

dr hab. inż. Henryk Maciejewski  
Katedra Informatyki Technicznej  
Politechniki Wrocławskiej

**Recenzja pracy doktorskiej p. mgr. inż. Marcina Skobla  
pt. „Głębokie sieci neuronowe w klasyfikacji obrazów medycznych”**

**1. Tematyka, cel i zakres rozprawy**

Recenzowana praca doktorska została napisana pod opieką prof. Marka Kowala na Wydziale Informatyki, Elektrotechniki i Automatyki Uniwersytetu Zielonogórskiego.

Rozprawa dotyczy metod klasyfikacji obrazów z biopsji nowotworu piersi w celu rozróżnienia nowotworów złośliwych i łagodnych. Głównym celem i specyfiką rozprawy mgr. Marcina Skobla jest zbadanie czy modele do klasyfikacji nowotworów uczone na zdjęciach obrazów cytologicznych wykonanych w jednym ośrodku medycznym będą skutecznie rozpoznawały nowotwory na zdjęciach z innego ośrodka. Motywacja tak postawionego zadania pochodzi z często obserwowanego w środowisku uczenia maszynowego problemu z generalizacją modeli ML w sytuacji gdy nowe dane pochodzą z innego źródła (rozkładu?) niż dane wykorzystane do uczenia/walidacji/testowania klasyfikatorów. Problematyka rozważana w pracy mieści się w obszarze informatyki, praca ma równocześnie charakter interdyscyplinarny: metody rozwijane w pracy służą praktycznym celom wspomagania diagnostyki medycznej, poza tym rozwój tych metod wymaga uwzględnienia specyficznej wiedzy dziedzinowej w obszarze patomorfologii.

Zakres pracy obejmuje dwa główne wątki: (i) obszerny zestaw badań empirycznych ilustrujących problem generalizacji modeli klasyfikacji nowotworów na podstawie obrazów cytologicznych, jeśli dane testowe pochodzą z innego ośrodka niż dane użyte do zbudowania modelu, oraz (ii) propozycję metody, która poprawia generalizację dzięki temu, że modele uczone są na cechach – reprezentacjach jąder komórek nowotworowych, nie zaś na całych obrazach. W wątku (i) Autor koncentruje się gł. na badaniu sieci konwolucyjnych (CNN) w zastosowaniu dla klasyfikacji obrazów cytologicznych; w mojej ocenie badania te wykazują



nie tylko problem z generalizacją takich modeli, ale również problem z samych nauczaniem tych modeli na stosunkowo ograniczonych zbiorach uczących (rzędu  $10^4$  obrazów cytologicznych w bazie treningowej, wobec wielu milionów parametrów sieci modyfikowanych w procesie uczenia). Opracowana przez Autora metoda polega na zaproponowaniu metod reprezentacji jąder komórkowych i pokazaniu, że na podstawie tych reprezentacji możliwa jest klasyfikacja komórek nowotworowych z wykorzystaniem znacznie prostszych modeli ML niż CNN-y, i że metoda ta posiada własności generalizacji pomiędzy różnymi ośrodkami medycznymi / źródłami danych diagnostycznych. Należy jednak zaznaczyć, że proponowana przez Autora metoda wykorzystuje sieci głębokie (w architekturze U-Net) w zadaniu generacji cech eksperckich.

W mojej ocenie problematyka rozważana w pracy jest ważna i dobrze uzasadniona. Metody badane i rozwijane przez Autora w dotyczą istotnych wątków badawczych w obszarze uczenia maszynowego i przetwarzania obrazów, o dużym znaczeniu naukowym i aplikacyjnym. Doktorat dobrze mieści się w obszarze zainteresowania dziedziny Informatyka Techniczna i Telekomunikacja.

## **2. Zawartość rozprawy**

Rozprawa została napisana w języku polskim i składa się z 5 rozdziałów, z których pierwszy jest wstępem, piąty – krótkim podsumowaniem. Wstęp zawiera motywację do podjęcia problemu badawczego sformułowanego w pracy, cele i tezę, a także zestawienie najważniejszych zadań i osiągnięć uzyskanych w pracy. W tym rozdziale zamieszczono też (pkt. 1.4) krótki przegląd stanu badań w zakresie wybranych metod przetwarzania obrazów i uczenia maszynowego, wykorzystywanych w pracy.

Rozdział drugi dotyczy obrazowania medycznego i przekazuje niezbędną wiedzę dziedzinową na temat specyfiki obrazów cytologicznych, przetwarzanych w ramach pracy. W dalszej części tego rozdziału szczegółowo opisano zbiory danych obrazów cytologicznych z dwóch ośrodków medycznych – ze Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze oraz z Uniwersytetu z Kurytybie w Brazylii (baza obrazów BreakHis). Opisano też sposób wstępnego przetworzenie tych danych oraz sposób przygotowania dwóch zestawów danych uczących i testowych na podstawie tych zbiorów obrazów: zestawu z danymi uczącymi z Zielonej Góry i testowymi z Uniwersytetu w Brazylii oraz zestawu gdzie uczenie odbywa się na danych z Uniwersytetu w Brazylii, zaś testowanie na danych z Zielonej Góry. Zestaw danych BreakHis



był dodatkowo uzupełniony przez dane dotyczące gruczolakowłókniaków, w celu zrównoważenia liczności klas w danych uczących.

Główne wyniki rozprawy zawarte są w rozdziałach trzecim i czwartym. Rozdział trzeci dotyczy metod segmentacji obrazów cytologicznych; celem segmentacji jest wyodrębnienie jąder komórek nowotworowych. Autor analizuje ograniczenia znanych metod segmentacji za pomocą sieci typu U-Net, następnie proponuje własną metodę segmentacji – określaną jako hybrydowy system segmentacji. Metoda ta wykorzystuje dwie sieci typu U-Net i algorytm wododziałowy. W rozdziale tym zawarto też obszernie badania jakości segmentacji w zależności od typu komórek nowotworowych (złośliwe, łagodne) oraz od źródła obrazów (szpital w Zielonej Górze, Uniwersytet w Brazylii). Autorską metodę segmentacji uważam za ciekawe i oryginalne osiągnięcie rozprawy – odniosę się do niego bardziej szczegółowo w kolejnej części tej recenzji.

Rozdział czwarty zawiera zaproponowany przez Autora system klasyfikacji obrazów na podstawie cech jąder komórkowych wyodrębnionych na etapie segmentacji. Najważniejsze wątki to propozycja metod reprezentacji zbioru komórek – rozważane tu były (i) metod ekstrakcji cech oparte na wiedzy eksperckiej (określane przez Autora jako ‘manualne’), (ii) cechy generowane przez sieci głębokie, oraz (iii) fuzja tych dwóch reprezentacji. Dalej Autor dyskutuje szereg metod redukcji wymiaru, w tym metody oparte na regularyzacji oraz zaproponowaną przez siebie metodę opartą na losowym wyborze cech. Rozdział ten zawiera bardzo obszerny report z badań skuteczności różnych podejść do klasyfikacji obrazów cytologicznych. W badaniach tych analizowano skuteczność (i) klasycznych algorytmów klasyfikacji (np. regresji logistycznej, kNN, SVM, lasy losowe, naiwny Bayes, MLP i in.) działających na cechach z autorskiego schematu generacji cech, z różnymi metodami selekcji cech (regularyzacja, proponowany przez Autora wybór losowy). Badano także złożone modeli sieci CNN (np. architektury ResNet, VGG, DenseNet i in.), działających na całych obrazach lub ich fragmentach; w tym podejściu reprezentacje uczone są na etapie trenowania sieci CNN. Rozdział ten uważam za nierówny – niektóre proponowane metody są miejscami opisane zbyt lapidarnie i niejasno (patrz pkt 4 recenzji); równocześnie rozdział ten zawiera niepotrzebne w mojej ocenie kompendium dosyć podstawowych pojęć z dziedziny uczenia maszynowego, przedstawione w bardzo skrótowy sposób (np. sigmoid, tanh, czy las losowy).

Rozdział piąty zawiera krótkie podsumowanie głównych wyników oraz zarysowuje otwarte problemy, które mogą być przedmiotem dalszych badań.



Praca zawiera trzy dodatki ze szczegółami technicznymi dotyczącymi architektury sieci U-Net do segmentacji komórek, a także pobocznych wątków badawczych (PCA lub uczenie transferowe), które nie prowadzą do istotnej poprawy wyników.

### 3. Ocena rozprawy

Głównym osiągnięciem Autora jest propozycja metody, która pozwala na klasyfikację typu komórek nowotworowych jako złośliwe lub łagodne na podstawie zdjęć preparatów cytologicznych, przy czym dane testowe pochodzą z innego ośrodka (źródła) niż dane użyte do budowy klasyfikatora. Dokładność tej metody sięga do ok. 0.8 dla klasyfikacji próbek (fragmentów) obrazów i ok. 0.9 dla pacjentów, reprezentowanych przez zbiory takich próbek. Na osiągnięcie to składa się szereg wątków badawczych – metod obliczeniowych zaproponowanych i zbadanych przez Autora: propozycja metody ekstrakcji cech z obrazu cytologicznego, propozycja metody redukcji wymiaru czy obszerny zestaw badań empirycznych dotyczących skuteczności rozpoznawania nowotworów w funkcji algorytmu klasyfikacji, metody ekstrakcji cech i wymiaru wektora cech. Jako najciekawsze i najbardziej wartościowe osiągnięcie badawcze Autora oceniam propozycję metody ekstrakcji cech z obrazów cytologicznych. Poniżej ocenę istotność wyników w każdym z ww. wątków badawczych.

Wątek dotyczący ekstrakcji cech z obrazów cytologicznych. Badania Autora dotyczące klasyfikacji obrazów cytologicznych za pomocą sieci głębokich (rozdz. 4.8.2) dają bardzo przekonującą motywację do rozwoju dedykowanych, opartych na wiedzy dziedzinowej, metod reprezentacji obrazów cytologicznych dla potrzeb rozróżniania typów nowotworów. Wyniki Autora wskazują, że próby automatycznej generacji reprezentacji z obrazów cytologicznych przez sieci CNN nie są skuteczne: dokładność modeli CNN w różnych architekturach (rozważano architektury ResNet, VGG, DenseNet, Xception oraz InceptionResNetV2) w większości eksperymentów była na poziomie 0,5 - 0,6 na danych testowych. Wynik ten jest spodziewany biorąc pod uwagę liczbę obrazów w danych uczących (rzędu  $10^4$ ) i liczbę parametrów modeli głębokich trenowanych na tych danych (rzędu  $10^6$  i więcej). Autor opracował dedykowaną metodą reprezentacji obrazów cytologicznych, opartą na wiedzy dziedzinowej. Istota tej metody sprowadza się do następujących kroków: (i) segmentacja jąder komórkowych na obrazie w celu wykrycia pojedynczych jąder (segmentacja instancji), (ii) wyznaczenie zestawu parametrów – cech dla każdego wykrytego jądra (wyznaczano parametry



teksturowe, kolorymetryczne i gradientowe), (iii) wyznaczenie wektora cech dla obrazu jako zestawu statystyk z parametrów jąder komórkowych na obrazie. Otrzymano w ten sposób wektor 251 cech eksperckich (określanych przez Autora jako ‘manualne’). Kluczem do tego zadania jest skuteczna segmentacja jąder komórkowych – Autor zaproponował tu ciekawą metodą wykorzystującą dwie sieci typu U-Net – pierwsza wykonuje segmentację obrazu, druga – wyznacza środki jąder komórkowych. Wyznaczone środki są wykorzystywane jako markery przez algorytm wododziałowy, który wydziela pojedyncze jądra komórkowe. Taka złożona procedura okazała się konieczna, gdyż standardowo stosowana do segmentacji sieć U-Net wyodrębniała obiekty z klasy jądra komórkowe, nie wyodrębniała jednak pojedynczych obiektów – stąd konieczność zastosowania metody wododziałowej z markerami. Metoda ta okazała się skutecznym narzędziem segmentacji niezależnie od typu nowotworu (łagodny, złośliwy), i od źródła obrazów cytologicznych.

Wektor cech eksperckich został dodatkowo uzupełniony przez 25 cech wygenerowanych przez zestaw sieci CNN (ResNet, DenseNet, VGG, InceptionResNetV2 oraz Xception) – sieci zmodyfikowano tak, żeby zawierały 5 neuronów w przedostatniej warstwie, z której wyciągnięto reprezentacje (cechy te określono jako głębokie).

Wątek dotyczący redukcji wymiaru wektorów cech eksperckich i głębokich. Autor badał szereg metod redukcji wymiaru wektorów cech ekstrahowanych z obrazów – metody oparte na algorytmach regularyzacji (gł. ElasticNet), a także opracowany przez siebie algorytm stochastycznego wyboru cech. Nie znajduję jednak w pracy przekonującego uzasadnienia konieczności opracowania nowego algorytmu selekcji cech – algorytm ten nie wykazał istotnie lepszej skuteczności niż np. ElasticNet. Poza tym opracowanie tej metody było uzasadnione/motywowane przez Autora przez dużą złożoność innych metod: „Dokładne przeszukiwanie wiąże się jednak z ogromnym kosztem obliczeniowym.” (str. 73). Nie pokazano w pracy, że algorytm ten jest oszczędniejszy i skuteczniejszy niż np. metody zachłanne takie jak RFE (Recursive Feature Elimination). Pozostałe uwagi krytyczne dotyczące opisu metody stochastycznego wyboru cech – patrz pkt 4 recenzji.

Wątek dotyczący metod klasyfikacji fragmentów obrazów i klasyfikacji pacjentów. Autor wykonał drobiazgowo badania skuteczności klasyfikacji obrazów i pacjentów w zależności od algorytmu klasyfikatora, wektora cech (cechy eksperckie, głębokie lub ich fuzja), metody redukcji wymiaru wektora cech. Badania te dowodzą, że opracowana metoda ekstrakcji cech pozwala na uzyskanie generalizacji modelu na zdjęcia z innego ośrodka medycznego niż ośrodek, który dostarczył dane treningowe. Na uznanie zasługuje szczegółowość i



skrupulatność przeprowadzonych badań opracowanego przez Autora kompleksowego systemu klasyfikacji nowotworów.

Szczegółowe uwagi dyskusyjne i krytyczne dotyczące prezentacji opracowanych metod – p. punkt 4 recenzji.

#### Analiza źródeł

Bibliografia zawiera 125 pozycji. Są to gł. artykuły w renomowanych czasopismach oraz publikacje z uznanych konferencji międzynarodowych, a także preprinty. Pozycje literaturowe zawierają kanoniczne prace w dziedzinie oraz nowe, aktualne pozycje. Dobór literatury świadczy o dobrej erudycji Autora w zakresie metod informatycznych wykorzystywanych w przetwarzaniu i analizie obrazów medycznych.

#### **4. Uwagi krytyczne i dyskusyjne**

(i) Uwaga dyskusyjna dotycząca zawartości informacyjnej cech eksperckich generowanych za pomocą zaproponowanego przez Autora algorytmu opartego na segmentacji jąder komórkowych. Cechy te wyznaczane są na podstawie parametrów wysegmentowanych jąder komórkowych (parametry teksturowe, kolorymetryczne itd.). Na str. 15 i 58 znajdujemy informację, że lekarze patomorfolodzy wykorzystują również informacje takie jak „nieuporządkowane rozmieszczenie komórek, nachodzenie na siebie sąsiednich jąder, czy też stosunek wielkości jądra komórkowego do obszaru cytoplazmy go otaczającej”, oraz odległości między sąsiednimi jądrami. Jak rozumiem zaproponowany wektor cech ekspertowych nie zawiera tych informacji. Na ile brak tych informacji w wektorze może ograniczać skuteczność rozróżniania klas komórek nowotworowych? Jak zmodyfikować proponowaną procedurę generacji cech, żeby te informacje uwzględnić?

(ii) Metoda generacji cech głębokich (rozdz. 1.5.3) została opisana pobieżnie: nie jest jasne jak wyglądała architektura zmodyfikowanych sieci głębokich, tak żeby w przedostatniej warstwie było 5 neuronów, które użyjemy jako cechy głębokie. Standardowe architektury np. sieci ResNet posiadają w przedostatniej warstwie (przed warstwą FC) rzędu  $10^3$  neuronów. Warto dla dobrego zrozumienia metody wyjaśnić wykonane modyfikacje zastosowanych sieci CNN – architekturę, sposób nauczania tych sieci, również uzasadnić powód przyjęcia liczby 5 neuronów w warstwie przedostatniej.



(iii) Rozdz. 1.5.4 – propozycja algorytmu stochastycznego wyboru cech – nie jest dla mnie jasny powód, dla którego standardowe algorytmy *feature selection* (z grupy metod *wrapper* (np. metoda RFE) albo *filter*) nie są wystarczające. Jakie są przewagi proponowanej metody nad metodami znanymi z literatury?

(iv) Rozdz. 2.3 – wstępne przetworzenie obrazów: w ostatnim akapicie sygnalizujemy wadę użytej metody Otsu (mylenie erytrocytów jako jąder komórkowych). Czy/jak ten problem rozwiązano w opisanych w dysertacji badaniach?

(v) Rozdz. 4.4.2 i 4.4.3 dotyczące metod selekcji cech i proponowanej metody stochastycznego wyboru: niejasne/niespójne oznaczenia i szczegóły proponowanej metody. Na rys. 4.10 przestrzeń cech jest oznaczona jako  $x_1$  do  $x_n$ ; z wzorów (4.10) i (4.11) na metody regularyzacji wynika, że  $n$  jest liczbą obserwacji, zaś liczbę cech oznaczamy jako  $p$ . Na stronie 73  $n$  oznacza jednak liczbę cech. M.in. z powodu tych niejasności, szczegóły techniczne algorytmu stochastycznego wyboru nie są jasne dla czytelnika. Algorytm 2 nie jest zrozumiały: np. krok 5: losujemy liczbę do  $n-1$ , krok 6: sprawdzamy czy wylosowana liczba przekracza  $n-1$  – w jakim celu?. Gdzie w tym algorytmie wykorzystujemy parametry  $\alpha$  i  $\beta$ ?

(vi) Strona 19, wiersz 11: pomyłka redakcyjna – powinno być „uczenia nadzorowanego”.

Powyższe uwagi krytyczne nie zmniejszą generalnie dobrego odbioru dysertacji – przekaz jest dla mnie jasny i czytelny (poza wątkami wskazanymi powyżej). Drobne potknięcia edycyjne nie zmieniają też mojej opinii o generalnie starannej edycji rozprawy. Natomiast uwaga (i) nie ma charakteru krytycznego - ma na celu zainspirowanie Autora do dyskusji, ew. również do rozwoju swoich metod.

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W swojej rozprawie doktorskiej p. mgr Marcin Skobel podejmuje ciekawy i ważny problem badawczy, który mieści się w zakresie dyscypliny Informatyka Techniczna i Telekomunikacja.

Dorobek publikacyjny Autora dysertacji obejmuje współautorstwo (jako pierwszy autor) w rozdziale monografii wydanej w serii Springer Advances in Intelligent Systems and Computing oraz współautorstwo w trzech artykułach opublikowanych w czasopismach z listy JCR.

W mojej ocenie wyniki zaprezentowane w dysertacji wnoszą ciekawy, oryginalny i wartościowy wkład do dyscypliny naukowej.



W konkluzji stwierdzam, że rozprawa doktorska p. mgr. Marcina Skobla pt. „Głębokie sieci neuronowe w klasyfikacji obrazów medycznych” spełnia wymagania ustawowe i wnoszę o jej przyjęcie i dopuszczenie do publicznej obrony.

Henryk Mankowski