



MASTER DE MACHINE LEARNING CON R

VALIDEZ PREDICTIVA DE UN MODELO DE MACHINE LEARNING PARA LA DETECCIÓN INTRA-OPERATIVA DE TUMOR CEREBRAL

AUTOR: Juan Ángel Aibar Durán

DIRECTOR: Ignacio García

FECHA: 12.12.22

ENTIDAD COLABORADORA



RESUMEN

En neurooncología el grado de resección de los tumores cerebrales malignos es una de las variables con mayor impacto en la supervivencia de los pacientes. El uso de técnicas durante la cirugía que permiten la diferenciación entre tejido cerebral sano y tejido tumoral se han demostrado sumamente útiles en este campo para maximizar la resección de dichos tumores.

En el presente trabajo se utiliza la combinación de dos de estas técnicas, el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y la ecografía cerebral. Cada una de estas técnicas pueden volcar tres resultados: positivo, dudoso o negativo. Con estos resultados derivados de ambas técnicas, se construye un modelo de regresión logística capaz de predecir si un determinado tejido tiene una baja o alta probabilidad de ser tumoral. El “Gold estándar” contra el cual se comparan estos resultados es el estudio histológico de las muestras tumorales recogidas.

Este modelo de regresión logística demostró de forma significativa que la presencia muy positiva de 5-ALA (brillo intenso violeta) y la positividad ecográfica de sospecha tumoral fueron dos variables independientes que predecían la presencia histológica de tumor. De forma aislada una zona del cerebro con 5-ALA positivo tenía un 38% más de riesgo de ser tumor que una zona con 5-ALA no positivo. De forma paralela, una zona del cerebro positiva para ecografía cerebral tenía un 23% más de riesgo de ser tumor que una zona con ecografía no positiva. La tasa de acierto de este algoritmo era de un 79.7%, con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 86%. La combinación de ambas técnicas mostró un área bajo la curva de 0.81, superior a la predicción individual por 5-ALA (0.75, $p= 0.22$) y por iUS (0.72, $p= 0.015$).

Utilizando un modelo de predicción individual se construyó un correlograma donde se representaron los nueve grupos resultantes de todas las posibles combinaciones posibles. Se aprecia una gradación significativa y lógica para las nueve combinaciones posibles, siendo la probabilidad de que el tejido sea tumoral de un 91 % si el 5-ALA y la ecografía son positivas a la vez, o del 22% si ambas ofrecen resultados negativos.

Se puede concluir que el modelo de regresión descrito ofrece una aceptable tasa de acierto con una alta especificidad para la detección de tumor cerebral. La combinación del 5-ALA y de la ecografía cerebral intraoperatoria es capaz de predecir de forma individualizada dependiendo de los resultados de ambas técnicas.

AGRADECIMIENTOS

A todo el equipo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por la conceptualización de este proyecto y la ayuda en la recogida de pacientes y muestras.

A los directores y tutores de este proyecto por su supervisión.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	27
REFERENCIAS.....	28
ANEXO.....	30

INTRODUCCIÓN

Existen más de cien tipos diferentes de tumores cerebrales que se originan en el propio cerebro, siendo el tumor glial de alto grado el más prevalente en adultos de entre los 40 y 70 años de edad. La frecuencia de esta enfermedad es muy baja, con una incidencia anual de 1 persona cada 100.000, sin embargo su impacto es devastador ya que actualmente la supervivencia global es muy baja y depende del subtipo de tumor^{1,2}. Dentro del diagnóstico de glioma de alto grado existen varios subtipos histológicos según la clasificación de la organización mundial de la salud, siendo los más frecuentes el oligodendroglioma anaplásico, el astrocito de anaplásico y el glioblastoma multiforme. La supervivencia de cada uno de estos diagnóstico es diferente y gradual siendo de 42 meses, 30 meses y 16 meses respectivamente^{1,2}.

Los factores pronósticos conocidos más importantes y que impactan sobre la supervivencia de estos tumores son: a) la edad del paciente, siendo mayor la supervivencia en personas jóvenes, b) el estatus funcional del paciente, siendo mayor la supervivencia en personas con buen estado físico y psíquico al diagnóstico, c) el subtipo histológico y las características genéticas del tumor, d) el inicio del tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia, empeorando la supervivencia cuando se inicia más allá de 6 semanas desde la cirugía y e) el grado de resección del tumor, mejorando la supervivencia cuando es posible resecar más del 80% del volumen del tumor original^{1,2}.

De estos factores uno de los más importantes y que podemos cambiar es el grado de resección del tumor. Para ello existe tecnología capaz de monitorizar el grado de tumor que se reseca durante la cirugía. Estas técnicas son fundamental tres: resonancia magnética cerebral (RMN), ecografía cerebral (iUS) y ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)³. Las dos primeras son aparatos que se encuentran físicamente en el quirófano y que permiten identificar la presencia de restos tumorales inadvertidos en el campo quirúrgico y de esta manera ayudar al cirujano a conseguir una mayor resección quirúrgica. El 5-ALA es una medicación fluorescente que se le administra al paciente tres

horas antes de la intervención y que por sus propiedades bioquímicas se acumula en el tejido tumoral y no en el cerebro normal. Cuando se ilumina el cerebro con una luz especial, disponible en quirófano, esta sustancia emite un brillo violeta-rosa. De esta manera, la parte violeta-rosa será mayoritariamente células tumorales. Sin estas tecnologías se conocer que la probabilidad de no detectar tumor es alta, porque visualmente (a ojos humanos) el tejido tumoral cerebral es muy parecido al tejido cerebral normal, sobre todo en los bordes del tumor donde existe una infiltración tumoral del cerebro normal, haciendo que esos márgenes sean difusos y vagos ⁴.

Estas tres tecnologías mencionadas tienen una cierta sensibilidad y especificidad ampliamente reportadas en la literatura, sin embargo no existe abundante literatura sobre el beneficio de usar más de una de forma combinada. En el presente trabajo se utilizan los resultados de dos de estas técnicas, la iUS y el 5-ALA, con la intención de construir un modelo de regresión lineal logística que permita predecir la presencia de tumor cerebral en el campo quirúrgico. Este tipo de algoritmos sería de gran utilidad para poder tomar decisiones durante el acto quirúrgico, tan necesarias cuando se opera cerca de regiones cerebrales con función importante (lenguaje, visión, función motora o función sensitiva) y, por tanto, se deben tomar decisiones de riesgo-beneficio, es decir “sacrificar” una parte de cerebro funcionante ante la presencia clara de tumor cerebral cerca, o viceversa.

MATERIALES Y METODOS

Conceptualización del trabajo

Las técnicas intraoperatorias para mejorar la recepción tumoral no son utilizadas en todos los hospitales, en muchas ocasiones debido al alto coste de su aplicación. En nuestro centro hospitalario (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), la iUS se ha utilizado desde hace más de 12 años, habiendo demostrado satisfactorios resultados a la hora de identificar restos tumorales y valorar el grado de resección durante el procedimiento quirúrgico. Desde el año 2018 contamos con la posibilidad de prescribir el 5-ALA, una cara medicación que ha demostrado alta sensibilidad para la detección de tejido tumoral.

Dada la ausencia de datos en la literatura sobre la sensibilidad y especificidad del uso combinado de ambas técnicas, el equipo investigador decidió en 2019 comenzar a recoger datos de ambas técnicas, que en un futuro podrían formar parte de proyectos de investigación y tesis doctorales. Los datos utilizados para el presente proyecto son parte de estas bases de datos recogidas prospectivamente.

El diseño del presente estudio es el propio de un *estudio de test diagnóstico*, en el que se confrontan los resultados obtenidos por dos pruebas diagnósticas (iUS y 5-ALA) y se comparan con el estándar de oro para la detección de tumor cerebral, que actualmente es el estudio histológico (por un experto en neuropatología) de las biopsias obtenidas en quirófano.

Población y gestión de datos

La base de datos original consta de un archivo con extensión *.dta* (Stata Software) con 60 pacientes registrados prospectivamente y 75 variables. Estos paciente son adultos (> 18 años) diagnosticados de gliomas de alto grado e intervenidos en nuestro centro desde Enero de 2019 hasta Octubre de 2022.

Para el presente proyecto dicha base de datos ha sido exportada en formato *.xls* y posteriormente importada en R.

Metodología quirúrgica

Tres horas antes de intervenirse de un tumor cerebral el paciente toma el 5-ALA en forma de jarabe. El paciente es trasladado al quirófano y durante la cirugía de resección del tumor cerebral se utiliza la ecografía cerebral (**Figura 1, Anexo**) donde se aprecia el tumor cerebral y se van monitorizando los restos que puedan ir quedando. Dado que los ultrasonidos son inocuos para el ser humano, esta metodología se puede utilizar todas las veces necesarias durante la cirugía, siendo además su aplicación muy rápida (2-3 minutos cada vez que se utiliza).

Para la mayor parte de las cirugías en Neurocirugía, entre ellas las cirugías de tumores cerebrales, se utilizan microscopios quirúrgicos (Figura). Estos aparatos permiten apreciar con máximo detalle la anatomía cerebral y el color y textura de los diferentes

tejidos. Una de las ofertas que ofrecen estos microscopios es la aplicación de una luz azul artificial de 400 nanómetros de longitud de onda. Esta luz, al iluminar el tumor cerebral (que contiene 5-ALA en sus células) es capaz de hacer que el este 5-ALA emita a su vez una luz fluorescente de color violeta-rosa intenso (**Figura 2, Anexo**). El cerebro sano, sin embargo, no presentaría esta fluorescencia, al no contener el 5-ALA en sus células. De esta manera, el cirujano puede identificar visualmente el tejido tumoral por esta diferencia de color tan drástica.

Tras finalizar la cirugía con luz blanca natural, el cirujano utilizará el iUS y el 5-ALA y clasificará cada cuadrante de la cavidad quirúrgica (el espacio donde antes se encontraba el tumor) según las diferentes categorías de iUS y 5-ALA. Dado que cada una de estas variables tiene tres categorías, el número total de categorías serán nueve. Ambas pruebas son pruebas diagnósticas de tumor cerebral, con lo que tendremos un resultado combinado.

Posteriormente, el cirujano realiza una biopsia (obtención de pequeño pellizco de tejido cerebral) de esa región y ésta es enviada al laboratorio para su interpretación histológica. De esta manera cada a cada biopsia cerebral se le dará un valor histológico (No tumor/Infiltración/Tumor sólido), un valor de iUS (Positivo/Dudoso/Negativo) y de 5-ALA (Positivo/Débil/Negativo) (**Figura 3, Anexo**).

La interpretación histológica (No tumor/Infiltración/Tumor sólido) es completamente objetiva siendo “No tumor” la ausencia total de células tumorales en la muestra cerebral, “Infiltración” la aparición de $\leq 20\%$ de células tumorales la biopsia y “Tumor sólido” la aparición de $> 20\%$ de células tumorales en dicha biopsia.

En cuanto a la interpretación de los resultados del iUS y el 5-ALA son subjetivos y dependen del cirujano que los interpreta. Para el uso de ambas técnicas se requiere una formación específica y posteriormente años de experiencia.

Para la iUS un resultado “positivo” es aquella señal ecográfica hiperecogénica (blanca) con forma y textura compatible con tumor cerebral, un resultado “negativo” ocurre cuando lo que se observa es cerebro normal (totalmente diferente de tumor cerebral), mientras que el resultado “dudoso” son todas aquellas asunciones que quedan en medio.

Para el 5-ALA un resultado “positivo” ocurre cuando el tejido observado presenta un color violeta-rojo muy intenso y característico, el resultado “negativo” ocurre cuando no hay color, una situación que corresponda probablemente a cerebro normal, mientras que el resultado “débil” ocurre cuando el color del tejido es ligeramente rosa, pero no violeta intenso.

Estas clasificaciones han sido anteriormente publicadas y reportadas por otros autores^{5,6}.

A día de hoy no existen metodologías en la práctica clínica real que permiten categorizar estos resultados de forma más objetiva. Para estos resultados actualmente el estándar de oro es la interpretación con un cirujano experto.

Variables recogidas y descripción de variables principales

Se han recogido prospectivamente variables demográficas, clínicas, radiológicas, quirúrgicas, histológicas y de supervivencia. De estas variables las más importantes han sido:

- Edad
- Sexo
- Fecha de la cirugía
- Cirugía primaria o segunda cirugía
- Localización del tumor por lóbulos cerebrales
- Escala funcional de Karnofsky (**Figura 4, Anexo**)
- Escala prequirúrgica ASA (American Society of Anesthesiologists) (**Figura 5, Anexo**)
- Escala NANO (The Neurological Assessment in Neuro-Oncology) prequirúrgica (**Figura 6, Anexo**)⁷
- Síntomas neurológicos pre-quirúrgicos
- Tiempo de cirugía (minutos)
- Volumen del tumor (en cm³)
- Volumen del edema cerebral que el tumor genera (en cm³)
- Histología del tumor (oligodendroglioma anaplásico, astrocitoma grado II o glioblastoma multiforme)
- Índice de proliferación celular Ki67

- Estatus de IDH1 (“wild-type” o mutado)
- Estatus de MGMT (metilado o no metilado)
- Resultados de la interpretación visual del ácido 5-aminolevulínico. Esta variable puede tomar tres categorías:
 - Positivo
 - Débil
 - Negativo
- Resultados de la interpretación visual de la ecografía cerebral. Esta variable puede tomar tres categorías:
 - Positivo
 - Dudoso
 - Negativo
- Resultados de la interpretación visual de la ecografía cerebral. Esta variable puede tomar tres categorías:
 - No tumor
 - Infiltración
 - Tumor sólido
- Porcentaje de resección tumoral en % medido en la resonancia 24 horas tras la cirugía.
- Escala NANO posquirúrgica tras 24 horas de la cirugía
- Complicaciones quirúrgicas y médicas
- Datos de supervivencia

Como se ha discutido anteriormente, el objetivo del presente trabajo es detectar aquellas variables que puedan tener un valor predictivo en la detección de tumor

intraoperatorio, según los resultados histológicos interpretados por un experto neuropatólogo. De esta manera, en este proyecto la variable dependiente o respuesta es la interpretación de las biopsias cerebrales (No tumor/Infiltración/Tumor sólido), y las variables independientes o explicativas son todas aquellas variables que potencialmente (según la lógica de la neurooncología) pueden ser predictores clínicos de la primer. Estas variables son las siguientes:

- Variables radiológicas prequirúrgicas (medidas en la resonancia cerebral previa a la cirugía). Ambas son variables continuas:
 - Volumen del tumor (en cm³)
 - Volumen del edema cerebral que el tumor genera (en cm³)
- Variables quirúrgicas:
 - Resultados de la interpretación visual del ácido 5-aminolevulínico. Esta variable puede tomar tres categorías:
 - Positivo
 - Débil
 - Negativo
 - Resultados de la interpretación visual de la ecografía cerebral. Esta variable puede tomar tres categorías:
 - Positivo
 - Dudoso
 - Negativo

De todas estas y aplicando el razonamiento médico, las dos últimas variables (resultados intraoperatorio del 5-ALA y el iUS) deberían ser los predictores más importantes.

Outcome

El objetivo principal del siguiente estudio es encontrar un modelo clínico capaz de predecir de forma precisa la presencia de tumor cerebral en una biopsia cerebral. Este modelo debe contar con variables radiológicas y quirúrgicas que se puedan recoger

antes de la cirugía, para de esta manera poder utilizar dicho modelo durante la cirugía. Las dos variables más importantes a priori (por lógica en el campo y por literatura previa) son los resultados derivados de la interpretación del 5-ALA y de la iUS. El resto de variables incluidas y descritas anteriormente podrían mejorar el modelo. De esta manera se construirán dos modelos, uno con dos variables y otro con cuatro variables:

Modelo 1

Tumor histológico ~ 5-ALA + iUS

Modelo 2

Tumor histológico ~ 5-ALA + iUS + volumen del tumor + volumen del edema

Se compararán diferentes métricas de cada modelo para valorar la idoneidad predictiva de cada uno de ellos: la tasa de acierto, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y el área bajo la curva.

Con la intención de facilitar el análisis y la interpretación de los resultados la variable dependiente “tumor histológico” fue dicotomizada en dos categorías:

- No tumor → No tumor (0)
- Infiltración y Tumor sólido → Tumor (1)

Análisis estadístico y de machine learning

Para el análisis estadístico se utilizó RStudio versión 2022.07.02. Estadística descriptiva paramétrica fue utilizada para variables numérica –media y desviación estándar–, mientras que las variables categóricas se resumieron como porcentajes.

Previo al análisis de machine learning se realizó un preprocesado de los datos que consistió en gestionar los datos ausentes (eliminándolos). No se hizo centrado y ni escalado de las variables numéricas implicadas en los modelos (volúmenes) dado que se encontraban medidas en las mismas unidades (cm³). Para el análisis de machine learning se diseñaron un total de cuatro modelos predictivos: dos modelos de regresión logística (modelo 1 y modelo 2), y dos modelos de Random Forest (modelo 1 y modelo 2). No se utilizaron modelos de iteración tipo Boosting o redes neuronales dado el bajo número de observaciones disponibles (250 muestras cerebrales).

En el Anexo se añade el código de R requerido para los análisis presentados en el trabajo.

RESULTADOS

Resultados clínicos, radiológicos e histológicos de la serie

Un total de 60 pacientes fueron registrados prospectivamente e incluidos en este proyecto. De estos, 36 eran hombres (60%) y 24 mujeres (40%) con edad de 63.6 años (DE: \pm 12.3) a fecha de la cirugía.

De ellos, 17 (28.3%) fueron intervenidos durante el año 2019, 22 (36.7%) durante el año 2020, 17 (28.3%) durante el año 2021 y 4 (6.7%) durante el año 2020.

La mayoría de estas cirugías correspondieron a primeras cirugías (93%), mientras que una minoría (7%) se trataron de segundas cirugías en paciente que ya se habían operado, pero que el tumor había recidivado.

La localización más frecuente de los tumores fue el lóbulo frontal (35%) y el lóbulo temporal (35%), seguidos por los lóbulos parietal (16.7%) y occipital (5%). Otras localizaciones como la ínsula (1.7%) o el tálamo (3.3%) fueron más raras.

En cuanto al estado funcional prequirúrgico de los pacientes, la media en la escala de Karnofsky fue de 80.8 (DE: \pm 14.9). En cuanto a la valoración anestésica la mitad de ellos (50%) puntuaron con una ASA III, el 46.7% con un ASA II y solamente un 3.3% con un ASA I.

Respecto al estado neurológico de los pacientes previo a la cirugía, la serie puntúa en la escala NANO una media de 1.95 (DE: \pm 1.52), siendo los síntomas neurológicos más frecuentes (por los cuales los pacientes acudían al servicio de Urgencias) las quejas cognitivas (16.7%) (cuadros confusionales, falta de atención, depresión o conductas desinhibidas), los problemas del lenguaje (16.7%), las crisis epilépticas generalizadas (13.3%) (**Figura 7, Anexo**) o la pérdida de fuerza en un hemicuerpo (11.7%). Otras quejas menos frecuentes fueron la pérdida de visión (5%) o sensación subjetiva de inestabilidad (5%).

En cuanto a las características radiológicas más importantes del tumor, se calculó el volumen tumoral en la resonancia prequirúrgica siendo de 35.3 cm³ (DE: \pm 30.9) con un volumen del área de edema vasogénico peritumoral de 48.1 cm³ (DE: \pm 34.3).

Las cirugías tuvieron una duración de 159.3 (DE: \pm 45.2) minutos de media, lo que corresponde a 2.5 horas de media.

El análisis histológico del tumor reveló que la inmensa mayoría de los tumores operados correspondían a la estirpe más agresiva, el glioblastoma multiforme (92.9%), mientras que solamente un 3.6% fueron astrocitomas anaplásicos y otro 3.6% oligodendrogliomas anaplásicos. El estudio genético de estos tumores reveló un índice de proliferación celular Ki67 del 30% (DE: \pm 13.8). Solamente el 5.6% de los tumores mostraron mutación de IDH1 (mejor pronóstico), mientras que 94.4% tenían un IDH1 no mutado o "wild-type" (peor pronóstico). Por último, el estado de metilación del gen MGMT (mejor pronóstico) fue de 48% de la muestra, siendo el resto MGMT no metilado (peor pronóstico).

Tras la cirugía la tasa de resección en porcentaje fue de un 92.9% (DE: \pm 12.5) de media. El estado neurológico (NANO) a las 24 horas de la cirugía fue de 3.1 (DE: \pm 2.2), lo que es totalmente esperable dado que la propia agresión quirúrgica produce una inflamación cerebral y un empeoramiento neurológico que generalmente mejora a los 3 meses tras la cirugía.

En cuanto a las complicaciones la mayor parte de los pacientes (91.7%) de los pacientes no tuvieron ninguna complicación quirúrgica. Un 8.3% sufrieron una hemorragia cerebral que no conllevó mayor afectación neurológica salvo dos casos: una paciente (1.67%) tuvo que volver a ser intervenida para evacuar dicha hemorragia cerebral y otro paciente falleció como consecuencia de la misma. Tres pacientes (5%) sufrieron infección del lecho quirúrgico que requirió una nueva cirugía y antibioterapia durante semanas. Un 5% de los pacientes tuvieron neumonía tras la cirugía y otro 5% tuvieron infección de orina.

A los 2,5 del inicio de la recogida de datos (Enero de 2019) el 60.7% de los paciente habían fallecido como consecuencia de la enfermedad oncológica cerebral.

Resultados de pruebas diagnósticas intraoperatorias (5-ALA y iUS) de las muestras cerebrales

Se recogieron un total de 255 muestras cerebrales (media de 4.3 biopsias/paciente) que fueron analizadas según los resultados de 5-ALA y iUS. Respecto a los resultados de 5-ALA 141 biopsias (55.3%) fueron positivas, 40 (15.7%) fueron débil y 74 (29%) fueron negativas. En cuanto a los resultados de iUS, 105 biopsias (39.6%) fueron positivas, 49 (19.2%) fueron dudosas y 101 (41.2%) fueron negativas.

Resultados histológicos de las muestras cerebrales (Variable dependiente)

Se analizaron un total de 251 biopsias en total, siendo 40 (16%) de ellas tumor sólido, 113 (45%) infiltración y 98 (39%) no tumor (**Figura 8 , Anexo**). En toda la base de datos existieron 4 biopsias cerebrales con resultados de 5-ALA y iUS, pero sin resultados histológicos mencionados anteriormente. Se consideraron por tanto valores ausentes (1.6%) y se eliminaron dichas observaciones

Construcción de modelos predictivos de regresión logística (RL)

Se construyeron dos modelos predictivos de RL Y y se confrontaron sus métricas para evaluar la idoneidad de cada uno de ellos.

Modelo 1 RL

Tumor histológico ~ 5-ALA + iUS

Para generar este modelo se divide la base de datos en un conjunto de entrenamiento que representa el 70 % de los datos (177 observaciones) y uno de prueba (74 observaciones). Se utiliza una semilla (*set.seed (536)*) para que la partición sea reproducible.

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.1944	-0.7475	0.4344	0.7583	1.6803

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-0.2533	0.4602	-0.551	0.58197
alaNegativo	-0.4298	0.4928	-0.872	0.38313
alaPositivo	1.3526	0.5010	2.700	0.00693 **
usNegativo	-0.4492	0.4524	-0.993	0.32073
usPositivo	1.2141	0.5369	2.261	0.02374 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 236.71 on 176 degrees of freedom
Residual deviance: 176.66 on 172 degrees of freedom
AIC: 186.66

En este modelo se aprecia como la positividad de 5-ALA y de iUS es un factor predictor positivo para la aparición de infiltración o tumor sólido. Concretamente la positividad de 5-ALA representa un 35 % más de probabilidad de ser infiltración o tumor sólido respecto a ser no tumor. Este porcentaje es del 21 % cuando la positividad es de iUS.

A continuación se aplica la predicción generada por el modelo anterior a los datos de prueba con la intención de obtener las métricas de validez y precisión que se muestran a continuación. Para dicotómico dar la respuesta (0/1) se utiliza la función *ifelse*, de manera que la respuesta positiva (1: infiltración o tumor sólido) se dará cuando la probabilidad de que ésta se presente sea superior al 70 % (*ifelse* > 0.7, 1, 0).

Accuracy : 0.7973
95% CI : (0.6878, 0.8819)
No Information Rate : 0.6081
P-Value [Acc > NIR] : 0.0004116

Kappa : 0.5922

McNemar's Test P-Value : 0.1213353

Sensitivity : 0.7556
Specificity : 0.8621
Pos Pred Value : 0.8947
Neg Pred Value : 0.6944
Prevalence : 0.6081
Detection Rate : 0.4595
Detection Prevalence : 0.5135
Balanced Accuracy : 0.8088

'Positive' Class : 1

Las métricas vuelcan una tasa de acierto del 79,7 %, con una sensibilidad del 75,6 % y una especificidad del 86,2 %. Éstos valores tienen mucho sentido dentro de la neuro-oncología, dado que aunque el 5-ALA aislado tiene una alta sensibilidad, se sospecha que su combinación con la iUS llevaría una situación de más alta especificidad.

Modelo 2 RL

Tumor histológico ~ 5-ALA + iUS + volumen del tumor + volumen del edema

Este análisis se realizó con 229 observaciones dada la presencia de 22 (8.7%) valores ausentes que fueron eliminados.

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.1375	-0.8721	0.4319	0.7787	1.7035

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-0.459775	0.726748	-0.633	0.5270
alaNegativo	-0.523810	0.514638	-1.018	0.3088
alaPositivo	0.978645	0.530153	1.846	0.0649 .
usNegativo	-0.176675	0.481152	-0.367	0.7135
usPositivo	1.486150	0.587116	2.531	0.0114 *
volumen_tumor	0.009826	0.007623	1.289	0.1974
volumen_edema	-0.001353	0.006500	-0.208	0.8352

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 213.65 on 160 degrees of freedom

Residual deviance: 164.51 on 154 degrees of freedom

(16 observations deleted due to missingness)

AIC: 178.51

Accuracy : 0.7059

95% CI : (0.5829, 0.8102)

No Information Rate : 0.5882

P-Value [Acc > NIR] : 0.03058

Kappa : 0.4178

Mcnemar's Test P-Value : 0.11752

Sensitivity : 0.6500

Specificity : 0.7857

Pos Pred Value : 0.8125

Neg Pred Value : 0.6111

Prevalence : 0.5882

Detection Rate : 0.3824

Detection Prevalence : 0.4706

Balanced Accuracy : 0.7179

'Positive' Class : 1

En el análisis visual del modelo sólo mantiene la significancia iUS, pero sin embargo la positividad de 5-ALA ya no es significativo. El índice estimado de volumen tumoral y de

volumen del edema es extremadamente bajo, algo que no tiene significancia clínica. Además las métricas del modelo nos muestran una peor tasa de acierto (70.6%), con una menor sensibilidad y especificidad que el modelo anterior.

Podemos concluir que el volumen tumoral y el volumen del edema, en el modelo de RL sólo añaden ruido, sin ser capaces de captar mayor variabilidad de los datos.

Construcción de modelos predictivos de Random Forest (RF)

Modelo 1 RF

Tumor histológico ~ 5-ALA + iUS

Para generar este modelo se divide la base de datos en un conjunto de entrenamiento que representa el 70 % de los datos (177 observaciones) y uno de prueba (74 observaciones). Se utiliza una semilla (*set.seed (536)*) para que la partición sea reproducible.

```
Accuracy : 0.7973
 95% CI : (0.6878, 0.8819)
No Information Rate : 0.6081
P-Value [Acc > NIR] : 0.0004116

Kappa : 0.5667

Mcnemar's Test P-Value : 0.6055766

Sensitivity : 0.8667
Specificity : 0.6897
Pos Pred Value : 0.8125
Neg Pred Value : 0.7692
Prevalence : 0.6081
Detection Rate : 0.5270
Detection Prevalence : 0.6486
Balanced Accuracy : 0.7782

'Positive' Class : 1
```

Se observa que las métricas del modelo Random Forest son diferentes a las de su homólogo mediante regresión lineal. Aunque la tasa de acierto es idéntica (79,7 %) la sensibilidad del 86,7 % y la especificidad del 69 % son drásticamente diferentes. Estos

datos, aunque podrían ser reales, son más difíciles de explicar que los datos del modelo de regresión lineal, que parecen más alineados con la experiencia clínica. Al final de las métricas se aprecia que la tasa de acierto balanceada es ligeramente inferior en el modelo RF respecto al modelo de FL (77.8% vs 80.9%).

Modelo 2 RF

Tumor histológico ~ 5-ALA + iUS + volumen del tumor + volumen del edema

Este análisis se realizó con 229 observaciones dada la presencia de 22 (8.7%) valores ausentes que fueron eliminados.

```
Accuracy : 0.75
 95% CI : (0.6302, 0.8471)
No Information Rate : 0.6176
P-Value [Acc > NIR] : 0.01507

Kappa : 0.4506

Mcnemar's Test P-Value : 0.33198

Sensitivity : 0.8571
Specificity : 0.5769
Pos Pred Value : 0.7660
Neg Pred Value : 0.7143
Prevalence : 0.6176
Detection Rate : 0.5294
Detection Prevalence : 0.6912
Balanced Accuracy : 0.7170

'Positive' Class : 1
```

En las métricas se aprecia de nuevo, como en el modelo de regresión lineal, que la incorporación en el modelo de los volúmenes, disminuye la tasa de acierto significativamente (79,7 % vs 75%) respecto al modelo con dos variables.

Comparación de modelos predictivo (RL vs RF)

Los modelos con mejores métricas son el modelo 1 de regresión logística y el modelo 1 de Random Forest.

Se calcula la curva ROC y el área bajo la curva (AUC) para cada modelo y se comparan para finalmente elegir uno de ellos como mejor modelo.

Modelo 1 RL

Tumor histológico ~ 5-ALA + iUS

La curva de ROC se muestra en la **Figura 7** del **Anexo**. El área bajo la curva es de 0.81.

Modelo 1 RF

Tumor histológico ~ 5-ALA + iUS

La curva de ROC se muestra en la **Figura 8** del **Anexo**. El área bajo la curva es de 0.78.

DeLong's test for two correlated ROC curves

```
data: auc_rl and auc_rf
Z = 0.7155, p-value = 0.4743
alternative hypothesis: true difference in AUC is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.05331112  0.11461380
sample estimates:
AUC of roc1 AUC of roc2
 0.8088123  0.7781609
```

El test de DeLong, que compara ambas curvas de ROC, no muestra significancia clara, lo que indica que no existe una superioridad estadística del modelo de regresión logística sobre el modelo de Random Forest. Sin embargo, dada la más fácil aplicación del primero, se elige éste como mejor modelo.

Por otro lado, quiere conocer si el modelo combinado (Tumor ~ 5-ALA + iUS) explica mejor la variabilidad de la variable dependiente que los diferentes modelos únicos (Tumor ~ 5-ALA o Tumor ~ + iUS). Esto demostraría que utilizar ambas técnicas tiene mejores resultados (en términos estadísticos) que utilizar solamente una de ellas por separado.

Con la misma partición y código, se realizan los modelos únicos anteriores y se comparan las métricas, las curvas ROC y el área bajo de la curva de los tres modelos (**Figura 9 del Anexo**).

En esta figura se aprecia cómo la utilización de ambas técnicas es claramente superior a la utilización exclusiva de la iUS. Respecto a la utilización del 5-ALA de forma exclusiva, la combinación de ambas técnicas tiene una mejor tasa de acierto (79.7% vs 75.7%) y mejor área bajo la curva (0.81 vs 0.75), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Finalmente utilizando el modelo de regresión logística se construye un correlograma en el que se determina la probabilidad aproximada de que una muestra determinada sea infiltración o tumor sólido, dividiendo los resultados por categorías de 5-ALA y iUS. El correlograma se muestra en la **Figura 10 del Anexo**.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se demuestra que de entre las variables pre-quirúrgicas que pueden ser predictores de la presencia histológica de tumor cerebral, el 5-ALA y la iUS son probablemente las más importantes. Dentro de los modelos de Machine Learning, el modelo de regresión logística, constituido con las dos variables anteriores, es probablemente el mejor de los modelos, tanto por sus óptimas y más creíbles métricas, como por su mayor área bajo la curva de ROC. Se demuestra también que el uso combinado de ambas técnicas es mejor que el uso exclusivo de la ecografía de forma significativa. La construcción de un correlograma con predicciones individuales, según

los resultados de 5-ALA y iUS, podrá ser de utilidad para tomar decisiones reales durante la cirugía de estos tumores.

Fortalezas y debilidades del 5-ALA. Datos sobre sensibilidad y especificidad

Desde su comercialización en Europa en 2006 , el 5-ALA es una herramienta muy útil durante la cirugía de tumores cerebrales. Su mayor fortaleza es la alta especificidad por el tejido tumoral, al ser una molécula que se acumula preferentemente en dichas células. Sin embargo, se conoce que los tumores cerebrales de alto grado son enfermedades infiltrativas, que van mucho más allá de los límites “resecables” del tumor (incluso se han detectado células tumorales en partes muy alejadas del tumor principal), haciendo que este tipo de lesiones sean en realidad irresecable completamente. Por este motivo, la cirugía oncológica cerebral se considera un balance entre la máxima resección macroscópica y la máxima preservación de la función neurológica.

Estas características de los tumores cerebrales explican una de las principales debilidades del 5-ALA, y es que esta molécula puede acumularse en regiones del cerebro donde solamente existen células dispersas de tumor, que pueden estar rodeadas de neuronas funcionantes. Por tanto, el acúmulo de 5-ALA (y por tanto la fluorescencia violeta derivada) puede ir más allá de los límites del tumor que se consideran resecable de forma segura. Esta situación puede engañar al cirujano haciendo que la recepción sea más agresiva de lo que funcionalmente debiera ser. Otra de las debilidades de esta molécula es su “condición de superficie”, es decir, solamente se apreciará fluorescencia si el tejido tumoral es visible a los ojos del cirujano. En caso de existir un ángulo muerto en el campo quirúrgico o la presencia de restos de sangre sobre el tumor, no se apreciará ninguna fluorescencia.^{3,8}.

En la literatura existen datos heterogéneos sobre la sensibilidad y especificidad del 5-ALA para la detección de tumor cerebral. Las razones de esta heterogeneidad reside en diferentes cuestiones. Una de ellas es el uso de diferentes estándares de oro con los que comparar los resultados de esta técnica: en unos artículos se utiliza la resonancia cerebral mientras que en otros pocos se utiliza la histología (verdadero estándar de oro

para la detección de tumor cerebral). Otra de las razones es la heterogeneidad en la detección histológica de tumor cerebral: en general los tumores cerebrales infiltrativos se presentan como células dispersas dentro del tejido cerebral normal. Esto se debería expresar en % de células tumorales en un determinado aumento del microscopio, sin embargo esta distinción no está presente en la mayoría de estudios. Con lo que en definitiva no sabemos a ciencia cierta como ocurre o se clasifica en la distinción histológica de tumor cerebral. Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, los estudios que utilizan el análisis histológico del tejido como estándar de oro para la identificación de tumor cerebral, sitúan la sensibilidad del 5-ALA en torno al 87-90 %, y su especificidad ligeramente inferior en torno al 85-89 %^{9,10}. En un metaanálisis realizado por Zhao et al¹¹ en 2013, la sensibilidad media fue del 87 % y la especificidad del 89 %. Sin embargo los autores reconocieron una alta heterogeneidad de la metodología de los estudios incluidos.

Factores que pueden modificar las métricas del 5-ALA

Diversos factores pueden afectar la fluorescencia del campo quirúrgico producida por el 5-ALA. Entre ellos, la dosis de medicación administrada al paciente, el tipo de aparato quirúrgico que se utilice para producir la luz azul que genera la fluorescencia de la molécula u otros aspectos como la luminosidad del quirófano o la variabilidad interindividual entre cirujanos, dado que la interpretación de las fluorescencia es subjetiva. Algunos autores han intentado utilizar detectores de fluorescencia en sus microscopios con la intención de medir la fluorescencia despedido por las células tumorales y con esto trazar un umbral a partir del cual considerar de forma objetiva un tejido como tumoral. Esta situación es ideal pero utópica, ya que la aplicación generalizada de estos dispositivos no es posible, dada su baja disponibilidad y su alto precio.

Fortalezas y debilidades del iUS. Datos sobre sensibilidad y especificidad

En 2008 Rygh et al⁵ uno de los trabajos más útiles para entender la ecografía cerebral en diferentes estadios durante la cirugía. Éstos autores llegaron a la conclusión de que la sensibilidad y especificidad de esta técnica dependía en gran parte del estadio de resección tumoral: antes de la resección tumoral ambas métricas eran máximas,

mientras que caían durante la resección tumoral y eran mínimas al final de la resección, es decir en los márgenes entre el tumor y el cerebro sano. En la **Figura 11** del **Anexo** se muestra una de las figuras de este artículo donde se aprecia la disminución del área bajo la curva en los sucesivos estadios mencionados. Un metaanálisis realizado por Zhang et al¹² en el año 2017 volcó resultados drásticamente diferentes. En este metaanálisis se determinó la sensibilidad y especificidad de la ecografía para la detección de residuos tumorales (por tanto, aplicada al final de la resección) fueron de 75% y de 88%, respectivamente.

En el presente trabajo, los datos de sensibilidad y especificidad tienen lugar al final de la recepción, que es el momento más decisivo de la cirugía, en el que el cirujano debe evaluar si existen restos tumorales y por tanto continúa con la recepción. En caso de tratarse de un falso positivo (detección de tumor cuando realmente se trata de cerebro normal) podría ocurrir una afectación neurológica al resecar tejido cerebral normal.

Factores que pueden modificar las métricas de la iUS

Los dos principales parámetros que pueden modificar los resultados obtenidos por la ecografía cerebral son: la experiencia del operador que maneja la técnica y la visibilidad de la lesión. La visibilidad de la lesión es a su vez influida por varios factores siendo los más importantes el edema cerebral asociado al tumor (a mayor edema cerebral, peor visibilidad de los márgenes tumorales) y el hecho de haber realizado previamente una cirugía sobre el mismo tumor y haber recibido radioterapia de la zona (el efecto de la cirugía y la radioterapia previos genera un tejido cicatricial que produce artefacto en la ecografía, dificultando la visibilidad del tumor).

Datos del uso combinado de 5-ALA y iUS

Existen muy pocos datos robustos en la literatura que estudien los beneficios de usar ambas técnicas de forma combinada. En 2014 Moyaidi et al¹³ describió los primeros ocho casos publicados con esta metodología, haciendo notar un posible beneficio al aplicar la combinación de ambas técnicas. Este estudio sin embargo presenta una

metodología estrictamente descriptiva de los casos, no siendo un estudio de test diagnóstico y por tanto no presentando datos de sensibilidad o especificidad.

El presente trabajo es, por tanto, el primero que metodológicamente se diseña para estudiar los beneficios de la combinación de ambas técnicas.

CONCLUSIONES

Se concluye que el uso combinado del ácido 5-aminolevulínico y la ecografía cerebral intraoperatoria es una metodología óptima para la detección de tumor histológico dentro del quirófano y además, su utilización combinada es superior a la utilización exclusiva de la ecografía cerebral. El uso de un modelo de regresión logística puede ayudar dentro de quirófano a la predicción individual para la presencia de tumor histológico

REFERENCIAS

1. Yan JL, van der Hoorn A, Larkin TJ, Boonzaier NR, Matys T, Price SJ. Extent of resection of peritumoral diffusion tensor imaging-detected abnormality as a predictor of survival in adult glioblastoma patients. *JNS*. 2017;126(1):234-241. doi:10.3171/2016.1.JNS152153
2. Hart MG, Metcalfe SE, Grant R, Grant GR, Solyom EF, Grosset DG. Biopsy versus resection for high grade glioma. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online April 24, 2000. doi:10.1002/14651858.CD002034
3. Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2021(5). doi:10.1002/14651858.CD012788.pub2
4. Stummer W, Tonn JC, Goetz C, et al. 5-Aminolevulinic Acid-derived Tumor Fluorescence: The Diagnostic Accuracy of Visible Fluorescence Qualities as Corroborated by Spectrometry and Histology and Postoperative Imaging. *Neurosurgery*. 2014;74(3):310-320. doi:10.1227/NEU.0000000000000267
5. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydersen S, Hernes TAN, Unsgaard G. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(10):1033-1042. doi:10.1007/s00701-008-0017-3
6. Coburger J, Scheuerle A, Pala A, Thal D, Wirtz CR, König R. Histopathological Insights on Imaging Results of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging, 5-Aminolevulinic Acid, and Intraoperative Ultrasound in Glioblastoma Surgery. *NEUROSURGERY*. 2017;81(1):165-174. doi:10.1093/neuros/nyw143
7. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro-Oncology*. 2017;19(5):625-635. doi:10.1093/neuonc/nox029
8. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(5):392-401. doi:10.1016/S1470-2045(06)70665-9
9. Mansouri A, Mansouri S, Hachem LD, et al. The role of 5-aminolevulinic acid in enhancing surgery for high-grade glioma, its current boundaries, and future perspectives: A systematic review: 5-ALA in High-Grade Glioma Surgery. *Cancer*. 2016;122(16):2469-2478. doi:10.1002/cncr.30088

10. Gandhi S, Tayebi Meybodi A, Belykh E, et al. Survival Outcomes Among Patients With High-Grade Glioma Treated With 5-Aminolevulinic Acid–Guided Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2019;9:620. doi:10.3389/fonc.2019.00620
11. Zhao S, Wu J, Wang C, et al. Intraoperative Fluorescence-Guided Resection of High-Grade Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid–Induced Porphyrins: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. Coles JA, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63682. doi:10.1371/journal.pone.0063682
12. Zhang G, Li Z, Si D, Shen L. Diagnostic ability of intraoperative ultrasound for identifying tumor residual in glioma surgery operation. *Oncotarget*. 2017;8(42):73105-73114. doi:10.18632/oncotarget.20394
13. Moayed M, Salomons TV, Dunlop KAM, Downar J, Davis KD. Connectivity-based parcellation of the human frontal polar cortex. *Brain Struct Funct*. 2015;220(5):2603-2616. doi:10.1007/s00429-014-0809-6

ANEXO

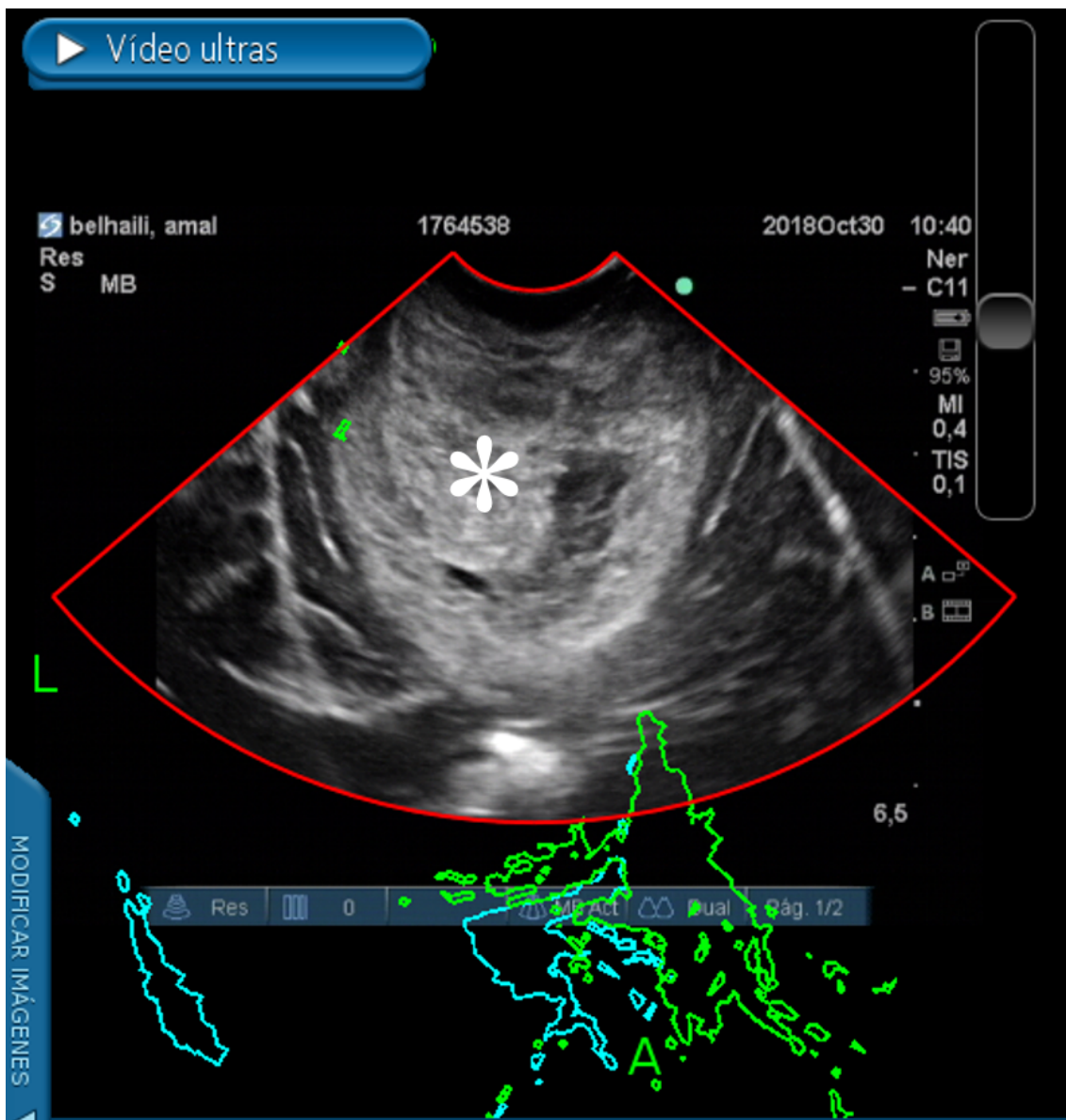


Figura 1. En esta imagen de ecografía cerebral intraoperatoria (iUS) se aprecia una imagen hiperecogénica (blanca) central con forma redondeada que corresponde a un tumor cerebral (asterisco blanco). Se aprecia el centro hipocogénico (oscuro) en el centro que corresponde a un área de necrosis tumoral.

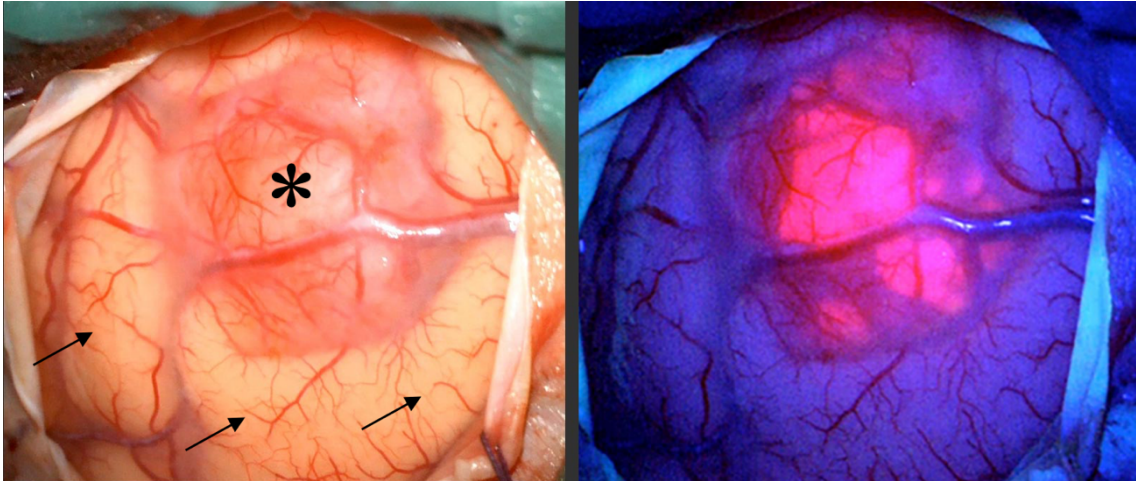


Figura 2. La imagen a la izquierda muestra el campo quirúrgico durante una cirugía de tumor cerebral. El tejido amarillento marcado con una flecha representa el cerebro normal, mientras que el tejido sonrosado (asterisco) representa el tumor cerebral. En la imagen de la derecha se aprecia el mismo campo cuando se aplica la luz azul de 400 nm. El color violeta-rosado fluorescente es característico cuando se administra 5-ALA a un paciente con tumor cerebral.

5-ALA	
Positivo	Fluorescencia intensa violeta
Débil	Fluorescencia rosácea
Negativo	No fluorescencia
iUS	
Positivo	Presencia de hiperecogenicidad (señal blanca)
Dudoso	Presencia dudosa de hiperecogenicidad
Negativo	Ausencia clara de hiperecogenicidad
Análisis histológico	
Tumor sólido	Presencia de $\geq 20\%$ de células tumorales en campo de 10 aumentos
Infiltración	Presencia de $< 20\%$ de células tumorales en campo de 10 aumentos
No tumor	Ausencia de células tumorales en campo de 10 aumentos

Figura 3. Tabla resumen de las clasificaciones utilizadas para el análisis de las biopsias. Cada biopsia cerebral consta de una asignación en cada una de las categorías para 5-ALA, iUS y para el análisis histológico.

Tabla I
Escala de Karnofsky

<i>Puntuación</i>	<i>Situación clínico-funcional</i>
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

Figura 4. Tabla de Karnofsky que categoriza el estado funcional de una persona del 0 al 100.

RIESGO ANESTÉSICO
SOCIEDAD AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA

ASA 1	Paciente sano, sin alteraciones físicas ni metabólicas
ASA 2	Paciente con enfermedad leve que no interfiere en su actividad diaria
ASA 3	Paciente con enfermedad sistémica severa que interfiere con su actividad diaria.
ASA 4	Paciente con enfermedad sistémica grave que es una amenaza para la vida
ASA 5	Paciente terminal o moribundo, con unas expectativas de supervivencia no superior a 24horas

Figura 5. Clasificación del riesgo anestésico por la sociedad americana de anestesiología. A mayor ASA mayor riesgo anestésico pre-operatorio.

Scoring assessment is based on direct observation and testing performed during clinical evaluation and is not based on historical information or reported symptoms. Please check 1 answer per domain. Please check "Not assessed" if testing for that domain is not done. Please check "Not evaluable" if a given domain cannot be scored accurately due to pre-existing conditions, co-morbid events and/or concurrent medications.

Patient Identifier: _____
 Date Assessment Performed (day/month/year): _____
 Study time point (i.e. baseline, cycle 1, day 1, etc): _____
 Assessment performed by (please print name): _____

Domains	Key Considerations
Gait 0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Abnormal but walks without assistance 2 <input type="checkbox"/> Abnormal and requires assistance (company, cane, walker, etc.) 3 <input type="checkbox"/> Unable to walk <input type="checkbox"/> Not assessed <input type="checkbox"/> Not evaluable	<ul style="list-style-type: none"> Walking is ideally assessed by at least 10 steps
Strength 0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Movement present but decreased against resistance 2 <input type="checkbox"/> Movement present but none against resistance 3 <input type="checkbox"/> No movement <input type="checkbox"/> Not assessed <input type="checkbox"/> Not evaluable	<ul style="list-style-type: none"> Test each limb separately Recommend assess proximal (above knee or elbow) and distal (below knee or elbow) major muscle groups Score should reflect worst performing area Patients with baseline level 3 function in one major muscle group/limb can be scored based on assessment of other major muscle groups/limb
Ataxia (upper extremity) 0 <input type="checkbox"/> Able to finger to nose touch without difficulty 1 <input type="checkbox"/> Able to finger to nose touch but difficult 2 <input type="checkbox"/> Unable to finger to nose touch <input type="checkbox"/> Not assessed <input type="checkbox"/> Not evaluable	<ul style="list-style-type: none"> Non-evaluable if strength is compromised Trunk/lower extremities assessed by gait domain Particularly important for patients with brainstem and cerebellar tumors Score based on best response of at least 3 attempts
Sensation 0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Decreased but aware of sensory modality 2 <input type="checkbox"/> Unaware of sensory modality <input type="checkbox"/> Not assessed <input type="checkbox"/> Not evaluable	<ul style="list-style-type: none"> Recommend evaluating major body areas separately (face, limbs and trunk) Score should reflect worst performing area Sensory modality includes but not limited to light touch, pinprick, temperature and proprioception Patients with baseline level 2 function in one major body area can be scored based on assessment of other major body areas

Fig. 1 Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale.

Scoring assessment is based on direct observation and testing performed during clinical evaluation and is not based on historical information or reported symptoms. Please check 1 answer per domain. Please check "Not assessed" if testing for that domain is not done. Please check "Not evaluable" if a given domain cannot be scored accurately due to pre-existing conditions, co-morbid events and/or concurrent medications.

Visual Fields 0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Inconsistent or equivocal partial hemianopia (quadrantanopsia) 2 <input type="checkbox"/> Consistent or unequivocal partial hemianopia (quadrantanopsia) 3 <input type="checkbox"/> Complete hemianopia <input type="checkbox"/> Not assessed <input type="checkbox"/> Not evaluable	<ul style="list-style-type: none"> Patients who require corrective lenses should be evaluated while wearing corrective lenses Each eye should be evaluated and score should reflect the worst performing eye
Facial Strength 0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Mild/moderate weakness 2 <input type="checkbox"/> Severe facial weakness <input type="checkbox"/> Not assessed <input type="checkbox"/> Not evaluable	<ul style="list-style-type: none"> Particularly important for brainstem tumors Weakness includes nasolabial fold flattening, asymmetric smile and difficulty elevating eyebrows
Language 0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Abnormal but easily conveys meaning to examiner 2 <input type="checkbox"/> Abnormal and difficulty conveying meaning to examiner 3 <input type="checkbox"/> Abnormal. If verbal, unable to convey meaning to examiner. OR non-verbal (mutic/global aphasia) <input type="checkbox"/> Not assessed <input type="checkbox"/> Not evaluable	<ul style="list-style-type: none"> Assess based on spoken speech. Non-verbal cues or writing should not be included. Level 1: Includes word finding difficulty; few paraphasic errors/ neologisms/word substitutions; but able to form sentences (full/broken) Level 2: Includes inability to form sentences (<4 words per phrase/sentence); limited word output; fluent but "empty" speech.
Level of Consciousness 0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Drowsy (easily arousable) 2 <input type="checkbox"/> Somnolent (difficult to arouse) 3 <input type="checkbox"/> Unarousable/coma <input type="checkbox"/> Not assessed <input type="checkbox"/> Not evaluable	<ul style="list-style-type: none"> None
Behavior 0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Mild/moderate alteration 2 <input type="checkbox"/> Severe alteration <input type="checkbox"/> Not assessed <input type="checkbox"/> Not evaluable	<ul style="list-style-type: none"> Particularly important for frontal lobe tumors Alteration includes but is not limited to apathy, disinhibition and confusion Consider subclinical seizures for significant alteration

Fig. 1 Continued

Figura 6. Escala de NANO. Esta escala valora diferentes esferas de la exploración neurológica. A mayor puntuación NANO más afectado neurológicamente estará el paciente. Una mayor afectación neurológica previo a la cirugía implicará más riesgo de secuela neurológica tras la cirugía.

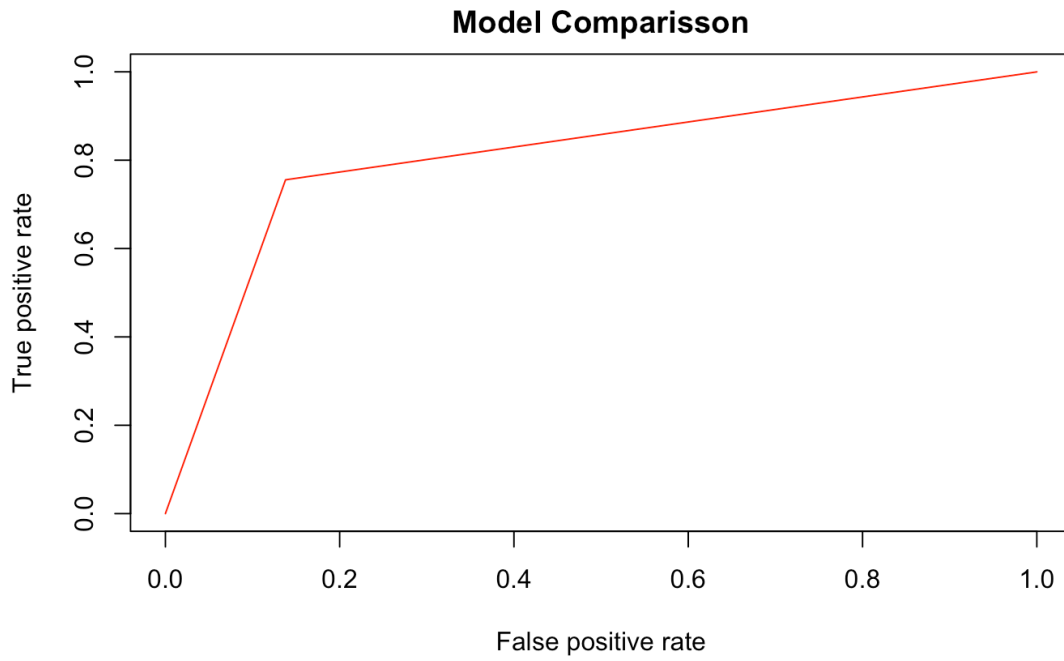


Figura 7. Curva de ROC del modelo 1 de regresión logística

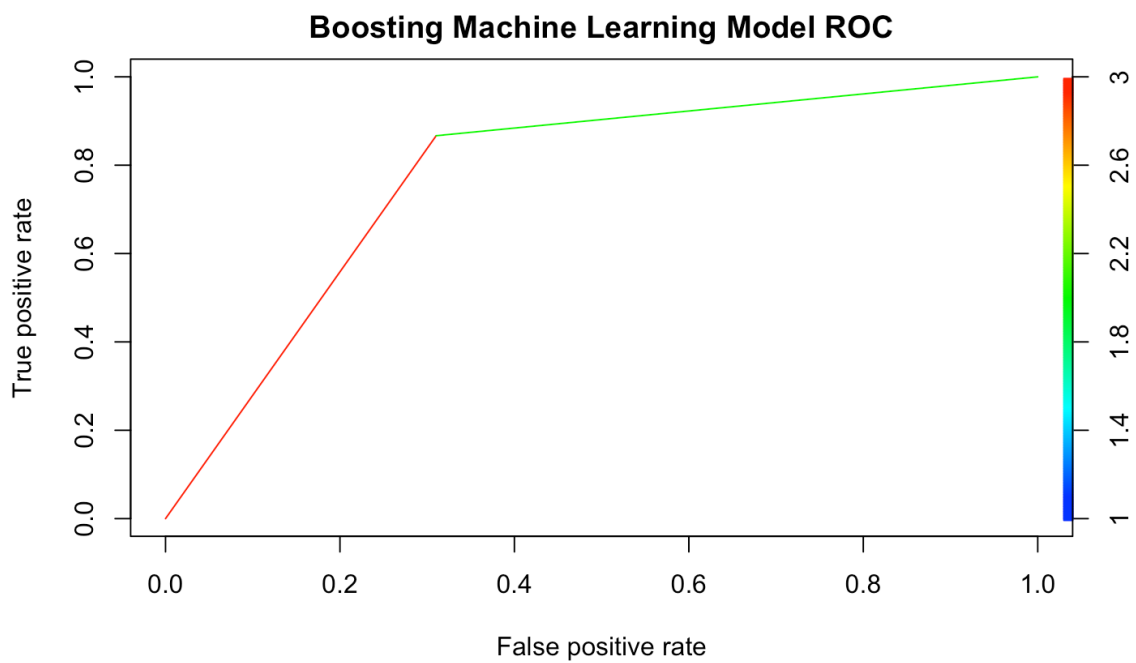


Figura 8. Curva de ROC del modelo 1 de Random Forest

Tumor ~ iUS

Accuracy : 0.6892
95% CI : (0.571, 0.7917)
No Information Rate : 0.6081
P-Value [Acc > NIR] : 0.093872
Kappa : 0.4028
McNemar's Test P-Value : 0.003509
Sensitivity : 0.5778
Specificity : 0.8621
Pos Pred Value : 0.8667
Neg Pred Value : 0.5682
Prevalence : 0.6081
Detection Rate : 0.3514
Detection Prevalence : 0.4054
Balanced Accuracy : 0.7199
'Positive' Class : 1

Tumor ~ 5-ALA

Accuracy : 0.7568
95% CI : (0.6431, 0.849)
No Information Rate : 0.6081
P-Value [Acc > NIR] : 0.005143
Kappa : 0.4958
McNemar's Test P-Value : 0.813664
Sensitivity : 0.7778
Specificity : 0.7241
Pos Pred Value : 0.8140
Neg Pred Value : 0.6774
Prevalence : 0.6081
Detection Rate : 0.4730
Detection Prevalence : 0.5811
Balanced Accuracy : 0.7510
'Positive' Class : 1

Tumor ~ 5-ALA + iUS

Accuracy : 0.7973
95% CI : (0.6878, 0.8819)
No Information Rate : 0.6081
P-Value [Acc > NIR] : 0.0004116
Kappa : 0.5922
McNemar's Test P-Value : 0.1213353
Sensitivity : 0.7556
Specificity : 0.8621
Pos Pred Value : 0.8947
Neg Pred Value : 0.6944
Prevalence : 0.6081
Detection Rate : 0.4595
Detection Prevalence : 0.5135
Balanced Accuracy : 0.8088
'Positive' Class : 1

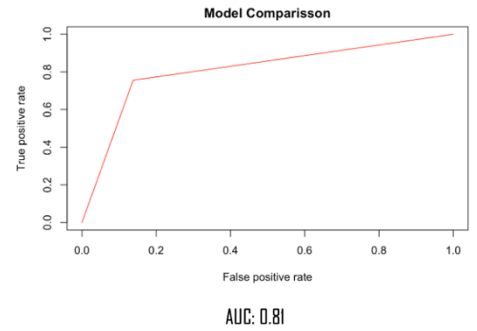
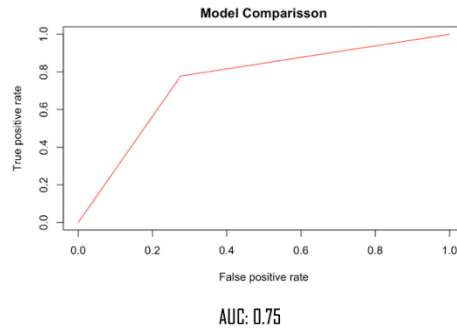
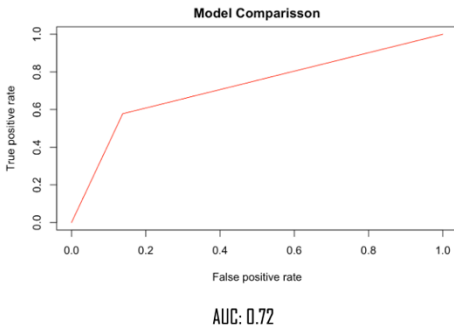


Figura 9. Figura comparativa entre los tres modelos de regresión logística. Se aprecia cómo el mejor modelo es la combinación de 5-ALA y iUS. Este modelo es significativamente mejor que el modelo de iUS, pero no que el modelo de 5-ALA.

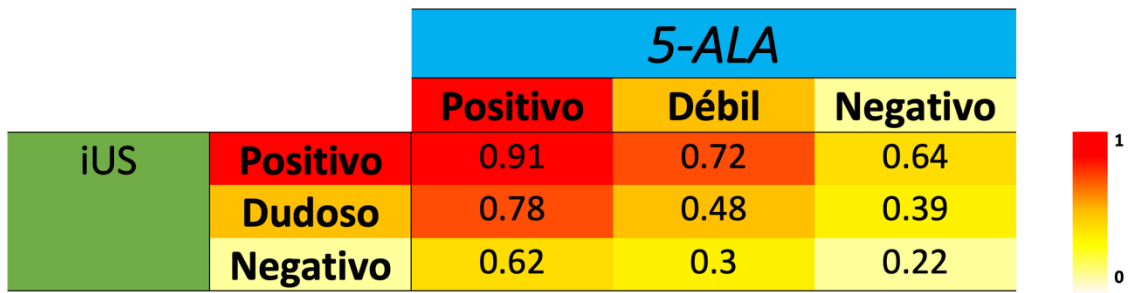


Figura 10. Correlograma de riesgo individual construido con el modelo 1 de regresión logística. En él se muestra la probabilidad aproximada (con una tasa de acierto del 79.7%) de que una muestra determinada sea infiltración o tumor sólido según los resultados por categorías de 5-ALA y iUS. Este algoritmo puede ser de gran utilidad para la toma de decisiones dentro de quirófano. Los datos son totalmente congruente con la experiencia clínica.

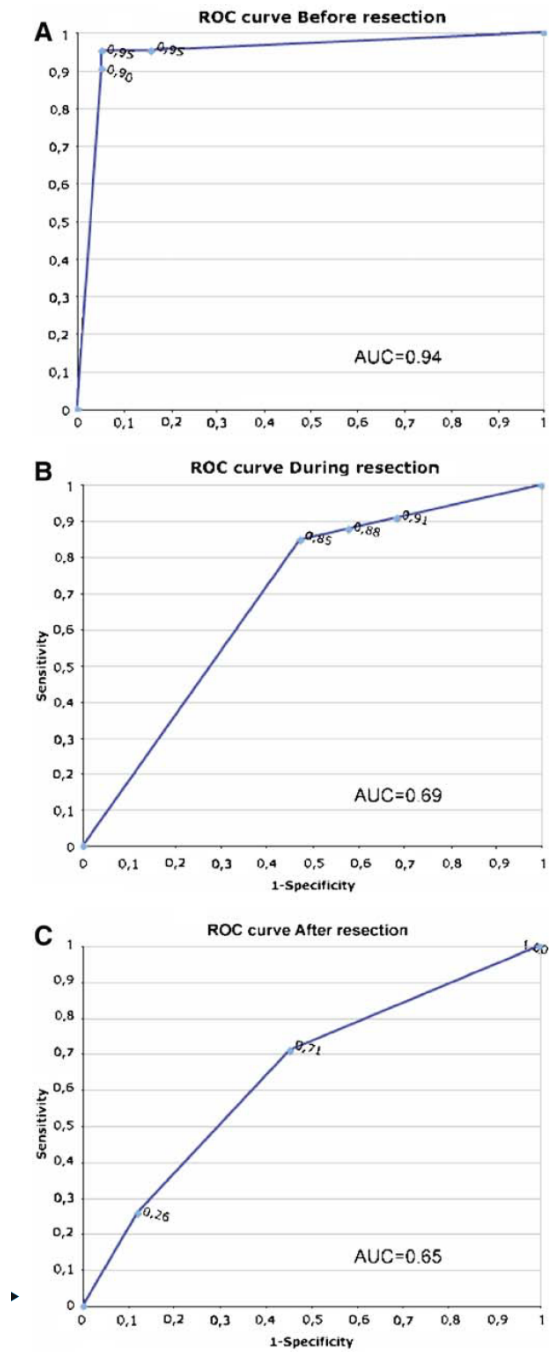


Figura 11. Curvas de ROC y áreas bajo la curva de la aplicación de la ecografía cerebral intraoperatoria en diferentes estadios de la cirugía: antes de la resección del tumor, durante y después.

CODIGO R

TFM

2022-11-27

```
rm(list = ls()) #Borra La memoria cada vez que lo ejecutas.
knitr::opts_chunk$set(
  echo = TRUE,
  message = FALSE,
  warning = FALSE
)
#setwd("~/Library/Mobile Documents/com~apple~CloudDocs/Documentos importantes/Data_Science/TFM")
```

#Cargamos las librerias

```
#Librerias necesarias
library(dplyr)
library(caret)
library(rpart)
library(rpart.plot)
library(ipred)
library(randomForest)
library(ROCR)
library(pROC)
library(interactions)
library(car)
```

#Cargamos los datos

```
library(readxl)
tfm <- read_excel("tfm.xlsx")
na.omit(tfm)

## # A tibble: 229 × 9
##       NHC ala      us      ap      tumor edad localiza...1 vo
lum...2 volum...3
##       <dbl> <chr>   <chr>   <chr>   <chr> <dbl> <chr>
<dbl>   <dbl>
## 1 1789653 Positivo Positivo No tumor    No      70 Lóbulo pa...
8.40    58.4
## 2 1789653 Positivo Positivo No tumor    No      70 Lóbulo pa...
8.40    58.4
## 3 1789653 Negativo Positivo Tumor sólido Si      70 Lóbulo pa...
8.40    58.4
## 4 1789653 Positivo Negativo Tumor sólido Si      70 Lóbulo pa...
8.40    58.4
## 5 1789653 Negativo Positivo Tumor sólido Si      70 Lóbulo pa...
```

```

8.40    58.4
## 6 1791747 Positivo Positivo Infiltración Si      56 Lóbulo fr...
56.6    15.3
## 7 1791747 Negativo Positivo Infiltración Si      56 Lóbulo fr...
56.6    15.3
## 8 1791747 Positivo Positivo Infiltración Si      56 Lóbulo fr...
56.6    15.3
## 9 1791747 Positivo Positivo Infiltración Si      56 Lóbulo fr...
56.6    15.3
## 10 1791747 Negativo Positivo Infiltración Si     56 Lóbulo fr...
56.6    15.3
## # ... with 219 more rows, and abbreviated variable names ¹localizacio
n,
## # ²volumen_tumor, ³volumen_edema

as.factor(tfm$ala)

## [1] Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativ
o Positivo
## [9] Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positiv
o Negativo
## [17] Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positiv
o Positivo
## [25] Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Negativ
o Positivo
## [33] Positivo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Positiv
o Positivo
## [41] Positivo Negativo Negativo Débil    Positivo Positivo Negativ
o Positivo
## [49] Positivo Positivo Débil    Débil    Débil    Positivo Positiv
o Positivo
## [57] Positivo Débil    Negativo Positivo Positivo Positivo Negativ
o Débil
## [65] Negativo Positivo Negativo Positivo Débil    Negativo Débil
Negativo
## [73] Positivo Positivo Débil    Positivo Positivo Negativo Débil
Negativo
## [81] Positivo Positivo Positivo Débil    Negativo Negativo Positiv
o Débil
## [89] Positivo Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Positiv
o Positivo
## [97] Positivo Positivo Negativo Débil    Negativo Positivo Positiv
o Negativo
## [105] Débil    Positivo Débil    Negativo Positivo Positivo Positiv
o Negativo
## [113] Negativo Negativo Débil    Positivo Positivo Débil    Negativ
o Positivo
## [121] Positivo Negativo Positivo Positivo Débil    Débil    Negativ
o Positivo
## [129] Positivo Negativo Débil    Positivo Positivo Positivo Positiv
o Negativo
## [137] Negativo Débil    Débil    Positivo Negativo Débil    Negativ
o Positivo
## [145] Positivo Negativo Débil    Negativo Negativo Positivo Negativ

```

```

o Débil
## [153] Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Débil
Positivo
## [161] Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Positiv
o Positivo
## [169] Negativo Negativo Negativo Débil Positivo Positivo Débil
Positivo
## [177] Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativ
o Positivo
## [185] Positivo Positivo Débil Débil Negativo Positivo Positiv
o Negativo
## [193] Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Débil
Positivo
## [201] Negativo Débil Positivo Positivo Negativo Negativo Negativ
o Negativo
## [209] Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positiv
o Negativo
## [217] Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativ
o Negativo
## [225] Positivo Positivo Débil Negativo Positivo Débil Positiv
o Positivo
## [233] Positivo Negativo Negativo Positivo Positivo Débil Débil
Débil
## [241] Positivo Positivo Positivo Positivo Débil Positivo Positiv
o Positivo
## [249] Positivo Débil Débil
## Levels: Débil Negativo Positivo

as.factor(tfm$us)

## [1] Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Positivo Positiv
o Positivo
## [9] Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positiv
o Negativo
## [17] Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Negativ
o Positivo
## [25] Positivo Positivo Negativo Negativo Positivo Negativo Negativ
o Negativo
## [33] Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Negativo Positiv
o Positivo
## [41] Positivo Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativ
o Positivo
## [49] Dudoso Negativo Negativo Dudoso Dudoso Negativo Negativ
o Positivo
## [57] Negativo Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Dudoso
Negativo
## [65] Negativo Negativo Negativo Positivo Negativo Negativo Dudoso
Dudoso
## [73] Positivo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativ
o Negativo
## [81] Positivo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Positiv
o Dudoso
## [89] Dudoso Dudoso Negativo Positivo Positivo Positivo Positiv
o Positivo

```

```

## [97] Positivo Positivo Negativo Negativo Dudoso Dudoso Positiv
o Dudoso
## [105] Dudoso Negativo Negativo Dudoso Positivo Positivo Positiv
o Negativo
## [113] Dudoso Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativ
o Positivo
## [121] Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativ
o Positivo
## [129] Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positiv
o Dudoso
## [137] Negativo Dudoso Dudoso Dudoso Negativo Dudoso Negativ
o Dudoso
## [145] Dudoso Negativo Dudoso Dudoso Negativo Positivo Negativ
o Negativo
## [153] Negativo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Negativ
o Negativo
## [161] Dudoso Dudoso Negativo Negativo Dudoso Negativo Dudoso
Positivo
## [169] Negativo Negativo Dudoso Positivo Positivo Negativo Negativ
o Negativo
## [177] Negativo Positivo Positivo Dudoso Dudoso Positivo Negativ
o Positivo
## [185] Positivo Dudoso Negativo Negativo Negativo Positivo Positiv
o Negativo
## [193] Negativo Positivo Dudoso Negativo Positivo Positivo Positiv
o Positivo
## [201] Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Positivo Positiv
o Negativo
## [209] Negativo Positivo Positivo Dudoso Dudoso Negativo Dudoso
Negativo
## [217] Negativo Dudoso Positivo Dudoso Dudoso Dudoso Dudoso
Negativo
## [225] Dudoso Dudoso Negativo Negativo Dudoso Dudoso Dudoso
Dudoso
## [233] Positivo Negativo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativ
o Positivo
## [241] Negativo Positivo Negativo Negativo Dudoso Negativo Negativ
o Positivo
## [249] Positivo Positivo Negativo
## Levels: Dudoso Negativo Positivo

```

```
as.factor(tfm$ap)
```

```

## [1] No tumor No tumor Tumor sólido Tumor sólido Tumor sól
ido
## [6] Infiltración Infiltración Infiltración Infiltración Infiltrac
ión
## [11] Tumor sólido Tumor sólido Infiltración Infiltración No tumor

## [16] No tumor No tumor Tumor sólido Infiltración Infiltrac
ión
## [21] Infiltración Tumor sólido Tumor sólido Tumor sólido Tumor sól
ido
## [26] Tumor sólido Infiltración Tumor sólido Tumor sólido Infiltrac

```

ión						
## [31]	Infiltración	Tumor sólido	Infiltración	Infiltración	Infiltración	Infiltración
## [36]	Infiltración	No tumor	No tumor	Infiltración	Infiltración	Infiltración
## [41]	Tumor sólido	No tumor	No tumor	Infiltración	Infiltración	Infiltración
## [46]	Infiltración	No tumor	Infiltración	Infiltración	Infiltración	Infiltración
## [51]	Infiltración	Infiltración	Infiltración	No tumor	No tumor	No tumor
## [56]	Infiltración	No tumor	Infiltración	Infiltración	Infiltración	Infiltración
## [61]	Tumor sólido	Tumor sólido	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor
## [66]	Infiltración	No tumor	Infiltración	No tumor	No tumor	No tumor
## [71]	No tumor	Infiltración	Tumor sólido	Tumor sólido	Tumor sólido	Tumor sólido
## [76]	Infiltración	Infiltración	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor
## [81]	Infiltración	Infiltración	Infiltración	No tumor	No tumor	No tumor
## [86]	No tumor	Infiltración	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor
## [91]	No tumor	Infiltración	Infiltración	Infiltración	Tumor sólido	Tumor sólido
## [96]	Tumor sólido	Tumor sólido	Tumor sólido	No tumor	Infiltración	Infiltración
## [101]	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor
## [106]	No tumor	No tumor	No tumor	Infiltración	Infiltración	Infiltración
## [111]	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor
## [116]	Infiltración	Infiltración	No tumor	No tumor	Tumor sólido	Tumor sólido
## [121]	Tumor sólido	Tumor sólido	Infiltración	Infiltración	No tumor	No tumor
## [126]	No tumor	No tumor	Infiltración	Infiltración	No tumor	No tumor
## [131]	Infiltración	Tumor sólido	Tumor sólido	Infiltración	Infiltración	Infiltración
## [136]	No tumor	No tumor	Infiltración	Infiltración	Infiltración	Infiltración
## [141]	Infiltración	Infiltración	Infiltración	Tumor sólido	Tumor sólido	Tumor sólido
## [146]	Tumor sólido	Tumor sólido	Tumor sólido	No tumor	Infiltración	Infiltración
## [151]	No tumor	No tumor	No tumor	Tumor sólido	Tumor sólido	Tumor sólido
## [156]	No tumor	Infiltración	No tumor	Infiltración	Infiltración	Infiltración
## [161]	Infiltración	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor	No tumor


```
## [176] Si No Si Si Si Si Si No Si No Si No No No Si Si No Si Si Si N
o Si Si Si Si
## [201] No Si Si Si No No No No Si Si Si Si Si Si No Si Si Si Si Si Si S
i Si No No Si
## [226] Si No No Si No Si No No Si No Si Si No No No No No No No No N
o No Si Si No
## [251] No
## Levels: No Si
```

```
tfm_sin_NA <- na.omit (tfm)
```

```
str(tfm)
```

```
## tibble [251 × 9] (S3: tbl_df/tbl/data.frame)
## $ NHC : num [1:251] 1789653 1789653 1789653 1789653 17896
53 ...
## $ ala : chr [1:251] "Positivo" "Positivo" "Negativo" "Pos
itivo" ...
## $ us : chr [1:251] "Positivo" "Positivo" "Positivo" "Neg
ativo" ...
## $ ap : chr [1:251] "No tumor" "No tumor" "Tumor sólido"
"Tumor sólido" ...
## $ tumor : chr [1:251] "No" "No" "Si" "Si" ...
## $ edad : num [1:251] 70 70 70 70 70 56 56 56 56 56 ...
## $ localizacion : chr [1:251] "Lóbulo parietal" "Lóbulo parietal" "
Lóbulo parietal" "Lóbulo parietal" ...
## $ volumen_tumor: num [1:251] 8.4 8.4 8.4 8.4 8.4 ...
## $ volumen_edema: num [1:251] 58.4 58.4 58.4 58.4 58.4 ...
```

```
#Pre-procesado de datos
```

```
#tfm$tumor <- factor(ifelse(tfm$tumor == "No", 0, 1))
```

```
#AGRUPAMOS CATEGORÍAS PARA CREAR VARIABLE BINARIA.
```

```
tfm <- tfm %>%
  mutate(tumor = case_when(ap == "No tumor" ~ 0,
                           ap == "Infiltración" ~ 1,
                           ap == "Tumor sólido" ~ 1))
```

```
#ELIMINAMOS LA VARIABLE DEPENDIENTE ORIGINAL
```

```
tfm$ap <- NULL
```

```
#TRANSFORMAMOS A FACTOR LAS VARIABLES
```

```
tfm$ala <- factor(tfm$ala)
tfm$us <- factor(tfm$us)
tfm$tumor <- factor(tfm$tumor)
tfm_sin_NA <- na.omit(tfm)
```

```
str(tfm)
```

```
## tibble [251 × 8] (S3: tbl_df/tbl/data.frame)
## $ NHC : num [1:251] 1789653 1789653 1789653 1789653 17896
53 ...
## $ ala : Factor w/ 3 levels "Débil","Negativo",...: 3 3 2 3
```

```

 2 3 2 3 3 2 ...
## $ us      : Factor w/ 3 levels "Dudoso","Negativo",...: 3 3 3
2 3 3 3 3 3 3 ...
## $ tumor   : Factor w/ 2 levels "0","1": 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 .
..
## $ edad    : num [1:251] 70 70 70 70 70 56 56 56 56 56 ...
## $ localizacion : chr [1:251] "Lóbulo parietal" "Lóbulo parietal" "
Lóbulo parietal" "Lóbulo parietal" ...
## $ volumen_tumor: num [1:251] 8.4 8.4 8.4 8.4 8.4 ...
## $ volumen_edema: num [1:251] 58.4 58.4 58.4 58.4 58.4 ...

```

```
View(tfm)
```

```
` #Dividimos los datos en conjunto de entrenamiento y de prueba para #los
modelos "tumor ~ ala + us + volumen_tumor + volumen_edema"
```

```
set.seed(536)
particion <- createDataPartition (y=tfm_sin_NA$tumor, p= 0.7, list=FALSE)
#aquí creamos un conjunto de datos que es el 70% del original y creamos un
objeto llamado "particion" que lo incluye.
```

```
train_sin_NA <- tfm_sin_NA[particion,] #conjunto de entrenamiento
test_sin_NA <- tfm_sin_NA[-particion,] #conjunto de prueba
```

```
dim(train_sin_NA)
```

```
## [1] 161 8
```

```
dim(test_sin_NA)
```

```
## [1] 68 8
```

```
,
```

```
#Dividimos los datos en conjunto de entrenamiento y de prueba para #los
modelos "tumor ~ ala + us + volumen_tumor + volumen_edema"
```

```
set.seed(536)
particion <- createDataPartition (y=tfm$tumor, p= 0.7, list=FALSE)
#aquí creamos un conjunto de datos que es el 70% del original y creamos un
objeto llamado "particion" que lo incluye.
```

```
train <- tfm[particion,] #conjunto de entrenamiento
test <- tfm[-particion,] #conjunto de prueba
```

```
dim(train)
```

```
## [1] 177 8
```

```
dim(test)
```

```
## [1] 74 8
```

```
#CREACIÓN DE 2 MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL
```

```
model_log_1 <- glm (tumor ~ ala + us,
                    data=train, family = "binomial")
```

```

model_log_2 <- glm (tumor ~ ala + us + volumen_tumor + volumen_edema,
                    data=train_sin_NA, family = "binomial")

# el argumento family=binomial indica al modelo que estamos antes una
# variable
# respuesta categórica. Se pueden añadir más variable (+ variable_predi
# ctora_2, etc)
# al modelo.
summary (model_log_1)

##
## Call:
## glm(formula = tumor ~ ala + us, family = "binomial", data = train)
##
## Deviance Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -2.1944  -0.7475   0.4344   0.7583   1.6803
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)  -0.2533     0.4602  -0.551  0.58197
## alaNegativo  -0.4298     0.4928  -0.872  0.38313
## alaPositivo   1.3526     0.5010   2.700  0.00693 **
## usNegativo   -0.4492     0.4524  -0.993  0.32073
## usPositivo    1.2141     0.5369   2.261  0.02374 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
##
##      Null deviance: 236.71  on 176  degrees of freedom
## Residual deviance: 176.66  on 172  degrees of freedom
## AIC: 186.66
##
## Number of Fisher Scoring iterations: 4

summary (model_log_2)

##
## Call:
## glm(formula = tumor ~ ala + us + volumen_tumor + volumen_edema,
##      family = "binomial", data = train_sin_NA)
##
## Deviance Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -2.1843  -0.7398   0.4424   0.7576   1.7269
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)   0.1069014  0.7389530   0.145  0.8850
## alaNegativo  -0.5972038  0.5398879  -1.106  0.2687
## alaPositivo   1.0772310  0.5485870   1.964  0.0496 *
## usNegativo   -0.6533999  0.4932700  -1.325  0.1853
## usPositivo    1.1400402  0.5947686   1.917  0.0553 .

```

```

## volumen_tumor -0.0013442  0.0069999  -0.192   0.8477
## volumen_edema -0.0008088  0.0066895  -0.121   0.9038
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## (Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
##
## Null deviance: 215.52  on 160  degrees of freedom
## Residual deviance: 162.15  on 154  degrees of freedom
## AIC: 176.15
##
## Number of Fisher Scoring iterations: 4

coefficients (model_log_1)

## (Intercept) alaNegativo alaPositivo  usNegativo  usPositivo
## -0.2533475 -0.4297785  1.3526453 -0.4492100  1.2140826

coefficients(model_log_2)# nos dará Los coeficientes de Las variables
predictoras

## (Intercept) alaNegativo alaPositivo usNegativo usPositi
vo
## 0.1069013649 -0.5972038163 1.0772310335 -0.6533999412 1.14004021
28
## volumen_tumor volumen_edema
## -0.0013442047 -0.0008087819

exp (coefficients (model_log_1))

## (Intercept) alaNegativo alaPositivo usNegativo usPositivo
## 0.7761981 0.6506532 3.8676430 0.6381321 3.3672037

exp (coefficients (model_log_2))# esto nos da La inversa del coeficien
te, que es

## (Intercept) alaNegativo alaPositivo usNegativo usPositi
vo
## 1.1128245 0.5503484 2.9365371 0.5202739 3.12689
41
## volumen_tumor volumen_edema
## 0.9986567 0.9991915

#La fracción de Odds (cuando más probable es La respuesta por unidad d
e variable
#explicativa)

#Predecir con los modelos de Regresión Lineal

#Graficamos para ver cual es La relación entre Las diferentes variable
s
#independientes y La variable dependiente. Se utiliza el umbral del 70
%

predict_model_log_1 <- predict (model_log_1, newdata=test,type= "respo
nse")

```

```

respuesta_1 <- ifelse (predict_model_log_1 >= 0.7, 1,0)

predict_model_log_2 <- predict (model_log_2, newdata=test_sin_NA,type=
"response")
respuesta_2 <- ifelse (predict_model_log_2 >= 0.7, 1,0)

#Tablas de confusión para Regresión Lineal

#confusionMatrix(predict_model_Log,test$tumor,positive="1")

confusionMatrix(factor(respuesta_1), test$tumor, positive="1")

## Confusion Matrix and Statistics
##
##           Reference
## Prediction  0  1
##           0 25 11
##           1  4 34
##
##           Accuracy : 0.7973
##           95% CI : (0.6878, 0.8819)
##           No Information Rate : 0.6081
##           P-Value [Acc > NIR] : 0.0004116
##
##           Kappa : 0.5922
##
## Mcnemar's Test P-Value : 0.1213353
##
##           Sensitivity : 0.7556
##           Specificity : 0.8621
##           Pos Pred Value : 0.8947
##           Neg Pred Value : 0.6944
##           Prevalence : 0.6081
##           Detection Rate : 0.4595
##           Detection Prevalence : 0.5135
##           Balanced Accuracy : 0.8088
##
##           'Positive' Class : 1
##

confusionMatrix(factor(respuesta_2), test_sin_NA$tumor, positive="1")

## Confusion Matrix and Statistics
##
##           Reference
## Prediction  0  1
##           0 20 14
##           1  6 28
##
##           Accuracy : 0.7059
##           95% CI : (0.5829, 0.8102)
##           No Information Rate : 0.6176
##           P-Value [Acc > NIR] : 0.0833
##
##           Kappa : 0.4118

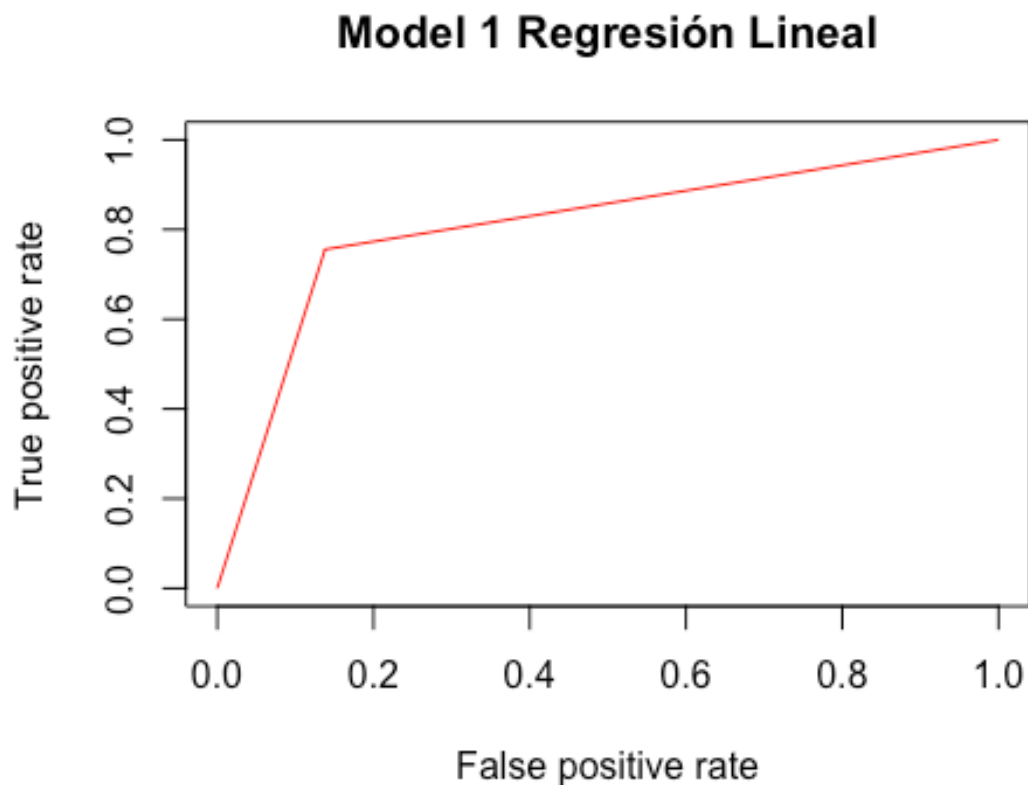
```

```
##
## McNemar's Test P-Value : 0.1175
##
##          Sensitivity : 0.6667
##          Specificity : 0.7692
##          Pos Pred Value : 0.8235
##          Neg Pred Value : 0.5882
##          Prevalence : 0.6176
##          Detection Rate : 0.4118
##          Detection Prevalence : 0.5000
##          Balanced Accuracy : 0.7179
##
##          'Positive' Class : 1
##
```

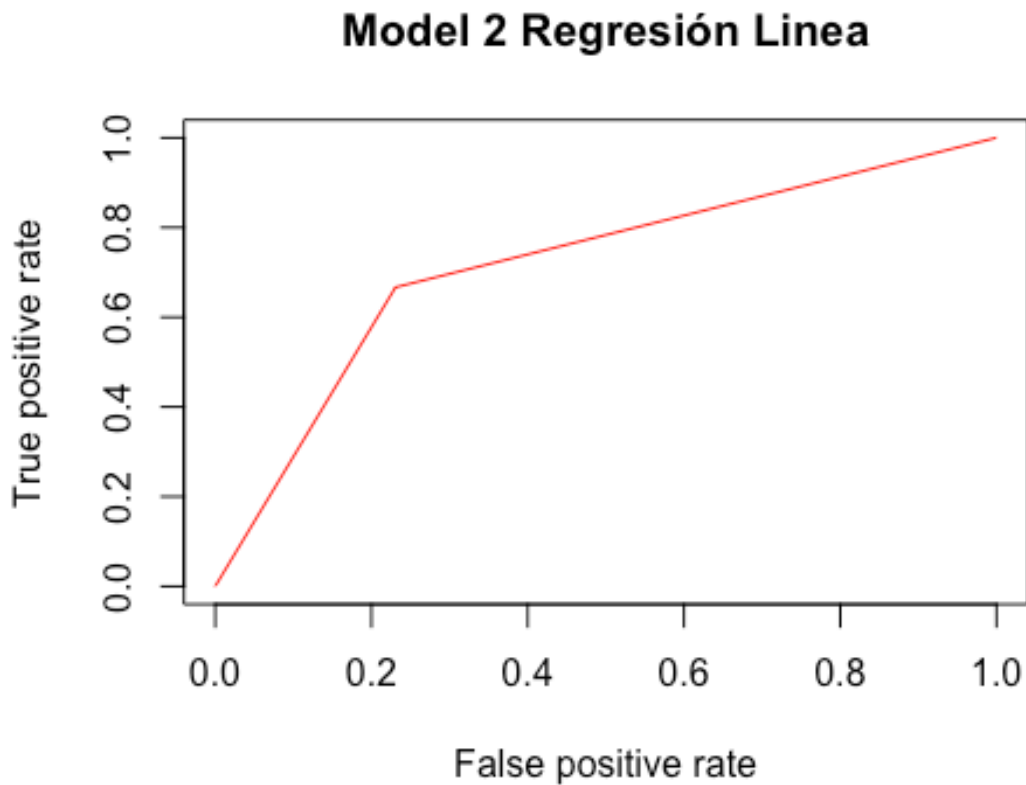
#Comparación de ROC Y AUC de 2 los modelos de Regresión Lineal

```
library(ROCR)
prediccion_07_1 <- ifelse(predict_model_log_1 > 0.7, 1,0)
prediccion_07_2 <- ifelse(predict_model_log_2 > 0.7, 1,0)

pr_07_1 <- prediction (prediccion_07_1, test$tumor)
perf_log_07_1 <- performance (pr_07_1, measure = "tpr",x.measure="fpr")
#tpr son Los verdaderos positivos en eje y; fpr son Los falsos positivos en el eje x.
plot(perf_log_07_1,col="red", main= "Model 1 Regresión Lineal")
```



```
pr_07_2 <- prediction (prediccion_07_2, test_sin_NA$tumor)
perf_log_07_2 <- performance (pr_07_2, measure = "tpr", x.measure="fpr")
#tpr son Los verdaderos positivos en eje y; fpr son Los falsos positivos en el eje x.
plot(perf_log_07_2,col="red", main= "Model 2 Regresión Linea")
```



```
auc_1 <- auc (test$tumor, prediccion_07_1)
auc_2 <- auc (test_sin_NA$tumor, prediccion_07_2)
```

```
auc_1
```

```
## Area under the curve: 0.8088
```

```
auc_2
```

```
## Area under the curve: 0.7179
```

```
#CREACIÓN DE 2 MODELOS DE RANDOM FOREST
```

```
model_randomF_1 <- randomForest (tumor ~ ala + us,
                                data=train) #creación de un modelo RF de
                                e forma "automática".
```

```
model_randomF_2 <- randomForest (tumor ~ ala + us + us + volumen_tumor
                                + volumen_edema,
                                data=train_sin_NA) #creación de un modelo
                                Lo RF de forma "automática".
```

```
model_randomF_1
```

```
##  
## Call:  
## randomForest(formula = tumor ~ ala + us, data = train)  
##           Type of random forest: classification  
##           Number of trees: 500  
## No. of variables tried at each split: 1  
##  
##           OOB estimate of error rate: 27.68%  
## Confusion matrix:  
##    0  1 class.error  
## 0 45 24  0.3478261  
## 1 25 83  0.2314815
```

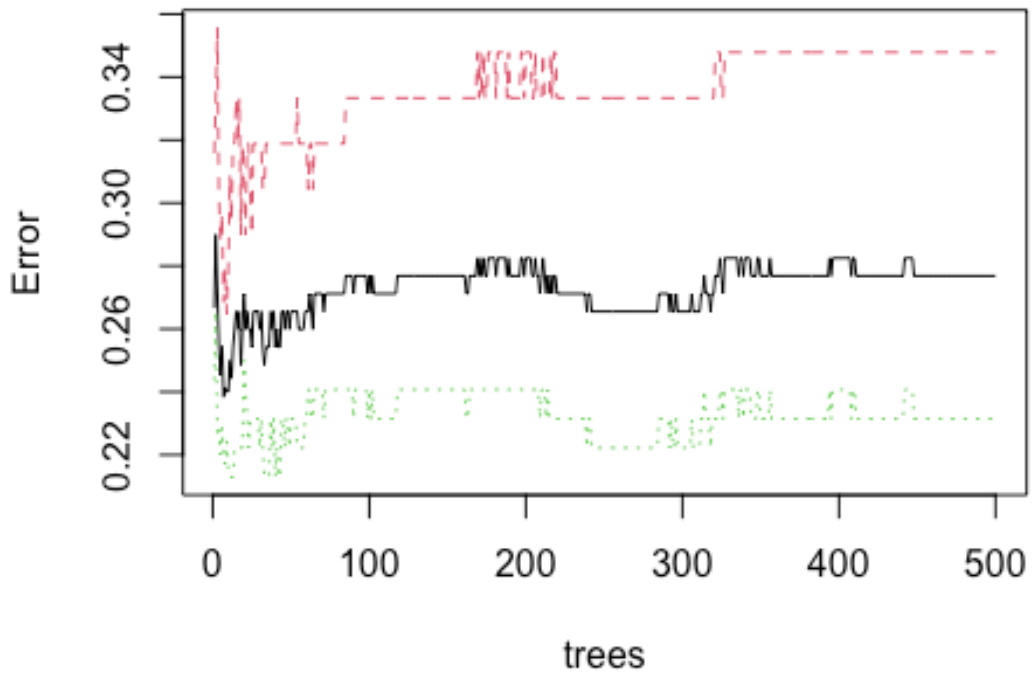
```
model_randomF_2#nos enseña el modelo, cuantos árboles tiene, Las variable
```

```
##  
## Call:  
## randomForest(formula = tumor ~ ala + us + us + volumen_tumor +  
  volumen_edema, data = train_sin_NA)  
##           Type of random forest: classification  
##           Number of trees: 500  
## No. of variables tried at each split: 2  
##  
##           OOB estimate of error rate: 15.53%  
## Confusion matrix:  
##    0  1 class.error  
## 0 53 10  0.1587302  
## 1 15 83  0.1530612
```

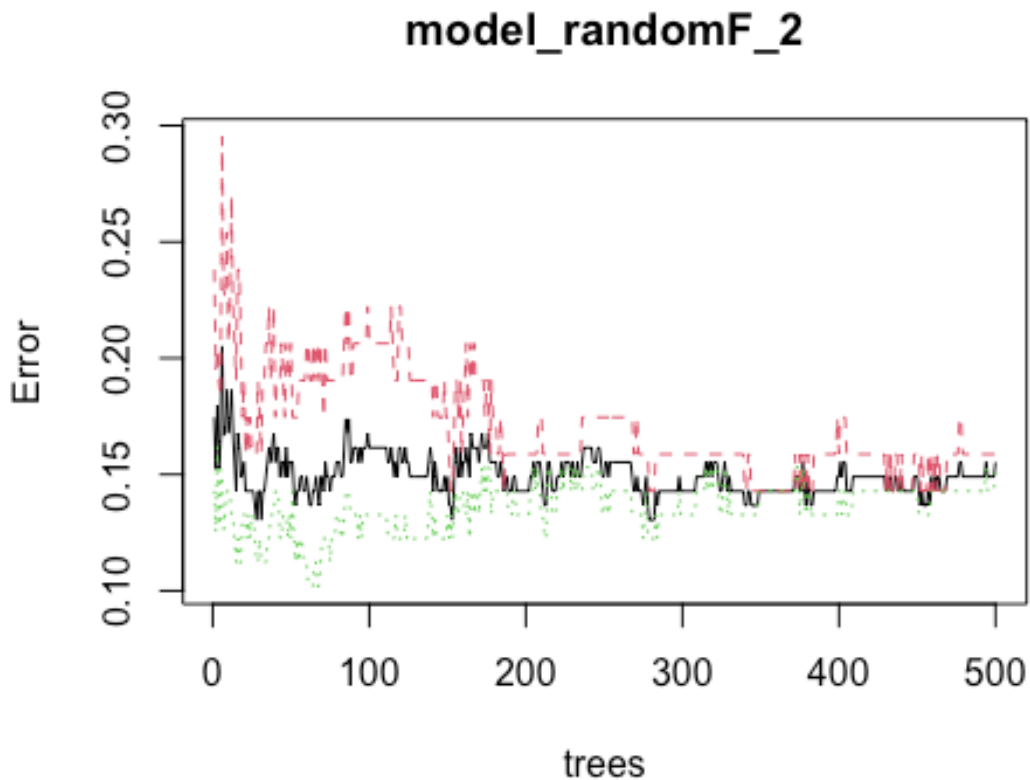
```
#elegidas para cada árbol, el error estimado....
```

```
plot (model_randomF_1)
```

model_randomF_1



```
plot (model_randomF_2)
```



#Predecimos con ambos, modelos de Random Forest

```
library (MASS)
```

#Modelo 1

```
predict_rf_1 <- predict(model_randomF_1, newdata=test, type="response"
)
rf_umbral <- ifelse (predict_rf_1 > 0.7,1,0)
```

#Modelo 2

```
predict_rf_2 <- predict(model_randomF_2, newdata=test_sin_NA, type="re
sponse")
rf_umbral <- ifelse (predict_rf_2 > 0.7,1,0)
```

#Tablas de confusión para ambos modelos y comparación

```
confusionMatrix(predict_rf_1, test$tumor, positive ="1")
```

```
## Confusion Matrix and Statistics
```

```
##
```

```
##           Reference
```

```
## Prediction  0  1
```

```
##           0 20  6
```

```
##           1  9 39
```

```
##
```

```
##           Accuracy : 0.7973
```

```
##           95% CI : (0.6878, 0.8819)
```

```
##           No Information Rate : 0.6081
```

```

##      P-Value [Acc > NIR] : 0.0004116
##
##              Kappa : 0.5667
##
## Mcnemar's Test P-Value : 0.6055766
##
##          Sensitivity : 0.8667
##          Specificity : 0.6897
##          Pos Pred Value : 0.8125
##          Neg Pred Value : 0.7692
##          Prevalence : 0.6081
##          Detection Rate : 0.5270
##          Detection Prevalence : 0.6486
##          Balanced Accuracy : 0.7782
##
##          'Positive' Class : 1
##

confusionMatrix(predict_rf_2, test_sin_NA$tumor, positive = "1")

## Confusion Matrix and Statistics
##
##          Reference
## Prediction  0  1
##          0 17  6
##          1  9 36
##
##          Accuracy : 0.7794
##          95% CI : (0.6624, 0.871)
##          No Information Rate : 0.6176
##          P-Value [Acc > NIR] : 0.00341
##
##          Kappa : 0.5225
##
## Mcnemar's Test P-Value : 0.60558
##
##          Sensitivity : 0.8571
##          Specificity : 0.6538
##          Pos Pred Value : 0.8000
##          Neg Pred Value : 0.7391
##          Prevalence : 0.6176
##          Detection Rate : 0.5294
##          Detection Prevalence : 0.6618
##          Balanced Accuracy : 0.7555
##
##          'Positive' Class : 1
##

```

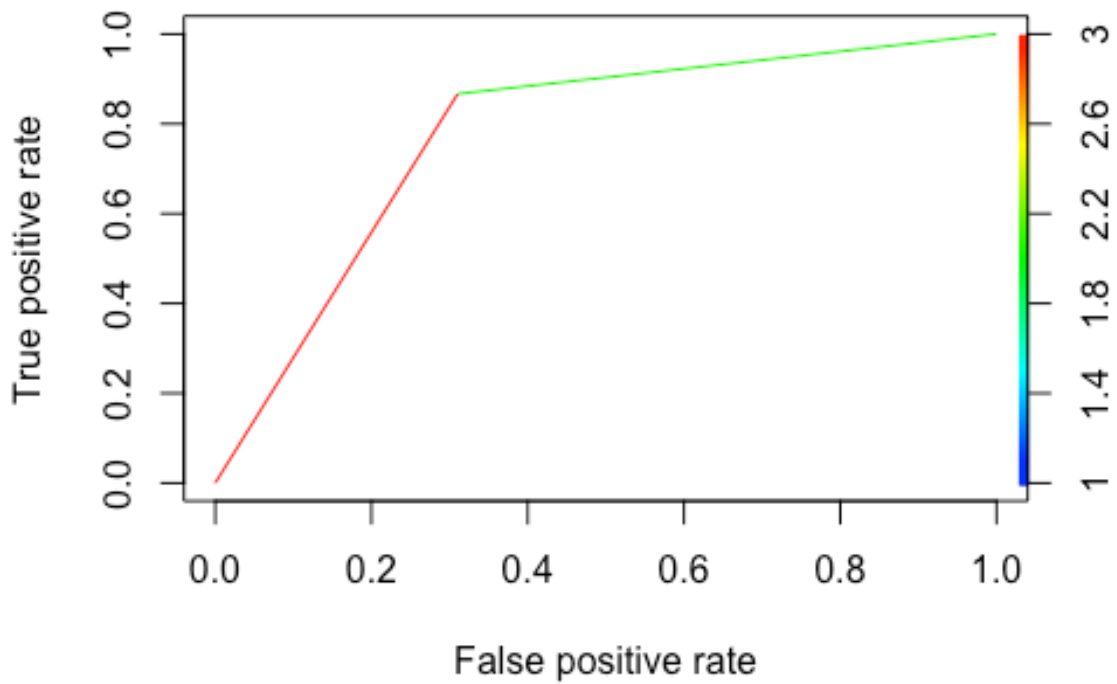
#Curvas de ROC y AUC para ambos modelos

```

#Curvas de ROC y AUC de Random Forest
pr_1 <- prediction (as.numeric(predict_rf_1), test$tumor)
perf_1 <- performance (pr_1, measure="tpr", x.measure="fpr")
plot (perf_1, colorize= T, main= "Random Forest Model 1 ROC")

```

Random Forest Model 1 ROC



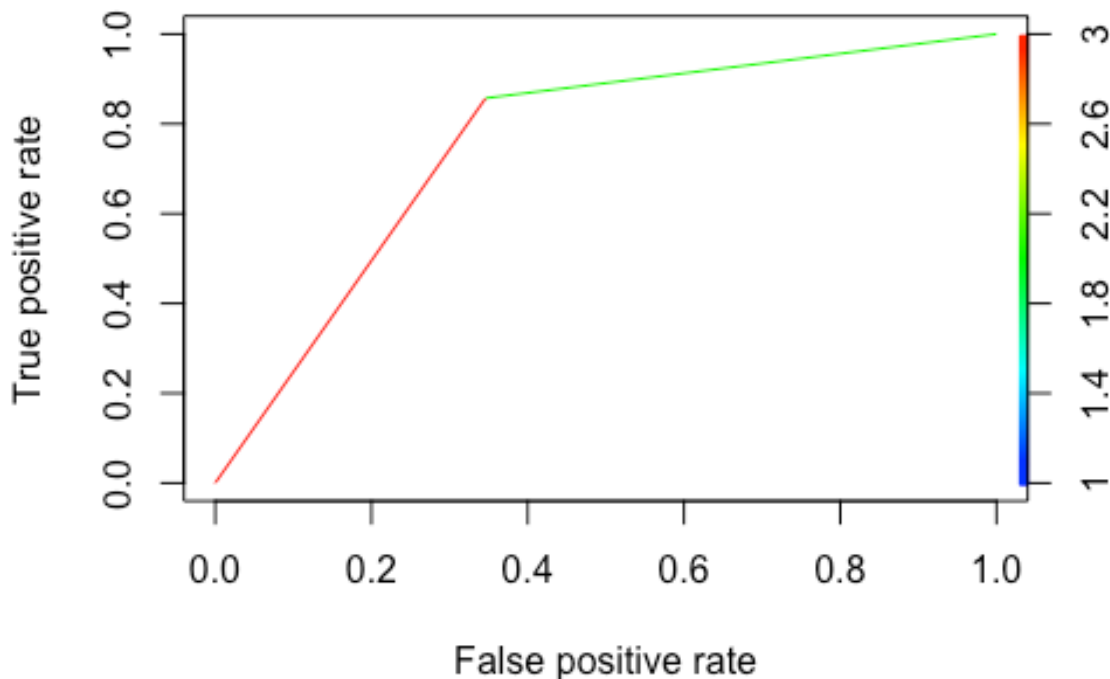
```
auc_rf_1 <- auc (test$tumor, as.numeric(predict_rf_1))  
auc_rf_1
```

```
## Area under the curve: 0.7782
```

```
#Curvas de ROC y AUC de Regresión Lineal
```

```
pr_2 <- prediction (as.numeric(predict_rf_2), test_sin_NA$tumor)  
perf_2 <- performance (pr_2, measure="tpr", x.measure="fpr")  
plot (perf_2, colorize= T, main= "Random Forest Model 2 ROC")
```

Random Forest Model 2 ROC



```
auc_rf_2 <- auc (test_sin_NA$tumor, as.numeric(predict_rf_2))
auc_rf_2
```

```
## Area under the curve: 0.7555
```

```
#PREDICCIÓN INDIVIDUAL CON EL MODELO 1 DE REGRESIÓN LINEAL
(MODELO ELEGIDO COMO MÁS OPTIMO)
```

```
combinacion <- data.frame (ala = "Negativo", us = "Positivo")
predict(model_log_1, newdata = combinacion, type="response")
```

```
##          1
## 0.6297062
```

#Finalmente se comparan, mediante regresión logística, la predicción de la variable #“Tumor” por “5-ala” y por “iUS” de forma separada y conjuntamente. Se comparan #las métricas de los tres modelos.

```
#Construcción de Los modelos
```

```
model_log_1 <- glm (tumor ~ ala + us,
                   data=train, family = "binomial")
```

```
model_log_3 <- glm (tumor ~ ala,
                   data=train, family = "binomial")
```

```
model_log_4 <- glm (tumor ~ us,
                   data=train, family = "binomial")
```

```

#Predicción con Los modelos y métricas mediante tablas de confusión

#Modelo 3
predict_model_log_3 <- predict(model_log_3, newdata=test, type="response")
rf_umbral <- ifelse (predict_model_log_3 > 0.7,1,0)

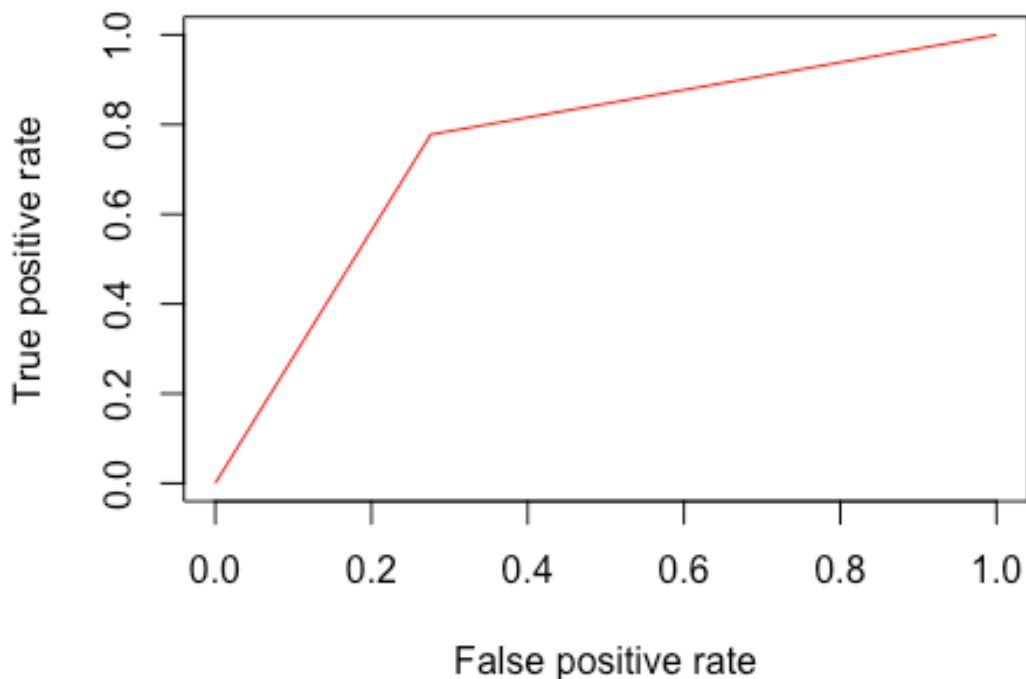
#Modelo 4
predict_model_log_4 <- predict(model_log_4, newdata=test, type="response")
rf_umbral <- ifelse (predict_model_log_4 > 0.7,1,0)

library(ROCR)
prediccion_07_3 <- ifelse(predict_model_log_3 > 0.7, 1,0)
prediccion_07_4 <- ifelse(predict_model_log_4 > 0.7, 1,0)

pr_07_3 <- prediction (prediccion_07_3, test$tumor)
perf_log_07_3 <- performance (pr_07_3, measure ="tpr",x.measure="fpr")
#tpr son Los verdaderos positivos en eje y; fpr son Los falsos positivos en el eje x.
plot(perf_log_07_3,col="red", main= "Model 1 Regresión Lineal")

```

Model 1 Regresión Lineal



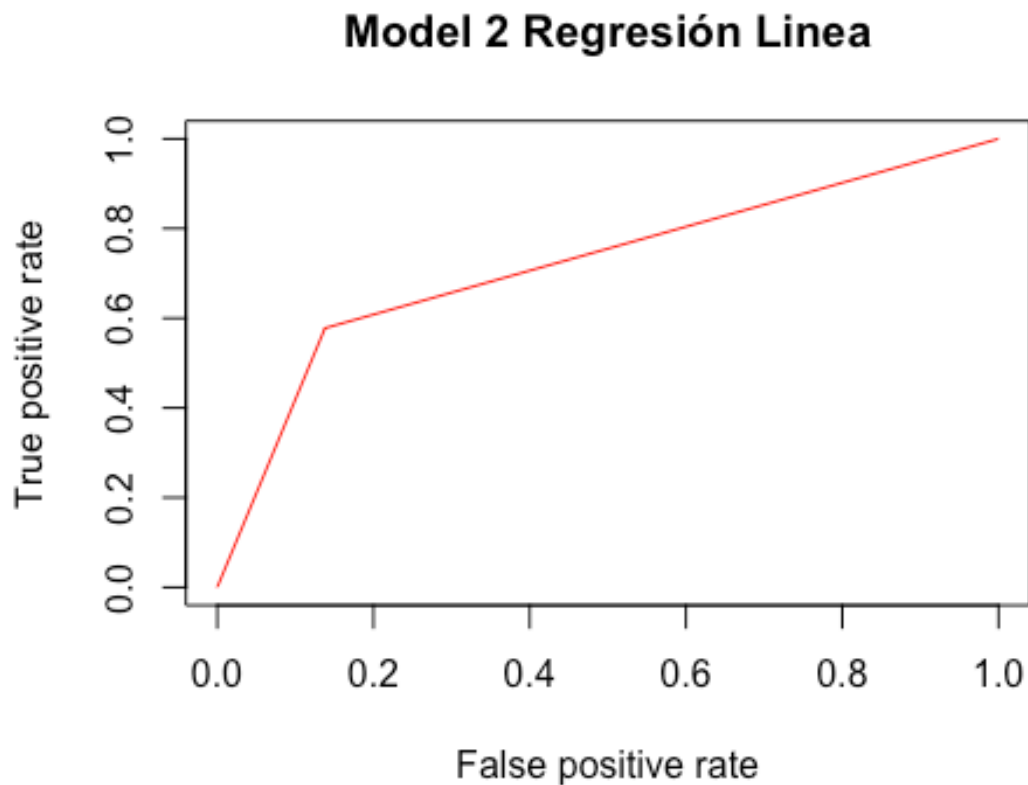
```

pr_07_4 <- prediction (prediccion_07_4, test$tumor)
perf_log_07_4 <- performance (pr_07_4, measure ="tpr",x.measure="fpr")
#tpr son Los verdaderos positivos en eje y; fpr son Los falsos positivos en el eje x.

```

os en el eje x.

```
plot(perf_log_07_4,col="red", main= "Model 2 Regresión Linea")
```



```
auc_3 <- auc (test$tumor, prediccion_07_3)
auc_4 <- auc (test$tumor, prediccion_07_4)

auc_1

## Area under the curve: 0.8088

auc_3

## Area under the curve: 0.751

auc_4

## Area under the curve: 0.7199

roc.test (auc_1, auc_3)

##
## DeLong's test for two correlated ROC curves
##
## data:  auc_1 and auc_3
## Z = 1.2048, p-value = 0.2283
## alternative hypothesis: true difference in AUC is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -0.0362633  0.1519721
## sample estimates:
```

```
## AUC of roc1 AUC of roc2
## 0.8088123 0.7509579

roc.test (auc_1, auc_4)

##
## DeLong's test for two correlated ROC curves
##
## data: auc_1 and auc_4
## Z = 2.4323, p-value = 0.015
## alternative hypothesis: true difference in AUC is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## 0.01726091 0.16051687
## sample estimates:
## AUC of roc1 AUC of roc2
## 0.8088123 0.7199234
```