

Prof. dr hab. inż. Andrzej Polański

Gliwice 20.01.2023

Katedra Grafiki, Wizji Komputerowej i Systemów Cyfrowych

Politechniki Śląskiej



Recenzja rozprawy doktorskiej

Autor: Mgr Łukasz Rączkowski

Tytuł: Computational methods for analysis of the tumor microenvironment in the histopathological images

Promotor: Prof. dr hab. Ewa Szczurek

Ogólna charakterystyka rozprawy

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska jest napisana w języku angielskim. Liczy 132 strony tekstu, zorganizowanego w 4 rozdziały. Jest zakończona podsumowaniem oraz obszernym (liczącym 222 pozycje) wykazem literatury. Tematyka pracy bazuje na trzech oryginalnych artykułach naukowych, których współautorem jest Doktorant. Rozdziały pracy drugi, trzeci i czwarty, poświęcone są kolejno omówieniu zawartości artykułów.

Wspólnym elementem tematycznym wszystkich trzech artykułów jest wykorzystanie technik analizy obrazów oraz uczenia maszynowego. Poza tym elementem, pierwszy artykuł różni się tematycznie od drugiego i trzeciego. W pierwszym artykule rozwija się metody wyznaczania odległości pomiędzy obrazami, na bazie zbioru deskryptorów, dla potrzeb wyszukania listy podobnych produktów w ofercie internetowej firmy wysyłkowej Allegro. W artykułach drugim i trzecim przedstawia się wykorzystanie autorskiego algorytmu trenowania bayesowskiej głębokiej sieci neuronowej (ARA-CNN) do zagadnień klasyfikacji obrazów histopatologicznych tkanek.

Poniżej przedstawiona jest tematyka i krótki opis wyników naukowych trzech publikacji wchodzących w skład rozprawy.

Praca opisana w rozdziale 2, Wróblewska, A., & Rączkowski, Ł. (2016, July). Visual recommendation use case for an online marketplace platform: allegro. pl. In Proceedings of the 39th International ACM SIGIR conference on Research and Development in Information

Retrieval (pp. 591-594), została opublikowana w materiałach konferencji ACM SIGIR w 2016 roku. Autorzy zaproponowali w niej użycie kilku niskopoziomowych cech obrazowych dla zbudowania algorytmu wyszukiwania podobnych produktów odzieżowych w bazach danych ofert firmy Allegro. Użyte cechy, bazujące na kolorach, kształtach, histogramach wartości ACC (auto color correlogram), EH (Edge histogram), BPP (binary patterns pyramid), JH (joint histogram), PP (palette power), pochodzą z cytowanych w pracy publikacji. Ich wybór, użycie do zadania rekomendowania podobnych produktów oraz przebadania efektywności skonstruowanego algorytmu stanowią oryginalne elementy pracy. Efektywność zaproponowanych wskaźników badano z zastosowaniem metod automatycznych (bazujących na istniejących indeksach w bazach danych) oraz na stosunkowo niewielkim projekcie eksperymentalnym z udziałem ochotników.

Praca opisywana w rozdziale 3, Rączkowski, Ł., Możejko, M., Zambonelli, J., & Szczurek, E. (2019). ARA: accurate, reliable and active histopathological image classification framework with Bayesian deep learning. *Scientific reports*, 9(1), 1-12, została wydana w bardzo prestiżowym czasopiśmie naukowym *Scientific Reports* w 2019 roku. Autorzy opisują w tej pracy oryginalną metodę uczenia głębokiej, bayesowskiej, konwolucyjnej sieci neuronowej określaną skrótem ARA-CNN (accurate, reliable, active convolutional neural network). Struktura, czy też raczej idea uczenia sieci przedstawiona jest na rysunku 1 tej pracy. Polega na realizacji strategii uczenia, z udziałem człowieka / patologa, który podejmuje decyzje o szeregowaniu próbek uczących. Dla analizowanych próbek, obok przynależności do klas oraz poprawności poprzednich decyzji głębokiej sieci neuronowej oceniany jest dodatkowo parametr opisujący poziom niepewności dla podjętej decyzji. Na rysunku 3 w swojej pracy autorzy pokazują próbki obrazów indeksowanych wskaźnikami z niską lub wysoką niepewnością. Przedstawione fragmenty obrazów dobrze ilustrują zasadność użytej miary niepewności.

Zaproponowana sieć i jej scenariusz uczenia są używane do klasyfikacji / analizy obrazów histopatologicznych tkanek otrzymywanych w studiach nad nowotworem jelita. Przedmiotem analizy jest baza danych obrazów histopatologicznych (barwionych techniką HE) tkanek jelita, utworzona w 2016 roku, zawierająca 5000 obrazów. W związku z tą bazą danych formułuje się problemy klasyfikacji nadzorowanej, wieloklasowej (obejmującej 8 klas) oraz dwuklasowej. Dla problemów tych znane są wyniki klasyfikacji uzyskiwane różnymi technikami, publikowane w literaturze.

Autorzy pracy porównują swoje podejście do wyników klasyfikacji przedstawionych w innych pracach w literaturze i wykazują bardzo wysoką skuteczność swojej metody w eksperymentach kros walidacyjnych, wyraźnie przewyższającą poprzednie wyniki. W swojej pracy omawiają także istotny problem ryzyka przeuczenia (nadparametryzacji) głębokich sieci neuronowych i przedstawiają wdrożone przez siebie metody ograniczenia ryzyka przeuczenia.

Publikacja omówiona w rozdziale 4: Rączkowski, Ł., Paśnik, I., Kukiełka, M., Nicoś, M., Budzinska, M. A., Kucharczyk, T., ... & Szczurek, E. (2022). Deep learning-based tumor microenvironment segmentation is predictive of tumor mutations and patient survival in non-small-cell lung cancer. BMC cancer, 22(1), 1001. W recenzowanej pracy doktorskiej publikacja ta jest zamieszczona jako dokument arxiv'a, jednak w momencie opracowywania recenzji jest już opublikowana w dobrym międzynarodowym czasopiśmie naukowym poświęconym wieloaspektowym badaniom chorób i procesów nowotworowych. Jest ona poświęcona wykorzystaniu projektu i techniki uczenia głębokich sieci opracowanych w poprzedniej publikacji, (ARA- CNN) do zagadnień przewidywania przeżycia pacjentów z nowotworem płuc oraz do wykrywania obecności mutacji w wybranym pakiecie genów na bazie obrazów histopatologicznych (najlepsze wyniki uzyskano dla genu PDGFRB, który wykazuje wysoką częstość mutacji przy nowotworze płuc). Bardzo istotnym elementem pracy jest element eksperymentalny, obejmujący uzyskanie wybarwionych techniką HE obrazów próbek tkanek nowotworowych 55 pacjentów z rakiem płuc. Eksperymentalne elementy pracy możliwe były do uzyskania dzięki zbudowaniu interdyscyplinarnego zespołu badawczego obejmującego obok bioinformatyków także klinicystów i patologów.

Na bazie fragmentacji obrazów próbek tkanek nowotworowych 55 pacjentów z rakiem płuc przeprowadzono uczenie głębokiej, bayesowskiej sieci neuronowej, opracowaną autorską techniką ARA-CNN, dla zadania klasyfikacji z 9 klasami. Następnie tak przygotowaną sieć użyto do analizy danych z bazy TCGA. Zdefiniowano wskaźniki/cechy obrazów, bazujące na uzyskanych w obrazach tkanek nowotworowych fragmentach oraz ich klasach wykrytych przez sieć ARA-CNN. Użyto tych cech do przewidywania przeżywalności pacjentów z bazy TCGA oraz do wykrywania mutacji genów. Do budowy klasyfikatorów wykorzystywano techniki lasów losowych oraz metodykę regresji logistycznej. Uzyskano wysokie wskaźniki jakości klasyfikacji.

Na bazie przeprowadzonych analiz utworzono publicznie dostępne bazy danych, obejmujące wyniki klasyfikacji fragmentów obrazów histopatologicznych tkanek nowotworowych płuc, 'LubLung', oraz 'SegLungTCGA'.

Ocena rozprawy

Moja ocena recenzowanej pracy doktorskiej jest zdecydowanie pozytywna. Recenzowana praca jest opracowaniem oryginalnym. Jej treść jest bardzo ściśle związana z trzema oryginalnymi publikacjami, wydanymi w renomowanych czasopismach naukowych (2 prace) lub materiałach międzynarodowych konferencji naukowych (1 praca). Praca jest napisana jasno i przejrzysto.

Praca bazuje na publikacjach współautorskich. W dwóch pracach, opublikowanych w czasopiśmie naukowych Doktorant jest pierwszym autorem. Do pracy dołączono dokumentację, która dokładnie wyjaśnia udział Doktoranta w każdej z publikacji. Z dołączonej dokumentacji wynika, że Doktorant jest współautorem koncepcji prac opisanych w rozdziałach 3 i 4. Jest autorem tekstu obu tych publikacji. Zaprojektował i zaimplementował algorytm ARA-CNN wykorzystywany w obu tych publikacjach. W publikacji opisanej w rozdziale 3 zaproponował i zaimplementował wskaźniki oceny niepewności wyliczanych cech. W publikacji opisanej w rozdziale 4 zaproponował konstrukcje cech obrazów pozwalających na przewidywanie przeżywalności pacjentów oraz na ocenę występujących w DNA pacjentów mutacji. Opracował także i zaimplementował algorytmy analiz obrazów w dużej skali oraz potoki analiz bioinformatycznych. W publikacji opisanej w rozdziale 2 był autorem algorytmów i oprogramowania tam wykorzystywanego oraz zaplanował eksperymenty z udziałem ochotników, dla potwierdzenia koncepcji zaproponowanego algorytmu.

Powyższe zestawienie potwierdza bardzo istotny lub decydujący wkład Doktoranta w powstania wszystkich publikacji, zwłaszcza publikacji opisanych w rozdziałach 3 i 4.

W swojej pracy doktorskiej Doktorant dokumentuje opanowanie interdyscyplinarnego warsztatu naukowego obejmującego techniki informatyczne, metody sztucznej inteligencji oraz uczenia maszynowego, konstrukcję i implementację potoków analiz bioinformatycznych i elementy wiedzy biologicznej. Doktorant wykazuje się zaangażowaniem, pomysłowością i motywacją do pracy naukowej. Wyniki artykułów zamieszczonych w pracy dokumentują posiadanie przez Doktoranta kompetencji w zakresie technik informatycznych, programowania oraz konstrukcji algorytmów.

Koncepcje artykułów naukowych opisanych w rozdziałach 3 i 4 obejmują oryginalne projekty głębokich sieci neuronowych, algorytmy ich uczenia oraz ich zastosowanie do obrazowania biomedycznego oraz do integracji wyników obrazowania z wynikami eksperymentów biologii molekularnej, sekwencjonowania DNA oraz danymi klinicznymi. Koncepcja artykułu opisanego w rozdziale 2 wymagała zaproponowania i stworzenia algorytmów wyznaczania niskopoziomowych cech obrazów oraz ich implementacji.

Warto także zauważyć, że w swoim dorobku, widocznym w Internecie, doktorant posiada także kilka innych interesujących prac naukowych, w tym opublikowanych w znaczących czasopiśmie (Genome Biology), które nie zostały włączone do rozprawy, a które dokumentują jego kompetencje naukowe.

Najważniejszymi oryginalnymi osiągnięciami przeprowadzonych i przedstawionych w rozprawie prac Doktoranta, są w mojej ocenie:

1. Zaproponowanie zbioru niskopoziomowych cech obrazów dla potrzeb analiz podobieństwa w

2. Zaplanowanie i przeprowadzenie oryginalnych projektów wiążących wyniki eksperymentalne obrazowania tkanek z technikami uczenia maszynowego.
3. Opracowanie i implementacja techniki i architektury głębokiego uczenia ARA-CNN.
4. Poprawienie znanych wyników klasyfikacji obrazowej dla bazy danych obrazów histopatologicznych tkanek nowotworowych jelita, z wykorzystaniem opracowanej metody / sieci ARA-CNN.
5. Poszerzenie / systematyzacja istniejącej wiedzy na temat wyników iteracji algorytmów głębokiego uczenia, wskaźników niepewności, interpretowalności.
6. Zaproponowanie i przebadanie kilku cech obrazów histopatologicznych tkanek, dla raka płuc, wynikających z zastosowania zaproponowanej sieci ARA-CNN.
7. Zaplanowanie odpowiednich analiz danych. Zaplanowanie scenariuszy integracji danych obrazowania, sekwencjonowania DNA oraz danych klinicznych.
8. Stworzenie i udostępnienie baz danych wyników klasyfikacji fragmentów obrazów histopatologicznych tkanek nowotworowych płuc, 'LubLung', oraz 'SegLungTCGA'.
9. Opublikowanie wyników badań w renomowanych czasopismach naukowych.

Pytania do Doktoranta

Do wszystkich prac:

1. Czy Doktorant może przedstawić bardziej szczegółowo prowadzone prace programistyczne?
2. Czy do realizacji modelowania i obliczeń przedstawionych we wszystkich pracach wchodzących w skład doktoratu opracowywano dedykowane do nich oprogramowanie?
3. W jakich środowiskach?

Do rozdziału 2:

1. Czy zaproponowaną metodę wyszukiwania podobnych produktów porównywano z innymi technikami stosowanymi w takich sytuacjach?
2. Czy zaproponowana metoda ma praktyczne zastosowanie lub potencjał do rozwinięcia do takiego zastosowania?

Do rozdziału 3:

1. Rysunek 1 w publikacji opisywanej w tym rozdziale sugeruje, że rolę w trenowaniu sieci ARA – CNN odgrywa udział człowieka – patologa. Jaka jest

- dokładnie rola patologa w uczeniu sieci? Czy nie da się realizować tego uczenia w pełni algorytmicznie, co poprawiłoby powtarzalność i „wydolność” sieci.
2. W pracy omawianej w rozdziale 2 przedstawia się bardzo interesujące, potencjalne zastosowanie metodologii ARA-CNN do wykrywania błędnie etykietowanych próbek. Czy doktorant planuje rozwijanie/weryfikowanie tej koncepcji, przez jakieś analizy nowych danych lub opracowanie dedykowanej aplikacji?

Do rozdziału 4:

1. Czy wskaźniki t_i oraz m_i zdefiniowane na bazie podziału obrazów histopatologicznych tkanek zależą od rozdzielczości, to znaczy od przyjętej liczby N ?
2. Predykcja przeżycia pacjenta może być dokonana na bazie oglądu zdjęć tkanek nowotworowych przez klinicystę i patologa. Czy predykcja uzyskana w publikacji jest lepsza, gorsza czy porównywalna do ocen klinicystów na bazie tych samych danych? Czy takie analizy prowadzono?
3. Czy są dostępne / czy były brane pod uwagę, jakieś dodatkowe informacje dotyczące analizowanych mutacji w genach (RET, KRAS, KEAP1, ROS1, STK11, MET, ALK, EGFR, TP53, BRAF, DDR2, PIK3CA) u pacjentów, takie jak częstości alleliczne, typy/konsekwencje?

Konkluzja

Praca stanowi podsumowanie oryginalnych badań naukowych, w których sformułowano i weryfikowano oryginalne hipotezy badawcze. Zrealizowano oryginalny plan badań naukowych, sformułowano i opublikowano oryginalne wnioski.

Osiągnięcia i oryginalne elementy rozprawy są na pewno wystarczające do jej ogólnej pozytywnej oceny. Stwierdzam, że rozprawa spełnia warunki aktualnie obowiązującej Ustawy i wnioskuję o jej dopuszczenie do publicznej obrony.

Ponadto, biorąc pod uwagę oryginalność uzyskanych wyników naukowych, ich duży potencjał wykorzystania w dalszych badaniach potwierdzony bardzo dużą liczbą cytowań (81 cytowań w bazie Google Scholar) pracy przedstawiającej koncepcję ARA-CNN, wnioskuję dodatkowo o wyróżnienie rozprawy.

