

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej mgr inż. Łukasza Roszkowiaka
pt. Nowa metoda komputerowego wspomagania ilościowej oceny
komórek w wielkoobszarowych obrazach preparatów tkankowych
raka sutka barwionych immunohistochemicznie
w związku z postępowaniem w sprawie nadania w/w stopnia doktora
nauk technicznych.**

Niniejsza recenzja została opracowana na podstawie pisma SN/003/5/2022 IBIB PAN,
Dyrektora Instytutu ds. Naukowych prof. dr hab. inż. Doroty Pijanowskiej z dnia
14.10.2022 r.

1. Znaczenie podjętej tematyki

Tematyka związana z analizą jąder komórkowych widocznych i wybarwionych w różny sposób jest przedmiotem badań wielu specjalistów. Do niedawna w tym zakresie nie było metod automatycznych, czyli takich które wspomagałyby operatora, a niemal wszystkie badania i pomiary były przeprowadzane ręcznie. W tym zakresie Doktorant zajął się w pracy metodą służącą do wspomagania ilościowej oceny komórek na obrazach mikroskopowych raka sutka i jej praktycznym zaimplementowaniem. Porusza w pracy tematyka jest zatem ważna i aktualna i automatyzuje żmudny ręczny pomiar parametrów i też ilości jąder komórkowych. Metody te, opracowane przez Autora, pracują w sposób powtarzalny i stanowią nie tylko nowy wkład w inżynierię biomedyczną ale też w informatykę w zakresie nowych metod analizy i przetwarzania obrazów które mogą znaleźć też zastosowanie w innych dziedzinach nauki.

2. Struktura rozprawy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr inż. Łukasza Roszkowiaka pt. "Nowa metoda komputerowego wspomagania ilościowej oceny komórek w wielkoobszarowych obrazach preparatów tkankowych raka sutka barwionych immunohistochemicznie" obejmuje 160 stron podzielonych na 11 rozdziałów i jest napisana w języku polskim. Praca została napisana pod kierunkiem naukowym dr hab. Anny Korzyńskiej, prof. instytutu. Rozprawa doktorska została dostarczona w formie wydania elektronicznego pdf opracowanego w Warszawie w 2022 roku i opiera się na publikacjach stanowiących podstawę niniejszej rozprawy.

Po jednostronicowym streszczeniu w języku polskim i angielskim Autor wymienia użyte w pracy skróty i definicje.

Pierwszy rozdział poświęcono podaniu danych bibliograficznych publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

Drugi rozdział dotyczy wstępu w którym Autor odnosi się do częstotliwości występowania raka sutka który jest najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet. Następnie do oceny obrazów histopatologicznych podając nie tylko fragment formularza utworzonego przez College of American Pathologists ale też odnosząc się do głębokiego uczenia maszynowego wspomagającego automatykę pomiarów i metod przetwarzania obrazów.

Trzeci rozdział to tezy pracy, a rozdział czwarty to wskazanie na cząstkowe problemy z którymi musiał sobie poradzić Autor. Zostały tutaj wymienione i omówione poszczególne publikacje wchodzące we wskazany cykl łącznie z szerokim komentarzem Autora.

Autor w piątym rozdziale omawia dwa zbiory danych IISPV oraz WBCD. Przykładowo obrazy ze zbioru Warwick Beta Cell Dataset zostały wykorzystane do weryfikacji metody służącej do oszacowania (w przypadku cukrzycy) masy komórek beta i liczby jąder komórkowych w tkankach pobranych pośmiertnie. Zgodnie ze wskazaniem Autora, obrazy z tego zbioru zawierają tkanki barwione immunohistochemicznie i pochodzą od myszy.

Dyskusja została przedstawiona w rozdziale szóstym i dotyczy podsumowania przeprowadzonych prac i ich odniesienia do podobnych rozwiązań z zakresu analizy i przetwarzania danych obrazów jąder komórkowych.

W siódmym rozdziale Autor przedstawia podsumowanie ze szczególnym uwzględnieniem obszarów które zostały opracowane w niniejszej rozprawie.

Ósmy rozdział odnosi się do wniosków płynących ze zrealizowanych algorytmów oraz wskazania, iż główny cel pracy został osiągnięty.

W rozdziale dziewiątym Autor zawarł podziękowania, natomiast dziesiąty i jedenasty rozdział to odpowiednio bibliografia oraz publikacje Autora stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej w pełnych wersjach tekstu.

Podsumowując, struktura rozprawy jest prawidłowa.

3. Cel i tezy pracy

Cel pracy Doktorant podaje w drugim rozdziale dotyczącym tez pracy pt. „opracowanie metody ilościowej oceny komórek w barwionych immunohistochemicznie obrazach histopatologicznych pochodzących od pacjentów z rakiem sutka” (str. 31). Cel pracy został sformułowany prawidłowo. W sposób logiczny są też powiązane z nim tezy pracy w tym cele cząstkowe które zostały opisane szczegółowo w rozdziale czwartym (str. 32). Wskazane przez Autora tezy pracy to:

- Teza 1: Metoda interpolacji obrazów, zastosowana do skalowania wielkoobszarowych obrazów preparatów tkankowych, nie ma wpływu na analizę komputerową liczby obiektów.
- Teza 2: Zbieranie danych z wielu przylegających do siebie fragmentów obrazów wielkoobszarowych i łączenie ich w jeden wspólny wynik, bez utraty obiektów znajdujących się na ich krawędziach, jest możliwe z wykorzystaniem zaproponowanego schematu wieloprzesunięciowego.
- Teza 3: Adaptacyjne progowanie obrazu jest metodą wystarczającą do wyodrębnienia jąder komórkowych z obrazów wielkoobszarowych preparatów tkankowych barwionych immunohistochemicznie w celu ich zliczania.

Teza 4: Rozdzielanie stykających się i nakładających jąder komórkowych w obrazach barwionych tkanek jest możliwe z wykorzystaniem zaproponowanej metody opartej na rekurencyjnym progowaniu transformaty odległościowej.

Opowiadają one zakresowi i tematyce rozprawy oraz określają zakres przeprowadzonych badań i zostały w pełni zrealizowane i udowodnione w pracy.

4. Metodyka badań

Przeprowadzona przez Doktoranta metodyka badań jest prawidłowa. W kolejnych pracach stanowiących podstawę niniejszej rozprawy Autor wskazuje, iż wprowadzone parametry związane z zastosowaną metodą progowania adaptacyjnego i dostosowanie jej do obrazów barwionych tkanek możliwe jest znaczne zwiększenie czułości wyodrębniania jąder komórkowych. Metoda ta pozwala na minimalizację liczby pomijanych obiektów w odpowiednich obszarach barwionych immunohistochemicznie preparatów raka sutka o równomiernym rozłożeniu jąder komórkowych w tkance o średniej gęstości. W dalszym etapie Autor udowadnia, że wpływ metod interpolacji na wynik komputerowej analizy oceny ilościowej komórek w obrazach preparatów tkankowych raka sutka jest znikomy. Wniosek ten został uwiarygodniony i oparty o liczne przykłady i wykresy. Kolejnym obszarem pracy Autora jest opracowanie metody bazującej na przesunięciu głównej treści obrazu, która pozwala zminimalizować pomijanie obiektów występujących na krawędziach analizowanych fragmentów obrazów wielkoobszarowych w przypadku wirtualnych preparatów raka sutka. Jest to bardzo często stosowana metoda w praktyce bowiem niepełna widoczność jąder komórkowych wynikająca z obcięcia pola widzenia jest praktycznie codziennością w analizie tego typu obrazów. Interesująco przedstawiona jest też przez Autora metodę dzielenia klastrów, wykorzystującą rekurencyjne progowanie transformaty odległościowej połączone z algorytmem wododziałowym i ich klasyfikacją. Pozwala ona na rozdzielenie obiektów stykających się i nakładających w wirtualnych preparatach raka sutka. Podsumowując, od strony metodycznej jest to prawidłowe rozwiązanie postawionego problemu stosując nowe, jak też znane i zmodyfikowane przez Autora algorytmy analizy i przetwarzania obrazów. Niniejsze wyniki Autor przedstawił w sześciu publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej z czego cztery artykuły posiadają indeks wpływu mieszczący się w zakresie od 1,7 do 4,4. Do wszystkich artykułów zostały przedstawione oświadczenia autorów z których wynika, że Kandydat brał udział niemal we wszystkich etapach tworzenia artykułów,

począwszy od stworzenia koncepcji, opracowania struktury badań a skończywszy na odpowiedziach na zarzuty recenzentów. Artykuły te, w których Doktorant jest pierwszym autorem, zostały przedstawione w renomowanych, recenzowanych czasopismach anglojęzycznych co stanowi istotny wskaźnik jakości Jego pracy badawczej i umiejętności sformułowania i rozwiązywania złożonych problemów badawczych.

W rozprawie dostrzegłem kilka drobnych usterek redakcyjnych i merytorycznych, które mają charakter polemiczny i nie wpływają na moją pozytywną ocenę niniejszej rozprawy. Jednakże chciałbym żeby Doktorant do nich się odniósł podczas publicznej obrony pracy, jest to:

1. Na rysunku 7. Został przedstawiony schemat blokowy metody dzielenia klastrów na pojedyncze obiekty. Czy w związku z nim i opracowanym fragmentem algorytmu Autor weryfikował otrzymane rezultaty z lekarzami/biologami? Interesujące jest w tym zakresie to, czy miejsce w którym występuje np. degradacja obiektu istotnie wpływa i w jaki sposób na stawianą diagnostykę.
2. Brak informacji na temat złożoności obliczeniowej poszczególnych etapów pracy algorytmu. Z pewnością ciekawą informacją dla Czytelnika byłoby podanie czasu analizy danych dla poszczególnych etapów działania algorytmu.
3. Jaka jest powtarzalność pomiarów dla jednego obrazu dla obrotu o kilka stopni np. 5, 10°? Czy zmiany rozdzielczości o 5 czy 10%.
4. Na stronie 53 Autor napisał, że „Najlepsze rezultaty uzyskałem stosując typową sieć jednokierunkową złożoną z dwóch warstw – gdzie w warstwie ukrytej o rozmiarze 20 neuronów zastosowana jest funkcja sigmoidalna, a warstwa wyjściowa jest typu softmax. Parametr wytrenowania sieci (dokładność) wynosił powyżej 99,98% na zbiorze testowym składającym się z 600 próbek ze zbioru IISPV”. Czy Autor brał pod uwagę możliwość przeuczenia sieci w kontekście uzyskanej bardzo dużej dokładności 99,98%? W jaki sposób był przeprowadzony podział zbiorów na np. uczący i testowy?

Myślę też, że interesującym było pokazanie podczas publicznej obrony opracowanego systemu CHISEL. Jednak wykracza to poza niniejszą recenzję i decyzje w tym zakresie pozostawiam Doktorantowi.

Dodatkowo w pracy zauważyłem kilka błędów redakcyjnych:

1. Na wielu rysunkach np. rys. 3, 6, 7, 8 itd. Autor przedstawia nieczytelne wartości na osiach współrzędnych. Powinno one zostać usunięte lub powiększone, w przypadku kiedy są zdaniem Autora istotne.
2. Błędy interpunkcyjne i literowe w kilku miejscach pracy, np. str. 50 przy podaniu rozdzielczości „ROI 1000x1000” powinno być „ROI 1000×1000”, str. 78 „Image Processing. brak miejsca, ACM” czy str. 53 „różne kernele”.
3. Większa część wzorów jest wklejona do tekstu rozprawy prawdopodobnie ze źródłowych publikacji. Szkoda, że w tym zakresie Autor nie dołożył należytej staranności i nie przepisał ich w edytorze tekstu w którym stworzony został niniejszy tekst rozprawy.

Pomimo tych drobnych uwag przedstawiona rozprawa doktorska posiada bardzo dobrze przygotowaną część metodyczną oraz klarowne i dobrze opisane schematy blokowe (rys. 5, 6, 7 str. odpowiednio 39, 44, 47). Na pozytywną uwagę zasługują też klarownie wyjaśnione poszczególne etapy pracy Doktoranta i otrzymywanie rezultaty oraz wątpliwości, które stanowią nieodzowną cechę młodego naukowca. Przytoczone, zatem przeze mnie powyżej drobne usterki redakcyjne oraz pewne uwagi krytyczne służą przede wszystkim pomocy Autorowi w dalszym rozwoju naukowym i nie mają wpływu na moja końcową wysoką ocenę pracy.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Przedstawiona rozprawa doktorska mgr inż. Łukasza Roszkowiaka pt. "Nowa metoda komputerowego wspomagania ilościowej oceny komórek w wielkoobszarowych obrazach preparatów tkankowych raka sutka barwionych immunohistochemicznie" jest oryginalnym i twórczym wkładem w dyscyplinę inżynieria biomedyczna. Rozprawa doktorska zawiera poprawnie sformułowany i rozwiązany problem badawczy. Zawarte i prawidłowo opisane rezultaty obejmują nowe i znane zmodyfikowane przez Autora metody analizy i przetwarzania obrazów jąder komórkowych. Moim zdaniem rozprawa doktorska Pana mgr inż. Łukasza Roszkowiaka stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego a tym samym spełnia wymogi formalne, o których mowa w aktualnej ustawie o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki. W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie mgr inż. Łukasza Roszkowiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.