

Prof. dr hab. inż. Bogusław Cyganek
Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie
Wydział Informatyki, Elektroniki i Telekomunikacji
Instytut Elektroniki



Recenzja rozprawy doktorskiej
„*Computational methods for analysis of the tumor microenvironment in histopathological images*”
Pana magistra Łukasza Rączkowskiego

Wstęp

Recenzja dotyczy rozprawy doktorskiej Pana magistra Łukasza Rączkowskiego zatytułowanej „*Computational methods for analysis of the tumor microenvironment in histopathological images*”. Praca powstała w roku 2022 na Wydziale Informatyki, Matematyki i Mechaniki Politechniki Warszawskiej. Promotorem pracy jest Pani dr hab. Ewa Szczurek, prof. uczelni PW. Przygotowanie recenzji zostało wykonane na zlecenie Przewodniczącego Rady Dyscypliny Naukowej Matematyka i Informatyka, Pana prof. dr hab. Andrzeja Tarleckiego. Praca została napisana w języku angielskim. Recenzja została zorganizowana w postaci odpowiedzi na pytania dotyczące rozprawy doktorskiej Pana magistra Łukasza Rączkowskiego.

1. *Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrzone w pracy i czy zostało ono dostatecznie jasno sformułowane przez autora? Jaki charakter ma rozprawa?*

Główne zagadnienie naukowe podjęte w pracy doktorskiej Pana magistra Łukasza Rączkowskiego dotyczy *opracowania oraz weryfikacji naukowej metod klasyfikacji tkanek nowotworowych w obrazach histologicznych z wykorzystaniem nowoczesnych architektur z głębokimi sieciami splotowymi, jak również metod dalszego przetwarzania wyników klasyfikacji tkanek w celu lepszej interpretacji wyników oraz modelowania parametrów przeżywalności i predykcji odpowiedzialnych mutacji genowych.*

Zagrożenie nowotworami stale wzrasta na całym świecie, a nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny na całym świecie. Tylko w Polsce o skali tego problemu świadczy liczba nowych zachorowań, których tylko w 2021 roku było przeszło 170 tys., a tym bardziej liczba zgonów, która osiągnęła ponad 100 tys. Po chorobach układu krążenia nowotwory są drugą najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce, odpowiadając za około jedną czwartą wszystkich zgonów,

¹ Metody obliczeniowe do analizy mikrośrodowiska rakowego w obrazach histopatologicznych

a o przeżywalności pacjentów decyduje wiele czynników, z których jednym z bardzo istotnych jest wczesna i precyzyjna diagnoza. Jednym z podejść do analizy stanów nowotworowych jest badanie skanów odpowiednio przygotowanych wycinków tkanek. Klasycznie badanie tego typu przeprowadzane jest przez lekarza histopatologa z wykorzystaniem pobranego materiału od pacjenta i mikroskopu. Jednakże prowadzone są intensywne badania naukowe nad zautomatyzowaniem tego procesu z wykorzystaniem nowoczesnych skanerów oraz metod automatycznej klasyfikacji obrazów z wykorzystaniem nowoczesnych metod uczenia maszynowego oraz sztucznej inteligencji (ML/AI), w tym w szczególności tzw. głębokich sieci neuronowych. W zasadniczej części praca doktorska Pana magistra Łukasza Rączkowskiego wpisuje się w ten kierunek i dotyczy opracowania nowoczesnych metod klasyfikacji tkanek nowotworowych w obrazach histologicznych.

Ze względu na istotność społeczną, jak również złożoność wyżej opisanego problemu automatycznej klasyfikacji obrazów histologicznych z całą pewnością problem badawczy podjęty przez Doktoranta Pana magistra Łukasza Rączkowskiego ma znaczenie zarówno w obszarze badań teoretycznych, jak i aplikacyjnych. Sama rozprawa, z kolei, ma charakter teoretyczno-doświadczalny.

2. Czy w rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę źródeł, w tym literatury światowej, stanu wiedzy i zastosowań w przemyśle, co świadczy o dostatecznej wiedzy autora? Czy wnioski z przeglądu źródeł sformułowano w sposób jasny i przekonujący?

Diagnostyka chorób nowotworowych na podstawie analizy obrazów histopatologicznych jest problemem interdyscyplinarnym i jednocześnie o olbrzymiej wadze społecznej. Mimo badań prowadzonych od lat w tej dziedzinie, ciągle powstają nowe metody oraz publikacje na ich temat. Obejmują one takie dyscypliny naukowe jak oczywiście medycyna, ale również fizyka, inżynieria materiałowa, statystyka, jak również informatyka. Stąd też dorobek publikacyjny jest tutaj olbrzymi, co wymaga od badaczy dogłębnej i ciągłej analizy powstających opracowań. Doktorant, Pan magister Łukasz Rączkowski, dobrze radzi sobie z tym zadaniem – w swojej bardzo obszernej rozprawie odwołuje się on aż do przeszło dwustu pozycji literaturowych, również tych w których jest jednym z autorów. Świadczy to o dużej wszechstronności i dogłębnym zrozumieniu podjętych przez Doktoranta zagadnień naukowych, co przyczyniło się do opracowania oryginalnych i skutecznych metod opisanych w rozprawie doktorskiej. Tym niemniej, listę publikacji przedstawionych w rozprawie można by znacznie rozszerzyć, a szczególnie o nowsze pozycje, jak również te ściśle związane z tematyką badawczą Doktoranta – będzie o tym mowa w kolejnych punktach recenzji.

3. Czy autor rozwiązał postawione zagadnienia, czy użył właściwej do tego metody i czy przyjęte założenia są uzasadnione?

Główne zagadnienie naukowe podjęte i opisane przez Doktoranta to opracowanie skutecznych metod uczenia maszynowego do komputerowej diagnostyki histopatologicznej dwóch narządów: jelita grubego oraz płuc, jak również właściwych im rodzajów tkanek. Jednakże praca jest bardzo obszerna i we wstępie swojej rozprawy Doktorant zdefiniował szereg szczegółowych zagadnień badawczych. Istotniejsze do wymienienia są następujące:

- Ocena niepewności (ang. *uncertainty*) w diagnozie z wykorzystaniem modeli otrzymanych w wyniku uczenia głębokimi sieciami neuronowymi (rozdz. 1.1.1);
- Detekcja tzw. szumu w etykietach danych (rozdz. 1.1.2);
- Uczenie aktywne (ang. *active learning*; rozdz. 1.1.3);
- Wykrywanie informacji semantycznej za pomocą tzw. metryk przestrzennych otrzymywanych z obrazów histopatologicznych w tzw. mikrośrodowiska wokół guza nowotworowego (rozdz. 1.1.4);
- Bayesowska wersja głębokiej sieci splotowej (ang. *Bayesian CNN*);
- Metody uczenia maszynowego umożliwiające interpretację wyników przez lekarza (ang. *human-interpretable features*);
- Metody szacowania współczynnika przeżywalności;
- Klasyfikacja mutacji genowych współtowarzyszących nowotworom płuc;
- Warunkowe pola probabilistyczne (ang. *conditional random fields* – CRF) i ich zastosowanie do segmentacji wycinków histopatologicznych utrwalanych metodą H&E (ang. *hematoxylin-eosin staining*);
- Stworzenie nowego zbioru danych histopatologicznych tkanki płucnej.

Autor rozwiązał postawione zagadnienie, w tym główne zadanie, to jest opracował skuteczne metody uczenia maszynowego do komputerowej diagnostyki histopatologicznej narządów jelita grubego oraz płuc w postaci głębokiej bayesowskiej splotowej sieci neuronowej nazwanej ARA-CNN. Rozwiązał również wyżej wymienione zadania towarzyszące, o czym będzie mowa w dalszej części recenzji.

Opracowane przez Doktoranta metody zostały zweryfikowane eksperymentalnie z wykorzystaniem zarówno istniejących, jak również przez niego opracowanej bazy obrazów testowych. Zostały przeprowadzone liczne eksperymenty, a ich wyniki zostały dokładnie opisane zarówno w samej rozprawie, jak i w publikacjach naukowych, o czym również będzie jeszcze mowa w dalszych punktach tej recenzji.

Przedstawione w rozprawie Pana magistra Łukasza Rączkowskiego metody i algorytmy rozpoznawania obrazów histopatologicznych oraz klasyfikacji genowych świadczą o jego głębokiej wiedzy w dyscyplinach matematyka i informatyka. Tematyka ta jest interdyscyplinarna i obejmuje takie dziedziny jak m.in. medycyna, matematyka, fizyka oraz informatyka. Opracowane przez niego metody są na wysokim światowym poziomie, a uzyskane wyniki eksperymentalne plasują je wśród ścisłej czołówki rozwiązań światowych, tzw. *state-of-the-art*.

4. Na czym polega oryginalność rozprawy, co stanowi samodzielny i oryginalny dorobek autora, jaka jest pozycja rozprawy w stosunku do stanu wiedzy czy poziomu techniki reprezentowanych przez literaturę światową?

Jak już wspomniano, główny nurt badawczy zaprezentowany przez Pana magistra Łukasza Rączkowskiego dotyczy opracowania oraz weryfikacji naukowej metod klasyfikacji tkanek nowotworowych w obrazach histologicznych z wykorzystaniem głębokich splotowych sieci neuronowych. Nie mniej ważne było też opracowanie metod dalszego przetwarzania wyników

klasyfikacji tkanek w celu lepszej interpretacji wyników oraz modelowania parametrów przeżywalności i predykcji odpowiedzialnych mutacji genowych.

Rozprawa doktorska Pana magistra Łukasza Rączkowskiego jest obszerna: została podzielona na 5 rozdziałów głównych i liczy 134 strony. Najważniejsze 2 metody zostały opisane w rozdziale 3 pt. „*Histopathological tissue classification with Bayesian deep learning*” oraz rozdziale 4 pt. „*Deep learning-based spatial features predict patient survival and gene mutations in lung cancer*”.

Główne osiągnięcia Doktoranta Pana magistra Łukasza Rączkowskiego w tej dziedzinie i zaprezentowane w rozprawie doktorskiej można podsumować następująco.

1. Opracowanie oryginalnej architektury głębokiej bayesowskiej sieci neuronowej ARA-CNN do klasyfikacji obrazów histopatologicznych. W szczególności można wymienić następujące etapy tego osiągnięcia:
 - Wytrenowanie modelu ARA-CNN na zbiorze Kather et al. zawierającym skany histopatologiczne ośmiu typów tkanek jelita oraz pomiar dokładności odpowiedzi systemu.
 - Zbadanie miar niepewności z wykorzystaniem schematu Bayesa przy klasyfikacji różnych rodzajów tkanek ze skanów histopatologicznych – miary te mogą być wykorzystane w innych zagadnieniach wymagających klasyfikacji z wykorzystaniem głębokich struktur neuronowych.
 - Stworzenie system uczenia aktywnego w celu zmniejszenia nakładu obliczeniowego związanego z uczeniem klasyfikatorów danych histopatologicznych. Wykazanie przydatności pomiaru entropii w celu określenia stopnia pewności odpowiedzi w celu usprawnienia i uwiarygodnienia odpowiedzi systemu oraz wykorzystania jako efektywnej funkcji akwizycji w uczeniu aktywnym.
 - Opracowanie metody detekcji błędnie oznaczonych próbek danych histopatologicznych.
2. Stworzenie nowego zbioru danych histopatologicznych zawierających oznaczone próbki histopatologiczne płuc (*LubLung*) oraz użycie do wytrenowania skutecznego klasyfikatora różnych rodzajów tkanki płucnej z wykorzystaniem architektury ARA-CNN. W szczególności można wymienić następujące etapy tego osiągnięcia:
 - Stworzenie nowego zbioru danych *SegLungTCGA* gruczolakoraka (rak gruczolowy *adenocarcinoma*), atakującego tkankę nabłonkową płuc (LUAD) na podstawie *The Cancer Genome Atlas* (TCGA).
 - Zaproponowanie nowych metryk analizy mikrośrodowiska rakowego (*tumor microenvironment* – TME): metryki rozprzestrzenienia tkanki (TIP) oraz metryki kompozycji mikrośrodowiska rakowego (TMEC).
 - Zastosowanie opracowanych metryk TIP oraz TMEC w zadaniach (i) predykcji przeżywalności oraz (ii) klasyfikacji mutacji tkanki nabłonkowej płuc.
 - Zastosowanie modelu warunkowych pól probabilistycznych CRF do segmentacji tkanek płuc, zweryfikowanego na zbiorze *LubLung*.

Oryginalność rozprawy Pana magistra Łukasza Rączkowskiego polega przede wszystkim na umiejętności zaproponowania nowatorskiej i wysoce skutecznej metody klasyfikacji obrazów histopatologicznych dla dwóch typów tkanek, tj. jelita oraz płuc. W szczególności ta ostatnia, tj. tkanka płucna, jest uważana przez specjalistów histopatologów za jedną z trudniejszych do klasyfikacji również przez nich samych, głównie ze względu na dużą zmienność morfologiczną obserwowaną w tkankach tego typu. Jest to oryginalny dorobek autora Pana magistra Łukasza Rączkowskiego, co zostało

potwierdzone co najmniej dwiema publikacjami o zasięgu międzynarodowym i dotyczącymi tego zagadnienia. Zarówno zaproponowane metody, jak i otrzymane rezultaty plasują osiągnięcia Doktoranta wśród bardzo dobrych opracowań tego typu metod na świecie.

Wymienione osiągnięcia świadczą o dużej dojrzałości naukowej Pana magistra Łukasza Rączkowskiego, który swobodnie porusza się jednocześnie w dziedzinach medycyny, matematyki i informatyki, a w szczególności nowoczesnych metod ML/AI.

3. Jaka jest umiejętność poprawnego i przekonującego przedstawienia uzyskanych wyników oraz jaki jest dorobek publikacyjny Doktoranta

Rozprawa doktorska Pana magistra Łukasza Rączkowskiego liczy 134 strony. Napisana jest w języku angielskim i pod względem językowym nie zauważyłem niedociągnięć. Praca podzielona jest na 5 rozdziałów głównych oraz bibliografię liczącą 222 pozycje literaturowe, w tym artykuły naukowe których autorem, bądź współautorem jest Doktorant. Praca zawiera ponadto spis rysunków oraz spis tabel. Nie zawiera niestety spisu i wyjaśnienia skrótów, który – ze względu na liczbę użytych w pracy – byłby niezmiernie cennym ułatwieniem dla każdego czytelnika tej pracy.

W pracy wymienione zostały 4 publikacje, w których Pan magister Łukasz Rączkowski jest jednym z autorów.

1. Rączkowski, Ł., Możejko, M., Zambonelli, J. & Szczurek, E. *ARA: accurate, reliable and active histopathological image classification framework with Bayesian deep learning*. Scientific Reports 9, 14347 (2019) IF=4,16;
2. Lähnemann, D., et al. *Eleven grand challenges in single-cell data science*. Genome Biol 21, 31 (2020) IF=13.583 (51 autorów, p. Rączkowski na 39 pozycji);
3. Rączkowski, Ł., Paśnik, I., Kukielka, M., Nicoś, M., Budzinska, M.A., Kucharczyk, T., Szumiło, J., Krawczyk, P., Crosetto, N., Szczurek, E. *Deep learning-based tumor microenvironment segmentation is predictive of tumor mutations and patient survival in non-small-cell lung cancer*. Tech. Rep. (2021) (10 autorów, p. Rączkowski autor korespondencyjny).

Jak również wymieniona została:

4. Wróblewska, A. & Rączkowski, Ł. *Visual Recommendation Use Case for an Online Marketplace Platform: allegro.pl*. Proceedings of the 39th International ACM SIGIR Conference on Research and Development in Information Retrieval, SIGIR '16, pp. 591–594 (2016);

Jednakże ostatnia praca dotyczy tematycznie zupełnie innego zagadnienia niż główny temat rozprawy.

W przypadku najważniejszych publikacji 1-3 w każdym przypadku mamy do czynienia z dużą, albo bardzo dużą liczbą autorów, co niestety nie ułatwia oceny indywidualnego wkładu Doktoranta do każdej z nich. W przypadku pracy nr 1 oraz opracowanego tam modelu ARA-CNN wymieniony jest współautor p. Marcin Możejko, o którym w rozdziale 3.4.1 napisano że współpracował przy projektowaniu głównych części składowych tej architektury neuronowej – niestety brak dokładnego opisu, który z Panów co dokładnie opracował.

Liczba publikacji nie jest zbyt wysoka, jednakże wystarczająca w przypadku rozpraw doktorskich.

4. Jakie są słabe strony rozprawy i jej główne wady?

Tekst rozprawy doktorskiej Pana Łukasza Rączkowskiego jest dość obszerny, a główne metody klasyfikacji danych histopatologicznych zostały zawarte w dwóch rozdziałach: 3 oraz 4. Mimo istotnej złożoności opisanych metod, nie znalazłem poważniejszych błędów, czy też zasadniczych uchybień merytorycznych. Tym niemniej mam kilka uwag odnośnie przyjętej struktury samej pracy oraz przeprowadzonych badań, jak również listę uwag i pytań bardziej szczegółowych. Są one odpowiednio przedstawione poniżej w postaci dwóch list.

1. Zupełnie dla mnie niezrozumiałe jest umieszczenie w pracy zatytułowanej „*Computational methods for analysis of the tumor microenvironment in histopathological images*” i w rzeczywistości poświęconej metodom analizy obrazów histopatologicznych rozdziału pt. „*Low-level image features applied to similarity search in visual product recommendations*”, przedstawiającego zupełnie inne i nie powiązane z poprzednim zagadnienie dotyczące rekomendacji produktów konfekcji w platformie sprzedażowej *allegro.pl*. Co więcej zaproponowano tu nieco starsze metod, które nie są używane w dalszej części pracy. Nie wiem jaka była geneza takiej organizacji rozprawy? Rozdział ten ani nie prezentuje nowych metod, ani w żaden sposób nie uzupełnia, czy też dopełnia zasadniczych metod klasyfikacji danych histopatologicznych. Nie jest też odkryciem stwierdzenie, że metody i cechy opracowane dwadzieścia i więcej lat temu ustępują najnowszym metodom bazującym na głębokich strukturach neuronowych.
2. Również pewnym nieporozumieniem jest przydługi wstęp w rozdziale 3, gdzie autor podjął się wyjaśnienia elementarnych modułów składowych spłotowych sieci neuronowych, począwszy od podstawowej definicji spłotu (rozdział 3.2.3), zmiany rezolucji warstw za pomocą tzw. pool'ingu (rozdział 3.2.4) itd. Moduły te są doskonale znane i możliwe do znalezienia np. w popularnej Wikipedii, czy też licznych stronach internetowych poświęconych tym zagadnieniom i – niestety – prezentujących je w znacznie pogłębiony sposób (np. *Deep CV: Advanced Convolutional Layers*²).
3. Bardzo niejasna jest idea architektury oraz sama architektura głównej sieci neuronowej ARA-CNN. Rysunek 3.6 jest bardzo ogólny, a okalający go opis ogólnikowy (zaledwie 2 strony) – bez szczegółowej analizy dołączonego kodu nie bardzo wiadomo jaka jest struktura poszczególnych warstw i połączeń, ale przede wszystkim autor nie wyjaśnił dlaczego właśnie taka struktura jego zdaniem jest optymalna, i czy tylko do tego, czy też do innych zadań klasyfikacji obrazów. Pytania te, w przede wszystkim odpowiedzi na nie, są istotne zważywszy na fakt łatwo dostępnych i dogłębnie opisanych oraz sprawdzonych w różnych zadaniach ML/AI sieciach, takich jak AlexNet, ResNet-50, Inception, VGG i wiele ich mutacji. Zasadne jest więc pytanie, jak np. zaproponowana ARA-CNN działa w porównaniu np. z ResNet-50 lub inną podobną siecią? Jaki jest ich czas uczenia, jaki jest czas odpowiedzi?
4. Działanie sieci ARA-CNN na zbiorze danych histopatologicznych Kathera zostało porównane wyłącznie z wynikami z dwóch prac – Wang et al. [163] oraz Pham [164], obie z 2017 roku. Zważywszy na fakt wielkiej popularności tego zbioru danych, jak również znacznej liczby opracowanych metod klasyfikacji, również wykorzystujących nowoczesne głębokie sieci CNN, to przedstawione przez Doktoranta porównanie z metodami wyłącznie starszymi jest cokolwiek pójściem na skróty. W tym kontekście wniosek „*Overall, ARA-CNN achieves excellent performance on the Kather et al. dataset, and scores better than most other*”

² <https://medium.com/deep-learning-demystified/deep-cv-advanced-convolutional-layers-f358a7e4699f>

published methods that utilized the same data for training.” (str. 61) uważam niezbyt trafny i nazbyt optymistyczny. W ogóle nie zbadano też wpływu np. silnej regularyzacji sieci. W przypadku weryfikacji zaproponowanej struktury neuronowej ARA-CNN również zasadne byłoby przetestowanie tej struktury ale z innymi zbiorami danych, choćby z wymienionym w pracy (str. 19), ale niestety nie użytym zbiorem *Breast Cancer Histopathological Database*, opracowanym przez Spanhola et al.

Bardzo ciekawe jest zestawienie niedawnych prac wykorzystujących bazę Kather et al. Są to np. poniższe prace:

- [1] Abbas A., et al.: *DeTrac: Transfer Learning of Class Decomposed Medical Images in Convolutional Neural Networks*, IEEE Access, 2020;
- [2] Tellez D., et al.: *Quantifying the effects of data augmentation and stain color normalization in convolutional neural networks for computational pathology*, arXiv:1902.06543v2, 2020; (przy okazji ciekawy przykład normalizacji kolorów w próbkach histopatologicznych – czy warto by coś takiego zastosować do ARA-CNN?);
- [3] Kather J.N., et al.: *Predicting survival from colorectal cancer histology slides using deep learning: A retrospective multicenter study*, PLOS Medicine, 2019; (kolejna praca autorstwa Kathera i in. na temat przeżywalności w przypadku raka jelita, szkoda że Doktorant nie dostrzegł tej pracy);
- [4] Nanni L., et al.: *Stochastic Selection of Activation Layers for Convolutional Neural Networks*, MDPI Sensors, 2020; (bardzo kompleksowe porównanie różnych baz obrazów, również Kathera „CO” – jak w tym porównaniu wypada ARA-CNN?);
- [5] Trivizakis E., et al.: *A neural pathomics framework for classifying colorectal cancer histopathology images based on wavelet multi-scale texture analysis*, Scientific Reports, 2021; (ciekawe wykorzystanie falek – *wavelets* – do klasyfikacji bazy Kathera; jest to niezły przykład połączenia starszych cech tj. falek i nowoczesnych sieci nn.);
- [6] Ohata E. F., et al.: *A novel transfer learning approach for the classification of histological images of colorectal cancer*, The Journal of Supercomputing (2021); (wręcz wzorcowe porównanie różnych metod klasyfikacji na zbiorze Kathera – jak w tym zestawieniu wypada ARA-CNN?);
- [7] Bianconi F., Kather J.N., et al. *Experimental Assessment of Color Deconvolution and Color Normalization for Automated Classification of Histology Images Stained with Hematoxylin and Eosin*, MDPI Cancer, 2020; (kolejna praca autorstwa m.in. J.N. Kathera i opisujący metody normalizacji przestrzeni kolorów i jej wpływu na klasyfikację obrazów histopatologicznych jelita – czy można taką metodę zastosować w systemie proponowanym przez Doktoranta? Jeśli tak, to czego się spodziewamy?);
- [8] Tsai M-J., Tao Y-H., *Deep Learning Techniques for the Classification of Colorectal Cancer Tissue*, 2021; (dobry przegląd działania innych metod ML/AI, takich jak m.in. AlexNet, SqueezeNet, VGG19, GoogleNet, ResNet-50 i różnych optymalizatorów z wykorzystaniem bazy Kathera; jak w tym zestawieniu plasuje się zaproponowana przez Doktoranta metoda oparta na ARA-CNN? Czym ta sieć jest inna/lepsza niż te wymienione?);

Artykułów w dziedzinie rozpoznawania obrazów histopatologicznych, w tym tych wykorzystujących bazę obrazów jelita autorstwa Kathera z zespołem, jest znacznie więcej (ja

znalazłem dwa razy więcej niż te wyżej wymienione). Szkoda, że Doktorant nie zadał sobie trudu i też ich nie znalazł, choćby z ciekawości porównania się z innymi rozwiązaniami światowymi. Skoro już powstała rozprawa doktorska jako oddzielna publikacja w roku 2022, to spodziewałbym się nieco więcej niż prostego „reprintu” z jednej, czy dwóch publikacji Doktoranta sprzed lat. Bardzo cenne byłoby też znacznie szersze wprowadzenie czytelnika w dziedzinę ML/AI w histopatologii, choćby przez zacytowanie nowych publikacji związanych z tematyką badawczą Doktoranta.

5. Nie bardzo wiadomo jak Doktorant zmierzył wpływ niepewności oraz uczenia aktywnego, o których jest mowa w rozdz. 3.5.4. Autor wspomina wpływ *dropout* oraz wnioskowania wariacyjnego (ang. *variational inference*), ale jaki jest ich faktyczny wpływ na działanie systemu? W rozwiązaniach światowych tego typu pomiary dokonuje się za pomocą tzw. *ablation study*, czyli po wyłączeniu danej cechy systemu, mierzymy jaki to ma wpływ na całość. Nie jest też jasne dlaczego mapa probabilistyczna z wyjścia samej sieci, tj. po *softmax*, nie może być wykorzystania wprost do oceny parametru *uncertainty*? Innymi słowy, jak obliczanie entropii poprawia działanie w stosunku do oceny wielkości wspomnianego prawdopodobieństwa na warstwie wyjściowej sieci.
6. Podobnie jak w poprzednim punkcie, jak możemy ocenić wpływ zastosowania mechanizmu Bayesa w proponowanej sieci neuronowej (str. 67)? Inne rozwiązania proponowane w literaturze, nie mają tego mechanizmu, a osiągają bardzo dobre rezultaty. Tu również trzeba by przeprowadzić badania ablacyjne do ARA-CNN.
7. Być może niepewność sieci można by zmniejszyć poprzez zastosowanie odpowiedniej metody poprawy jakości oraz normalizacji kolorów obrazów histopatologicznych? To dotyczy również używanego przez Doktoranta zbioru LubLung.
8. Metoda segmentacji opisana na str. 76 wygląda na bardzo dopasowaną do danych empirycznych, skąd te wartości (np. próg 200)? Czy ta metoda zadziała w przypadku innych zbiorów danych? A może można by zastosować jakąś metodę optymalizacyjną w tym miejscu, może jakąś prostą sieć neuronową?
9. Pewnym problemem w przypadku eksperymentów ze zbiorem LubLung jest stosunkowo niewielka liczba skanów (str. 79), jak również pomoc wyłącznie jednego specjalisty. Zdając sobie sprawę z ograniczeń tych zasobów, jednak zadajmy sobie pytanie jaki ma to wpływ na uzyskane wyniki. Czy praca choćby dwóch specjalistów, z różnymi sposobami etykietowania miałyby wpływ na metodykę badań?
10. Czy do segmentacji obrazów histopatologicznych można by użyć innych znanych sieci, np. SegNet, czy też U-Net? Jaka jest tu przewaga użycia CRF in ARA-CNN?

Pozostałe pytania i uwagi są następujące:

1. Str. 80 – niejasne stwierdzenie „*median uncertainty*”, jak to jest zdefiniowane?
2. Str. 81 – wspomniana jest współpraca p. Michał Kukiełka przy opracowywaniu analizy przeżywalności, jaki to był wpływ?
3. Str. 82-83 – niejasna zależność wzoru (4.9) od (4.7), wygląda jakby brakowało jednego „exp”.
4. Str. 84 – wspomniana jest funkcja *empirical loss*, ale zupełnie nie zostało wytłumaczone jej zastosowanie w kontekście prezentowanego środowiska obliczeniowego, m.in. wzór (4.15);
5. Str. 87 – jak została zmierzona podana tutaj dokładność klasyfikacji; Czy mamy jakieś porównanie do choćby innej sieci neuronowej dla tego zbioru danych?

6. Str. 89 – wspomniane jest niezbalansowanie klas w zbiorze, może więc lepiej było najpierw zbalansować całość jakąś metodą/ami? Jaki wpływ ma niezbalansowanie na działanie systemu?
7. Str. 90 – autor podaje pozytywny wpływ zastosowania miar TIP oraz TMEC, tak ale te miary nie zostały zmierzone na żadnym innym systemie, tj. zbiorze danych oraz sieci neuronowej.
8. Str. 93 – niejasny jest podział na partycje treningowe i testowe;
9. Czy można zastosować inne miary korelacji między genami a obrazami histopatologicznymi?
10. Figure 4.11 – pomiary podane są „on average”, ale to nie zawsze jest dobra miara, szczególnie w badaniach medycznych, gdyż gorsze wyniki (*missclassification*) mogą być obciążone większym ryzykiem np. w przypadku *false negative* w przypadku tkanek ze zmianami nowotworowymi.
11. W konkluzjach (Sect. 4.5) – warto by dodać, że TIP oraz TMEC mogą być bardzo użyteczne, ale trzeba by sprawdzić wiele więcej zbiorów danych, choćby dla tego rodzaju raka. Warto by też coś więcej napisać o transformerach, które już na dobre weszły do dziedziny klasyfikacji obrazów histopatologicznych.

Powyższe uwagi mają charakter bardziej polemiczny i dotyczą dalszego wyjaśnienia, bądź też rozszerzenia pewnych zagadnień natury naukowej poruszonych w rozprawie i nie umniejszają osiągnięć Doktoranta opisanych w poprzednim punkcie.

5. Jaka jest przydatność rozprawy dla nauki?

Opracowane przez Pana magistra Łukasza Rączkowskiego metody klasyfikacji danych histopatologicznych są wysoce nowatorskie i umożliwiają osiągnięcie wysokiego poziomu dokładności w klasyfikacji obrazów histopatologicznych tkanek jelita oraz płuca. Jakość tych opracowań plasuje je wśród bardzo dobrych metod obecnie publikowanych w literaturze światowej. Co więcej, zapewne metody te mogą być zastosowane do klasyfikacji innych typów tkanek. Niewątpliwie mogą one być też zaadoptowane do klasyfikacji w rzeczywistych warunkach wspomaganie diagnostyki medycznej. Stąd też przydatność tych metod oceniam bardzo wysoko.

Wnioski końcowe

Podsumowując stwierdzam, że postawione w rozprawie zadania badawcze zostały rozwiązane. Uzyskane rezultaty stanowią oryginalny własny wkład autora rozprawy Pana magistra Łukasza Rączkowskiego w rozwój dyscypliny naukowej Matematyka i Informatyka. Uzyskane wyniki świadczą, że Pan Łukasz Rączkowski wykazał się dogłębną znajomością najnowszych metod i algorytmów uczenia maszynowego i sztucznej inteligencji, jak również dobrym opanowaniem warsztatu badawczego, a w rezultacie również wysoką dojrzałością naukową.

Recenzowaną pracę oceniam jako **spełniającą** wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnioskuję o jej przyjęcie oraz o dopuszczenie Pana magistra Łukasza Rączkowskiego do publicznej obrony.



