



dr hab. inż. Leszek J. Chmielewski, prof. SGGW
Instytut Informatyki Technicznej
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej

autor rozprawy:

mgr inż. Paweł Kłeczek

Wydział Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Inżynierii Biomedycznej
Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie

tytuł rozprawy:

**Computer vision and machine learning algorithms
for dermatopathological image analysis**

Recenzja została przygotowana w odpowiedzi na powołanie na recenzenta przez Radę Dyscypliny Automatyka, Elektronika i Elektrotechnika Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie, zgodnie z uchwałą z dnia 5 marca 2020 r., w związku z przewodem doktorskim Pana mgra inż. Pawła Kłeczka, prowadzonym w dyscyplinie automatyka, elektronika i elektrotechnika. Promotorem rozprawy jest dr hab. inż. Joanna Jaworek-Korjakowska, prof. AGH. Przewód doktorski wszczęto 6 lutego 2020 r.

1 Zawartość rozprawy

1.1 Omówienie ogólne

Praca dotyczy zagadnień automatycznej klasyfikacji wybranych nowotworów skóry na podstawie obrazów preparatów histopatologicznych. Składa się z ośmiu rozdziałów i bibliografii. Zawiera również listę symboli.

W rozdziale 2 bardzo dogłębnie omówiono podstawy histologii i patologii skóry, w zakresie wymaganym dla celów pracy. Następnie przedstawiono sposób przygotowywania przekrojów histologicznych i ich digitalizacji, włączając w to rodzaje digitalizacji. Co najważniejsze, omówiono stosowane przez histopatologów cechy diagnostyczne wybranych zmian skórnych i podstawowe problemy występujące w diagnostyce nowotworów skóry.

W rozdziale 3 przedstawiono proponowany podział całości algorytmu klasyfikacji nowotworów skóry na etapy. Rozdział rozpoczyna analiza literatury zagadnienia, ze szczególnym naciskiem na metody działające na podstawie preparatów histopatologicznych (choć wspomniano także metody klasyfikacji na podstawie obrazów zmian znajdujących się na powierzchni skóry). Przedstawiono schemat metod proponowanych przez Doktoranta dla kolejnych etapów przetwarzania. Opisano również zbiory danych wykorzystanie w badaniach.

Rozdział 4 poświęcono metodom segmentacji obrazów tkanek na podstawie analizy koloru. Opisano szereg metod statystycznych, specjalizowanych metod progowania i morfologicznych metod końcowej obróbki obrazów. Metody te działają w przestrzeni kolorów CIELAB (CIE $L^*a^*b^*$). W ten sposób jest tworzona podstawa do działania algorytmów opisanych w dwóch dalszych rozdziałach.

W rozdziale 5 opisano algorytm segmentacji naskórka. Opisana jest analiza z wykorzystaniem obecności obszarów porowatych oraz podatności poszczególnych elementów morfologicznych na wybarwienie hematoksyliną i eozyną. Wykorzystano także wiele warunków specyficznych dla analizowanych tkanek, dzięki czemu uzyskano wyniki mało zależne od zmiennych warunków wybarwienia i oświetlenia.

Rozdział 6 zawiera omówienie metod segmentacji struktur zwanych soplami naskórkowymi (*retes*), których położenie, gęstość i wymiary są podstawą do obliczenia najważniejszych cech preparatu histopatologicznego służących do dalszej analizy. Segmentacja jest przeprowadzana na podstawie szkieletu naskórka wraz z soplami, a następnie wykorzystuje się w niej relacje miar i położenia wybranych obiektów geometrycznych wykrywanych w tym celu na krawędziach obszaru naskórka.

Cechy analizowanych preparatów, a konkretnie cechy morfometryczne naskórka wraz z jego soplami, zostały opisane w rozdziale 7. Cechy te zostały użyte w czterech metodach klasyfikacji. Opisano wyniki i miary ich jakości. Opisano także wytyczne, które wynikają ze struktury drzewa decyzyjnego uzyskanego jedną z metod klasyfikacji.

Rozdział 8 zamyka rozprawę. Podsumowano w nim oryginalne elementy uzyskane jako wynik badań, przedstawiono końcowe wnioski, oraz zarysowano kierunki przyszłych badań.

Bibliografia zawiera 151 pozycji. Wiele jest prac niedawno opublikowanych; są także pozycje klasyczne, zazwyczaj z dziedzin medycznych. Cztery z nich, w tym jedna z roku 2020, powstały ze współautorstwem Doktoranta.

Praca jest napisana w języku angielskim. Przewód jest przeprowadzany w języku polskim, stąd niektóre wyrazy lub teksty należało przetłumaczyć. Tłumaczenia są moje, przy czym wspomagałem się porównywaniem angielskiej i polskiej wersji streszczenia pracy.

1.2 Cel i tezy pracy

Cel pracy został sformułowany w streszczeniu:

(...) zaproponowanie algorytmicznego rozwiązania wykorzystującego zaawansowane metody przetwarzania obrazów i uczenia maszynowego do określenia struktury tkankowej ludzkiego naskórka na zdjęciach histopatologicznych preparatów skóry barwionych hematoksyliną-eozyną oraz do opracowania systemu automatycznej diagnostyki wybranych typów melanocytowych zmian skórnych na podstawie analizy morfometrii naskórka w danej zmianie.

Postawiono główną tezę pracy:

Zaawansowane metody przetwarzania obrazów oraz uczenia maszynowego umożliwiają szczegółową analizę morfometrii naskórka zmiany skórnej na obrazach histopatologicznych.

Aby udowodnić tę tezę Doktorant postawił dwie tezy pomocnicze:

1. Przy wykorzystaniu zaproponowanych metod segmentacji i analizy obrazu możliwa jest ocena stopnia złośliwości zmiany skórnej.
2. Metody uczenia maszynowego pozwalają na sformułowanie podstawowych kryteriów diagnostycznych, możliwych do zastosowania podczas badań histopatologicznych.

2 Omówienie treści i wyników rozprawy

2.1 Uwagi pozytywne

2.1.1 Ważność zagadnienia

Wczesna diagnostyka nowotworów skóry, a wśród nich czerniaka, jest warunkiem niezbędnym skutecznej terapii, która w pewnych przypadkach może doprowadzić nawet do całkowitego wyleczenia.

Analiza histopatologiczna, która jest rozstrzygającym etapem diagnostyki, jest realizowana poprzez obserwację preparatów przez specjalistę. Jak każde badanie wykonywane w ten sposób, jest ona podatna na ludzkie błędy. Każda próba obiektywizacji tego typu badań jest zatem cenna. Uzyskanie wskazówek co do kryteriów rozpoznania typów zmian skórnych, w szczególności ich złośliwości lub jej braku, które mogłyby być wykorzystane do poprawienia miar jakości diagnozy, jest pożądanym efektem dodatkowym badań.

2.1.2 Opis stanu wiedzy

Autor rozpoczął dysertację od bardzo dogłębnego opisu morfologii skóry. Uwzględnił w nim, w szczególności, wszystkie struktury anatomiczne, których ilościowe i jakościowe cechy zostały później użyte w pracy. Również stan wiedzy w zakresie metod komputerowej analizy obrazów (segmentacji i ekstrakcji cech) i klasyfikacji obiektów stosowanych w analizie obrazów histopatologicznych został opisany szeroko i interesująco. Pokazuje to bardzo dobrą orientację Autora w dwóch dziedzinach: medycznej – w zakresie morfologii skóry i diagnostyki jej nowotworów, co było warunkiem prowadzenia badań, oraz technicznej – w dyscyplinie automatyka, elektronika i elektrotechnika, co wyznacza zakres i przedmiot rozprawy, w szczególności zadanie automatycznego rozpoznawania nowotworów skóry.

2.1.3 Obrazy do analizy

Przygotowano 75 obrazów wysokiej rozdzielczości zawierających melanocytyczne zmiany skórne (ich przekroje histopatologiczne) wraz z dokładnymi danymi podstawowymi (*ground truth*) – ręczna segmentacja.

2.1.4 Dyskusja błędów diagnostycznych czerniaków

Dobrze przedstawiono obecny stan w zakresie błędów diagnostyki czerniaków. W ten sposób stworzono odpowiednie tło dla uzyskanych na końcu pracy wyników diagnostyki zautomatyzowanej.

2.1.5 Nowe oryginalne elementy

Segmentacja tkanek Doktorant stworzył metodę automatycznej segmentacji tkanek wykorzystującą analizę statystyczną, nieliniowe progowanie w przestrzeni CIELAB i morfologię binarną. Wynikiem analizy statystycznej jest średni, lub raczej typowy kolor tła. Doktorant zbudował system warunków dla odróżnienia tkanki od tła uwzględniający funkcję odległości w przestrzeni CIELAB, warunki podobieństwa obszaru do wzorca tła, oraz wielkość obszarów i rodzaje sąsiedztw pikseli. Uzyskano wzory opisujące złożony obszar w przestrzeni barw, który odpowiada obszarom nie będącym tkanką. Wyniki korygowano metodami morfologii matematycznej. Wyniki zweryfikowano i zaprezentowano między innymi za pomocą wykresów pudełkowych indeksów Jaccarda. Porównano je z wynikami metod (oznaczonych akronimami GC oraz FESI) należących do standardów w dziedzinie (*state-of-the-art*). Wykazano lepsze wyniki zaproponowanego rozwiązania. W opisie nie pominięto przypadków, w których zaproponowana metoda zawodzi, jak ma to miejsce dla obszarów na krawędziach wiązek włókien kolagenowych i pomiędzy gęsto upakowanymi takimi włóknami.

Metoda jest zaprezentowana po raz pierwszy.

Segmentacja obszaru naskórka Autor zaproponował złożenie następujących metod: analizy porowatości, ponieważ naskórek nie jest porowaty; wypełniania komórek warstwy jasnej, które są zbliżone kształtem do okręgów; znajdowania desmosomów, które mają wydłużony kształt; tworzenia zgrubnej maski naskórka; analizy barw na podstawie podatności różnych komórek na wybarwienie eozyną i hematoksyliną; eliminacji krwi i warstwy zrogowaciałej; eliminacji obszarów kolagenu na podstawie

dwustopniowego algorytmu analizy histogramów barwnych; morfologicznego przetwarzania końcowego. Wyniki zweryfikowano poprzez porównanie z wynikami metod (oznaczonych akronimami CET, GTSA oraz THM) należących do standardów w dziedzinie (*state-of-the-art*). Pokazano lepsze wyniki zaproponowanej metody korzystając z klasycznych miar czułości, specyficzności oraz precyzji. Tym razem porównanie wyników dla 75 obrazów umieszczono w tabeli, której czytelność jest mniejsza, niż wykresów pudełkowych, ale zwraca uwagę generalnie większą stabilność wyników metody zaproponowanej, niż konkurencyjnych – mniejsze rozstępy międzykwartyłowe, szczególnie że występują tak dla czułości, jak i dla specyficzności.

Autor scharakteryzował źródła błędów segmentacji (s. 88, koniec rozdziału 5.3)

Metoda stanowi rozszerzenie i uszczegółwienie algorytmu zaproponowanego w pracy [24].

Morfometria naskórka Doktorant zaproponował metodologię segmentacji obszaru naskórka wraz z jego soplami, w której podstawą jest szkielet obszaru. Znajdując szereg punktów charakterystycznych, analizując odległości i kąty oraz ich wzajemne położenia, doszedł do jednoznacznie opisanych informacji o przebiegu naskórka, miejscach, w których rozpoczynają się sople, oraz o ich wymiarach. Wielka liczba możliwych przypadków szczególnych, typowa dla analizy obrazów, została przy tym oprowadzona za pomocą niewielkiej liczby warunków geometrycznych. W mojej opinii treść tego rozdziału jest przykładem na przydatność klasycznych umiejętności z zakresu geometrii analitycznej, oraz sensowność dalszego rozwijania wiedzy w zakresie analizy obrazów, dla znajdowania sposobów obliczania takich cech obiektów, o jakich sądzimy, że są potrzebne.

Jest to rozdział, który mnie osobiście najbardziej się podoba.

Metoda stanowi rozszerzenie i uszczegółwienie algorytmu zaproponowanego w pracy [26].

W metodach zaproponowanych we wszystkich powyższych trzech elementach zwrócono uwagę na osłabienie zależności wyników od oświetlenia i intensywności wybarwienia preparatów, a także, w niektórych przypadkach, od zakłóceń i artefaktów.

Cechy i klasyfikacja Przeprowadzone analizy doprowadziły do stanu, w którym obliczenie siedmiu cech dla każdej zmiany skórnej jest już proste. Cechy te zostały użyte w czterech klasyfikatorach. Do sprawdzenia jakości klasyfikacji użyto walidacji wzajemnej (*cross-validation*) z pięcioma podzbiórami, w 100 losowych realizacjach, oraz metodą minus jednego elementu. Ogólnie, najlepsza z metod, SVM, osiągnęła dla przypadku klasyfikacji na dwie klasy – zmiana łagodna, zmiana złośliwa – czułość około 96%. Szczegółowe wyniki, błędy międzyklasowe są mniej korzystne. Doktorant nie uważał tego rozdziału za szczególnie odkrywczy. Jednak, po pierwsze, pokazano w nim dobry warsztat z zakresu klasyfikatorów, rzetelnie pokazano osiągnięte miary jakości, oraz scharakteryzowano zaobserwowane przyczyny błędów, co doprowadziło do praktycznych wskazań co do dalszych badań. Po drugie, jako wynik klasyfikacji za pomocą drzewa decyzyjnego, uzyskano w jawnej postaci warunki, w których cechy porównywane są z konkretnymi wartościami, co może stanowić wskazówkę dla osób realizujących podobne klasyfikacje bez użycia klasyfikatora.

2.1.6 Publikacje i projekty

Doktorant jest współautorem czterech publikacji w latach 2017-2020: dwóch w czasopiśmie o wysokim współczynniku IF (100 pkt, 40 pkt) oraz dwóch konferencyjnych z konferencji międzynarodowych (indeksowanych w WoS). Uzyskał projekt Preludium i wewnętrzny projekt AGH.



2.1.7 Dalsze elementy pozytywne

Zwięzłe wyniki długiego opisu anatomii skóry Dobry, szczegółowy opis dał możliwość podania, w jednej zwięzłej tabeli (Tab. 2.2), bez dalszego komentarza, parametrów struktur anatomicznych skóry, które zostały później użyte w algorytmach.

Dobra organizacja rozprawy Rozprawa zawiera jednoznaczne wskazanie elementów nowatorskich (szczególnie rozdziały 1.2 i 8.1). Bardzo ułatwia to ocenę pracy (nie zwalniając recenzenta z obowiązku zweryfikowania twierdzeń doktoranta, ale skutecznie zawężając obszar poszukiwań).

Każdy rozdział w którym opisano nową metodę zawiera, w szczególności, jej weryfikację, w tym opis zastosowanych miar jakości, wyniki, ich dyskusję i podsumowanie.

Autor nie unika informacji o niedostatkach rozwijanych metod, opisuje przypadki w których metody zawodzą, zarówno gdy można zaproponować remedium, jak i wtedy, gdy nie jest ono znane.

Wysoki poziom językowy, edytorski i bardzo dobre grafiki Praca jest napisana bardzo dobrym językiem angielskim w pisowni amerykańskiej. Autor trzymał się najlepszych standardów co do struktury pracy. Zastosował profesjonalny system składu tekstu \LaTeX , odpowiedni dla prac zawierających doskonale wyedytowane wzory matematyczne, liczne tabele i rysunki. Niezmiernie ułatwia pracę z tekstem dokument elektroniczny posiadający wszystkie wewnętrzne i zewnętrzne aktywne odnośniki.

Bardzo wysoko oceniam poziom graficzny wykresów, rysunków i diagramów, szczególnie wykresów pudełkowych, rysunków w rozdziale 6 i diagramów, a właściwie tablic błędów w rozdziale 7.

2.2 Uwagi dyskusyjne i krytyczne

2.2.1 Uwaga merytoryczna

Parametry Jedyna uwaga merytoryczna, jaką mogę zgłosić, to uzależnienie większości zaproponowanych algorytmów od licznych parametrów. Wartości niektórych z nich wynikają wprost z anatomii skóry, jak te podane w Tabeli 2.2, s. 45 (przy okazji można zapytać, czy te wartości nie zmieniają się znacznie wraz ze zmianą lokalizacji na skórze?). Poza nimi jest jednak co najmniej kilkanaście innych parametrów, o których informacje rozsiane są w całym opisie, w szczególności w rozdziałach 5, 6 i 7. Zdaję sobie sprawę, że jest to najczęściej nieuniknione, gdy po prostu porównujemy wartości, i że prawdopodobnie próby zastosowania algorytmów optymalizacyjnych do wszystkich tych parametrów wymagałyby pracy niewspółmiernej do efektu. Doceniam w tym kontekście wykorzystanie sekwencyjnego programowania kwadratowego (*sequential quadratic programming, SQP*). Również, wszelkie klasyfikacje i protokoły leczenia obfitują w liczbowe progi, z którymi porównuje się na przykład wymiary guzów, aby przeprowadzić rozpoznanie i zastosować właściwe leczenie.

2.2.2 Uwagi dotyczące nomenklatury

S. vii, Streszczenie, Zaproponowane rozwiązanie, oraz s. 49, rozdz. 2.6.3: **Malignant lesions: Melanomas:** W pierwszej z tych lokalizacji jest mowa o zmianach melanocytowych podzielonych na trzy typy – *plamy soczewicowate* (łagodne), *znamiona łączące dysplastyczne* (pośrednie) oraz *czerniaki* (złośliwe). W drugiej do tego dochodzą dwa dalsze typy: *rak podstawnokomórkowy* i *rak kolczystokomórkowy*. Zabrakło w pracy jasnego przedstawienia podziału nowotworów skóry, który pozwoliłby czytelnikowi zorientować się w tym, w jakiej części tego uniwersum się znajdujemy. O ile się orientuję, że Doktorant ujął wszystkie zasadnicze typy nowotworów skóry, ale w sposób rozproszony.



S. 20²⁻³: Jest: (...) *three most common classes of melanocytic neoplasms (according to their metastatic potential): benign, dysplastic, and malignant*. Słowo *neoplasm* oznacza nowotwór. Zasadniczo, obecnie nie mówi się o *nowotworach łagodnych*, lecz raczej o *zmianach łagodnych*. O ile się orientuje, dotyczy to tak środowiska lekarzy, jak i pacjentów. Dlatego w tym zdaniu i innych podobnych zamiast słowa *neoplasm* użyłbym *lesion*, czyli właśnie *zmiana*. Gdyby była mowa o nowotworach innych, niż czerniaki, użylibyśmy także słowa *tumor*, czyli *guz*.

S. 21¹ⁿⁿ: Podobnie jak wyżej. Dochodzą słowa *nevus* – *nevi* oraz *tumor*, co nie ułatwia orientacji czytelnikowi nie będącemu onkologiem. W jakimś zakresie pomoc nadchodzi dopiero w rozdziale 2.6, szczególnie w akapicie w środkowej części strony 47.

Wszystkie te uwagi są istotne, ale mają w recenzowanej pracy drugorzędne znaczenie, bowiem nie dotyczą dyscypliny automatyka, elektronika i elektrotechnika, lecz dziedziny nauk medycznych.

2.2.3 Drobne uwagi redakcyjne i techniczne

Uwagi te dotyczą merytorycznie nieistotnych spraw redakcyjnych, które zupełnie nie wpływają na ocenę pracy, ale zamieszczam je do wiadomości Autora, który najwyraźniej przypisuje wielką wagę do dopracowania szczegółów. Omawiam je zasadniczo w kolejności stron. Spis prawdopodobnie nie jest wyczerpujący.

S. v, **Research aim**: Nie wyjaśniono akronimu *H&E*, także w spisie oznaczeń (wyjaśniono go dopiero na s. 26, a dalej jeszcze raz na s. 27, już niepotrzebnie). Jest on dla większości czytelników oczywisty, ale niektórych może zaskoczyć. **Następna strona**: *WSI* – podobnie (akronim wyjaśniony na s. 31), choć tutaj wyjaśniono bardziej powszechnie znany skrót *SVM*.

S. vii, **Teza główna**: *szczegółową analizą*.

S. 19_{12,7}: Skrót *H&E* nadal nie wyjaśniony.

S. 19₃: *hiperplasia* → *hyperplasia*.

S. 25²: *presented* → *present*; zasadniczo lepiej pisać bezosobowo: *something is presented*, ale pisanie w pierwszej osobie także ma swoje zalety.

S. 26³: *the result (...) suggest* → *suggests*.

S. 27³: *comparative* → *relative*.

S. 33¹³: *“traditional”* → *traditional, classic, conventional* in opposition to *computerized*. System jest *rzeczywiście* tradycyjny, nie *tak jakby*, więc cudzysłów jest niepotrzebny. Podobnie s. 34: *“auto-correlated”, “stitched”* – *rzeczywiście* są korelowane (nie auto-korelowane, czyli same ze sobą), łączone – zszywane. Niepotrzebne cudzysłowy.

S. 35₁₅: *slides often contains* → *contain*.

S. 36₆: *H&DAB* – nie wyjaśnione.

S. 50⁴: *SSM* – użyto jedno zdanie przed wyjaśnieniem.

S. 56¹⁵, 57¹² Jeśli Autor stosuje pisownię amerykańską, co można poznać po pisowni słowa *neighbor*, to powinien kolor szary nazywać systematycznie *gray* a nie *grey*, co czasem widać w słowach *greyscale*.



S. 73⁵: *described* → *described*.

S. 115-116, **oznaczenia cech**: Nie wiadomo, czemu służyło wprowadzenie nazw cech zmiany skórnej przypominających zmienne z oprogramowania, zapisanych grubą czcionką. Nigdzie dalej nie są one używane poza Rys. 7.7. Elegancja edytorska całości pracy wymagałaby raczej wprowadzenia klasycznych nazw zmiennych (co zrobiono dla cechy L_{π}).

S. 107, **napisy na Rys. 6.23a**: Jest to jedyne miejsce, gdzie indeks nie jest napisany właściwą czcionką: jest italik, powinien być `math Times`.

S. 127, **Rys. 7.7** Cieniowanie obszarów reprezentujących korzeń i liście drzewa jest niepotrzebne.

Wszystkie strony Umieszczenie nazwiska Autora w stopce na każdej stronie nie ułatwiło wyszukiwania publikacji z jego udziałem.

Streszczenie w języku polskim Należałoby zastosować polskie reguły przenoszenia wyrazów.

Literatura W co najmniej trzech pozycjach [25, 27, 38] w numerach DOI jest niepotrzebnie wpisany adres <https://doi.org/>.

3 Podsumowanie

Podsumowując, w rozprawie można wyróżnić istotne elementy oryginalne omówione w rozdziale 2.1, zaś uwagi dyskusyjne i krytyczne omówione w rozdziale 2.2 nie umniejszają w istotny sposób wartości pracy.

Cele pracy zostały osiągnięte, a teza została wykazana.

Praca jest wynikiem badań opartych na dogłębnej analizie stanu wiedzy. Zawiera nowe i oryginalne elementy poznawcze, implementację wynikających z nich metod w postaci oprogramowania realizującego znalezienie cech oraz skuteczną klasyfikację preparatów tkanek.

Wnioski Powyższy opis, uwzględniający uwagi pozytywne jak również uwagi dyskusyjne i krytyczne, uzasadnia moje ostateczne wnioski o następującej treści.

Recenzowana rozprawa w postaci opracowania pisemnego **stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego** w dyscyplinie automatyka, elektronika i elektrotechnika. Rozprawa **prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w tej dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej**. Zagadnienie zostało prawidłowo postawione i skutecznie rozwiązane, a rozwiązanie zostało rzetelnie zweryfikowane. Tym samym rozprawa spełnia wymagania obecnie obowiązującego prawa w zakresie rozpraw doktorskich. Rozprawę oceniam pozytywnie i stawiam wniosek o skierowanie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponieważ w rozprawie zaprezentowano przynajmniej trzy oryginalne osiągnięcia, z których każde z osobna mogłoby stanowić przedmiot rozprawy doktorskiej, oraz ze względu na bardzo wysoki poziom prezentacji tych osiągnięć, stawiam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

