

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ОПТИЧЕСКОЙ СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В НЕЙРОХИРУРГИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.А. Осмаков¹, Т.А. Савельева^{1,2}, В.Б. Лощенов^{1,2}, С.А. Горяйнов³, А.А. Потапов³

¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

²Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

Резюме

В работе представлены результаты сравнительного исследования методов кластерного анализа данных оптической интраоперационной спектроскопии при проведении операций по удалению глиальных опухолей различной степени злокачественности. Анализ проведен как для отдельных пациентов, так и для всей совокупности данных. Данные были получены методом комбинированной оптической спектроскопии, регистрирующим спектр диффузного отражения широкополосного излучения в диапазоне спектра 500–600 нм (с целью анализа кровенаполненности тканей и степени оксигенации гемоглобина), спектр флуоресценции индуцированного 5-аминолевулиновой кислотой протопорфирина IX (с целью анализа степени изменения тканей) и сигнал диффузно отраженного лазерного излучения, использовавшегося для возбуждения флуоресценции (с целью учета рассеивающих свойств тканей). Для определения пороговых значений указанных параметров для опухоли, зоны инфильтрации и нормального белого вещества был проведен поиск естественных кластеров в имеющихся интраоперационных данных оптической спектроскопии и их сопоставление с результатами патоморфологической экспертизы. Было показано, что среди рассмотренных методов кластеризации EM-алгоритм и метод k-средних оптимальны для рассмотренного набора данных и могут быть использованы для построения системы поддержки принятия решений при спектроскопической интраоперационной навигации в нейрохирургии. Релевантные результатам патоморфологических исследований модели были также получены с помощью методов спектральной и агломеративной кластеризации. Эти методы могут быть использованы для постобработки данных комбинированной спектроскопии.

Ключевые слова: оптическая спектроскопия, флуоресценция, диффузное отражение, 5-АЛК, протопорфирин IX, нейрохирургия, глиомы, кластерный анализ.

Для цитирования: Осмаков И.А., Савельева Т.А., Лощенов В.Б., Горяйнов С.А., Потапов А.А. Кластерный анализ результатов интраоперационной оптической спектроскопической диагностики в нейрохирургии глиальных опухолей головного мозга // Biomedical photonics. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 23–34. doi: 10.24931/2413-9432-2018-7-4-23-34.

Контакты: Осмаков И.А., e-mail: ilya.osmakov@gmail.com

CLUSTER ANALYSIS OF THE RESULTS OF INTRAOPERATIVE OPTICAL SPECTROSCOPIC DIAGNOSTICS IN BRAIN GLIOMA NEUROSURGERY

Osmakov I.A.¹, Savelieva T.A.^{1,2}, Loschenov V.B.^{1,2}, Goryajnov S.A.³, Potapov A.A.³

¹National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

²Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The paper presents the results of a comparative study of methods of cluster analysis of optical intraoperative spectroscopy data during surgery of glial tumors with varying degree of malignancy. The analysis was carried out both for individual patients and for the entire dataset. The data were obtained using combined optical spectroscopy technique, which allowed simultaneous registration of diffuse reflectance spectra of broadband radiation in the 500–600 nm spectral range (for the analysis of tissue blood supply and the degree of hemoglobin

oxygenation), fluorescence spectra of 5-ALA induced protoporphyrin IX (Pp IX) (for analysis of the malignancy degree) and signal of diffusely reflected laser light used to excite Pp IX fluorescence (to take into account the scattering properties of tissues). To determine the threshold values of these parameters for the tumor, the infiltration zone and the normal white matter, we searched for the natural clusters in the available intraoperative optical spectroscopy data and compared them with the results of the pathomorphology. It was shown that, among the considered clustering methods, EM-algorithm and k-means methods are optimal for the considered data set and can be used to build a decision support system (DSS) for spectroscopic intraoperative navigation in neurosurgery. Results of clustering relevant to the pathological studies were also obtained using the methods of spectral and agglomerative clustering. These methods can be used to post-process combined spectroscopy data.

Keywords: optical spectroscopy, fluorescence, diffuse reflectance, 5-ALA, protoporphyrin IX, neurosurgery, gliomas, cluster analysis

For citations: Osmakov I.A., Savelieva T.A., Loschenov V.B., Goryajnov S.A., Potapov A.A. Cluster analysis of the results of intraoperative optical spectroscopic diagnostics in brain glioma neurosurgery, *Biomedical photonics*, 2018, vol. 7, no. 4, pp. 23–34. (in Russ.) 10.24931/2413–9432–2018–7–4–23–34.

Contacts: Osmakov I.A., e-mail: ilya.osmakov@gmail.com

Введение

В настоящее время отмечается стабильный рост частоты онкологических заболеваний центральной нервной системы [1]. Одним из основных методов их лечения остается хирургическое удаление злокачественных новообразований. Однако определение границ глиальных опухолей представляет собой нетривиальную задачу в силу особенностей их роста вдоль миелинизированных нервных волокон и сосудов вглубь здорового белого вещества головного мозга [2, 3], что приводит к неполному удалению опухоли и высокой частоте послеоперационных рецидивов.

Именно инфильтрующим характером роста глиальных опухолей обусловлена необходимость использования дополнительных методов их демаркации во время операции. При этом оптические методы определения типа и состояния биологических тканей обладают рядом значимых преимуществ: высокой скоростью, точностью, неинвазивностью, компактностью рабочей части инструмента. Наиболее популярным среди оптических методов является регистрация флуоресценции маркеров опухолевых изменений, как эндогенной, так и экзогенной природы.

На настоящий момент рабочим инструментом, использующим принцип оптической детекции флуоресценции в нейрохирургии, является микроскоп Ormi Pentero с режимом Blue400, позволяющий наблюдать по уровню флуоресценции (возбуждаемой в фиолетовом диапазоне спектра) накопление в опухолевых клетках индуцированного 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) протопорфирина IX (ППИХ). Основным недостатком этого метода является субъективность оценки регистрируемого сигнала нейрохирургом. От врача в значительной степени зависит, какую яркость флуоресценции считать уже подпороговой для прекращения деструкции опухоли. И тактика хирургов в связи с этим может отличаться.

Поэтому принципиально важным является количественный подход при интраоперационном анализе типа ткани, который может быть обеспечен оптико-спектральным анализом. Более того, в случае достаточно большой выборки морфологически верифицированных заключений, предпочтительным является использование не просто числовых значений, но и предварительных заключений о типе тканей.

В случае с одним параметром, характеризующим степень злокачественности тканей (флуоресценцией ППИХ), определение типа ткани только по его значению является достаточно тривиальной задачей. Однако при увеличении числа параметров задача усложняется и требуется использование статистических методов анализа данных для вынесения предварительного заключения. Методы машинного обучения являются оптимальными для решения такой задачи.

Данная работа посвящена предварительному кластерному анализу спектроскопических данных для отдельных пациентов, а также для всей совокупности данных, с помощью встроенных библиотек языка программирования Python. В ней описывается метод оптической спектроскопии, использующий анализ спектров флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППИХ и спектров диффузного отражения тканей с последующим извлечением из них информации о поглотителях в тканях и их светорассеянии. Для определения пороговых значений для опухоли, зоны инфильтрации и нормы требуется поиск естественных кластеров в имеющихся интраоперационных данных оптической спектроскопии и их сопоставление с результатами патоморфологической экспертизы.

Материалы и методы

Метод интраоперационной оптической спектроскопии

Для одновременной регистрации спектров диффузного отражения и лазерно-индуцированной

флуоресценции была разработана установка, состоящая из спектроанализатора (ЛЭСА-01-Биоспек), двух источников излучения (гелий-неоновый лазер $\lambda=632,8$ нм и галогенная лампа), оптоволоконных средств доставки излучения к ткани и от нее, а также персонального компьютера со специальным программным обеспечением для регистрации и анализа спектров в режиме реального времени. В устройстве используется перекрестная система фильтров, позволяющая реализовать разделение видимого диапазона спектра на две области – регистрации спектра диффузного отражения и спектра флуоресценции ППХ.

При проведении измерений дистальный конец оптоволоконного зонда приближали к ткани до соприкосновения без оказания давления. В результате измерения на вход спектрометра поступают флуоресцентное, а также широкополосное и лазерное излучение, диффузно отраженные тканью. Регистрируемые спектральные зависимости подвергаются в реальном масштабе времени математической обработке в соответствии с алгоритмами, описанными в [4].

Рассеивающие свойства тканей оценивались по интенсивности рассеянного назад лазерного излучения и приводятся относительно удвоенного значения для неизменной коры (поскольку, согласно литературным данным, сигнал диффузного отражения от белого вещества в видимом диапазоне спектра в среднем вдвое выше, чем от серого). Интенсивность

флуоресценции вычисляли как отношение интенсивности флуоресценции ППХ в диапазоне 690–730 нм к интенсивности рассеянного назад лазерного излучения. Флуоресцентный контраст определяли как отношение интенсивности флуоресценции исследуемой ткани к интенсивности флуоресценции нормальной коры. Примеры регистрируемых спектров приведены на рис. 1.

Расчет параметров для анализа производился по следующим формулам:

$$FI_i = \frac{S_{[690..730],i}}{S_{[625..640],i}} \quad FC_i = \frac{FI_i}{FI_{norm}}$$

$$ScC_i = \frac{S_{[625..640],i}}{k * S_{[625..640],norm}} \quad Hb_{total,i} = [Hb]_i + [HbO_2]_i$$

$$HbC_i = \frac{Hb_{total,i}}{Hb_{total,norm}}$$

$$Sat(Hb)_i = \frac{HbO_{2,i}}{Hb_{total,i}} \quad Sat(Hb)C_i = \frac{Sat(Hb)_i}{Sat(Hb)_{norm}}$$

где S – площадь под графиком в диапазоне, который указан в нижнем индексе; i – интенсивность флуоресценции, вычисляемая по текущему спектру; $norm$ – интенсивность флуоресценции, вычисляемая по спектру нормальной ткани (как правило, от коры на некотором удалении от проекции опухоли); FI – интенсивность флуоресценции; FC – контраст исследуемой ткани по отношению к нормальной по интенсивности флуоресценции; ScC – контраст исследуемой ткани по отношению к нормальной по уровню светорассея-

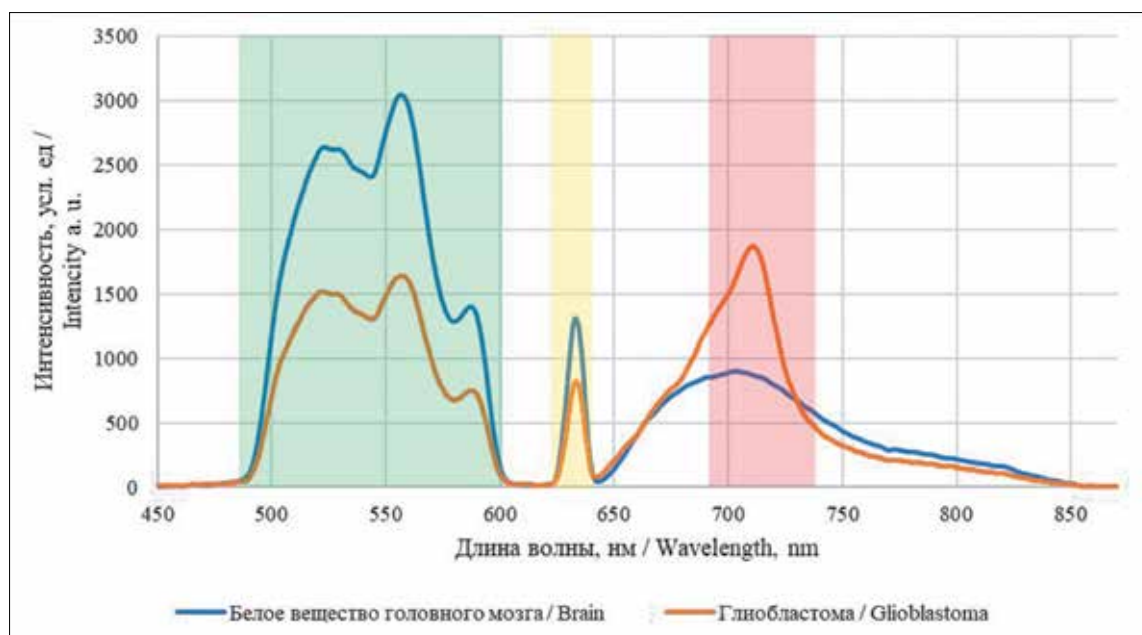


Рис. 1. Пример спектров различных типов тканей: зеленым цветом обозначена область оценки степени оксигенации, желтым – диффузного отражения лазерного излучения, красным – флуоресценции
Fig. 1. Example of spectra characteristic for different types of tissue: green – spectral range used for evaluation of oxygenation level, yellow – diffuse reflectance of laser light, red – fluorescence spectrum

ния; k – коэффициент, учитывающий различия светорассеяния для белого и серого вещества ($k=2$ при использовании в качестве нормы серого вещества, $k=1$ при использовании в качестве нормы белого вещества); $[Hb]$ – концентрация редуцированного гемоглобина; $[HbO_2]$ – концентрация оксигенированного гемоглобина; Hb_{total} – общая концентрация гемоглобина в ткани (кровенаполнение); $Sat(Hb)$ – степень оксигенации гемоглобина (сатурации кислородом).

Клинические данные

В исследовании ретроспективно использованы данные 13 пациентов. Из выборки были отделены 3 пациента, у которых были диагностированы глиобластомы и астроцитомы для проведения отдельных исследований. Обучение алгоритма кластеризации производилось на каждом пациенте отдельно, а затем в совокупности трех, для сравнения метрик качества на тестовой выборке, которой являлись оставшиеся пациенты. Таким образом, алгоритм тестировался на тех объектах, не включенных в обучающую выборку. Пациенты принимали внутрь раствор гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты (препарат аласенс, производитель ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) в расчете 25 мг/кг массы тела за 2–4 ч до начала удаления опухоли. С целью видеофлуоресцентной интраоперационной навигации применялся операционный микроскоп (Carl Zeiss Opmi Pentero, Германия) с флуоресцентным модулем одновременно с устройством для спектроскопической навигации ЛЭСА-01-Биоспек (ООО «БИОСПЕК», Россия). У каждого пациента было взято от 2 до 11 образцов ткани для последующего гистологического анализа и сопоставления его

результатов с данными спектроскопического исследования. Каждому образцу ткани соответствовал ряд спектров (от 1 до 10). Таким образом, было проанализировано 77 образцов тканей и 876 спектров, из которых 335 были верифицированы гистологическим заключением. Точечная диаграмма всех верифицированных объектов изображена на рис. 2.

Работа с пропущенными данными

Особенность собранных данных заключается в том, что при ранних разработках и использованиях метода интраоперационной оптической спектроскопии не были еще осуществлены технические способы одновременной регистрации всех параметров. Можно было измерить только парно: общую концентрацию гемоглобина в тканях и степень его оксигенации или интенсивность флуоресценции и площадь под пиком отраженного сигнала. Этот факт приводил к появлению пропущенных данных.

Пропущенные данные – это пустые значения параметров у объектов. Их обработка является отдельным разделом статистики и самостоятельной научной работой. В данном исследовании рассматривались следующие стандартные способы их обработки: удаление, при котором выборка уменьшалась от 2 до 2,5 раз, что является нецелесообразным методом; обнуление данных приводило к появлению в точке 0 множества объектов, имеющих различные гистологические метки; усреднение по параметрам, при котором алгоритмы получили низкие метрики качества.

Эти неудовлетворительные результаты привели к созданию многоходовой стратегии обработки данных, которая включала в себя:

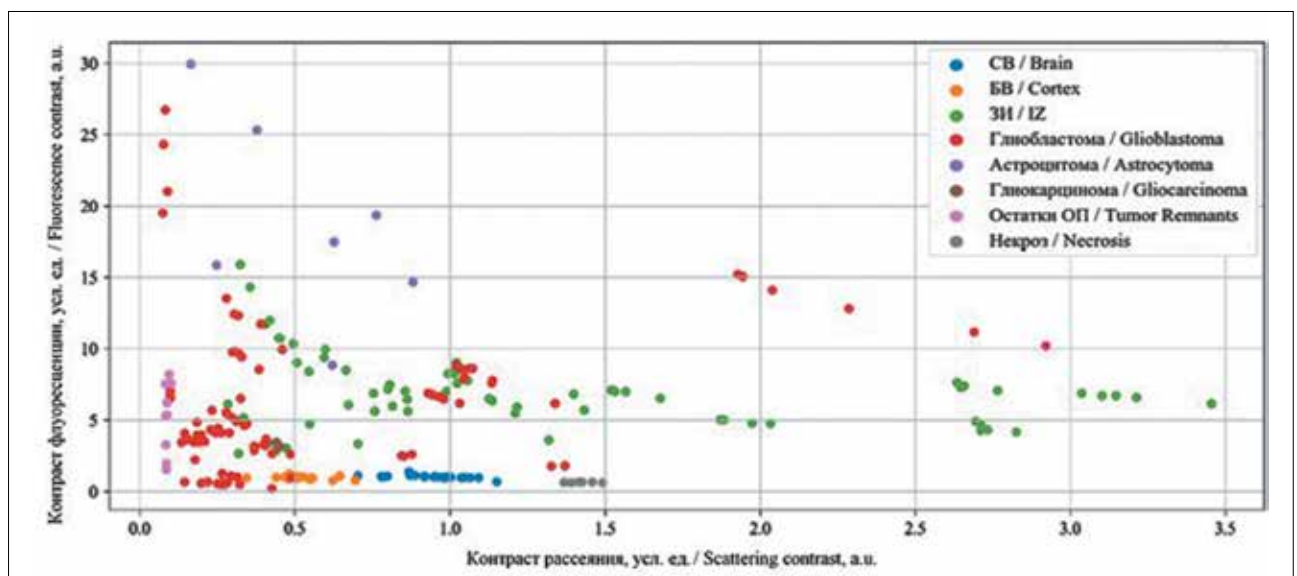


Рис. 2. Точечная диаграмма верифицированных данных, где СВ – серое вещество головного мозга, БВ – белое вещество головного мозга, ЗИ – зона инфильтрации, ОП – опухоль

Fig. 2. Scatter plot of verified data, where IZ – Infiltration Zone

1. Разделение данных на полные и неполные.
2. Разделение полных на обучающую и тестируемую выборку
3. Разделение неполных данных по диагнозам
4. Разделение данных по диагнозам на типы встречающихся тканей
5. Усреднение по каждому типу
6. Объединение обучающих данных и усредненных по типу.

Также встречались такие пациенты, которые имели только одну пару параметров. У таких пациентов недостающие параметры усреднялись по типам с параметрами всех пациентам с таким же диагнозом. Таким образом, в тестируемую выборку попали объекты с истинными параметрами, а обучающая выборка была максимально большой. Данная стратегия, в сравнении с другими способами обработки пропущенных данных, оправдала себя самыми высокими метриками качества, самым большим количеством успешных алгоритмов, сохранением большинства объектов и самой высокой степенью интерпретации.

Кластерный анализ

Для кластерного анализа были использован подход «обучение без учителя». В данной работе были рассмотрены следующие способы кластеризации: метод *k*-средних, спектральная кластеризация, метод максимального правдоподобия (EM-алгоритм), агломеративная кластеризация и плотностная кластеризация, итерации алгоритмов которых будут описаны далее.

Перед кластерным анализом данные были предварительно стандартизированы, что требуется перед такой обработкой. Это нужно для того, чтобы подобранные в алгоритмах веса не оперировались с параметрами разных порядков.

Метод *k*-средних. Один из самых распространенных методов применяемых для первичной обработки данных, особую популярность приобрел после работы Маккуина [5]. Он заключается в том, что выбирается *n*-случайных центров кластеризации. Затем сравнивается каждый объект с каждым центром и присваивается данный объект к тому кластеру, к центру которого этот объект ближе всего. В конце перечисляются центры.

Метод спектральной кластеризации. В этом методе определяются матрицы похожести объектов. Далее объединяются два ближайших объекта по матрице похожести так, чтобы внутри кластера объекты максимально отличались от объектов других кластеров [6]

EM-алгоритм. Метод заключается в максимизации правдоподобия. Он основан на том, что плотность вероятности распределения объектов в выборке представляет собой взвешенную сумму плотностей вероятности в каждом кластере. При этом все кла-

стеры выбираются из некоторого семейства распределений, часто которым выбираются семейства нормальных распределений [7].

Метод агломеративной кластеризации. В этом методе сортируются по возрастанию попарные расстояния между объектами и присваивается каждому свой кластер. Затем выбирается пара ближайших кластеров, объединяется в один. (Процесс поиска ближайших кластеров может происходить с использованием разных методов объединения). После перечисляются центры.

Метод плотностной кластеризации. В этом методе в окрестности объекта внутри определённого радиуса должно находиться определенное число других точек, если это условие не выполняется, то объект помечается как шум.

Из особенностей работы рассмотренных алгоритмов кластеризации можно сделать вывод, что такие методы, как *k*-средних и EM-алгоритм, могут получить на выходе модель разбиения данных на кластеры, с помощью которой можно предсказывать новые объекты.

Входные параметры подбирались таким образом, чтобы здоровые объекты максимально отделялись от остальной выборки в отдельный кластер, но при этом число кластеров не превышало 8 единиц. Это связано с тем, что число гистологически различающихся объектов не может превышать 8.

Метрики качества

Для того, чтобы оценить качество результатов кластеризации, используют различные метрики качества. Такие оценки не должны зависеть от самих значений меток, а только от самого разбиения выборки. К тому же, не всегда известны истинные метки объектов, поэтому также нужны оценки, позволяющие оценить качество кластеризации, используя только неразмеченную выборку.

Выделяют внешние и внутренние метрики качества. Внешние используют информацию об истинном разбиении на кластеры, в то время как внутренние метрики не используют никакой внешней информации и оценивают качество кластеризации, основываясь только на наборе данных. Оптимальное число кластеров обычно определяют с использованием внутренних метрик.

Adjusted Rand Index (ARI). Предполагается, что известны истинные метки объектов. Данная мера не зависит от самих значений меток, а только от разбиения выборки на кластеры. Пусть *n* – число объектов в выборке, тогда *a* – число пар объектов, имеющих одинаковые метки и находящихся в одном кластере, а *b* – число пар объектов, имеющих различные метки и находящихся в разных кластерах. Тогда Rand Index это:

$$RI = \frac{2(a + b)}{n(n - 1)}$$

То есть это доля объектов, для которых эти разбиения (исходное и полученное в результате кластеризации) "согласованы". Rand Index (RI) выражает схожесть двух разных кластеризаций одной и той же выборки. Чтобы этот индекс давал значения близкие к нулю для случайных кластеризаций при любом n и числе кластеров, необходимо нормировать его. Так определяется Adjusted Rand Index:

$$ARI = \frac{RI - E[RI]}{\max(RI) - E[RI]}$$

Эта мера симметрична, не зависит от значений и перестановок меток. Таким образом, данный индекс является мерой расстояния между различными разбиениями выборки. ARI принимает значения в диапазоне $[-1,1]$. Отрицательные значения соответствуют "независимым" разбиениям на кластеры; значения, близкие к нулю, – случайным разбиениям, а положительные значения говорят о том, что два разбиения схожи (совпадают при $ARI = 1$).

Adjusted Mutual Information (AMI). Данная мера очень похожа на ARI . Она также симметрична, не зависит от значений и перестановок меток. Определяется с использованием функции энтропии, интерпретируя разбиения выборки как дискретные распределения (вероятность отнесения к кластеру равна доле объектов в нём). Индекс AMI определяется как взаимная информация для двух распределений, соответствующих разбиениям выборки на кластеры. Интуитивно, взаимная информация измеряет долю информации, общей для обоих разбиений: насколько информация об одном из них уменьшает неопределенность относительно другого.

Аналогично ARI определяется индекс AMI , позволяющий избавиться от роста индекса AMI с увеличением числа классов. Он принимает значения в диапазоне $[-1,1]$. Значения, близкие к нулю, говорят о независимости разбиений, а близкие к единице – об их схожести (совпадении при $ARI = 1$).

Гомогенность, полнота, V-мера. Формально данные меры также определяются с использованием функций энтропии и условной энтропии, рассматривая разбиения выборки как дискретные распределения:

$$h = 1 - \frac{H(C|K)}{H(C)}$$

$$c = 1 - \frac{H(K|C)}{H(K)}$$

здесь K – результат кластеризации, C – истинное разбиение выборки на классы. Таким образом, h измеряет, насколько каждый кластер состоит из объектов

одного класса, а c – насколько объекты одного класса относятся к одному кластеру. Эти меры не являются симметричными. Обе величины принимают значения в диапазоне $[0,1]$, и большие значения соответствуют более точной кластеризации. Эти меры не являются нормализованными, как ARI или AMI , и поэтому зависят от числа кластеров. Случайная кластеризация не будет давать нулевые показатели при большом числе классов и малом числе объектов. В этих случаях предпочтительнее использовать ARI . Однако при числе объектов более 1000 и числе кластеров менее 10 данная проблема не так явно выражена и может быть проигнорирована.

Для учёта обеих величин h и c одновременно вводится V -мера, как их среднее гармоническое:

$$v = 2 \frac{hc}{h+c}$$

Она является симметричной и показывает, насколько две кластеризации схожи между собой.

Силуэт. В отличие от описанных выше метрик, данный коэффициент не предполагает знания истинных меток объектов, и позволяет оценить качество кластеризации, используя только саму (неразмеченную) выборку и результат кластеризации. Сначала силуэт определяется отдельно для каждого объекта. a – среднее расстояние от данного объекта до объектов из того же кластера, b – среднее расстояние от данного объекта до объектов из ближайшего кластера (отличного от того, в котором лежит сам объект). Тогда силуэтом данного объекта называется величина:

$$s = \frac{b-a}{\max(a,b)}$$

Силуэтом выборки называется средняя величина силуэта объектов данной выборки. Таким образом, силуэт показывает, насколько среднее расстояние до объектов своего кластера отличается от среднего расстояния до объектов других кластеров. Данная величина лежит в диапазоне $[-1,1]$. Значения, близкие к -1, соответствуют варианту кластеризации с высокой дисперсией, значения, близкие к нулю, говорят о том, что кластеры пересекаются и накладываются друг на друга, значения, близкие к 1, соответствуют "плотным" четко выделенным кластерам. Таким образом, чем больше силуэт, тем более четко выделены кластеры, и они представляют собой компактные, плотно сгруппированные облака точек.

С помощью силуэта можно выбирать оптимальное число кластеров k (если оно заранее неизвестно) – выбирается такое число кластеров, которое максимизирует значение силуэта. В отличие от предыдущих метрик, силуэт зависит от формы кластеров, и достигает больших значений на более выпуклых кластерах,

получаемых с помощью алгоритмов, основанных на восстановлении плотности распределения.

Для оценки качества кластеризации были вручную объединены кластеры таким образом, что здоровые объекты находились в отдельном кластере, а все остальные объекты были объединены в кластер патологии (не здоровых). Таким образом, полученные метрики будут оценивать, как хорошо используемый метод отличает здоровые объекты от больных.

Результаты и их обсуждение

Результаты анализа данных для отдельных пациентов

Пациент Г. Диагноз – астроцитома диффузная с выраженным полиморфизмом.

У пациента Г. была выборка из 12 объектов. Метрики качества представлены в табл. 1. Полученные модели на визуализации невозможно соотносить с реальными представлениями. Однако методы k-средних и агломеративная кластеризация смогли выделить здоровые ткани в отдельный кластер, но сама модель разбиения данных на кластеры получилась с очень широкими границами, которые допускают интенсивность флуоресценции выше 7,5, что не характерно для участка здорового мозга. Исходя из результатов анализа данных этого пациента, очевидно, что данные способы обработки стоит применять на достаточно больших выборках.

Для пациента Г. наилучшими оценками качества обладают методы плотностной кластеризации, k-средних и агломеративной кластеризации.

Пациент С. Диагноз – глиобластома IV Grade.

По табл. 2 видно, что одинаково хорошие результаты показали при разделении нормы и патологии на отдельные кластеры все алгоритмы, кроме плотностного метода. Это связано с его особенностями,

которые помечают часть объектов как шумовые, что сильно занижает его метрики качества. Однако этот метод выделяет в отдельные кластеры близко стоящие во времени объекты. Эта особенность может пригодиться в дальнейшем для усреднения таких объектов, чтобы те не вносили большие веса в измерениях.

У пациента С., в сравнении с пациентом Г., выборка составила 82 объекта, то есть была почти в 6 раз больше. Здоровые ткани хорошо выделялись в отдельный кластер, что видно на примере визуализации результатов агломеративной кластеризации (рис. 3а). Входные параметры кластеризации подбирались таким образом, чтобы здоровые ткани отделились от всех остальных.

Стоит также отметить, что полученные прямые границы в методе k-средних (рис. 3б) не релевантны сложной границе между кластерами, обнаруживаемой в эксперименте, что не проявляется у EM-алгоритма (рис. 3в). Тем не менее, EM-алгоритм не имел градиентного перехода между кластерами, что было бы характерно для зон инфильтрации и для диффузного характера глиобластом. К тому же, сложно интерпретировать получившуюся модель разбиения данных на кластеры, поскольку здоровые ткани оказались включены в большой кластер с характеристиками, которые отличаются от таковых для здоровых тканей.

Пациент Б. Диагноз – Глиобластома.

У пациента Б. была выборка из 59 объектов, метрики качества полученных моделей показаны в табл. 3. Наилучшими методами оказались EM-алгоритм, спектральная кластеризация, k-средних, агломеративная кластеризация. Однако значения этих метрик недостаточно высоки для использования полученных моделей разбиения данных на кластеры в связи с недостаточно большой выборкой.

Таблица 1
 Метрики качества пациента Г. на отложенной выборке

Table 1
 Quality metrics of held-out set for patient G.

Название Metric	AMI	ARI	Гомогенность Homogeneity	Полнота Completeness	V-мера V-measure	Силуэт Silhouette
EM-алгоритм EM-algorithm	0,4666	0,6409	0,5183	0,6468	0,5754	0,2609
СК SC	0,4666	0,6409	0,5183	0,6468	0,5754	0,3502
ПК DC	9,8715	0,0000	9,8715	1,0000	1,9743	0,3705
k-средних k-means	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,4551
АК AC	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,4551

СК – спектральная кластеризация, ПК – плотностная кластеризация, АК – агломеративная кластеризация
 SC – spectral clustering, DC – density-based clustering, AC – agglomerative clustering

Результаты анализа совокупности данных всех пациентов

Для начала был проведен анализ совокупности данных тех пациентов, которые были перед этим рассмотрены по отдельности.

Пациенты Б.+Г.+С.

Результаты обработки объединения пациентов Б., Г. и С. показаны на рис. 4 и в табл. 4. Высокие метрики качества и более ожидаемый характер модели здоровых тканей позволяют сказать, что увеличение выборки положительно сказывается на комплексной оценке результатов.

Метод плотностей кластеризации получил аномально большое количество кластеров, свыше 10. При более детальном изучении этого явления было

установлено, что большинство кластеров состоят из близко-стоящих по времени регистрации объектов, то есть, весьма вероятно, эти спектры соответствовали одному небольшому участку ткани.

Оценка качества моделей Б.+Г.+С. на остальных пациентах

Так как после обработки совокупности данных трёх пациентов получились потенциально правдоподобные модели, они были взяты для измерения на них метрик качества, с помощью пациентов, на которых кластеризация не производилась.

Оценка качества предсказаний пациента Д. (127 объектов, 41 верифицированных), пациента Л. (30 объектов, 23 верифицированных) и оставшегося объединения 9 пациентов (422 объекта, 93 верифици-

Таблица 2
Метрики качества пациента С. на отложенной выборке

Table 2
Quality metrics of held-out set for patient S.

Название Metric	AMI	ARI	Гомогенность Homogeneity	Полнота Completeness	V-мера V-measure	Силуэт Silhouette
EM-алгоритм EM-algorithm	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,2446
СК SC	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,2446
ПК DC	0,4464	0,4411	1,0000	0,4548	0,6252	0,1153
k-средних k-means	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,2446
АК AC	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,2446

СК – спектральная кластеризация, ПК – плотностная кластеризация, АК – агломеративная кластеризация
SC – spectral clustering, DC – density-based clustering, AC – agglomerative clustering

Таблица 3
Метрики качества пациента Б. на отложенной выборке

Table 3
Quality metrics of held-out set for patient B.

Название Metric	AMI	ARI	Гомогенность Homogeneity	Полнота Completeness	V-мера V-measure	Силуэт Silhouette
EM-алгоритм EM-algorithm	0,8133	0,9150	0,8710	0,8174	0,8434	0,4313
СК SC	0,8133	0,9150	0,8710	0,8174	0,8434	0,4313
ПК DC	0,3053	0,2838	0,7268	0,3192	0,4436	0,0815
k-средних k-means	0,8133	0,9150	0,8710	0,8174	0,8434	0,4313
АК AC	0,8133	0,9150	0,8710	0,8174	0,8434	0,4313

СК – спектральная кластеризация, ПК – плотностная кластеризация, АК – агломеративная кластеризация
SC – spectral clustering, DC – density-based clustering, AC – agglomerative clustering

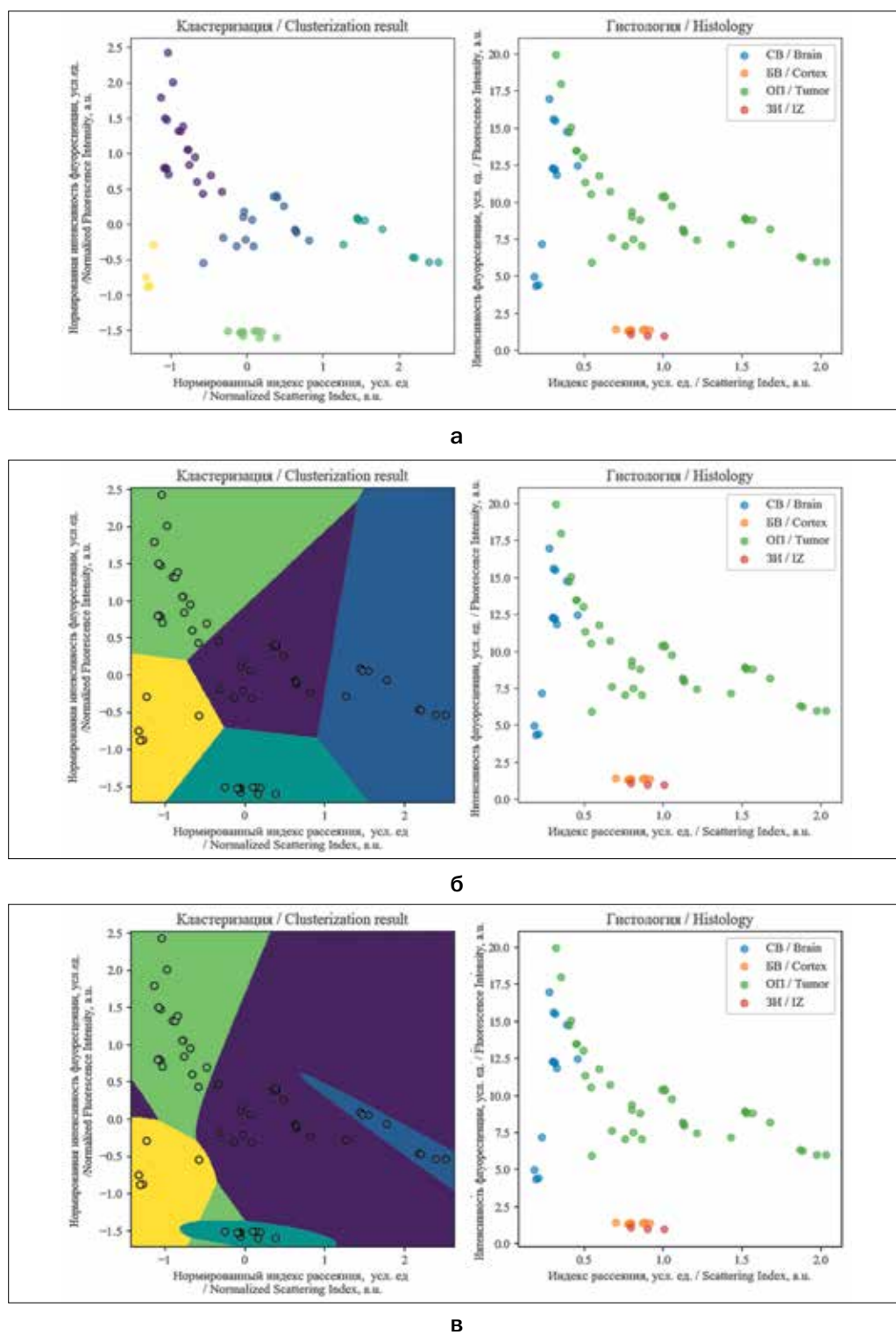


Рис. 3. Визуализация результатов пациента С. с применением различных методов кластеризации, в сравнении с реальным распределением объектов (справа), где СВ – серое вещество головного мозга, БВ – белое вещество головного мозга, ОП – опухоль, ЗИ – зона инфильтрации:

- а – агломеративная кластеризация;
- б – кластеризация k-средних;
- в – кластеризация EM-алгоритмом

Fig. 3. Visualization of clusterization results (left) compared to actual distribution (right) for patient S., where IZ – infiltration zone:

- а – aglomerative clusterization;
- б – k-means clusterization;
- в – EM-algorithm clusterization

Таблица 4
Метрики качества пациентов Б.+Г.+С. на отложенной выборке**Table 4**
Quality metrics of held-out set for patients B.+G.+S.

Название Metric	AMI	ARI	Гомогенность Homogeneity	Полнота Completeness	V-мера V-measure	Силуэт Silhouette
EM-алгоритм EM-algorithm	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,2366
СК SC	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,2366
ПК DC	0,0191	0,1026	0,0452	0,0544	0,0494	0,2397
k-средних k-means	0,6442	0,8291	0,8058	0,6548	0,7225	0,2366
АК AC	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,2397

СК – спектральная кластеризация, ПК – плотностная кластеризация, АК – агломеративная кластеризация
SC – spectral clustering, DC – density-based clustering, AC – agglomerative clustering

Таблица 5
Метрики качества предсказаний пациентов на полученных на пациентах Б., Г., С. моделях**Table 5**
Quality metrics of patient predictions based on models obtained from patients B., G. and S.

Пациент Patient	Название Metric	AMI	ARI	Гомогенность Homogeneity	Полнота Completeness	V-мера V-measure	Силуэт Silhouette
Д. D.	EM-алгоритм EM-algorithm	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,1420
	k-средних k-means	0,6860	0,8479	0,8091	0,6976	0,7449	0,1420
Л. L.	EM-алгоритм EM-algorithm	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,8165
	k-средних k-means	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,8165
Все All	EM-алгоритм EM-algorithm	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	-0,1452
	k-средних k-means	0,5468	0,7529	0,5587	0,7425	0,6376	-0,1452

рованных), на моделях, полученных на пациентах Б., Г., С. представлены в табл. 5.

Из полученных метрик видно, что на всех пациентах EM-алгоритм справился с задачей почти идеально, учитывая то, что в тестовой выборке встречались такие типы тканей, которые алгоритм не встречал, тогда как метод k-средних в большинстве случаев показал результат относительно хуже.

Заключение

Из визуализированных моделей и измеренных метрик качества можно выделить следующие наиболее универсальные модели: EM-алгоритм, метод k-средних, спектральная кластеризация и агломеративная кластеризация. Однако последние два не дают на выходе готовые модели, которыми можно оценить

новые данные, что исключает их в создании систем помощи принятия решений, но они подходят для пост-обработки данных.

Количество получаемых кластеров, превышающее количество различных меток, создает практические сложности в переборе и объединении кластеров для оценки моделей. Чувствительность к размеру выборки можно заметить на метриках качества и характере границ моделей у пациента С. и объединения пациентов Б.+Г.+С., у которых были 12 объектов и 41 объект, соответственно. В большинстве случаев и при достаточной выборке, почти все алгоритмы идеально справились с поставленной задачей на отдельных пациентах, а метод плотностной кластеризации, получив в среднем низкие метрики качества, проявил особенность в выявлении близко стоящих во

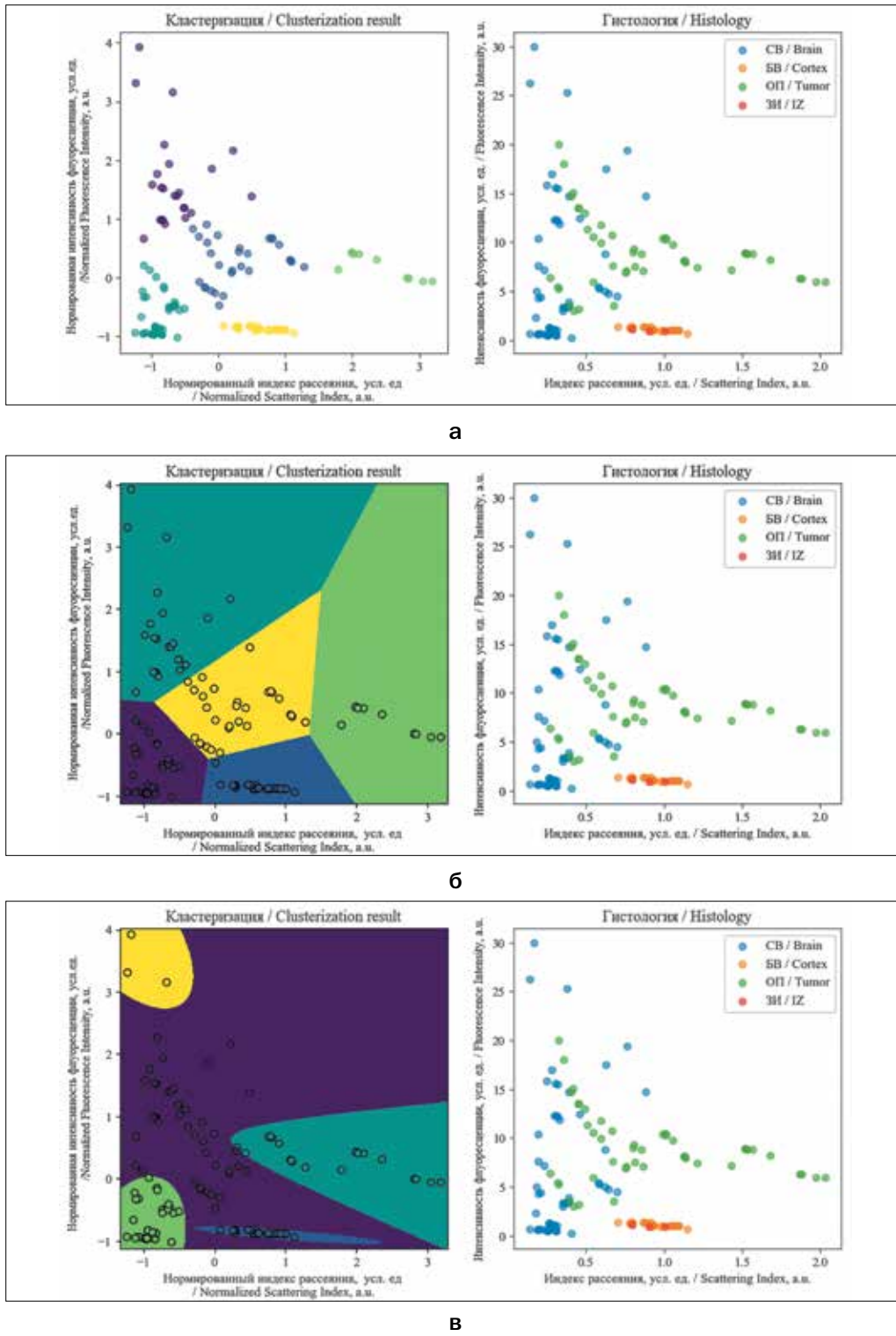


Рис. 4. Визуализация результатов пациентов Б.+Г.+С. с применением различных методов кластеризации, в сравнении с реальным распределением объектов (справа), где СВ – серое вещество головного мозга, БВ – белое вещество головного мозга, ОП – опухоль, ЗИ – зона инфильтрации:

- а – плотностная кластеризация;
- б – кластеризация k-средних;
- в – кластеризация EM-алгоритм

Fig. 4. Visualization of clustering results (left) compared to actual distribution (right) for patients B.+G.+S., where IZ – infiltration zone:
 а – density-based clustering;
 б – k-means clustering;
 в – EM-algorithm clustering

времени объектов, что может помочь в дальнейших исследованиях.

Приведенные недостатки, кроме отсутствия работоспособности на недостаточных выборках, можно нивелировать с помощью других методов машинного обучения, а именно обучение с учителем, где модели буду обучаться на конкретных ответах – метках класса, которыми будут являться гистологические заключения.

Результаты изучения спектроскопических данных позволяют численно, с помощью методов машинного обучения, выявить корреляции между несколькими параметрами, определяемыми по спектрам, и гистологическими заключениями о наличии признаков злокачественности тканей.

По сравнению со способом статистической обработки данных, представленным нами ранее для опи-

санного в статье метода интраоперационной регистрации комбинированных спектров [8], чувствительность повысилась в среднем с 88% до 90%, а специфичность с 82% до 91%.

Результаты, представленные в статье, были получены с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования «Технологический и диагностический центр для производства, исследования и аттестации микро и наноструктур» на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение RFMEFI60717X0183).

ЛИТЕРАТУРА

1. De Robles P., Fiest K.M., Frolkis A.D., et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis // *Neuro-Oncology*. – 2015. – Vol. 17(6). – P. 776–783. doi:10.1093/neuonc/nou283
2. Claes A., Idema A.J., Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war // *Acta Neuropathol.* – 2007. – Vol. 114. – P. 443–458. doi:10.1007/s00401-007-0293-7
3. Sutter M., Eggspuehler A., Grob D., et al. The validity of multimodal intraoperative monitoring (MIOM) in surgery of 109 spine and spinal cord tumors // *Eur Spine J.* – 2007. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 197–208.
4. Savel'eva T.A., Loshchenov V.B., Goryainov S.A., et al. A spectroscopic method for simultaneous determination of protoporphyrin IX and hemoglobin in the nerve tissues at intraoperative diagnosis // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85, No. 6. – P. 1549–1557.
5. MacQueen J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In *Proc. 5th Berkeley Symp. on Math. Statistics and Probability*. – 1967. – P. 281–297
6. Jianbo S., Jitendra M. Normalized Cuts and Image Segmentation // *IEEE Transactions on PAMI*. – 2000. – Vol. 22(8). – pp. 888–905.
7. Jordan M.I., Xu L. Convergence results for the EM algorithm to mixtures of experts architectures: Tech. Rep. A.I. Memo No. 1458. – MIT, Cambridge, MA, 1993. – 33 p.
8. Potapov A.A., Goriainov S.A., Loshchenov V.B., et al. Intraoperative Combined Spectroscopy (Optical Biopsy) of Cerebral Gliomas // *N. N. Burdenko Journal of Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 2. – P. 3–10.

REFERENCES

1. De Robles P., Fiest K.M., Frolkis A.D., Pringsheim T., Atta C., St Germaine-Smith C., Day L., Lam D., Jette N. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis, *Neuro-Oncology*, 2015, vol. 17(6), pp. 776–783. doi:10.1093/neuonc/nou283
2. Claes A., Idema A.J., Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war, *Acta Neuropathol.*, 2007, vol. 114, pp. 443–458. doi:10.1007/s00401-007-0293-7
3. Sutter M., Eggspuehler A., Grob D., Jeszenszky D., Benini A., Porchet F., Mueller A., Dvorak J. The validity of multimodal intraoperative monitoring (MIOM) in surgery of 109 spine and spinal cord tumors, *Eur Spine J.*, 2007, vol. 16, suppl. 2, pp. 197–208.
4. Savel'eva T.A., Loshchenov V.B., Goryainov S.A., Shishkina L.V., Potapov A.A. A spectroscopic method for simultaneous determination of protoporphyrin IX and hemoglobin in the nerve tissues at intraoperative diagnosis, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85, no. 6, pp. 1549–1557.
5. MacQueen J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In *Proc. 5th Berkeley Symp. on Math. Statistics and Probability*. 1967. pp. 281–297
6. Jianbo S., Jitendra M. Normalized Cuts and Image Segmentation, *IEEE Transactions on PAMI*, 2000, vol. 22(8), pp. 888–905.
7. Jordan M.I., Xu L. *Convergence results for the EM algorithm to mixtures of experts architectures: Tech. Rep. A.I. Memo No. 1458*. MIT, Cambridge, MA, 1993. 33 p.
8. Potapov A.A., Goriainov S.A., Loshchenov V.B., Savel'eva T.A., Gavrilov A.G., Okhlopov V.A., Zhukov V.Iu., Zelenkov P.V., Gol'bin D.A., Shurkhai V.A., Shishkina L.V., Grachev P.V., Kholodtsova M.N., Kuz'min S.G., Vorozhtsov G.N., Chumakova A.P. Intraoperative Combined Spectroscopy (Optical Biopsy) of Cerebral Gliomas, *N. N. Burdenko Journal of Neurosurgery*, 2013, vol. 2, pp. 3–10.