Elemento, O., Hajirasouliha, I. (2018). Deep convolutional neural networks enable discrimination of heterogeneous digital pathology images. *EBioMedicine.*, 27, 317-328.
29. Komura, D., Ishikawa, S. (2019). Machine learning approaches for pathologic diagnosis. *Virchows Arch.*, 475, 131-138.
30. Kucharski, D., Kleczek, P., Jaworek-Korjakowska, J., Dyduch, G., Gorgon, M. (2020). Semi-Supervised Nests of Melanocytes Segmentation Method Using Convolutional Autoencoders. *Sensors (Basel).*, 20(6), 1546.
31. Kulkarni, S., Seneviratne, N., Baig, M. S., Khan, A. H. A. (2020). Artificial intelligence in medicine: where are we now? *Acad Radiol.*, 27, 62-70.
32. Lee, J. H., Daugharthy, E. R., Scheiman, J., Kalhor, R., Yang, J. L., Ferrante, T. C. et al. (2014). Highly multiplexed subcellular RNA sequencing in situ. *Science.*, 343(6177), 1360-1363.
33. Madabhushi, A., Lee, G. (2016). Image analysis and machine learning in digital pathology: challenges and opportunities. *Med Image Anal.*, 33, 170-175.
34. Meroueh, C., Chen, Z. E. (2022). Artificial intelligence in anatomical pathology: building a strong foundation for precision medicine. *Hum Pathol.* doi: 10.1016/j.humpath.2022.07.008.
35. Merritt, C. R., Ong, G. T., Church, S. E., Barker, K., Danaher, P., Geiss, G. et al. (2020). Multiplex digital spatial profiling of proteins and RNA in fixed tissue. *Nat Biotechnol.*, 38(5), 586-599.
36. Onega, T., Barnhill, R. L., Piepkorn, M. W., Longton, G. M., Elder, D. E., Weinstock, M. A. et al. (2018). Accuracy of Digital Pathologic Analysis vs Traditional Microscopy in the Interpretation of Melanocytic Lesions. *JAMA Dermatol.*, 154(10), 1159-1166.
37. Onega, T., Reisch, L. M., Frederick, P. D., Geller, B. M., Nelson, H. D., Lott, J. P. et al. (2016). Use of Digital Whole Slide Imaging in Dermatopathology. *J Digit Imaging.*, 29(2), 243-253.
38. Pantanowitz, L., Sharma, A., Carter, A. B., Kurc, T., Sussman, A., Saltz, J. (2018). Twenty Years of Digital Pathology: An Overview of the Road Travelled, What is on the Horizon, and the Emergence of Vendor-Neutral Archives. *J. Pathol Inform.*, 9, 40.
39. Robinson, E., Kulkarni, P. M., Pradhan, J. S., Gartrell, R. D., Yang, C. et al. (2019). Prediction of distant melanoma recurrence from primary tumor digital H&E images using deep learning. *J. Clin. Oncol.*, 37(15I\_suppl), 9577-9577.
40. Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P., Barsouk, A. (2021). Epidemiology of Melanoma. *Med. Sci. (Basel).*, 9(4), 63.

41. Salto-Tellez, M., Maxwell, P., Hamilton, P. (2019). Artificial intelligence-the third revolution in pathology. *Histopathology.*, 74(3), 372-376.
42. Serag, A., Ion-Margineanu, A., Qureshi, H., McMillan, R., Saint Martin, M. J. et al. (2019). Translational AI and Deep Learning in Diagnostic Pathology. *Front Med (Lausanne).*, 6, 185.
43. Sharma, G., Carter, A. (2017). Artificial intelligence and the pathologist: Future frenemies? *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 141, 622-623.
44. Shen, D., Wu, G., Suk, H. I., (2017). Deep learning in medical image analysis. *Annu Rev Biomed Eng.*, 19, 221-248.
45. Shoo, B. A., Sagebiel, R. W., Kashani-Sabet, M. (2010). Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma at a melanoma referral center. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 62, 751-756.
46. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., Jemal, A. (2021). Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J. Clin.*, 71(1), 7-33.
47. Stoeckius, M., Hafemeister, C., Stephenson, W., Houck-Loomis, B., Chattopadhyay, P. K., Swerdlow, H., et al. (2017). Simultaneous epitope and transcriptome measurement in single cells. *Nat Methods.*, 14(9), 865-868.
48. Ugolini, F., Pasqualini, E., Simi, S., Baroni, G., Massi, D. (2022). Bright-Field Multiplex Immunohistochemistry Assay for Tumor Microenvironment Evaluation in Melanoma Tissues. *Massi. Cancers (Basel).*, 14(15), 3682.
49. Van Herck, Y., Antoranz, A., Andhari, M. D., Milli, G., Bechter, O., De Smet, F. et al. (2021). Multiplexed Immunohistochemistry and Digital Pathology as the Foundation for Next-Generation Pathology in Melanoma: Methodological Comparison and Future Clinical Applications. *Front Oncol.*, 11, 636681.
50. Visiopharm. High-quality alignment of serial sections (2020). URL: <https://visiopharm.com/visiopharm-digital-image-analysis-software-features/tissuealign/>.
51. Wang, L., Ding, L., Liu, Z., Sun, L., Chen, L., Jia, R. et al. (2020). Automated identification of malignancy in whole-slide pathological images: Identification of eyelid malignant melanoma in gigapixel pathological slides using deep learning. *Br. J. Ophthalmol.*, 104, 318-323.
52. Wong, S. T. (2018). Is pathology prepared for the adoption of artificial intelligence? *Cancer Cytopathol.*, 126, 373-375.
53. Xu, H., Berendt, R., Jha, N., Mandal, M. (2017). Automatic measurement of melanoma depth of invasion in skin histopathological images. *Micron.*, 97, 56-67.
54. Xu, H., Lu, C., Berendt, R., Jha, N., Mandal, M. (2018). Automated analysis and classification of melanocytic tumor on skin whole slide images. *Comput. Med. Imaging. Graph.*, 66, 124-134.

**ORCID:**

Oleksandr Ye. Dudin: 0000-0003-3611-2445