

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR
DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN**



**GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA
TRABAJO FIN DE GRADO**

**DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE
MODELOS DE PREDICCIÓN DE INVASIÓN
DEL ESPACIO LINFOVASCULAR EN
PACIENTES CON CÁNCER DE
ENDOMETRIO**

ALBA ALONSO LUNA

2024

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

TRABAJO FIN DE GRADO

Título: Desarrollo e implementación de modelos de predicción de invasión del espacio linfovascular en pacientes con cáncer de endometrio

Autor: D^a Alba Alonso Luna

Tutor: D^a Eva Milara Hernando

Cotutor: D^a María de los Reyes Oliver Pérez

Ponente: D^a Patricia Sánchez González

Departamento: Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT), Tecnología Fotónica y Bioingeniería (TFB).

MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Presidente: D.

Vocal: D.

Secretario: D.

Suplente: D.

Los miembros del tribunal arriba nombrados acuerdan otorgar la calificación de:
.....

Madrid, a de de 20...

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR
DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN**



**GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA
TRABAJO FIN DE GRADO**

**DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE
MODELOS DE PREDICCIÓN DE INVASIÓN
DEL ESPACIO LINFOVASCULAR EN
PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO**

ALBA ALONSO LUNA

2024

RESUMEN

El cáncer de endometrio es una causa importante de muerte entre mujeres a nivel mundial y afecta a las mujeres en postmenopausia, siendo la malignidad más común del tracto genital femenino en los países desarrollados. En alrededor del 8-10% de pacientes con carcinoma de endometrio en estadio I, se observa invasión del espacio linfovascular (LVSI, *Lymphovascular Space Invasion*). Cuando se habla de LVSI, se refiere a la penetración de las células cancerosas en los capilares sanguíneos y los vasos linfáticos que rodean al tumor. La afectación de este espacio sugiere que las células cancerosas podrían haberse diseminado a través de estos vasos, lo que aumenta la posibilidad de que se establezcan en otras partes del cuerpo, dando lugar a metástasis.

Por todo ello, LVSI se considera un marcador crítico en cánceres de endometrio, ya que su presencia indica un mayor riesgo de diseminación a los ganglios linfáticos y se ha demostrado que afecta negativamente la supervivencia de las pacientes, incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Esto subraya la importancia de identificar y tratar adecuadamente LVSI en el manejo clínico de estas pacientes. Sin embargo, la presencia del LVSI no se confirma hasta que se emite el informe histológico final, resaltándose la necesidad de identificar predictores preoperatorios para planificar la evaluación ganglionar. Actualmente, existen varios estudios que destacan la importancia de LVSI como factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de células endometrio. Debido a que la presencia de LVSI es desfavorable para el pronóstico en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), incluso en etapas tempranas de la enfermedad.

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es desarrollar modelos de *Machine Learning* capaces de predecir la presencia o ausencia de LVSI mediante características clínicas de la paciente. Para llevar estos algoritmos a la práctica clínica y ofrecer una solución al problema existente con la LVSI, se implementa una aplicación que sirva como sistema de ayuda a la decisión clínica. De esta manera, se pretende detectar de forma más rápida la LVSI, lo que a su vez permitirá personalizar el tratamiento de las pacientes de manera más efectiva y precisa. La herramienta se utiliza, por un lado, para realizar una evaluación preoperatoria de la posible presencia de LVSI. Por otro lado, para realizar una evaluación postoperatoria del útero extraído en la operación y, gracias a la herramienta confirman el diagnóstico final sobre la presencia o ausencia de LVSI.

Por un lado, se realiza un análisis univariante para identificar posibles factores de riesgo asociados con la LVSI y, por tanto, que puedan resultar útiles para la predicción de LVSI. Por otro lado, se diseñan los modelos y se analizan sus métricas para identificar su rendimiento. Aunque los resultados de predicción obtenidos no mejoran la precisión alcanzada por las técnicas de identificación actuales de la práctica clínica, el mejor modelo presenta una sensibilidad de 0,70, un valor de *F1_score* 0,69, una especificidad de 0,69 y un AUC de 0,73, unos valores que indican que, con un conjunto de datos menos desbalanceado, pueda servir como herramienta de ayuda a los clínicos.

Tras estudiarse la bondad de los modelos se espera que los resultados de predicción de LVSI sirvan como evaluación preoperatoria y también sirvan para la confirmación postoperatoria del diagnóstico definitivo.

SUMMARY

Endometrial cancer is a major cause of death among women worldwide and affects postmenopausal women, being the most common malignancy of the female genital tract in developed countries. In about 8-10% of patients with stage I endometrial carcinoma, lymphovascular space invasion (LVSI) is observed. When we talk about LVSI, it refers to cancer cells penetrating the blood capillaries and lymph vessels surrounding the tumor. Involvement of this space suggests that cancer cells may have spread through these vessels, increasing the chance that they will settle in other parts of the body, leading to metastasis.

For all these reasons, LVSI is considered a critical marker in endometrial cancers, since its presence indicates an increased risk of spread to lymph nodes and has been shown to negatively affect the survival of patients, even in the early stages of the disease. This underscores the importance of identifying and appropriately treating LVSI in the clinical management of these patients.

However, the presence of LVSI is not confirmed until the final histological report is issued, highlighting the need to identify preoperative predictors to plan lymph node evaluation. Currently, there are several studies that highlight the importance of LVSI as an independent prognostic factor in patients with endometrial cell cancer. Because the presence of LVSI is unfavorable for prognosis in terms of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS), even in early stages of the disease.

The main objective of this Final Degree Project is to develop Machine Learning models capable of predicting the presence or absence of LVSI through clinical characteristics of the patient. To bring these algorithms to clinical practice and offer a solution to the existing problem with LVSI, an application is implemented to serve as a clinical decision support system. In this way, it is intended to detect LVSI more quickly, which in turn will allow the treatment of patients to be personalized more effectively and accurately. On the one hand, the tool is used to perform a preoperative evaluation of the possible presence of LVSI. On the other hand, to perform a postoperative evaluation of the uterus removed in the operation and, thanks to the tool, they confirm the final diagnosis on the presence or absence of LVSI.

On the other hand, the models are designed and their metrics are analyzed to identify their performance. Although the prediction results obtained do not improve the accuracy achieved by current identification techniques in clinical practice, the best model has a recall of 0,70, an F1_score value of 0,69, a specificity of 0,69 and an AUC of 0,73, values that indicate that with a less unbalanced dataset, it could be useful for clinical practice.

After studying the goodness of the models, it is expected that the LVSI prediction results will serve as a preoperative evaluation and also serve for postoperative confirmation of the definitive diagnosis.

PALABRAS CLAVE

LVSI, cáncer de endometrio, *Machine Learning*, algoritmos no supervisados, nomograma, evaluación prequirúrgica.

KEYWORDS

LVSI, endometrial cancer, Machine Learning, unsupervised algorithms, nomogram, pre-surgical evaluation.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ANATOMÍA.....	2
1.1.1. MORFOLOGÍA.....	2
1.1.2. HISTOLOGÍA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	2
1.2. FACTORES DE RIESGO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO	3
1.3. FACTORES PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	3
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	4
1.5. DIAGNÓSTICO	4
1.6. TRATAMIENTO	4
1.7. INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR	5
1.7.1. DEFINICIÓN	5
1.7.2. INCIDENCIA DE LVSI EN CÁNCER DE ENDOMETRIO: COMPARACIÓN ENTRE TIPOS HISTOLÓGICOS	6
1.7.3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO	6
1.7.4. LVSI COMO FACTOR PRONÓSTICO.....	6
1.8. CONTEXTO DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO.....	7
1.9. ESTRUCTURA DEL TRABAJO	7
2. OBJETIVOS	9
3. ESTADO DEL ARTE.....	10
3.1. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA PREDICCIÓN DE LVSI EN CE.....	10
3.2. UTILIZACIÓN DE MODELOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA LA PREDICCIÓN DE ESTADOS DEL CÁNCER.....	11
3.2.1. PREDICCIÓN DEL CE	11
3.2.2. PREDICCIÓN DE LVSI EN OTROS CÁNCERES	12
3.2.3. PREDICCIÓN DE LVSI EN CE.....	13
4. MATERIALES Y MÉTODOS	17
4.1. MATERIAL.....	17
4.1.1. PACIENTES	17
4.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	18
4.1.3. SOFTWARE.....	18
4.2. METODOLOGÍA.....	19
4.2.1. PREPROCESAMIENTO DEL ANÁLISIS UNIVARIANTE	20

4.2.2.	ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	20
4.2.3.	NOMOGRAMA	21
4.2.4.	BALANCEO DE CLASES	22
4.2.5.	PREPROCESAMIENTO DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE	22
4.2.6.	MODELOS DE CLASIFICACIÓN	23
4.2.7.	OPTIMIZACIÓN DE HIPERPARÁMETROS.....	27
4.2.8.	MÉTRICAS DE EVALUACIÓN DE LOS MODELOS	28
4.2.9.	PROBLEMAS DE SESGO Y VARIANZA.....	29
4.3.	DISEÑO DE LA INTERFAZ.....	30
4.3.1.	VALIDACIÓN DEL FORMULARIO	30
4.3.2.	VISUALIZACIÓN DE RESULTADOS	32
5.	RESULTADOS.....	34
5.1.	RESULTADOS ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	34
5.1.1.	CHI-CUADRADO	34
5.1.2.	MANN-WHITNEY	34
5.1.3.	CORRELACIONES	35
5.2.	RESULTADOS DEL NOMOGRAMA	35
5.3.	RESULTADOS DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	37
5.3.1.	RESULTADOS SIN USO DE SOBREMUESTREO NI SUBMUESTREO.....	37
5.3.2.	RESULTADOS CON SOBREMUESTREO	38
5.3.3.	RESULTADOS CON SUBMUESTREO.....	39
5.3.4.	COMPARACIÓN DE RESULTADOS	40
5.4.	RESULTADOS DE LA INTERFAZ GRÁFICA	41
6.	DISCUSIÓN.....	44
7.	CONCLUSIONES Y FUTURAS LÍNEAS.....	47
7.1.	CONCLUSIONES.....	47
7.2.	FUTURAS LÍNEAS.....	47
	BIBLIOGRAFÍA.....	49
	ANEXO A: ASPECTOS ÉTICOS, ECONÓMICOS, SOCIALES Y AMBIENTALES	62
A.1	INTRODUCCIÓN	62
A.2	DESCRIPCIÓN DE IMPACTOS RELEVANTES RELACIONADOS CON EL PROYECTO	62
A.3.	ANÁLISIS DETALLADO DE ALGUNO DE LOS PRINCIPALES IMPACTOS	63

A.4 CONCLUSIONES	63
ANEXO B: PRESUPUESTO ECONÓMICO.....	64
ANEXO C: FIGURAS DE LITERATURA	65
ANEXO D: DESGLOSE DE RESULTADOS	69
ANEXO E: DISEÑO INTERFAZ GRÁFICA	84

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de artículos descritos en el Estado del Arte.	16
Tabla 2. Registros de LVSI por cada centro.	17
Tabla 3. Matriz de confusión. VP=verdaderos positivos, VN=verdaderos negativos, FN=falsos negativos, FP=falsos positivos.	28
Tabla 4. Valores de chi-cuadrado para las variables categóricas.	34
Tabla 5. Valores de estadístico U para las variables numéricas.	34
Tabla 6. Valores de las métricas para cada modelo de ML. Sens = sensibilidad, Ex = exactitud, Esp = especificidad, Prec = precisión, F1_m = F1_macro.	37
Tabla 7. Matriz de confusión modelo Bernoulli.	38
Tabla 8. Valores de las métricas para cada modelo de ML con sobremuestreo. Sens = sensibilidad, Ex = exactitud, Esp = especificidad, Prec = precisión, F1_m = F1_macro.	39
Tabla 9. Matriz de confusión de Bernoulli sobremuestreado.	39
Tabla 10. Valores de las métricas para cada modelo de ML con submuestreo. Sens = sensibilidad, Ex = exactitud, Esp = especificidad, Prec = precisión, F1_m = F1_macro.	39
Tabla 11. Matriz de confusión de MLP submuestreado.	40
Tabla 12. Presupuesto económico del proyecto.	64
Tabla 13. Diccionario de variables.	72
Tabla 14. Correlaciones entre variable numéricas y LVSI.	73
Tabla 15. Relación entre variables categóricas y LVSI.	73
Tabla 16. Métricas para el nomograma.	73
Tabla 17. Mejores hiperparámetros encontrados para cada caso y para cada modelo.	75
Tabla 18. Métricas para el conjunto de entrenamiento para el caso sin remuestreo.	77
Tabla 19. Métricas para el conjunto de entrenamiento para el caso con sobremuestreo.	78
Tabla 20. Métricas para el conjunto de entrenamiento para el caso con submuestreo.	80
Tabla 21. Métricas para el conjunto de prueba para el caso sin remuestreo, con binarización para todos los modelos.	80
Tabla 22. Métricas para el conjunto de prueba para el caso de sobremuestreo, con binarización para todos los modelos.	80
Tabla 23. Métricas para el conjunto de prueba para el caso de submuestreo, con binarización para todos los modelos.	81
Tabla 24. Coeficientes asignados para cada variable por el modelo Bernoulli.	82

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. A la izquierda, número de incidencias del cáncer de cuerpo uterino en España en el año 2022. A la derecha, número de muertes debidas al cáncer de cuerpo uterino en España en el año 2022. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3].....	1
Figura 2. Representación anatómica del útero humano. Extraído de American Cancer Society [6].....	2
Figura 3. Muestra teñida con hematoxilina-eosina de un tumor endometrial con presencia de invasión en los vasos linfáticos (indicado por la flecha) [38].	5
Figura 4. Flujo de trabajo seguido en metodología.	19
Figura 5. Representación del funcionamiento de RF [114].	24
Figura 6. Representación del funcionamiento de GB [116].	25
Figura 7. Representación del funcionamiento de KNN [119].	25
Figura 8. Definición del hiperplano entre clases en los SVM [121].....	26
Figura 9. Arquitectura básica de una red neuronal artificial [124].	27
Figura 10. Diagrama de casos de uso de la aplicación.	30
Figura 11. Página de bienvenida al iniciar la aplicación.	31
Figura 12. Formulario a rellenar.....	31
Figura 13. Formulario y visualización de los boxplots.....	32
Figura 14. Tabla con los modelos de ML y sus respectivas predicciones sobre LVSI.	33
Figura 15. Nomograma para la predicción de probabilidad de LVSI positivo.....	36
Figura 16. Campos a rellenar del formulario.....	42
Figura 17. Tabla con modelos de ML y sus respectivas métricas.	42
Figura 18. Boxplots para las variables numéricas del formulario.	43
Figura 19. Número de incidencias del cáncer de cuerpo uterino en el mundo en el año 2022. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3].....	65
Figura 20. Número de incidencias del cáncer de cuerpo uterino en Europa en el año 2022. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3].	66
Figura 21. Tasa de mortalidad ajustada para mujeres de los 15 tumores más frecuentes en el mundo. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3].....	66
Figura 22. Estimación del número de casos prevalentes de cáncer de cuerpo uterino en España a los cinco años. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3].	67
Figura 23. Clasificación histológica del cáncer de endometrio según la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) en 2023 [1].	67
Figura 24. Clasificación FIGO del cáncer de endometrio según la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) en 2023 [2].	68
Figura 25. Matrices de confusión para modelos sin remuestreo.	76
Figura 26. Matrices de confusión para modelos con sobremuestreo.....	78
Figura 27. Matrices de confusión para modelos con submuestreo.....	79
Figura 28. Nomograma para la predicción de probabilidad de LVSI negativo.....	83
Figura 29. Pantalla de inicio.	84
Figura 30. Campos que el usuario debe rellenar.....	85
Figura 31. Boxplots que aparecen al lado de cada variable numérica al pulsar sobre el botón Ver Boxplot.	85
Figura 32. Otro ejemplo de Boxplots para otra variable numérica.....	86
Figura 33. Campos del formulario que se rellenan marcando la casilla.	86
Figura 34. Continuación del formulario.	87
Figura 35. Últimos campos que forman al formulario.	87

Figura 36. Tabla con los modelos de ML con sus respectivas métricas y predicciones sobre LVSI. ...	88
Figura 37. Desplegables con información sobre cada métrica para que el usuario sepa interpretar la información.....	88
Figura 38. Otro ejemplo de desplegable con información.....	89
Figura 39. Nomograma desarrollado integrado en la aplicación.....	89
Figura 40. Formulario a completar por el usuario.	90
Figura 41. Formulario con los datos a enviar para confirmar el envío.....	91
Figura 42. Tabla con los modelos y sus predicciones sobre LVSI.....	91
Figura 43. Boxplots para las variables numéricas.	92

GLOSARIO DE SIGLAS

- AUC bajo la curva ROC (AUROC)
- AUC bajo la curva precision-recall (AUPRC)
- Algoritmo Bosque Aleatorio (RF)
- Árbol de Decisión (DT)
- Árbol Potenciado (BT)
- Cáncer de endometrio (CE)
- CE endometriode (CEE)
- Dice Coefficient (DCC)
- Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)
- Gradient boosting (GB)
- Imágenes de diapositivas completas (WSI)
- Intersección sobre unión (IoU)
- Invasión del espacio linfovascular (LVSI)
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
- *Machine Learning* (ML)
- Máquina de Vectores de Soporte (SVM)
- Metástasis en los ganglios linfáticos (LNM)
- Modelo de aprendizaje profundo (DL)
- Naïve Bayes (NB)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Perceptrón multicapa (MLP)
- Puntuación de riesgo metabólico (MRS)
- Prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS)
- Redes Neuronales (NN)
- Regresión Logística (LR)
- SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique),
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE)
- Supervivencia global (SG)
- Tinción con hematoxilina eosina (H&E)

1. INTRODUCCIÓN

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el carcinoma de endometrio (CE) es el tipo más frecuente de cáncer uterino y es el sexto tumor más común en el mundo entre mujeres, y en Europa es el cáncer ginecológico más común en países desarrollados, donde su prevalencia ha aumentado en los últimos años [1,2], como se muestra en la Figura 19 ANEXO C.

Se calcula que alrededor de 124.874 mujeres en Europa reciben el diagnóstico de CE (Figura 20 ANEXO C) [3]. Es importante señalar que, en contraste con otros tipos de cáncer ginecológico como el del cuello uterino y ovario, la mortalidad asociada al CE es relativamente baja. A nivel global, la tasa de mortalidad ajustada por edad es considerablemente inferior, con 1,7 por cada 100.000 mujeres en comparación con otros tipos de cáncer (Figura 21 ANEXO C) [3].

En España, el CE es la cuarta neoplasia más común entre las mujeres en términos de frecuencia (Figura 1). Durante el año 2022, se detectaron aproximadamente 6.698 nuevos casos de esta enfermedad (Figura 1), lo que equivale a una tasa de incidencia de aproximadamente 12,9 casos por cada 100.000 mujeres por año. La tasa de mortalidad fue de 2,1 por cada 100.000 mujeres, lo que se traduce en 1.625 muertes (Figura 1), con una prevalencia a cinco años de 26.981 casos (Figura 22 ANEXO C) [3].

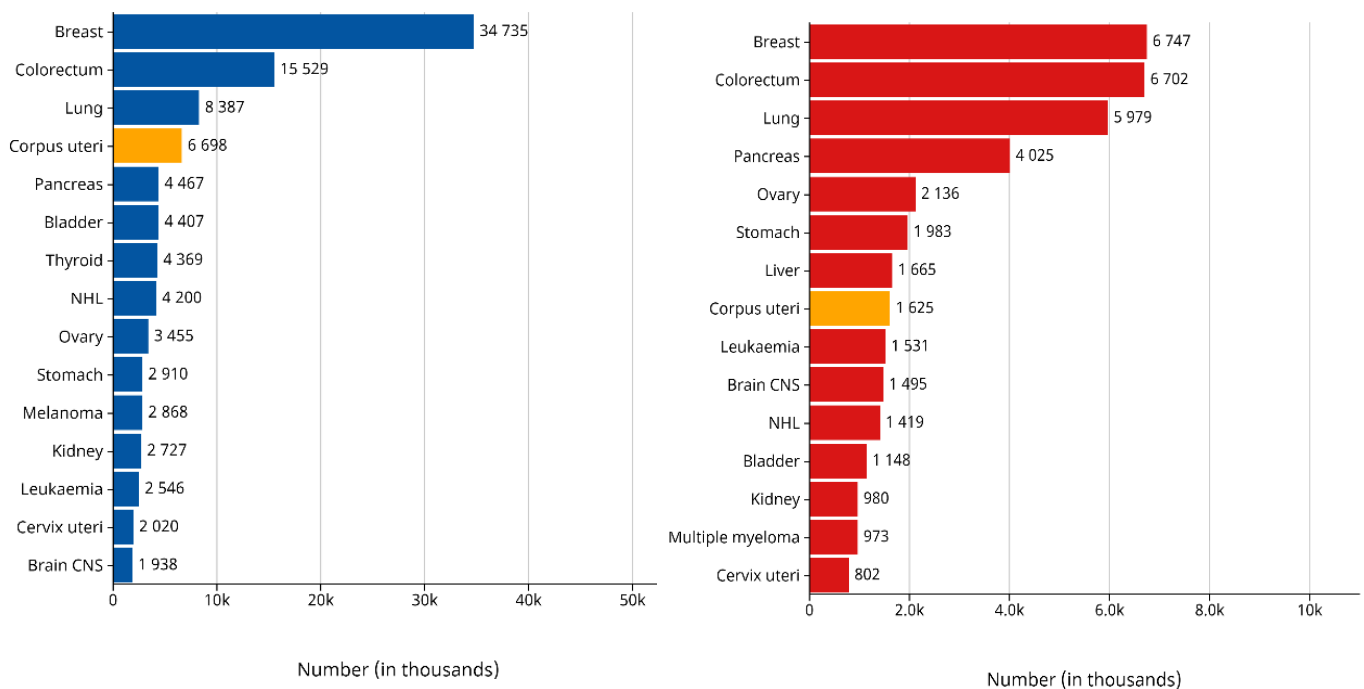


Figura 1. A la izquierda, número de incidencias del cáncer de cuerpo uterino en España en el año 2022. A la derecha, número de muertes debidas al cáncer de cuerpo uterino en España en el año 2022. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3]

A pesar de que normalmente tiene un pronóstico positivo cuando se detecta en etapas tempranas, el riesgo de afectación ganglionar al momento del diagnóstico o la posibilidad de reaparecer después del tratamiento inicial pueden complicar mucho la situación. Identificar factores que puedan predecir la

diseminación temprana del tumor o la recurrencia es crucial para asegurar un tratamiento apropiado y un seguimiento efectivo [4,5].

1.1. ANATOMÍA

1.1.1. MORFOLOGÍA

El útero tiene dos partes principales (como se muestra en la Figura 2). El cuerpo del útero es la parte superior de este. El cuello del útero es la parte inferior del útero que se conecta con la vagina. El útero está recubierto por una capa de tejido llamada **serosa** en su parte exterior y el cuerpo del útero tiene dos capas principales [4,6]:

- La capa externa es el **miometrio**. Se requiere esta capa muscular gruesa para expulsar al bebé durante el parto.
- La capa interna es el **endometrio**. Las hormonas durante el ciclo menstrual causan que el endometrio se vuelva más grueso en preparación para un posible embarazo. Si no ocurre embarazo, el endometrio se elimina como flujo menstrual. Hasta la menopausia, este ciclo se repite.

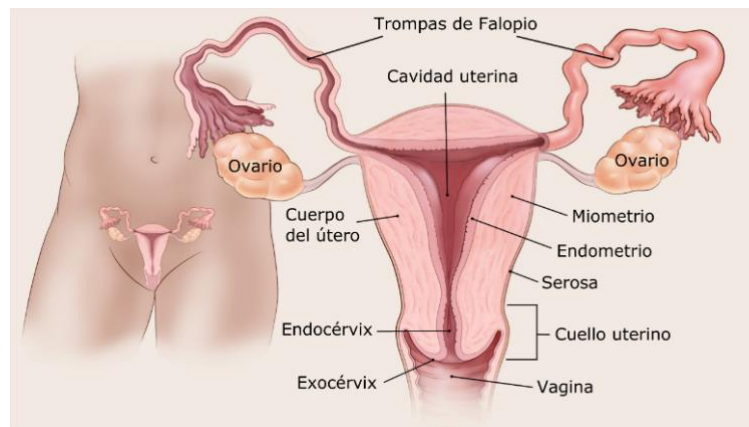


Figura 2. Representación anatómica del útero humano. Extraído de American Cancer Society [6]

1.1.2. HISTOLOGÍA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

La clasificación del grado del CE se basa en la organización de las células cancerosas en estructuras glandulares similares a las glándulas del endometrio normal. Si bien es relevante considerar tanto el tipo como el grado histológico son aspectos importantes para la clasificación de este cáncer, no hay un orden estrictamente establecido para su evaluación. Esta evaluación se puede realizar de manera simultánea o flexible en función de cada paciente [6]. En cánceres de grado bajo (grados 1 y 2), la mayoría de las células cancerosas forman glándulas. Los cánceres de grado 1 tienen un alto porcentaje de tejido canceroso que forma glándulas (95% o más), mientras que los de grado 2 tienen un porcentaje menor (entre 50% y 94%). En los cánceres de grado alto (grado 3), la mayoría de las células cancerosas carecen de esta estructura glandular. En su lugar, las células cancerosas se encuentran en forma de masas sólidas sin glándulas, de estructuras papilares o con forma escamosa [1,7].

El CE se clasifica principalmente en dos tipos histológicos [8]: endometriode (TIPO I) y no endometriode (TIPO II). Los cánceres endometrioides son los más comunes, se presentan en mujeres pre o perimenopáusicas y están vinculados con el hiperestrogenismo y la obesidad [9,10]. Los

subtipos de cáncer endometrioide incluyen el adenocarcinoma endometrial, el mucinoso y el villoglandular, que suelen ser de grado bajo a moderado (grado 1-2, según la clasificación FIGO [9]) y tienen un pronóstico favorable. En contraste, los cánceres no endometrioides [11] ocurren en mujeres postmenopáusicas y están asociados con la atrofia endometrial. Como subtipos se incluyen los cánceres serosos, de células claras y los carcinosarcomas. Estos cánceres tienen una escasa diferenciación y una mayor probabilidad de metástasis fuera del útero, ya que los tumores de un grado más alto muestran una mayor incidencia de invasión del espacio linfovascular (LVSI) [12]. Además, presentan un pronóstico desfavorable al aparecer en estadios más avanzados. La clasificación histológica del CE propuesta por la SEOM 2023 se presenta en la Figura 23 del ANEXO C.

La estadificación de los carcinomas se basa en el tamaño, la extensión del tumor y el grado de diseminación [13]. El sistema de estadificación FIGO establece 4 estadios, el estadio inicial (FIGO I-II) o avanzado (III-IV), según la extensión de la enfermedad. Se realiza una vez se ha producido la cirugía, aunque para una correcta valoración preoperatoria de la enfermedad, se recomienda una estadificación preoperatoria usando los criterios FIGO [9]. La clasificación de cada estadio según las normas de estadificación FIGO publicadas por la SEGO 2023 se presenta en la Figura 24 del ANEXO C.

1.2.FACTORES DE RIESGO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Debido al constante aumento de la carga global del CE, hay un creciente interés en examinar estrategias para detectarlo de forma temprana y prevenirlo en mujeres con riesgo elevado [5]. El CE se asocia fuertemente con la obesidad, ya que las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) elevado tienen un 50 % más de riesgo de desarrollar este cáncer en comparación con aquellas que tienen un IMC normal, donde el riesgo es del 3% [1,14]. Se debe a que el tejido adiposo puede convertir andrógenos en estrógenos, lo cual afecta los niveles de estrógeno [15]. Además de la obesidad, las enfermedades asociadas al síndrome metabólico, como la diabetes y el síndrome del ovario poliquístico, son factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo del CE [1].

La edad avanzada se correlaciona de forma directa con el CE, siendo más prevalente en mujeres posmenopáusicas que en mujeres premenopáusicas. Asimismo, está relacionado con factores reproductivos, siendo factores de riesgo el inicio temprano de la menstruación, la menopausia tardía, nuliparidad y el uso prolongado de terapia hormonal con estrógenos sin oposición [2,9,16]. En contraste, se ha demostrado que la paridad, el uso de anticonceptivos y el tabaquismo son factores protectores contra el CE debido a su efecto antiestrogénico [15–17].

1.3.FACTORES PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Por otro lado, el pronóstico de las pacientes con CE está influenciado por varios factores generales que se relacionan con el riesgo de recurrencia. Se ha observado que el estadio FIGO, la afectación ganglionar, la invasión miometrial (IM) y el tipo histológico y grado de tumor son indicadores importantes [18–20].

Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), las mujeres menores de 60 años tienen un pronóstico más favorable debido a su edad [1]. Se ha comprobado que el estadio del tumor es un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG), con un mayor riesgo de recurrencia y peor pronóstico vinculado a tumores en un estadio más avanzado [1,18]. La importancia del grado es confirmada por numerosos estudios.

El porcentaje de supervivencia a 5 años en pacientes con grado 1, 2 y 3 fue del 92,2%, 87,5% y 74,5% respectivamente [21].

Además, la IM y la LVSI son predictores significativos de recurrencia y enfermedad extrapelviana, sin importar la profundidad de invasión o la diferenciación histológica. Esto se debe a que la falta de LVSI en el tumor primario es un indicador de mejor pronóstico en pacientes con CE [19,21,22].

1.4.MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 90 % de las mujeres diagnosticadas con CE experimentan un sangrado vaginal anormal como síntoma principal. En mujeres premenopáusicas, se debe prestar atención a cualquier sangrado menstrual excesivo y prolongado, especialmente si existen factores de riesgo adicionales, ya que estos factores pueden aumentar el riesgo de cáncer endometrial. Algunos de ellos son los tratamientos prolongados con estrógenos sin oposición de progestágenos, la obesidad, la diabetes, el síndrome de ovario poliquístico o los antecedentes de pólipos endometriales [1,21–25].

Por otro lado, en mujeres postmenopáusicas, cualquier sangrado vaginal debe ser investigado, ya que entre el 10 % y el 20 % de los casos pueden estar asociados con cáncer uterino, y este riesgo aumenta con la edad [26]. En mujeres mayores pueden incluir dolor abdominal, cambios en los hábitos intestinales, fatiga y pérdida de peso significativa. Sin embargo, también hay casos de cáncer endometrial en los que las pacientes no experimentan síntomas evidentes, y la detección se realiza a través de hallazgos sospechosos en la citología vaginal [22,23,25].

1.5.DIAGNÓSTICO

La ecografía transvaginal, que se realiza mediante la introducción de una sonda ecográfica en la vagina de la paciente, es más precisa para evaluar el útero que la ecografía transabdominal, que se hace presionando contra la piel del abdomen un transductor de ecos [27,28]. Se utiliza comúnmente la ecografía transvaginal para examinar el útero, los ovarios y las trompas de Falopio en mujeres que puedan tener problemas ginecológicos, lo cual proporciona información sobre la anatomía y posibles anomalías. También se puede emplear una solución salina en ciertos casos para mejorar la visualización del endometrio mediante un procedimiento conocido como histerosonografía [29–31]. Esta ecografía de contraste está destinada a estudiar la cavidad uterina y se realiza de forma complementaria a la ecografía vaginal por ofrecer una mayor eficacia en cuanto a sensibilidad y especificidad [32].

El diagnóstico definitivo se realiza con la biopsia endometrial, que consiste en la extracción de una pequeña muestra de tejido. Para la realización de la misma se pueden emplear diferentes técnicas como la biopsia mediante cánula de aspiración (Cornier), histeroscopia o, en casos seleccionados, el legrado uterino. Siendo la histeroscopia la técnica más empleada por ser bien tolerada, por permitir una visualización directa del útero y la toma de biopsias de cualquier anomalía. A diferencia del legrado uterino que implica extraer tejido del interior del útero mediante raspado y que requiere de ingreso hospitalario. Estos procedimientos son de utilidad para confirmar el diagnóstico del CE y para determinar su tipo y grado [30,31,33].

1.6. TRATAMIENTO

La cirugía es el tratamiento principal para el CE, especialmente en las primeras etapas cuando el cáncer está localizado dentro del útero (estadio I y II). En esta cirugía se lleva a cabo la extirpación

del útero, las trompas de Falopio y los ovarios en esta cirugía, así como la evaluación de los ganglios linfáticos para verificar si existe propagación del cáncer. En función del estadio y el tipo de cáncer, es posible que se sugieran otros tratamientos como radiación o quimioterapia [9,34–36].

En etapas más avanzadas, se considera opciones adicionales como cirugía más extensa, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o inmunoterapia dependiendo de la extensión y características del cáncer cuando este se ha propagado fuera del útero (estadio III y IV) o ha reaparecido después del tratamiento (recurrencia). El tratamiento para el cáncer recurrente puede incluir cirugía, radioterapia focalizada, quimioterapia o participación en ensayos clínicos de nuevos tratamientos [9,34–36].

1.7. INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR

1.7.1. DEFINICIÓN

Los estudios sobre el CE han demostrado la presencia de múltiples factores pronósticos, entre ellos la invasión del espacio linfoscular (LVSI de sus siglas en inglés *LymphoVascular Space Invasion*) [9,18,19,35,37]. El término invasión linfoscular describe la presencia de células tumorales en los vasos linfáticos o sanguíneos del tejido del endometrio analizado (Figura 3). Indica la capacidad del tumor para diseminarse a través del sistema linfático o circulatorio, lo que aumenta el riesgo de metástasis a otros tejidos u órganos [37].

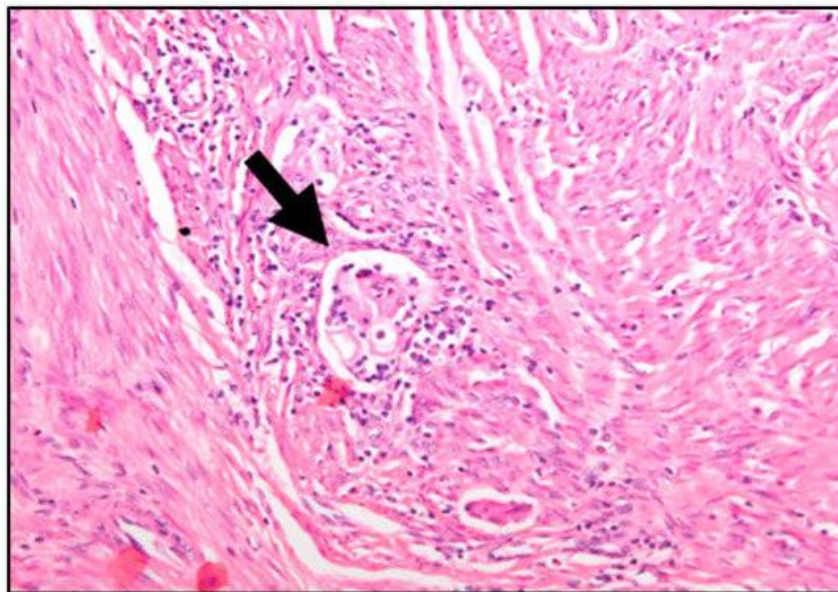


Figura 3. Muestra teñida con hematoxilina-eosina de un tumor endometrial con presencia de invasión en los vasos linfáticos (indicado por la flecha) [38].

Previo a la invasión local, las células del adenocarcinoma deben atravesar el tejido estromal. Después, pueden desplazarse a través de aberturas en los vasos linfáticos o sanguíneos, lo que les da la posibilidad de diseminarse potencialmente a ganglios linfáticos cercanos u otras partes del cuerpo [12,35,37].

Es importante destacar que la detección histológica de LVSI se correlaciona positivamente con un mayor riesgo de metástasis ganglionar regional, mayor tasa de recurrencia y disminución del tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer de endometrio [38–41]. Además, la existencia de LVSI

puede estar vinculada con el grado del tumor, el estadio y con la profundidad de la invasión en el miometrial, lo que subraya su importancia en el manejo clínico de estas pacientes [39,42].

1.7.2. INCIDENCIA DE LVSI EN CÁNCER DE ENDOMETRIO: COMPARACIÓN ENTRE TIPOS HISTOLÓGICOS

La presencia de LVSI es poco común en los carcinomas endometrioides, pero tiende a aumentar con el grado y tipos histológicos más agresivos, así como una mayor profundidad de infiltración miometrial [11]. Los estudios muestran que el CE tipo II tiene tasas significativamente más altas de LVSI en comparación con el CE de tipo I. Por ejemplo, se ha descubierto que la frecuencia de LVSI en tumores tipo II es del 51,9%, en contraste con el 15% al 33% observado en el cáncer endometrioide de tipo endometrial. Además, las tasas de LVSI sustancial¹ son aún más altas en los carcinomas tipo II, llegando al 36,7%, a diferencia del CE endometrioide donde estas tasas varían entre el 4% y el 16% [11].

Asimismo, otras clasificaciones como la de Bokhman indican esta mayor prevalencia de cualquier grado de LVSI en el tipo II en comparación con el cáncer endometrioide [2,43]. Por tanto, debido a la naturaleza más agresiva de estas histologías, existe una tendencia hacia una mayor incidencia de LVSI en el CE tipo II [1,2].

1.7.3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

Actualmente, la tinción con hematoxilina eosina (H&E) es el método estándar para evaluar la LVSI, pero presenta dificultades en la detección de células tumorales debido a la presencia de células normales o coágulos de fibrina, así como en la diferenciación entre células tumorales y la invasión estromal [12,42].

Para superar estas limitaciones, se recomienda emplear la técnica de inmunohistoquímica dual, también llamada inmunotinción dual, que implica el uso de dos anticuerpos diferentes que se unen a marcadores específicos de células tumorales y vasos linfáticos, permitiendo una identificación más precisa de la LVSI en aquellos casos que pueden resultar ambiguos en la tinción con H&E [41]. Aunque la detección de LVSI a través de la inmunotinción dual ayuda a identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de complicaciones o recurrencia del cáncer, la detección de LVSI mediante H&E es más predictiva que la inmunohistoquímica [41].

1.7.4. LVSI COMO FACTOR PRONÓSTICO

La presencia de LVSI en el CE no se confirma hasta la emisión del informe histológico definitivo, lo que subraya la importancia de identificar predictores preoperatorios con el fin de planificar la evaluación ganglionar [44].

Varios estudios [45–48] indican que la presencia de LVSI está relacionada con un peor pronóstico en la SLE y la SG. Se ha observado que la LVSI influye independientemente y está correlacionada con las tasas de supervivencia a 3 y 5 años en el CE, incluso en estadios tempranas [37]. También se ha observado una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de LVSI y la recurrencia del tumor [49]. Por ejemplo, según un estudio, el 25% de las pacientes con LVSI sufrieron recurrencia

¹Sustancial: se reconoció LVSI difuso o multifocal (3 o más vasos involucrados) alrededor del tumor, o se reconoció LVSI masivo en el miometrio con un crecimiento en forma de espray, independientemente del grado de invasión miometrial. [45]

²Focal: se reconoció un único foco, consistente en 1-2 vasos involucrados por el neoplasma alrededor del tumor.

en comparación con el 8,9% de paciente sin LVSI [37]. O en otro estudio, donde se mostraba que el 55,5% de las pacientes que tenían LVSI experimentaron recurrencia, mientras que, solo un 2,8% de los pacientes sin LVSI desarrollaron recurrencia [50]. Incluso después de ajustar otros factores de riesgo, como la IM o la diferenciación histológica, esta asociación se mantiene [47,51,52].

Además, LVSI se ha asociado frecuentemente con metástasis ganglionares [11,44,46–48] y varias características patológicas de alto riesgo, lo que resulta en un mal pronóstico. Es por ello, que la LVSI se establece como un factor pronóstico significativo en algunos estudios. En estos estudios, las pacientes con LVSI presentaban 4,8 veces más riesgo de recidiva y 3,81 veces más riesgo de mortalidad que aquellas sin LVSI, con un aumento estadísticamente significativo en el riesgo [18,38].

En la actualidad solo es factible determinar la LVSI después de la resección quirúrgica del cuerpo uterino [44]. Esto significa que los médicos no disponen de suficiente información sobre la presencia de LVSI durante la cirugía inicial, ya que se deben esperar a los resultados histopatológicos postoperatorios. Ante esta falta de confirmación de LVSI, hay algunos médicos que optan por realizar una linfadenectomía de manera preventiva para asegurarse de que se detecte cualquier posible diseminación a los ganglios linfáticos. Sin embargo, esto puede resultar en una morbilidad adicional sin un beneficio claro para las pacientes [37,53,54].

Por lo tanto, la LVSI se establece como un factor pronóstico importante en el CE, siendo fundamental su identificación preoperatoria y su consideración en la estadificación del cáncer. Debido a sus implicaciones significativas en la evaluación del pronóstico del cáncer y en la planificación del tratamiento adyuvante [55].

1.8. CONTEXTO DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

Este trabajo se realiza en el Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT) de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación, en colaboración con el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre. Este hospital ha facilitado tanto la base de datos utilizada en el estudio, como las investigaciones previas realizadas sobre LVSI. Una vez concluido el trabajo y obtenidos los resultados, es de gran interés validarlos desde un punto de vista clínico para asegurar su aplicabilidad.

Este TFG es una de las actividades llevadas a cabo por la comunidad *EELISA Health in the City* cuyo objetivo principal es promover la integración entre la ingeniería y las ciencias de la vida, reflejando el enfoque interdisciplinario de la ingeniería biomédica.

1.9. ESTRUCTURA DEL TRABAJO

El presente trabajo se estructura en siete capítulos. En el primer capítulo, se proporciona una Introducción al problema clínico, comenzando con una descripción anatómica y fisiológica del endometrio y avanzando hacia una discusión sobre la infiltración linfovascular en el CE.

En el segundo capítulo, se presentan de manera concisa los Objetivos del trabajo. El tercer capítulo aborda el Estado del Arte, donde se examinan las prácticas y conocimientos actuales relacionados con la problemática tratada en este proyecto.

Los capítulos cuatro y cinco están dedicados a la Metodología y los Resultados, respectivamente. Aquí se detallan los materiales y métodos empleados, así como una presentación de los resultados obtenidos.

El sexto capítulo está dedicado a la Discusión, en el que se interpretan los resultados de esta investigación en comparación con los de otros estudios que abordan el mismo problema. Finalmente, en el séptimo y último capítulo, la Conclusión, se realiza una valoración general del desarrollo del trabajo y se proponen posibles líneas futuras para mejorar los resultados obtenidos.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es desarrollar un sistema de ayuda a la decisión clínica para la predicción del LVSI mediante modelos basados en características clínicas. Este objetivo permite una detección más rápida del LVSI, lo que a su vez permitirá personalizar el tratamiento de las pacientes de manera más efectiva y precisa, mejorando así los resultados clínicos y la gestión de la atención médica.

Los objetivos específicos que guiarán el desarrollo del Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

- Realizar un análisis univariante utilizando marcadores independientes previamente identificados como factores de riesgo, con el fin de determinar las características más relevantes para la predicción de la enfermedad.
- Desarrollar los modelos de clasificación, utilizando una serie de factores postquirúrgicos relevantes para la predicción de LVSI. Todos estos factores se han seleccionada con expertos en Ginecología.
- Desarrollar y validar un nomograma específico como metodología alterativa para predecir LVSI.
- Integrar las metodologías de cuantificación desarrolladas en una herramienta de fácil acceso, diseñada para ser utilizada por profesionales médicos en su práctica clínica diaria.

3. ESTADO DEL ARTE

Como ya se ha visto, el estado de LVSI en el CE es un factor pronóstico crucial y se ha demostrado que influye de manera significativa en las tasas de SG [19,21,22,56,57]. Sin embargo, en la actualidad solo es factible determinar la LVSI después de la cirugía, lo que hace necesario contar con modelos predictivos preoperatorios no invasivos [2]. Aunque existen herramientas precisas para la detección de factores de riesgo, como la LVSI, pocos estudios han explorado su predicción preoperatoria, lo que podría ayudar a los médicos a elegir un tratamiento adecuado, como la resección de los ganglios linfáticos paraaórticos en pacientes con tumores LVSI positivos [44].

En esta revisión, se analizan las posibles aplicaciones de los algoritmos de aprendizaje automático más comúnmente utilizados en la prevención y detección de CE y/o LVSI. El aprendizaje automático (también conocido como *Machine Learning, ML*) es una rama de la inteligencia artificial que se enfoca en desarrollar algoritmos capaces de identificar patrones en conjuntos de datos. Se busca automatizar procesos como la segmentación e identificación de tumores en el CE, con el fin de mejorar la eficiencia y precisión de los diagnósticos [58,59].

3.1. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE NOMOGRAMAS PARA LA PREDICCIÓN DE LVSI EN CE

En la actualidad, los nomogramas son herramientas útiles que permiten calcular el riesgo de cada paciente al incorporar diferentes características clínicas y patológicas relevantes para evaluar los resultados relacionados con el cáncer [42,44,60,61].

El nomograma diseñado por Bendifallah et al. [62] incluye el grado histológico, el tamaño del tumor, la profundidad de la IM y la presencia LVSI para estimar la probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos (cuyo acrónimo en inglés es LNM, de *Lymph Node Metastasis*) en pacientes con CE de tipo 1, ya que, a pesar de que se la considera con bajo riesgo de recurrencia hay un número significativo de pacientes (12,4% de 523 pacientes) que presentan LNM. La discriminación del modelo es de un AUC de 0,83, una sensibilidad del 73%, una especificidad del 84%, un valor predictivo positivo del 40% y un valor predictivo negativo del 95%.

En 2024, Wang et al. [44] son pioneros en validar un nomograma basado en la puntuación de riesgo metabólico (MRS) para predecir LVSI en pacientes con CE. Ya que varios estudios demuestran que este cáncer es uno de los más fuertemente asociados con enfermedades metabólicas [7,14]. Se analiza la asociación entre diversos factores de riesgo con la presencia de LVSI en 1076 pacientes con CE en etapa temprana gracias a un análisis de regresión logística univariable, donde se obtiene una correlación con factores como la edad, MRS, histología, grado de diferenciación, estado de la menopausia e IM. Tras ello, se pasa a un análisis multivariable para identificar a los marcadores de pronóstico independiente, donde los cuatro más significativos se incluyen en el desarrollo del nomograma para predecir la probabilidad de que una paciente desarrolle LVSI, todos ellos con p-valor $< 0,05$ y un intervalo de confianza (IC) del 95%: (grado 2: razón de probabilidades (OR) = 1,80) (grado 3: OR = 3,49), histología (OR = 2,73), IM (OR = 4,29) y MRS (OR = 1,12). Y en el nomograma, la MRS obtiene una mayor influencia en LVSI, seguida de la IM, la histología y el grado de diferenciación. La adición de MRS al nomograma mejorado, en comparación con el nomograma tradicional, muestra una mejora significativa en la capacidad predictiva de LVSI, donde el valor de AUC pasa de 0,709 a 0,769. Sin embargo, se señalan una serie de limitaciones en este estudio, como la necesidad de validación externa adicional y un tamaño de muestra más grande en futuras investigaciones.

El modelo predictivo de Taşkum et al. [63] utiliza una serie de factores pronósticos seleccionados, en base a investigaciones previas mencionadas anteriormente de Wang et al. [44], para evaluar la probabilidad de LVSI en pacientes con CE en etapa temprana. Algunos de los factores incluidos fueron la edad, el estado premenopáusico o posmenopáusico, el grado histológico de CE (grado 1, 2 y 3), el grado de IM, la positividad de los ganglios linfáticos pélvicos-paraaórticos y citología peritoneal maligna. Se emplea el algoritmo de *Loess* para determinar la correlación entre los valores observados y predichos. Se lleva a cabo la validación interna del modelo mediante 40 repeticiones Bootstrap y, a partir del modelo predictivo, se genera un nomograma para calcular la probabilidad de positividad de LVSI utilizando los predictores mencionados. De los 461 pacientes, se encuentra que 396 no tienen LVSI y 65 tiene LVSI. La presencia de LVSI está fuertemente asociada con una IM de más del 50% (OR: 3,78, IC 95%: 1,80-7,60), un grado histológico avanzado (OR: 1,98, IC 95%: 1,20-3,20) y citología peritoneal maligna (OR: 3,06, IC 95%: 1,40-6,30). El modelo desarrollado logra una precisión del 87% y gracias al nomograma se proporciona una herramienta para la ayuda en la toma de decisiones clínicas. La generalización de este estudio se ve limitada por el hecho de que la investigación fue realizada en un único centro.

3.2. UTILIZACIÓN DE MODELOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA LA PREDICCIÓN DE ESTADOS DEL CÁNCER

3.2.1. PREDICCIÓN DEL CE

El 20% de los casos de CE se diagnostican en fase avanzada y no hay suficiente evidencia que apoye la necesidad de realizar pruebas de detección de cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas asintomáticas con riesgo de desarrollar la enfermedad [64]. En respuesta a esta necesidad, se han desarrollado diversos modelos para mejorar la detección y predicción de riesgos en el CE.

El estudio de Yin et al. [65] aplica el algoritmo Bosque Aleatorio (RF, *Random Forest*) como modelo de ML para crear un modelo de pronóstico del CE endometriode (CEE), que combina la información tanto de expresión genética como de características clínicas. Se emplea el método de selección VSURF para seleccionar los genes pronósticos y las características clínicas más relevantes, eligiéndose así 11 de los 18.669 genes implicados en procesos biológicos con un impacto significativo en el pronóstico del CEE. Se evalúan tres modelos diferentes: un modelo basado únicamente en los 11 genes seleccionados, otro utilizando solo características clínicas como el grado tumoral y finalmente uno que combina ambos elementos. Siendo este último el que presenta una precisión de clasificación más alta, del 80,95% frente al 66,67% del modelo basado en características clínicas.

Akazawa et al. [66] incluyen en su estudio 75 personas con CE en etapa temprana (I o II), todas ellas presentan las siguientes 16 características clínicas: edad, embarazo, número de partos previos, IMC, estadio FIGO, grado del tumor, presión arterial alta, diabetes mellitus tipo 2, abordaje de la histerectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, omentectomía, el número de quimioterapia posoperatoria y los niveles sanguíneos de los marcadores tumorales CA125, CA19-9 y CEA. Desarrollaron cinco clasificadores de ML para predecir la recurrencia del cáncer empleando los algoritmos: Máquina de Vectores de Soporte (SVM, *Support Vector Machine*), RF, Árbol de Decisión (DT, *Decision Tree*), Regresión Logística (LR, *Logistic Regression*) y Árbol Potenciado (BT, *Boosted Tree*). Realizando la validación cruzada de 5 veces para evaluar la robustez de los modelos se obtienen unos valores de precisión de 77%, 80%, 66%, 73% y 70% respectivamente y el resultado más alto para AUC fue para el modelo de LR (0,53) seguido del BT (0,52), el DT (0,48) y RF (0,47).

Además, con los clasificadores basados en árboles se analizan las 16 características para ver cuál tiene una mayor importancia en la recurrencia del cáncer. Para RF y para el clasificador BT los factores más importantes son la edad, estadio y el marcador CEA, similar en el clasificador DT donde cambia el marcador CEA por CA125. A pesar de la precisión moderada, para todos los modelos el AUC toma un valor bajo debido a la falta de datos, lo que limita la capacidad de predicción de los modelos.

En la investigación de Hart et al. [67] del total de mujeres del ensayo (78.215), 961 presentan CE (1,2%) y las otras 77.254 no (98,8%). Con estos datos se han creado algoritmos de ML que puedan clasificar a las mujeres según su riesgo (bajo, medio o alto) de desarrollar CE en los próximos cinco años: LR, Redes Neuronales (NN), SVM, DT, RF y Naïve Bayes (NB). Para determinar el AUC, se realiza validación cruzada de 10 veces y se seleccionan los dos mejores modelos (RF y NN). En los conjuntos de prueba se obtiene, respectivamente, un AUC de 0,96 y 0,88, una sensibilidad del 75,7% y 67,7% y una especificidad del 98,3% y 91,1%. Se lleva a cabo una encuesta a 15 médicos, donde cada uno evalúa a 20 mujeres y tiene que calificar el riesgo de cada mujer como bajo, medio o alto para poder comparar la precisión de los modelos frente a la evaluación médica. En todos los casos, los modelos de ML son más precisos que los médicos. El modelo RF logra identificar 2,5 veces más a las mujeres que desarrollan CE de riesgo alto frente a los resultados de los médicos (94% vs 38%). El modelo NN identifica el doble aproximadamente (70% vs 38%). Los médicos clasifican erróneamente a 2,8 veces más mujeres como de bajo riesgo frente al modelo RF (39,5 vs 14) y 1,65 veces más en comparación con NN (39,5 vs 24). También tienden a clasificar incorrectamente a las mujeres sin CE como de alto riesgo, en concreto etiquetan incorrectamente al 27,9% de las mujeres sin CE, mientras que RF clasifica el 14% de los casos y el modelo NN el 8%.

Por otro lado, Shi et al. [64] desarrollan estos modelos de predicción de riesgo de CE utilizando múltiples variables, como el nivel de educación, hábito de fumar, IMC, número de hijos, edad en el primer parto, edad en la menarquia, y antecedentes de diabetes e hipertensión. El modelo presenta una precisión moderada (AUC=0,64) al predecir el riesgo de CE, con ciertas mejoras al incluir factores genéticos (AUC= 0,69). Además, se descubre que un 2,5% de las mujeres tienen un riesgo acumulado de al menos el 20% de desarrollar CE entre las edades de 40 y 85 años. A diferencia de otros tipos de cáncer, donde la genética tiene un papel más significativo, en este estudio se observan solo leves mejoras al incluir factores genéticos conocidos. Shi et al. lo atribuyen al hecho de que hay menos genes identificados hasta ahora para este tipo de cáncer. Por ello, a medida que la comprensión de la genética del CE mejore, se podrán incluir más factores genéticos en modelos de predicción de riesgo.

Si bien el modelo de Shi et al.[64] muestra una precisión moderada al predecir el riesgo de CE, con ligeras mejoras al incluir factores genéticos, el modelo desarrollado por el Hospital Universitario La Paz y el *Cancer Center* Clínica Universidad de Navarra [68] muestra una mayor precisión en la predicción de la recurrencia del CE de bajo grado. Aplican *NanoNet*, un modelo de aprendizaje profundo (DL, *Deep Learning*) débilmente supervisado que examina las imágenes de inmunofluorescencia multiplexada para identificar la interacción entre las células tumorales y las del sistema inmune a través de diferentes análisis que realiza, utilizando esta información para realizar las predicciones sobre la recurrencia en el CE. Este modelo logra un AUC de 0,90 (IC del 95%: 0,83-0,95) y una precisión del 96,8%, superando incluso a los factores pronósticos actuales, como la subtipificación molecular.

3.2.2. PREDICCIÓN DE LVSI EN OTROS CÁNCERES

La LVSI no solo se produce en el CE, sino que también es un predictor importante en el cáncer gástrico [69]. Al igual que en el CE, su existencia aumenta la probabilidad de LNM, resulta

complicado de detectar y empeora el pronóstico [70,71]. Estas son las causas por las que Lee et al. [72] crean este modelo, basado en DL para predecir la LVSI en el cáncer gástrico. Se emplean 88 portaobjetos de adenocarcinoma gástrico de pacientes en el estudio para crear un algoritmo que pudiese detectar áreas con LVSI. Se entrenan y validan los modelos de clasificación y detección de imágenes a nivel de parche, para identificar detalles específicos de la imagen, e imágenes de diapositivas completas (WSI, del inglés *Whole Slide Imaging*), para visualizar la muestra de tejido como una imagen completa de alta resolución gracias a la digitalización a través de un escáner. Por un lado, el modelo de clasificación se entrena utilizando el optimizador Adam y utiliza Grad-CAM para generar mapas de calor que resaltaban las áreas de mayor atención del modelo, de esta forma consigue centrarse en las características más relevantes. Por otro lado, el modelo de predicción identifica la ubicación de los objetos mediante cuadros delimitadores y proporciona un nivel de confianza para cada predicción. El rendimiento del modelo de clasificación alcanza valores de AUC bajo la curva ROC (AUROC) de 0,9796 y un AUC bajo la curva precision-recall (AUPRC) de 0,9648. En la detección, el modelo muestra métricas de AUROC y AUPRC de 0,9702 y 0,9302, respectivamente. Al combinarse los modelos se mejoran estas métricas, alcanzando un AUROC de 0,9880 y un AUPRC de 0,9769. Con estos resultados, Lee et al. creen que su modelo mejora la precisión en el diagnóstico del cáncer gástrico, aunque, se requiere realizar más estudios para evaluar la relación entre las áreas de LVSI positivas identificados mediante el algoritmo y el número de LNM.

Al igual que en el resto de los cánceres, la presencia de LVSI en el carcinoma urotelial (CU) es signo de mal pronóstico, pues se asocia con una tasa de supervivencia de la enfermedad más corta [60,64]. Sin embargo, debido a la difícil identificación de LVSI con técnicas convencionales como H&E, Ceachi et al. [73] crean un modelo de aprendizaje profundo para segmentar y categorizar la LVSI en imágenes teñidas con H&E. Para ello, se emplean 1.413 muestras de diferentes pacientes con CU para desarrollar un algoritmo implementado con la arquitectura *InternImage*, donde a diferencia de las CNN tradicionales permite aprender al modelo transformaciones geométricas y manejar la variabilidad en las imágenes histopatológicas. El optimizador Adam es el usado para entrenar a los modelos. Por otro lado, los patólogos examinan de manera inicial las muestras de tejido teñidas con H&E y posteriormente comparan los resultados con los obtenidos con la técnica de IHC para teñir los portaobjetos y así mejorar la precisión de la identificación de LVSI. Se calculan métricas como AUROC, AUPRC, *F1_score*, sensibilidad y especificidad para la evaluación del rendimiento. Sin embargo, debido a las imprecisiones de etiquetado en las imágenes, también se evaluaron los modelos usando DCC (*Dice Coefficient*) e IoU (*Intersection over Union*). Los resultados iniciales muestran un DCC de 0,7 y un IoU de 0,54 para LVSI. Tras la implementación de técnicas para aumentar los datos, se mejoran las métricas llegando a un DCC de 0,77 y un IoU de 0,62. En comparación, los patólogos logran una especificidad del 89,65%, una sensibilidad del 42,3%, una precisión del 67,27% y una puntuación de *F1_score* de 0,55, mostrando que el modelo supera a los examinadores humanos en la identificación de LVSI. El algoritmo genera también mapas de calor que destacan áreas sospechosas, lo que ayuda a los patólogos en la identificación de LVSI y reduce la necesidad de IHC, ahorrando tiempo y costes. Ceachi et al. resaltan la importancia de la preparación de los datos y la anotación de regiones de interés (ROI), en lugar de etiquetar imágenes enteras. Aunque los resultados sean prometedores, es necesario abordar inconvenientes como la generalización, debida a la variabilidad de los datos, el desequilibrio de clases y la variabilidad en las anotaciones del patólogo para que el modelo sea más útil en la práctica clínica.

3.2.3. PREDICCIÓN DE LVSI EN CE

Kim et al. [74] empleando características clínico-patológicas generan un modelo predictivo para la LVSI en 888 mujeres con CE, donde 201 (22,6%) tienen LVSI y 687 no (77,4%). Previo a esa

selección de parámetros se empiezan evaluando en un análisis univariante de regresión logística los siguientes factores de riesgo: la edad, IMC, comorbilidades médicas, estadio el tumor, tipo histológico, tamaño del tumor (TD), profundidad de la IM y metástasis en los ganglios linfáticos. Siendo el TD, el grado del tumor, el porcentaje de IM y la presencia del estroma cervical los más significativos tanto en el análisis univariado como en el de regresión logística multivariado. En base a estos factores se crea el modelo predictivo definido como una multiplicación de estos 4 parámetros, donde los pesos asignados a cada variable son para TD se introduce el tamaño en centímetros, para la invasión del miometrio se considera el porcentaje de invasión, para el grado 1, 2 y 3 se les asigna una puntuación de 1, 1,5 y 4 respectivamente. La afectación del estroma cervical se valora en función de su presencia, como 1 (ausente) y 2,5 (presente). La puntuación obtenida con los datos de la paciente introducidos se compara con el punto de corte establecido en 200, si el calculado es mayor que el punto de corte, el modelo predice que la paciente tiene un alto riesgo de presentar LVSI. El modelo obtiene un AUC de 0,839 (IC 95%: 0,809-0,869), una sensibilidad del 74,1% y una especificidad del 80,5%. Sin embargo, el valor predictivo negativo es del 47,3% y el valor predictivo positivo solo del 8,6%, lo que indica que el modelo da una alta tasa de falsos positivos y de falsos negativos.

Wang et al. [75] identifican los factores de riesgo para la LVSI en las pacientes con CE mediante el análisis de variables clínicas. Los modelos de riesgo construidos mediante regresión logística y regresión del operador de selección y contracción mínima absoluta (*Lasso, Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) son utilizados para predecir la presencia de LVSI y los factores de riesgos independientes asociados a su desarrollo. De acuerdo con el análisis de regresión logística multivariable se identificaron como factores (todos ellos IC del 95% y p-valor < 0,05) la profundidad de la IM (OR = 17,876), la invasión del estroma cervical (OR=8,028) y las alteraciones en los niveles de linfocitos (OR=0,159, IC: 0,055-0,465), monocitos (OR=0,149), albúmina (OR=0,175) y fibrinógeno (OR=11,853), por ser indicadores de inflamación y mecanismos de coagulación implicados en la metástasis del tumor de CE. La regresión *Lasso* identifica 19 factores característicos para la construcción del modelo, incluyendo la edad, menarquia, menopausia, paridad, antecedentes de diabetes, profundidad de infiltración miometrial, diámetro del tumor, grado histológico, afectación intersticial cervical, estadificación FIGO, niveles de linfocitos, monófilos, albúminas y fibrinógenos. Ambos modelos se desarrollan asignando un peso específico a cada factor (coeficientes β), y cada puntuación de riesgo se calcula como la suma de los productos de los coeficientes β y de los valores de los factores de riesgo para una paciente en concreto. Las puntuaciones de riesgo muestran que las pacientes con LVSI tienen puntuaciones más altas en comparación con aquellas sin LVSI tanto para el grupo de entrenamiento como para el de validación. La precisión para el modelo basado en la regresión logística (AUC=0,850) es algo menor que la del modelo construido con *Lasso* (AUC=0,919).

Estos son los únicos modelos de predicción que se han encontrado para el caso concreto de predicción de la LVSI. Hay estudios que en lugar de utilizar las características clínicas para desarrollar un nomograma para predecir la LVSI en pacientes con cáncer de cuello uterino, utilizan las características radiómicas extraídas de las imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 y T2 con contraste. Du et al. [76] emplean la técnica *Lasso* para seleccionar las características radiómicas y características clínicas, como la profundidad de la IM y el estadio del tumor, y con estas características se construye un modelo con el algoritmo de SVM. Este modelo muestra un AUC de 0,923, precisión de 84,6%, sensibilidad de 84% y una especificidad de 85,1%. Wang et al. [77] tras la extracción de características radiómicas de las imágenes utilizan también la técnica *Lasso* para seleccionar características. Combinando características clínicas y radiómicas, se construye un nomograma con un AUC de 0,912. Yan et al. [78] desarrollan un modelo de predicción de LVSI en el CE, se entrena un modelo SVM con las características radiómicas para obtener puntuaciones

radiómicas. Después, diseñan un nomograma gracias a la regresión logística multivariante donde ya se incluyen tanto características radiómicas como clínicas. El nomograma tiene un AUC de 0,965, una sensibilidad del 90% y una especificidad de 85,3%. El mismo procedimiento es seguido por Wu et al. [79] para generar un nomograma radiómico para predecir LVSI en pacientes con cáncer de cuello uterino, donde el AUC del nomograma es de 0,83. Todos los estudios consultados a lo largo del Estado del Arte se muestran a continuación en la Tabla 1.

	Autores	Propósito	Resultados
Nomogramas	Bendifallah et al. 2015 [62]	Desarrollo de modelo predictivo para identificar pacientes con alto riesgo de LNM.	AUC = 0,83 Sensibilidad = 73% Especificidad= 84%
	Wang et al. 2024 [44]	Desarrollo de nomograma basado en MRS para evaluar la LVSI en pacientes con CE.	AUC = 0,769
	Taşkum et al. 2024 [63]	Realización de modelo predictivo de LVSI en CE.	Precisión = 87%
Predicción del CE	Yin et al. 2019 [65]	Predicción del pronóstico del CEE características clínicas y genéticas utilizando RF.	Precisión = 80,95%
	Hart et al. 2020 [67]	Creación de algoritmos de ML para clasificar riesgo de desarrollar CE en los próximos 5 años.	RF: AUC = 0,96, sensibilidad = 75,7%, especificidad = 98,3% NN: AUC = 0,88, sensibilidad NN = 67,7%, especificidad NN = 91,1%
	Akazawa et al. 2021 [66]	La aplicación de 5 modelos de ML para predecir la recurrencia en pacientes con CE.	AUC LR = 0,53, AUC BT = 0,52, AUC DT = 0,48, AUC RF = 0,47
	Shi et al. 2023 [64]	Desarrollo de modelos de predicción de riesgo de CE, incluyendo factores genéticos.	AUC con factores genéticos = 0,69
	Jiménez-Sánchez et al. 2023 [68]	Aplicación de DL para predecir la recurrencia en CE de bajo grado.	AUC = 0,90 Precisión = 96,8%
Predicción LVSI en otros cánceres	Lee et al. 2024 [72]	Desarrollo de modelos mediante DL para predecir la LVSI en el cáncer gástrico.	AUC bajo la curva ROC (AUROC) = 0,9880 AUC bajo la curva precision-recall (AUPRC) = 0,9769
	Ceachi et al. 2024 [73]	Método de identificación de la LVSI en carcinomas uroteliales basado en DL.	DCC = 0,77 IoU = 0,62.

Predicción LVSI en CE	Kim et al. 2021 [74]	Generación de un modelo predictivo para la predicción de LVSI en CE.	AUC = 0,839 Sensibilidad = 74,1% Especificidad = 80,5%
	Wang et al. 2024 [75]	Construcción de modelo de ML para identificar de factores asociados al desarrollo de la LVSI en CE.	AUC LR = 0,85 AUC <i>Lasso</i> = 0,919
Modelos basados en característica radiómicas	Du et al. [76]	Predicción preoperatoria de la LVSI en el cáncer de cuello uterino con nomograma.	AUC = 0,923 Precisión = 84,6% Sensibilidad = 84% Especificidad = 85,1%
	Yan et al. 2023 [78]	Diseño de nomograma gracias a la LR multivariante para la predicción de LVSI en el CE.	AUC = 0,965 Sensibilidad = 90% Especificidad = 85,3%
	Wu et al. 2023 [79]	Generación de un nomograma radiómico para predecir LVSI en cáncer de cuello uterino.	AUC = 0,83
	Wang et al. 2024 [77]	Se combinan características clínicas y radiómicas para la construcción de un nomograma.	AUC de <i>Lasso</i> = 0,912

Tabla 1. Resumen de artículos descritos en el Estado del Arte.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Este capítulo incluye el procedimiento seguido para alcanzar los objetivos planteados anteriormente, desde el origen de los datos, el preprocesamiento y el análisis de estos, así como el entrenamiento de modelos de ML con diferentes algoritmos de aprendizaje supervisado.

4.1. MATERIAL

4.1.1. PACIENTES

Se ha analizado una base de datos obtenida a través del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario 12 de Octubre. Esta base de datos contiene los registros médicos de 3965 mujeres con CE recopilados en 19 hospitales de España como se muestra en la Tabla 2 donde el número total de casos de LVSI positivo son 593 (15%) y de LVSI negativo 3372 (85%).

Centro	LVSI = 0	LVSI = 1	Total de casos
Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)	185	19	204
Hospital Universitario 12 Octubre (Madrid)	239	61	300
Hospital Universitario de Navarra	325	112	437
Hospital Universitario de Navarra, Hospital Universitario de Getafe (Madrid)	167	20	187
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)	207	9	216
Hospital Universitario de Torrevieja (Alicante)	69	5	74
Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)	59	15	74
Hospital General Universitario de Alicante	84	2	86
Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)	51	2	53
Hospital Clínic de Barcelona	333	37	370
Hospital General Universitario de Valencia	26	8	34
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)	57	7	64
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)	133	11	144
Hospital Universitario Valle de Hebrón (Barcelona)	247	33	280
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín	774	164	943
Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)	67	18	80
Hospital Universitario La Paz	296	70	366
Hospital de León	53	0	55
TOTAL DE CASOS	3372	593	3965

Tabla 2. Registros de LVSI por cada centro.

Este conjunto de datos contiene 38 características, que proporcionan información clínica de las pacientes. Donde 7 de ellas son variables numéricas y 31 son variables categóricas, incluida la variable a estudiar LVSI. Se puede ver el diccionario de variables en la Tabla 13 del ANEXO D. No se requiere un consentimiento informado de las pacientes debido al carácter retrospectivo del estudio y a que la base de datos empleada para el estudio está completamente anonimizada para su utilización.

4.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para el desarrollo del presente trabajo se incluyen a pacientes sometidas a cirugía de CE con fecha de diagnóstico entre septiembre de 2000 a diciembre de 2022. Se trata de mujeres con un rango de edad entre los 25 y 93 años.

Aunque la predicción de LVSI se haga con las variables postquirúrgicas de la base de datos, las predicciones se pueden aplicar tanto de forma prequirúrgica como postquirúrgica. De forma prequirúrgica, el ginecólogo puede usar la aplicación para obtener el riesgo de presencia de LVSI de la paciente, con los datos obtenidos de la biopsia endometrial: el grado, la histología, la estimación de la IM, del tamaño del tumor, la estimación del estadio FIGO y sub-estadio FIGO. O de forma postquirúrgica, la aplicación sirve al patólogo para confirmar su diagnóstico definitivo sobre la LVSI. Tampoco se tienen en cuenta las variables de histerectomía y anexectomía porque adquieren el mismo valor para todas las pacientes ya que todas las pacientes de CE tienen como tratamiento estándar la extirpación del útero (histerectomía), de las trompas de Falopio y los ovarios (anexectomía) [80]. Por ello, de las 38 características iniciales, las seleccionadas para el estudio son estas 16: edad, altura, peso, IMC, método diagnóstico, diagnóstico histológico final, grado histológico final, abordaje quirúrgico, movilizador uterino, tipo de movilizador, coagulación trompas, máximo diámetro tumoral, IM, estadio FIGO, sub-estadio FIGO y LVSI. Se mantienen las 5 variables numéricas, compuestas por datos continuos, y hay 11 variables categóricas, incluida la variable objetivo, es decir, la etiqueta LVSI.

Se explican a continuación algunas de las variables del estudio. El abordaje quirúrgico se refiere a la técnica utilizada para acceder al útero, las más frecuentes son laparotomía (cirugía abierta), laparoscopia (técnica mínimamente invasiva) o robótico. Estas dos últimas son las más empleadas para el tratamiento del CE en etapas tempranas [81–83]. El manipulador uterino se introduce por vía vaginal y tiene como principal función elevar el útero y distanciarlo de otros órganos para que resulte más fácil a los médicos su manipulación y evitar dañar otros órganos [84]. La IM consiste en la medida que se emplea para saber cuánto se ha extendido el cáncer desde el endometrio hacia el miometrio, pudiendo ser una invasión superior o inferior al 50%. Se puede obtener una aproximación del grado de la invasión de forma preoperatoria con la resonancia magnética o de forma intraoperatoria por estudio de congelación (EIC) [85].

4.1.3. SOFTWARE

Para el procesamiento de los datos se ha utilizado el entorno de desarrollo *Visual Studio Code*, que permite ejecutar scripts de *Python* y permite utilizar diversas librerías como ‘Scikit-Learn’, una librería de código abierta utilizada para ML en *Python*. Además, se utilizan otras librerías como ‘Pandas’ para leer y escribir ficheros en formato CSV y manipular datos de *dataframes*. O la librería ‘Numpy’ para realizar operaciones matemáticas, o ‘Scipy’ para calcular estadísticas de prueba. Se ha recurrido a la versión 3.11 de *Python*. Para poder llevar a cabo el diseño del nomograma se utiliza la aplicación *Orange Data Mining*.

Con respecto a la implementación de la aplicación, para su uso y visualización se utiliza *Dash*, un *framework* de *Python* para generar aplicaciones web interactivas, proporcionando los componentes

necesarios para crear la interfaz de usuario y la lógica de la aplicación. Y también se utiliza *Plotly*, una biblioteca de gráficos interactivos en *Python*.

4.2.METODOLOGÍA

En este siguiente capítulo se va a explicar la metodología que se ha dispuesto a lo largo del trabajo que se muestra como un flujo de trabajo en la Figura 4.

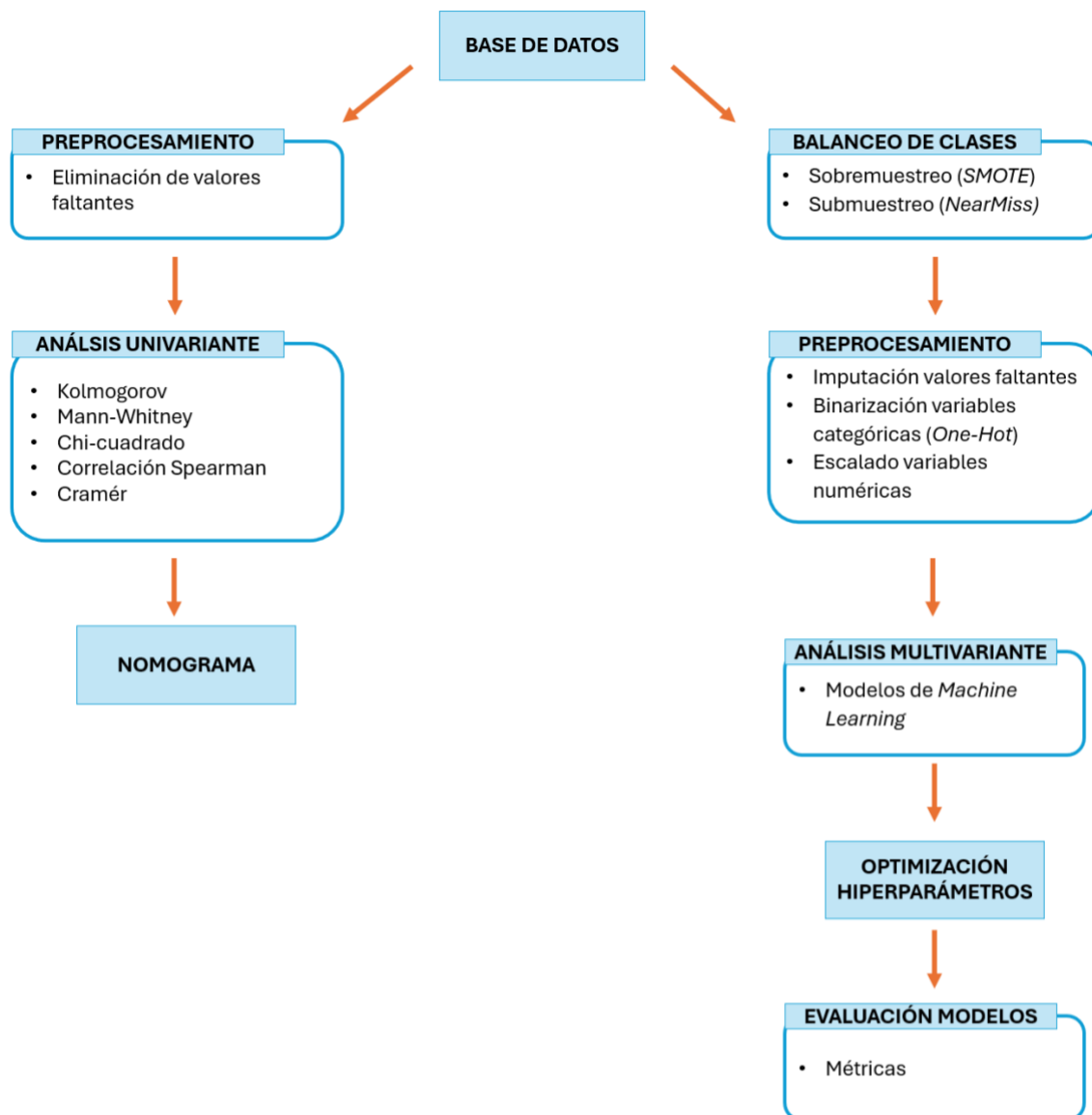


Figura 4. Flujo de trabajo seguido en metodología.

El problema para el que se define la metodología es la predicción de LVSI en CE, que es un problema de clasificación, ya que lo que se quiere conseguir es predecir la etiqueta de una variable categórica (LVSI) que se puede clasificar en '1' = Presencia de LVSI o '0' = No hay presencia de LVSI. Este problema trata de resolverse tanto mediante el estudio individual de variables clínicas (análisis univariante), el uso de un nomograma y el desarrollo de modelos de *Machine Learning* (análisis multivariante).

4.2.1. PREPROCESAMIENTO DEL ANÁLISIS UNIVARIANTE

Para poder llevar a cabo un análisis univariante adecuado es necesario realizar un preprocesamiento de los datos. El primer paso consiste en cambiar el formato erróneo de algunas instancias. Este problema se aborda consultando a la cotutora clínica estos fallos concretos. De esta forma, la doctora facilita una versión actualizada de la base de datos con las correcciones necesarias para rectificar estos fallos. Gracias a estas correcciones, no es necesario eliminar numerosos campos de cada paciente, lo que evita una pérdida significativa de información.

Para poder aplicar los test estadísticos en cada caso:

- Las variables categóricas se codifican a etiquetas numéricas (no descriptivas).
- Los valores faltantes en el análisis univariante se deciden eliminar. Al convertir todas las columnas a tipo numérico, si se encuentra un valor que no puede ser convertido a numérico, se convierte a NaN (*Not a Number*) y después todos esos NaN son eliminados.
- Para la prueba de Mann-Whitney se requiere que la variable LVSI se divida en dos grupos.

4.2.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Los datos de las 3.965 pacientes se utilizan para realizar el análisis univariante y construir el nomograma. El análisis univariante se realiza para evaluar las asociaciones del riesgo de LVSI en pacientes que padecen CE dentro de todos los parámetros clínico-patológicos.

Para las variables categóricas se aplica la **prueba de chi-cuadrado**. El chi-cuadrado expresa si hay una asociación significativa entre la variable LVSI y la variable categórica correspondiente. Un p-valor $<0,05$ se considera una asociación significativa [86]. La interpretación del estadístico de chi-cuadrado es que un valor alto indica que las frecuencias que se dan en la muestra difieren considerablemente de las frecuencias que cabría esperar bajo la hipótesis nula, sugiriendo una relación significativa entre las variables categóricas. Además, si el p-valor es menor a 0,05, se rechaza la hipótesis nula (no hay relación entre las variables), lo que muestra que sí hay una asociación entre las variables categóricas. Por otro lado, si el p-valor es mayor a 0,05, se acepta la hipótesis nula, de manera que no existe una asociación entre las variables [86,87].

Para las variables numéricas, lo primero es comprobar si cada una de las variables sigue una distribución normal. Existe la prueba estadística de Shapiro-Wilk, sin embargo, esta prueba es adecuada para muestras pequeñas ($N < 50$), por tanto, no es aplicable a este estudio [88,89]. Los datos medidos se describen mediante la **prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS)** y su p-valor. El estadístico KS indica que cuanto mayor es su valor, mayor es la diferencia entre los datos y la distribución normal. Si el p-valor es menor a 0,05, se rechaza la hipótesis nula (no hay diferencia entre las distribuciones comparadas), por tanto, los datos no siguen una distribución normal. Si el p-valor es mayor que el nivel de significancia 0,05, se acepta la hipótesis nula, por lo que los datos siguen una distribución normal [90].

Todos los datos que siguen una distribución no normal se analizan mediante pruebas no paramétricas, específicamente las variables continuas se comparan mediante la **prueba U de Mann-Whitney** que determina si existen diferencias significativas entre las medianas de dos grupos independientes. Mann-Whitney es empleada en todas las variables numéricas del estudio porque tras realizar la prueba de normalidad KS ninguna sigue una distribución normal. La prueba de Mann-Whitney compara la distribución de la variable numérica entre los dos grupos existentes, es decir, el de LVSI positivo y el

de LVSI negativo. Si el valor del estadístico U es grande y el p-valor es menor que 0,05, se rechaza la hipótesis (la diferencia entre las medianas no es estadísticamente significativa), lo que significa que hay una diferencia estadísticamente significativa en las distribuciones de la variable numérica para cada uno de los grupos de mujeres con y sin LVSI. Si el p-valor es mayor que 0,05, no se rechaza la hipótesis nula. Esto indica que no hay diferencias estadísticamente significativas lo que sugiere que, para ambos grupos, mujeres con LVSI positivo y negativo, la variable numérica se comporta de forma parecida [91].

Trabajar con un tamaño de muestra muy grande puede causar que incluso diferencias relativamente pequeñas entre las frecuencias observadas y las esperadas den valores de chi-cuadrado demasiado altos, como ocurre en este estudio. Por este motivo, para medir el grado de relación entre las variables eliminando el efecto del tamaño de la muestra se utiliza el estadístico **V de Cramér**. También el estadístico U de Mann-Whitney se puede ver afectado por el mismo motivo. Por ello, se calculan la correlación de Spearman y el estadístico V de Cramér [92]. Para las variables numéricas se realiza su correlación con la variable LVSI para medir el grado de relación entre las dos variables, mediante el cálculo del **coeficiente de correlación de Spearman**, porque es una prueba no paramétrica. El valor obtenido varía entre -1 y 1, y el sentido de la relación se indica con el signo. Cuanto más cercano a 1 sea el coeficiente, mayor dependencia hay entre las dos variables, denominada relación directa. Lo mismo ocurre cuando el coeficiente es más próximo a -1, mayor dependencia existe entre las variables, sin embargo, esta relación es opuesta, cuando una de ellas aumenta, la otra disminuye en proporción constante. Si el coeficiente es cercano a 0 no existe relación lineal puesto que las variables son independientes. A menudo, las variables con correlaciones mayores que 0,7 se consideran altamente correlacionadas y para la correlación inversa son aquellas menores a -0,7 [93]. Para medir la fuerza de asociación entre las variables categóricas y la LVSI, se calcula con V de Cramér, este estadístico ajusta el valor de chi-cuadrado en función del tamaño de la muestra y así se consigue eliminar el efecto que producen gran cantidad de instancias en los valores de chi-cuadrado. V de Cramér toma valores entre 0 y 1, cuanto más cercano a 1 más fuerte la asociación entre dos variables y esta relación se va haciendo más débil cuando el estadístico se acerque más a 0 [94].

4.2.3. NOMOGRAMA

Se decide desarrollar un nomograma como modelo de predicción preoperatorio y no invasivo para evaluar la probabilidad de LVSI. Pues un nomograma es una representación gráfica que permite crear un modelo predictivo con las características clínicas y patológicas de cada paciente para pronosticar el evento de interés [44,95].

Para el diseño del nomograma aplicado a problemas de clasificación, *Orange* solo permite construirlos en base a los modelos de LR y NB. Ya que estos modelos asignan a cada variable coeficientes que pueden ser representados gráficamente en un nomograma para visualizar la influencia de cada variable predictora en la variable objetivo [96]. Por tanto, se diseña un nomograma para predecir la probabilidad de que una paciente desarrolle LVSI en función de los posibles factores de riesgo identificados en el análisis de regresión logística univariante.

En *Orange*, al configurar el modelo de LR, se pueden ajustar dos parámetros: el algoritmo de regularización tipo *Ridge* o *Lasso*, y el parámetro de regularización (parámetro *strength*). La principal diferencia entre estos dos métodos de regularización es que *Lasso* llegan a asignar a algunos coeficientes el valor de cero, realizando selección de predictores, mientras que *Ridge* no llega a dar valor de cero, por lo que ninguno queda excluido [97]. Los métodos de regularización evitan que se produzca un sobreajuste del modelo pues penalizan los coeficientes que acompañan a cada una de las

variables predictoras. La fuerza de la penalización se controla con *strength* y se controla con el parámetro C que es el inverso de la fuerza de regularización, puede tomar valores desde C=1000 (regularización débil) a C=0,001 (regularización fuerte, con menor riesgo de sobreajuste).

4.2.4. BALANCEO DE CLASES

La evaluación de los modelos de ML se realiza mediante las predicciones en el conjunto de prueba, que se encuentra formado por las observaciones que no han sido utilizadas durante el entrenamiento y que el modelo todavía no ha visto. El conjunto de datos se divide en una proporción aleatoria de 80%-20%. El 80% de los datos (3.172 pacientes) se utilizan para el entrenamiento de los modelos y el 20% (793 pacientes) para las pruebas de los modelos.

Es importante que la distribución de la variable objetivo LVSI sea similar en el conjunto de entrenamiento y en el de prueba. Se establece en cada conjunto la misma proporción que hay en la base de datos original, en este caso, una proporción del 85% de casos de LVSI negativo y una proporción del 15% de casos positivos de LVSI [98].

Los conjuntos de datos donde más del 50% de las entradas pertenecen a una clase se consideran desbalanceados. Equilibrar los datos consigue mejorar el rendimiento del modelo, porque en situaciones de desequilibrio de datos, los algoritmos tienden a favorecer a la clase mayoritaria, provocando que se clasifique de manera incorrecta la clase minoritaria. Como solución a este problema, existen las técnicas de submuestreo y sobremuestreo. Por un lado, el submuestreo implica equilibrar las clases, eliminando las instancias de la clase mayoritaria. Por otro lado, el sobremuestreo implica crear nuevos ejemplos para que la proporción de la clase minoritaria aumente [99,100].

Para aplicar el sobremuestreo, se usa SMOTE (*Synthetic Minority Over-sampling Technique*), que es una técnica utilizada en problemas de clasificación donde la proporción de la clase minoritaria es significativamente menor en comparación con la clase mayoritaria [99]. El funcionamiento de esta técnica consiste en ir seleccionando ejemplos de la clase minoritaria e ir encontrando sus k vecinos más cercanos. En este estudio se utilizan los 5 vecinos más cercanos (valor por defecto) [101]. Con cada uno de ellos se van obteniendo los atributos que conforman a los nuevos datos. La técnica se aplica solo al conjunto de entrenamiento y se consigue equilibrar algo más los datos, pasando de una proporción de 85%-15% a 75%-25%. Para alcanzar esta misma proporción de clases para el conjunto de prueba se le aplica un submuestreo.

Para aplicar la técnica de submuestreo, se emplea el algoritmo *NearMiss*-versión 2 para eliminar ciertas instancias de la clase mayoritaria. Lo consigue seleccionando los k vecinos más cercanos a cada instancia de clase mayoritaria, en nuestro caso, k=3 (valor predeterminado) [102]. Una vez se seleccionan, se eliminan aquellas instancias de la clase mayoritaria según el criterio aplicado por la técnica, pasando de la proporción inicial del conjunto de datos 85%-15% a 50%-50% [103].

4.2.5. PREPROCESAMIENTO DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE

La mayoría de los algoritmos de ML no aceptan valores faltantes. De manera que, para no eliminar todas aquellas observaciones que estén incompletas y perder información, se decide estimar los valores ausentes. Para el caso de las columnas numéricas, se establece la mediana de la columna en la que se encuentra el valor faltante. Para las columnas categóricas, el valor faltante se sustituye por el más frecuente de su columna [104].

Para las variables numéricas, la escala en la que se miden y la magnitud de su varianza pueden afectar al rendimiento del modelo porque son sensibles a estas diferencias. Porque si no se igualan las

variables, aquellas que se midan en una escala mayor o tengan más varianza dominan el modelo, aunque no sean los parámetros más relacionados con la variable a predecir. Para evitarlo se escalan los datos para que tengan media 0 y desviación estándar 1. Una desviación estándar de 1 iguala la magnitud de la varianza, evitando que predictores con varianza alta dominen el modelo y que todos los predictores pasen a tener una media de 0 hace que todos valores se centren en torno al origen [103,105].

Se definen los *pipelines* de variables categóricas y variables numéricas para que agrupen estas transformaciones mencionadas y se ejecuten de manera secuencial. Estas operaciones de preprocesado mencionadas se aplican a las columnas correspondientes y después, estas transformaciones primero se aprenden con el conjunto de entrenamiento y luego se aplican al conjunto de prueba [106,107].

Para las columnas numéricas del conjunto de entrenamiento aparte de imputarse los valores ausentes con la mediana y estandarizarse, para el modelo Bernoulli es necesario realizar una binarización de dichas columnas numéricas. Dicha binarización consiste en que, para cada umbral, se convierten los valores de la columna en binarios según si superan o no ese umbral. Se calcula el AUC mediante *roc_auc_score* para cada columna a binarizar. Se selecciona el umbral que proporciona el mayor AUC y ya con ese umbral se binariza la columna correspondiente en el conjunto de prueba y entrenamiento.

Para las columnas categóricas además de imputar los valores ausentes con el valor más frecuente es necesario realizar una binarización mediante la técnica de *one-hot-encoding* [108], pues la binarización de estas variables es requisito de los modelos de ML para la correcta interpretación de los valores categóricos [109].

4.2.6. MODELOS DE CLASIFICACIÓN

A continuación, se sigue con la parte del análisis multivariante, en esta etapa, se necesita disponer de suficiente cantidad y calidad de los datos para que los algoritmos sean capaces de extraer los patrones necesarios. Todas las variables incluidas en el análisis univariante, independientemente de su p-valor, se incluyen en el análisis multivariado. El análisis multivariante se emplea para entender las interrelaciones y la influencia que tienen las variables en la variable objetivo a través de métodos estadísticos que analizan múltiples parámetros de manera simultánea [44,77]. En este estudio este tipo de análisis se realiza para examinar los factores de riesgo independientes de LVSI en pacientes con CE. Los factores característicos de LVSI se examinaron mediante modelos de ML.

Los tipos principales de aprendizaje en ML son el aprendizaje supervisado y el no supervisado. En el **aprendizaje supervisado**, se utilizan conjuntos de datos etiquetados para entrenar a los algoritmos y que así estos aprendan a predecir el valor correspondiente de salida para datos no visto. Las características principales son [110,111]:

- Se requiere la intervención humana para etiquetar, clasificar y suministrar los datos al algoritmo.
- Se emplean para resolver problemas de clasificación (la variable objetivo se clasifica en categorías) o de regresión (predicción de un valor numérico).

En el **aprendizaje no supervisado**, no se produce intervención humana, por lo que el conjunto de datos no está etiquetado y los algoritmos se utilizan para examinar y agrupar los datos no etiquetados mediante la búsqueda de patrones o relaciones entre ellos. Las características de estos algoritmos son [111,112]:

- No se necesita intervención humana.
- Se introducen datos de entrada sin etiquetar.
- Se utilizan para resolver problemas de agrupación de clústeres, donde se clasifican los datos de salida según similitudes o diferencias. O problemas de asociación, donde se descubren relaciones entre las variables del conjunto de datos.

El problema de la predicción de LVSI en CE, es un problema de clasificación binario, por lo anteriormente explicado, el desarrollo del proyecto se centra en entrenar los modelos con distintos algoritmos de **aprendizaje supervisado**.

RANDOM FOREST (RF): está formado por un conjunto de árboles de decisión individuales. Cada uno de estos árboles se entrena con un subconjunto de datos del conjunto de entrenamiento y las instancias que conforman a ese subconjunto se van distribuyendo por los nodos de la estructura. Su estructura consiste en una serie de nodos internos donde cada uno de ellos representa una característica con un valor para el atributo, la rama representa una regla de decisión y cada nodo hoja representa el resultado. El valor final de la predicción de una nueva observación se obtiene al realizar la media de todas las predicciones que se obtienen de cada árbol individual (Figura 5). Esta combinación de árboles permite lograr un equilibrio entre sesgo y varianza, consiguiendo mejores predicciones que las que hacen los modelos por separado [111,113]

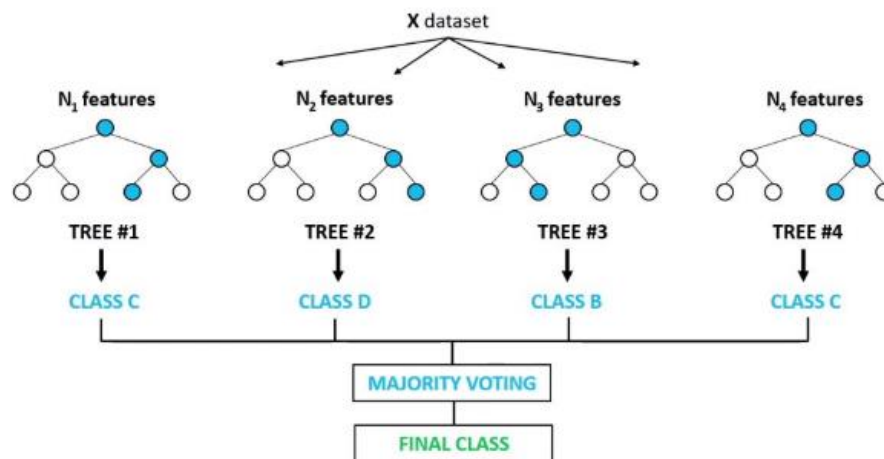


Figura 5. Representación del funcionamiento de RF [114].

Este algoritmo presenta una serie de ventajas: selecciona las variables más importantes de manera que en su construcción no siempre utiliza todos los predictores. Son resistentes a ser influenciados por valores atípicos y son adecuados para conjuntos de datos con un gran número de observaciones. Como desventajas: tienden al sobreajuste de los datos, porque no son capaces de predecir nuevos casos que se encuentran fuera del rango obtenido en el conjunto de entrenamiento y se pierde información de las variables continuas al categorizarlas [111,113].

GRADIENT BOOSTING (GB): Al igual que RF está formado por un conjunto de árboles de decisión individuales, con la diferencia de que aquí son entrenados de manera secuencial para que cada árbol sucesivo aprenda de los errores de los árboles anteriores (Figura 6). El resultado para una nueva predicción se consigue realizando la media de las predicciones de todos los árboles que forman al modelo. Algunas de la ventajas y desventajas de este modelo son las mismas que las que se mencionan en RF [115].



Figura 6. Representación del funcionamiento de GB [116].

K-NEAREST-NEIGHBORS (KNN): este modelo se basa en buscar los K vecinos más próximos a la nueva observación, según la distancia euclídea calculada. El valor de la nueva predicción se obtiene asignando la etiqueta de la clase mayoritaria entre todos esos vecinos que forman parte del conjunto de entrenamiento (Figura 7) [117,118].

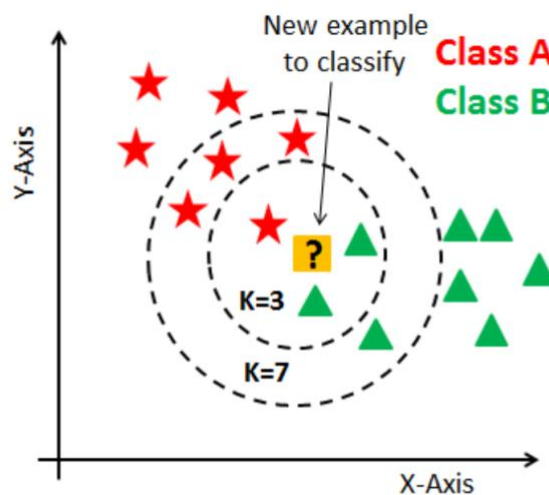


Figura 7. Representación del funcionamiento de KNN [119].

Algunas ventajas de este algoritmo: es insensible a los valores atípicos, alta precisión, y fácilmente adaptable, pues ajusta las predicciones para incluir los nuevos datos de entrenamiento. También presenta algunas desventajas: computación costosa porque requiere de mucha memoria y almacenamiento, puede producir sobreajuste al establecer un k pequeño y se vuelve más lento según van aumentando el número de datos [117,118].

BERNOULLI: este modelo es una variación del algoritmo Naïve-Bayes. Se utiliza para problemas de clasificación de características binarias donde cada uno de los dos resultados tienen una probabilidad fija de ocurrir. Para llevar a cabo la predicción se emplea el Teorema de Bayes, donde se calcula la probabilidad de que la nueva observación pertenezca a cada una de las clases de la variable objetivo, asignando como resultado de la predicción la clase que tenga la mayor probabilidad calculada [116,118].

Las ventajas del algoritmo de Bernoulli: fácil de implementar, poco coste computacional, funciona bien incluso para conjuntos de datos pequeños. Por otro lado, las desventajas al utilizar este modelo: supone que todas las características son independientes, lo que puede generar resultados inapropiados

a veces y no es capaz de manera el desequilibrio de clases provocando una disminución de la precisión [116,118].

MÁQUINAS DE VECTORES DE SOPORTE (SVM, *Support Vector Machines*): el objetivo de este algoritmo es encontrar un hiperplano en el espacio de dimensión N (definido como N – el número de características) que separe de la mejor forma posible las dos clases diferentes de puntos. Para conseguirlo, se necesita buscar el hiperplano que tenga el margen máximo y así lograr que la distancia entre los puntos de ambas clases sea máxima para que los nuevos datos puedan clasificarse con mayor confianza (Figura 8). Para realizar la predicción de clase de un nuevo dato, se utilizan sus características para calcular su posición con respecto al hiperplano y con ello, clasificar esta nueva instancia. Existen diferentes funciones *kernel* (lineal, polinómica, función de base radial y sigmoide) que se pueden emplear para transformar las características y que resulte más fácil separar las clases después de esta transformación [117,118,120].

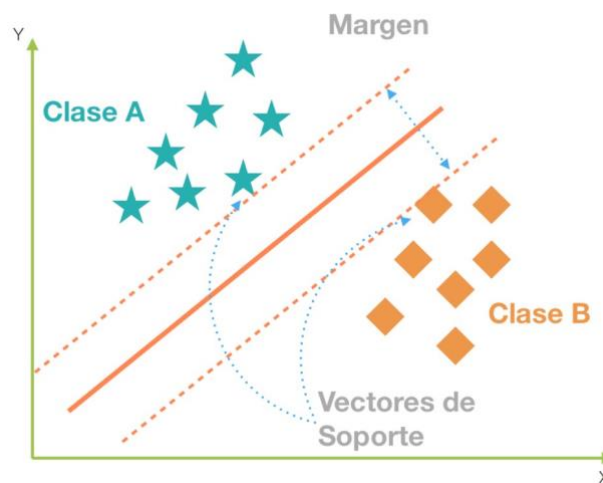


Figura 8. Definición del hiperplano entre clases en los SVM [121].

Las ventajas de las SVM es que son eficaces para analizar datos con un gran número de campos de predictores, pueden interpretar relaciones no lineales entre las características y la variable a predecir y son capaces de procesar tanto las características numéricas como categóricas. Como desventajas presentan que son poco eficientes con grandes conjuntos de datos debido a su alta complejidad computacional, son sensibles al tipo de *kernel* utilizado y la selección del *kernel* y sus parámetros puede ser complicado [117,118].

PERCEPTRÓN MULTICAPA (MLP, *MultiLayer Perceptron*): esta red neuronal se diseña con tantas capas de entradas como características haya por cada instancia que forma a la base de datos. Sobre la configuración de las capas ocultas, se usa la función de activación ReLU (*Rectified Linear Unit*). Esta función introduce no linealidad en el modelo, sin ella, solo se podrían manejar relaciones lineales. Por ser un problema de clasificación binaria, la red neuronal está formada solo por una capa de salida donde se usa la función de activación sigmoide para que se obtenga como resultado una probabilidad de pertenecer a la clase positiva (Figura 9) [122–124].

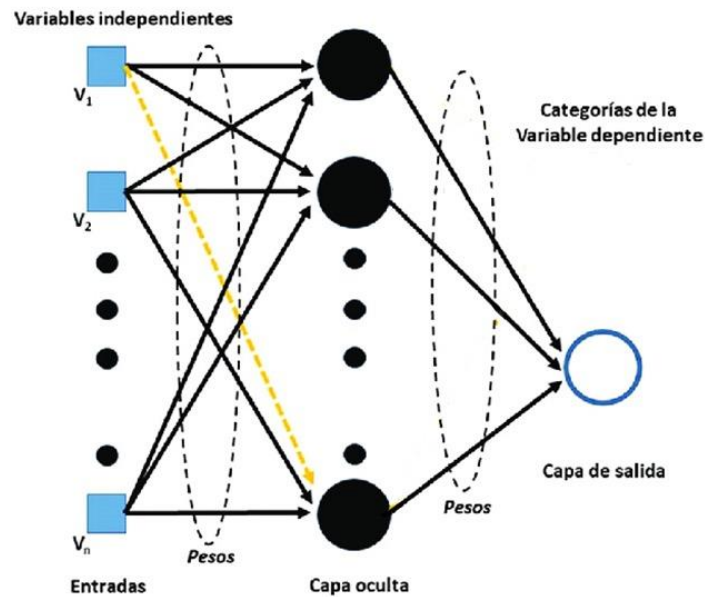


Figura 9. Arquitectura básica de una red neuronal artificial [124].

El proceso de entrenamiento del modelo MLP se decide realizar sin la creación de mini lotes debido a la carga computacional que supone para el entrenamiento del modelo. El entrenamiento se desarrolla mediante épocas donde el conjunto de datos del entrenamiento se utiliza para calcular los parámetros de peso y sesgo. En la red neuronal del estudio se utiliza el algoritmo de Adam como algoritmo de optimización que emplea el algoritmo de retropropagación para minimizar la pérdida. El algoritmo de retropropagación propaga el error desde la capa de salida hacia atrás y actualiza los parámetros de peso y sesgo usando descenso de gradiente [123,124].

Así, entre las ventajas de este modelo se encuentran: su elevada capacidad de aprendizaje, su capacidad de establecer relaciones no lineales y su correcto funcionamiento en problemas no linealmente separables como el reconocimiento de imágenes. Entre las desventajas: se requiere ajustar un gran número de hiperparámetros lo que dificulta su optimización, es sensible a la escala de los datos y requiere de más parámetros y tiempo para converger [125].

4.2.7. OPTIMIZACIÓN DE HIPERPARÁMETROS

El valor que se asigna a cada uno de los hiperparámetros del modelo puede influir en los resultados. Los hiperparámetros son variables que se ajustan para entrenar a los modelos de ML y son diferentes para cada modelo. Estos deben seleccionarse correctamente pues son importantes en términos de rendimiento y precisión del algoritmo seleccionado [126]. Una de las formas más comunes es con **GridSearchCV()**. Este método consiste en especificar una lista de hiperparámetros para cada modelo y el algoritmo busca entre todas las posibles combinaciones para determinar así cuál es la opción más adecuada. Al realizar GridSearchCV se está realizando también validación cruzada, por lo que con cada una de estas combinaciones de hiperparámetros se prueba la validación cruzada [127,128].

La **validación cruzada** (también conocida como *cross validation*) es una técnica que se emplea cuando el conjunto de entrenamiento tiene un número limitado de instancias, además, el modelo que se genera suele ser menos sesgado, debido a que permite que todos los datos aparezcan en el conjunto de entrenamiento y en el conjunto de validación. El proceso que sigue esta técnica es empezar separando de forma aleatoria los datos del conjunto de entrenamiento en K folds, este parámetro

indica el número de subconjuntos en los que se divide la muestra. Entrenándose el modelo con K-1 folds y validándose en el restante. Esto mismo se repite hasta que todos los grupos se hayan empleado en el entrenamiento. La media de las métricas obtenidas en cada iteración es la métrica que indica el rendimiento del modelo [129]. Como se ha visto en estos estudios [67,68] el uso de k=5, se decide emplear el mismo valor para los modelos desarrollados.

Finalmente, se ajusta cada modelo con los mejores hiperparámetros encontrados, que son aquellos que obtengan el mejor rendimiento basado, en este caso, en la métrica de evaluación *F1_score* por ser un problema de clasificación con un conjunto de datos desbalanceados porque esta métrica tiene en cuenta los FN y FP [130]. Con los nuevos modelos optimizados se realiza el entrenamiento y con el conjunto de prueba se realizan las predicciones. El inconveniente de esta técnica es la carga computacional que supone, pero una vez se realiza ya no se tiene que repetir porque se tiene a los modelos entrenados.

4.2.8. MÉTRICAS DE EVALUACIÓN DE LOS MODELOS

La matriz de confusión (Tabla 3) es una representación de los resultados de las predicciones realizadas por cada modelo de clasificación. Esta matriz sirve para comparar los modelos ya que a partir de ella se calculan las métricas que se describen a continuación.

		Valores Predichos	
		Negativo (LVSI=0)	Positivo (LVSI=1)
Valores reales	Negativo (LVSI=0)	VN	FP
	Positivo (LVSI=1)	FN	VP

Tabla 3. Matriz de confusión. VP=verdaderos positivos, VN=verdaderos negativos, FN=falsos negativos, FP=falsos positivos.

La **exactitud** representa el porcentaje de predicciones clasificadas correctamente por el modelo con respecto al total. Se expresa como un valor entre 0 y 1 donde 1 corresponde a una precisión perfecta del modelo [131,132].

$$Exactitud = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$

La **precisión** identifica lo cerca que está el resultado de la predicción proporcionado por el modelo al verdadero valor. Esta métrica es importante sobre todo en casos donde se prioriza el saber si se han producido gran cantidad de FP para poder minimizarlos. Ya que un valor alto de precisión (cercano a 1) indica que el modelo predice la mayoría de las veces la clase positiva correctamente [131–133].

$$Precisión = \frac{VP}{VP + FP}$$

La **sensibilidad** representa la tasa de VP respecto al total de positivos. Si la sensibilidad del algoritmo es alta, significa que acertará la mayoría de veces al detectar positivos. Esta métrica se debe priorizar en los casos donde se debe minimizar la cantidad de FN [132,133].

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

La **especificidad** mide la proporción de VN con respecto al total de negativos reales. Un valor alto de esta métrica indica que el modelo es efectivo en cuanto a la identificación de los VN, es decir, en las predicciones negativas que realiza [132].

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

El **F1_score** combina la precisión y la sensibilidad en un solo valor, proporcionando una medida genérica del rendimiento del modelo, donde 0 es la peor puntuación y 1 la mejor [132].

$$F1_score = 2 * \frac{\text{Precisión} * \text{Sensibilidad}}{\text{Precisión} + \text{Sensibilidad}}$$

Se decide calcular el **F1_score** como **F1_macro** porque con la ecuación anterior, al ser una clasificación binaria, se está priorizando clasificar bien la clase positiva y no se tiene en cuenta VN. Una forma alternativa es calcular la métrica **F1_macro**, se calcula el **F1_score** para cada clase, y se hace la media entre ambos [134].

La curva ROC representa la relación entre sensibilidad y la especificidad, es decir, mide la capacidad de discriminación entre las dos clases objetivo. Cuanto más se acerque la curva del algoritmo a la esquina superior izquierda mejor se predicen correctamente los casos. Por otro lado, el **AUC** mide el área bajo la curva ROC, es un valor entre 0 y 1 y cuanto más mayor sea esta métrica mejor funciona el modelo porque distingue mejor entre las clase positiva y negativa [135,136].

4.2.9. PROBLEMAS DE SESGO Y VARIANZA

Los modelos de ML presentan el problema del equilibrio entre el sesgo y varianza. El término **sesgo** (*bias*) hace referencia a cuánto se desvían las predicciones de un modelo con respecto a los valores reales, es decir, sirve para determinar cómo de bien el modelo captura la relación existente entre los predictores y la variable objetivo. Cuanto mayor es el valor del sesgo, se produce un subajuste porque peor es la capacidad del algoritmo para ajustar la relación y peor captura la complejidad de los datos. El término **varianza** hace referencia a cuánto cambia el modelo en función de los datos de entrenamiento, es decir, mide la capacidad de predicción del modelo. Si la varianza es alta, se produce un sobreajuste, lo que significa que el modelo es sensible a los cambios introducidos porque está memorizando los datos en lugar de establecer relaciones entre los predictores y la variable objetivo. De esta manera, lo que se busca son modelos con sesgo y varianza bajos [137,138].

A medida que la complejidad del modelo aumenta, se produce una disminución del sesgo y al haber sido entrenado con un mayor número de casos la capacidad predictiva aumenta. El problema es que una vez se alcanza cierto nivel de complejidad, se produce el sobreajuste, que consiste en la adaptación excesiva del modelo a los datos de entrenamiento que ha visto, lo que supone que es incapaz de predecir correctamente nuevos datos. Por ello, el modelo óptimo es aquel que mantiene un equilibrio entre ambas métricas [138].

De esta manera, se logra una idea de cómo de bien está entrenando el clasificador con respecto a otros. Este cálculo se realiza una vez se ha ajustado el modelo con los mejores hiperparámetros y sirve para comparar los modelos no solo con las métricas ya definidas sino en términos de sobreajuste o subajuste.

4.3. DISEÑO DE LA INTERFAZ

Todos los modelos explicados con anterioridad se implementan en una interfaz desarrollada para este estudio que permite introducir nuevos datos de una paciente y hace posible generar una predicción del valor que, para ese caso concreto, toma la variable LVSI. El diseño gráfico de esta interfaz se lleva a cabo con la herramienta *PowerPoint* y es lo que se muestra en esta sección. Como se puede observar en la Figura 10, la funcionalidad final de la aplicación es la evaluación de los parámetros de una paciente para proporcionar un resultado de predicción con cada modelo desarrollado. Para poder realizar dicha acción, es necesario realizar la introducción de los datos prequirúrgicos de la paciente. O en el caso de que la aplicación se esté empleando por un patólogo, es necesario introducir los datos postquirúrgicos de la paciente.

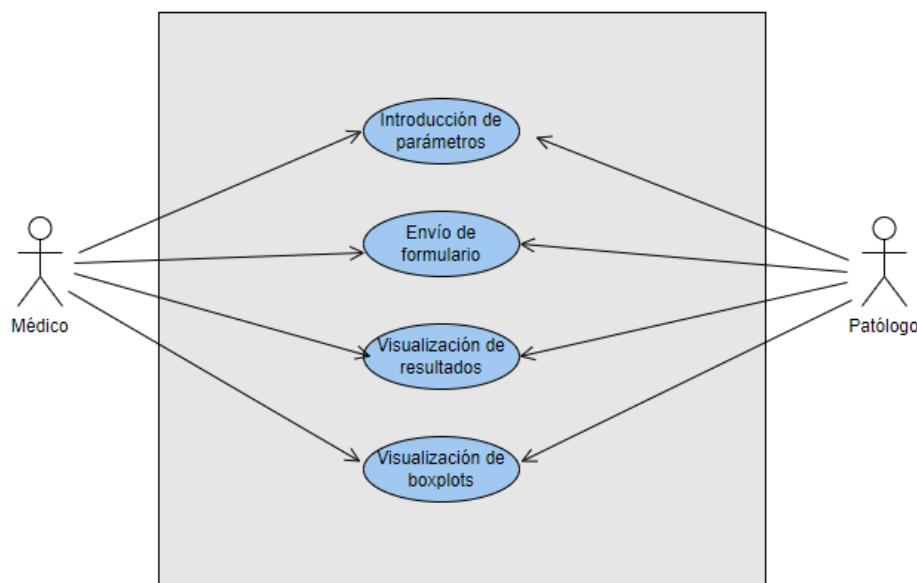


Figura 10. Diagrama de casos de uso de la aplicación.

4.3.1. VALIDACIÓN DEL FORMULARIO

Al iniciar la aplicación desde el navegador la aplicación ya se encuentra inicializada y aparece directamente una página de bienvenida con una breve explicación del funcionamiento y objetivo de la aplicación (Figura 11). El botón *Comenzar formulario* redirige a la página donde aparece el formulario a rellenar por el usuario con los datos que disponga de dicha paciente donde la mayoría de los campos se muestran en forma de selección de casilla para que sea más rápido el cumplimiento del formulario (Figura 12). El botón *Enviar* sirve para mandar los datos a los modelos de ML.



Figura 11. Página de bienvenida al iniciar la aplicación.

Método de diagnóstico:	<input type="checkbox"/> No biopsia	<input type="checkbox"/> Cánula de aspiración	<input type="checkbox"/> NS
	<input type="checkbox"/> Legrado uterino	<input type="checkbox"/> Histeroscopia	
Diagnóstico histológico prequirúrgico:	<input type="checkbox"/> Normal o no realizada	<input type="checkbox"/> Carcinoma seroso	<input type="checkbox"/> Carcinoma indiferenciado
	<input type="checkbox"/> Hiperplasia endometrial	<input type="checkbox"/> Carcinoma de células claras	<input type="checkbox"/> Carcinomasarcoma
	<input type="checkbox"/> Carcinoma endometriode	<input type="checkbox"/> Carcinoma mixto	<input type="checkbox"/> Leiomiosarcoma
Grado histológico prequirúrgico:	<input type="checkbox"/> Grado 1	<input type="checkbox"/> Grado 2	<input type="checkbox"/> Grado 3
			<input type="checkbox"/> NS
Abordaje quirúrgico:	<input type="checkbox"/> Laparoscopia	<input type="checkbox"/> Vaginal	<input type="checkbox"/> NS
	<input type="checkbox"/> Laparotomía	<input type="checkbox"/> LPS con reconversión a LPT	
	<input type="checkbox"/> Robótica	<input type="checkbox"/> Vaginal asistida por LPS	
Movilizador uterino:	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> NS

SIGUIENTE >

Figura 12. Formulario a rellenar.

Junto a las variables numéricas del formulario, se puede seleccionar el botón *Ver Boxplots*. Al hacerlo, aparecen los diagramas de cajas y bigotes para las variables numéricas de altura, peso, edad, IMC y tamaño del tumor (Figura 13).

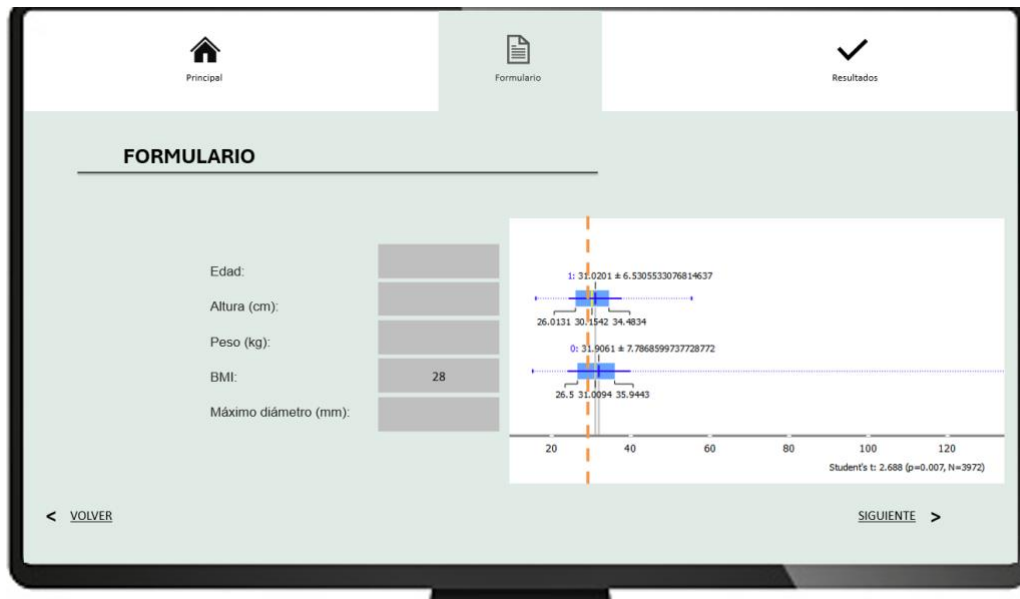


Figura 13. Formulario y visualización de los boxplots.

Tras el envío del formulario, el usuario puede seleccionar el botón *Ver Resultados* en caso de que esté seguro de que los datos han sido introducidos correctamente. En caso contrario, es decir, si se produce una equivocación por parte del usuario a la hora de rellenar el formulario, se puede volver al cuestionario clicando en la parte superior de la pantalla en el botón de *Formulario* y cambiar lo necesario. En ese caso se debe repetir el proceso de enviar el formulario.

4.3.2. VISUALIZACIÓN DE RESULTADOS

El procesamiento de los datos se realiza de forma instantánea por lo que la aplicación muestra al usuario directamente una tabla con los resultados, donde en cada fila aparece cada modelo seguido por sus métricas y por la columna LVSI que determina con un 1 si la predicción del modelo indica presencia de LVSI y con un 0 si no la hay. Además, para facilitar la interpretación de las métricas, en la pantalla se incorpora información sobre cada una de ellas al pasar el cursor por encima del nombre (Figura 14).

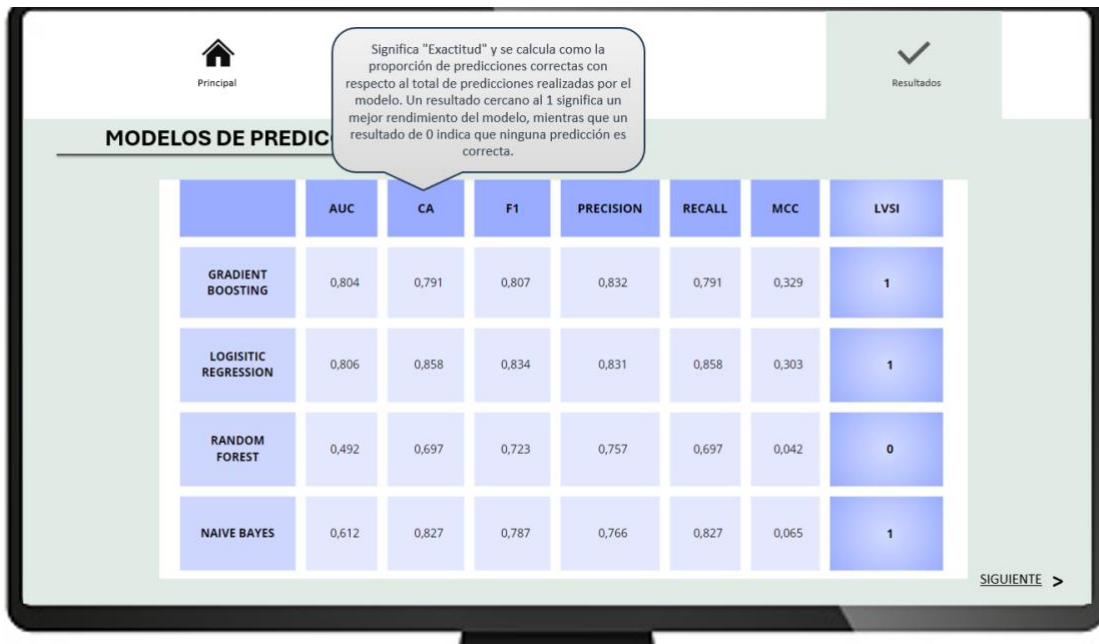


Figura 14. Tabla con los modelos de ML y sus respectivas predicciones sobre LVSJ.

El diseño completo de la aplicación está dispuesto en el ANEXO E: DISEÑO INTERFAZ GRÁFICA, Figura 33, Figura 34, Figura 35, Figura 36, Figura 37, Figura 38, Figura 39.

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS ANÁLISIS UNIVARIANTE

5.1.1. CHI-CUADRADO

Chi-cuadrado se utiliza con las variables categóricas, obteniéndose unos valores altos del estadístico chi-cuadrado para IM, grado, sub-estadio FIGO y tipo de movilizador. Para todas ellas el p-valor es mucho menor que 0,05 lo que indica que hay una asociación significativa entre estas variables categóricas con la variable LVSI. Marcadas en gris las casillas de la Tabla 4 que contienen variables estadísticamente significativas por ser su p-valor menor a 0,05 y un valor de chi-cuadrado alto.

Variable	Chi-cuadrado	p-valor
Invasión miometrial (IM)	283,24	3,11 e-62
Grado	264,91	2,98 e-58
Subestadio FIGO	209,82	2,73 e-46
Tipo de movilizador	67,64	3,16 e-13
Estadio FIGO	58,42	2,11 e-14
Movilizador uterino	34,37	4,54 e-09
Abordaje	28,90	6,34 e-05
Histología final	5,32	0,07
Método de diagnóstico	4,52	0,34
Coagulación de trompas	0	1

Tabla 4. Valores de chi-cuadrado para las variables categóricas.

5.1.2. MANN-WHITNEY

Mann-Whitney se emplea en todas las variables numéricas al haber comprobado con la prueba de normalidad de Kolmogorov que ninguna de ellas sigue una distribución normal. En este caso, para las variables numéricas, solo para la altura se obtiene un p-valor mayor que 0,05, lo que significa que no hay diferencias significativas en la altura entre los grupos de pacientes con LVSI=0 y LVSI=1. Para el resto, LVSI varía significativamente en función de cada una de las variables. En gris se marcan todas las casillas de la Tabla 5 que contienen variables estadísticamente significativas por ser su p-valor menor a 0,05 y un valor del estadístico U alto.

Variable	U	p-valor
Diámetro máximo	363163,0	1,062 e-24
Edad	907182,5	0,0004
Peso	708691,0	0,003
IMC	712529,5	0,025
Altura	661129,0	0,085

Tabla 5. Valores de estadístico U para las variables numéricas.

Para las 4 variables numéricas marcadas en la Tabla 5, sobre todo la edad y el diámetro máximo del tumor, presentan unos valores de p-valor muy bajos lo que indica que no solo son estadísticamente

significativas, sino que están fuertemente asociadas estas variables con la LVSI y que tienen un impacto que afecta a la presencia de LVSI. La edad media de las pacientes con LVSI positivo de la base de datos es 64,41 años, esta relación con la edad puede deberse a que la incidencia del CE aumenta con la edad, sobre todo en mujeres postmenopáusicas, y como los CE no endometrioides ocurren en mujeres postmenopáusicas y son de mayor grado, muestran una mayor presencia de LVSI [11,12]. Tanto la edad como el mayor diámetro tumoral concuerdan con algunos estudios vistos donde también considera la edad y el diámetro tumoral como factor de riesgo y lo emplean para predecir la presencia de LVSI [44,63,74,75].

5.1.3. CORRELACIONES

Se calculan las correlaciones de Spearman para las variables numéricas. Aunque la correlación más alta es entre LVSI y el diámetro máximo del tumor ($r = 0,192$, p -valor = $4,00e-25$), el valor obtenido indica una correlación positiva débil. El resto de las variables muestran correlaciones muy débiles con LVSI. En la Tabla 14 en el ANEXO D se encuentran todas las correlaciones obtenidas tienen un nivel de significancia menor a 0,05.

Para los valores de V de Cramér, el resultado más alto se da entre LVSI y la IM ($r = 0,267$, p -valor = $3,12e-62$), sin embargo, el valor muestra una relación moderada al igual que con la variable grado ($r = 0,259$, p -valor = $2,98e-58$), con el sub-estadio FIGO ($r = 0,237$, p -valor = $2,737e-46$). Le siguen el tipo de movilizador ($r = 0,136$) y el estadio FIGO ($r = 0,121$). Para estas dos últimas, aunque el resultado es estadísticamente significativo, las variables solo están débilmente asociadas con LVSI. El resto de los valores del estadístico V con sus p -valores se pueden ver en la Tabla 15 en el ANEXO D.

5.2. RESULTADOS DEL NOMOGRAMA

Se prueba a configurar los dos parámetros disponibles para el modelo de regresión logística. Los resultados de las métricas del modelo no se ven influenciadas por el tipo de regularización escogido (*Lasso* o *Ridge*). En cuanto al parámetro C, se observa que a medida que se hace más fuerte la regularización (cuando C toma valores desde 10 a 0,01), las métricas *F1_score*, precisión y sensibilidad empeoran. Ocurre lo mismo cuando se aplica una regularización menos intensa (cuando C toma valores de 1000 a 35). Para *Ridge*, las métricas se mantienen constantes cuando se establece una C dentro del rango de 8 a 35. Y dentro de este rango se obtienen las mejores métricas tanto para la clase LVSI positiva como la negativa. Sin embargo, se decide crear el nomograma con *Lasso*, ya que para una $C=5$ se obtienen las mejores métricas, superando al modelo *Ridge* (un 0,001 más de AUC, 0,002 más de *F1_score*, 0,002 más de sensibilidad y 0,003 más de MCC). En este análisis univariante la proporción del conjunto de entrenamiento y prueba ha sido del 75%-25% y la validación cruzada se ha establecido mediante la división del conjunto de entrenamiento en 5 partes.

La regresión logística univariable identifica 10 factores candidatos, ordenados de mayor a menor según su influencia en la LVSI: el tipo de movilizador uterino, el porcentaje de IM, el diámetro máximo del tumor, el grado, el IMC, el uso de movilizador uterino, el sub-estadio FIGO, la altura, el tipo de abordaje quirúrgico, la histología final. Se dibujan líneas rectas para asignar una puntuación ponderada a cada uno de los factores de riesgo. Los puntos totales reflejan la suma de la puntuación asignada a cada factor, que luego se convierten en la probabilidad de que la paciente presente LVSI. La escala de probabilidad LVSI oscila entre 0 y 1. Una puntuación total mayor indica una mayor posibilidad de LVSI.

El desempeño del nomograma se evalúa mediante las métricas obtenidas del análisis univariante (Tabla 16 en ANEXO D). En primer lugar, la discriminación del nomograma resulta ser alta, como lo

indica el valor AUC de 0,785 en la cohorte de entrenamiento. En la cohorte de validación, el valor de AUC es de 0,750. La precisión y la sensibilidad del modelo en el conjunto de prueba son altos (0,796 y 0,841 respectivamente). Sin embargo, debido al desbalanceo de clases en la base de datos, la clasificación de la clase de LVSI positiva no es buena porque las métricas obtenidas específicamente para la clasificación del LVSI positivo empeoran significativamente: la sensibilidad (0,137), *F1_score* (0,210) y la precisión (0,447), lo que significa que el modelo no identifica correctamente las instancias que pertenecen a la clase de LVSI positiva, clasificándolas como negativas. Para la clasificación de la clase negativa, el modelo tiene un rendimiento mejor (*AUC* = 0,752), es capaz de identificar y clasificar correctamente los casos negativos (sensibilidad = 0,969, precisión = 0,860, *F1_score* = 0,911). La Figura 15 muestra el nomograma creado en función de los factores de riesgo anteriores.

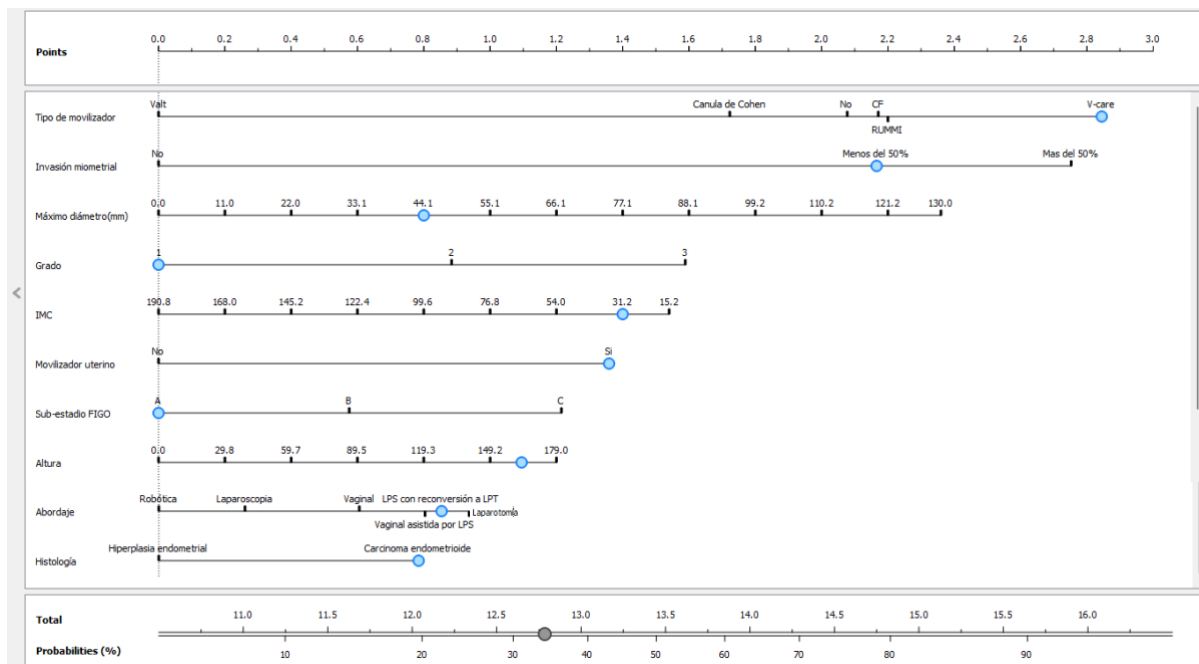


Figura 15. Nomograma para la predicción de probabilidad de LVSI positivo.

La variable a la que el nomograma posiciona como la más importante es el tipo de movilizador uterino, lo cual tiene sentido, ya que varios estudios explican que hay mayores tasas de LVSI asociadas al empleo de movilizador uterino, por ello, no recomiendan su uso. Y estas probabilidades aumentan todavía más para movilizadores que presentan dispositivo de globo, como es el caso de RUMMI o V-care. Esto se debe a que, al hinchar el globo dentro de la cavidad, se aplasta el tumor provocando que hay mayor probabilidad de que las células tumorales se diseminen a las cavidades linfovascuales (conocido como efecto de pseudoinvasión linfovascular) [139,140].

Por otro lado, la probabilidad de que haya LVSI aumenta cuanto mayor porcentaje de IM, mayor tamaño y grado del tumor, concordando con varios estudios [39,42,141]. También se relaciona con un mayor sub-estadio FIGO, donde el C implica afectación ganglionar [9]. Lo mismo ocurre con el tipo histológico, el seroso y células claras, según la literatura, son los más asociados con la presencia de LVSI [11,12,142]. Estos tipos no se tienen en cuenta en el nomograma ya que no hay ningún caso en la base de datos que presente este tipo por ser menos frecuente [9,10,143].

El IMC no afecta a la agresividad de LVSI. La obesidad sí se asocia con una mayor probabilidad de CE, pero no se ha visto relación con otros carcinomas más agresivos, que son los que suelen presentar LVSI. Según el nomograma, la probabilidad de que una paciente presente LVSI es mayor cuanto

menor peso y mayor altura, pero el nomograma, al igual que los estudios, no establece que el peso determine que el CE sea más agresivo y que haya mayor riesgo de LVSI [1,14,144].

Por último, en el nomograma el abordaje quirúrgico más relacionado con la probabilidad de desarrollar LVSI es la laparotomía (cirugía abierta) y el más bajo es la cirugía robótica, seguido de laparoscopia. La laparotomía se relaciona con una mayor probabilidad de LVSI porque se utiliza en casos de tumores más avanzados, los cuales presentan una mayor probabilidad de LVSI. Al ser tumores más avanzados, son casos donde no se recurre a un abordaje mínimamente invasivo (cirugía robótica y laparoscopia), sino que se recurre a la laparotomía para poder extirpar el tumor de forma más controlada [145–149].

5.3.RESULTADOS DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Como consenso con la cotutora clínica se ha decidido priorizar aquellos modelos que den un mayor valor de VP, considerándose más crítico predecir si una paciente tiene LVSI. Por tanto, la métrica de sensibilidad se debe priorizar, para que los FN sean los mínimos posibles y así evitar clasificar a una paciente enferma como sana. También se decide priorizar el valor de F1_macro por resultar útil en casos de desequilibrios en la distribución de las clases, tiene en cuenta tanto los VP como los FP y se utiliza para reducir tanto los FP y FN.

Al realizarse la búsqueda de hiperparámetros, los mejores hiperparámetros obtenidos para cada modelo se muestran en la Tabla 17 ANEXO D.

5.3.1. RESULTADOS SIN USO DE SOBREMUESTREO NI SUBMUESTREO

Como se observa en la Tabla 6, RF, KNN presentan resultados similares en las métricas y en los resultados de la matriz de confusión (Figura 25 ANEXO D). A pesar de su alta tasa de clasificación de casos de LVSI negativo (81,34%, 78,94%, respectivamente), no son modelos que interese tener en cuenta por la alta proporción de casos positivos que se etiquetan como negativos, donde el porcentaje de FN es alto (11,60% para RF, 10,96% para KNN). GB es parecido a RF, aunque con valores algo más altos para todas ellas. GB es el modelo que presenta las mejores métricas para precisión, exactitud y especificidad, gracias a la baja cantidad de FP. Presenta el mismo problema que RF y KNN, con una elevada cantidad de FN (11,10%). Lo mismo ocurre para el modelo SVM, donde su matriz de confusión (Figura 25 ANEXO D) muestra que el modelo es capaz de clasificar correctamente los VN (76,30%), pero al igual que para los ya mencionados, el número de FN es muy elevado (10,97%).

	Sens	Ex	Esp	Prec	F1_m	AUC	Sesgo	Varianza
RF	0,227	0,847	0,957	0,482	0,611	0,700	157,493	0,047
KNN	0,269	0,829	0,929	0,400	0,612	0,644	160,992	0,079
MLP	0,286	0,847	0,947	0,486	0,627	0,709	155,393	0,068
Bernoulli	0,756	0,718	0,711	0,316	0,630	0,802	318,464	0,034
SVM	0,269	0,803	0,898	0,317	0,588	0,656	144,195	0,098
GB	0,261	0,866	0,973	0,633	0,627	0,736	151,894	0,039

Tabla 6. Valores de las métricas para cada modelo de ML. Sens = sensibilidad, Ex = exactitud, Esp = especificidad, Prec = precisión, F1_m = F1_macro.

Bernoulli (Tabla 7) es el que tiene una sensibilidad más alto entre todos los modelos (0,756), pero también es el que muestra una precisión menor (0,316). Esto significa que identifica más VP, que es a lo que se da prioridad, pero también genera más FP (24,50% de clasificaciones incorrectas de casos negativos etiquetados como positivos en LVSI). Por tener la mejor sensibilidad y el mejor F1_macro, se decide que Bernoulli es la mejor opción entre estos modelos examinados, seguido de MLP por ser el siguiente en cuanto a métricas de sensibilidad y F1_macro. Aun así, se debe tener en cuenta que todos los modelos presentan un alto valor de sesgo, sobre todo Bernoulli. Esto se debe al problema de desbalanceo de clases, que provoca un alto valor de sesgo, indicando que los clasificadores están sesgados hacia el reconocimiento de la clase más común, ignorando la menos común [150].

Bernoulli sin remuestreo		Valores	Predichos
		Negativo (LVSI=0)	Positivo (LVSI=1)
Valores	Negativo (LVSI=0)	479	195
reales	Positivo (LVSI=1)	29	90

Tabla 7. Matriz de confusión modelo Bernoulli.

5.3.2. RESULTADOS CON SOBREMUESTREO

Con la técnica SMOTE se pasa de tener en el conjunto de entrenamiento 3.172 instancias a 3.588, cambiando la proporción entre clases de 85%-15% a 75%-25%. Para conseguir mantener la misma proporción de 75%-25% en el conjunto de prueba, se realiza un submuestreo, pasando de 793 instancias a 479.

Los modelos RF, SVM, GB tienen una interpretación similar pues todos ellos presentan una sensibilidad baja, y aunque la especificidad sea alta e identifiquen correctamente los casos de LVSI negativos, se prioriza la métrica de sensibilidad y F1_macro. Se produce una diferencia significativa entre el rendimiento del entrenamiento (Tabla 19 en ANEXO D) y el de prueba, en concreto la diferencia en la sensibilidad del entrenamiento (oscila entre 0,55 y 0,63) y la precisión en el entrenamiento (toma valores desde 0,74 a 0,78) afectan también a la disminución de las métricas de F1_macro y AUC. Estas diferencias en estos modelos, junto con el valor de sesgo alto sugiere que estos modelos están teniendo problemas para identificar a la mayoría de los casos de LVSI positivos. Por otro lado, KNN y MLP a pesar de tener unos valores más altos de exactitud y especificidad (KNN: 0,766, 0,908; MLP: 0,770, 0,908) no son modelos óptimos por su bajo valor de sensibilidad, al igual que los otros algoritmos mencionados (Tabla 8 y matrices de confusión en Figura 26 ANEXO D).

Sobre-muestreo	Sens	Ex	Esp	Prec	F1_m	AUC	Sesgo	Varianza
RF	0,328	0,727	0,858	0,433	0,599	0,661	164,785	0,086
KNN	0,336	0,766	0,908	0,548	0,635	0,643	162,269	0,098
MLP	0,353	0,770	0,908	0,560	0,645	0,722	157,741	0,083
Bernoulli	0,706	0,691	0,686	0,426	0,651	0,757	218,117	0,028
SVM	0,311	0,758	0,906	0,521	0,619	0,652	156,735	0,089
GB	0,353	0,760	0,894	0,525	0,635	0,686	156,735	0,061

Tabla 8. Valores de las métricas para cada modelo de ML con sobremuestreo. Sens = sensibilidad, Ex = exactitud, Esp = especificidad, Prec = precisión, F1_m = F1_macro.

Por tanto, considerando las métricas del conjunto de entrenamiento (Tabla 19 en ANEXO D) y el conjunto de prueba, el modelo Bernoulli es el más adecuado en términos de identificación de FN, logrando identificar 247 VN (51,56%). También se selecciona por su alto valor de AUC (0,757) indicando que el modelo distingue bien entre las clases de LVSI positiva y negativa, como se refleja en su matriz de confusión (Tabla 9) señalando que el modelo tiene un buen rendimiento por la alta tasa de VP (17,54%) y baja de FN (7,31%) en comparación con otros modelos cuya tasa de FN oscila entre 16,07 a 17,12%. De nuevo, a pesar de ser el modelo con mejores métricas de rendimiento sí que hay que tener en cuenta que debido a que se realiza la binarización de las características numéricas se reduce la complejidad del modelo, produciéndose un aumento de su sesgo con respecto al resto de modelos.

Bernoulli con sobremuestreo		Valores	Predichos
		Negativo (LVSI=0)	Positivo (LVSI=1)
Valores	Negativo (LVSI=0)	247	113
reales	Positivo (LVSI=1)	35	84

Tabla 9. Matriz de confusión de Bernoulli sobremuestreado

5.3.3. RESULTADOS CON SUBMUESTREO

Con la técnica *NearMiss* se pasa de tener en la base de datos 3.965 instancias a 1.186, cambiando la proporción entre clases de 85%-15% a 50%-50%, esta misma proporción se mantiene dentro de cada conjunto de entrenamiento y prueba. El conjunto de entrenamiento pasa a tener 948 casos, y el conjunto de prueba está formado por 238. Todos los resultados para el submuestreo se recogen en la Tabla 10. Los modelos RF, KNN, SVM, GB detectan de forma relativamente bien los casos negativos de LVSI (alta especificidad, de 0,664 a 0,748) esto hace que el total de predicciones correctas para estos casos negativos en cada uno de los modelos sea de 33,20%, 37,39%, 31,51% y 33,19% respectivamente. La sensibilidad y precisión de todos ellos también es similar por las tasas de FN, que oscilan entre un 15,13 a 18,07% y se ven afectadas también por las tasas de FP, que van de 12,61 a 18,49% (matrices de confusión en Figura 27 ANEXO D y métricas de entrenamiento en Tabla 20 ANEXO D).

Sub-muestreo	Sens	Ex	Esp	Prec	F1_m	AUC	Sesgo	Varianza
RF	0,697	0,681	0,664	0,675	0,680	0,722	119,0	0,106
KNN	0,639	0,693	0,748	0,717	0,692	0,671	119,0	0,192
MLP	0,697	0,693	0,689	0,692	0,693	0,729	119,0	0,131
Bernoulli	0,714	0,672	0,630	0,659	0,671	0,741	119,0	0,049
SVM	0,697	0,664	0,630	0,654	0,663	0,739	119,0	0,095
GB	0,697	0,681	0,664	0,675	0,680	0,722	119,0	0,075

Tabla 10. Valores de las métricas para cada modelo de ML con submuestreo. Sens = sensibilidad, Ex = exactitud, Esp = especificidad, Prec = precisión, F1_m = F1_macro.

Bernoulli vuelve a ser el mejor identificador de casos de LVSI positivos en comparación con otros modelos (el 35,71% de casos positivos se distinguen correctamente). Su alta sensibilidad lo hace el más adecuado para la situación descrita, donde se trata de minimizar los FN. Para este modelo, se obtiene el menor número de FN (14,29%), según la matriz de confusión (Figura 27 ANEXO D). No obstante, aumentan los FP (18,49%) en comparación con otros modelos debido a la menor precisión de Bernoulli. MLP tiene unas métricas similares a Bernoulli, mejorando en todas ellas, salvo para las métricas de sensibilidad y AUC (Tabla 11). Es por este mejor equilibrio entre las métricas por el que se decide seleccionar como el mejor modelo a MLP, seguido por el modelo Bernoulli.

MLP con submuestreo		Valores	Predichos
		Negativo (LVSI=0)	Positivo (LVSI=1)
Valores	Negativo (LVSI=0)	82	37
reales	Positivo (LVSI=1)	36	83

Tabla 11. Matriz de confusión de MLP submuestreado.

5.3.4. COMPARACIÓN DE RESULTADOS

Se han analizado y probado cada uno de los algoritmos de aprendizaje supervisado, realizando sobremuestreo y submuestreo, y podemos llegar a la conclusión de que, para este conjunto de datos, el submuestreo funciona mucho mejor para entrenar el modelo. El sobremuestreo se puede decir que causa una disminución del rendimiento de la clase mayoritaria, reflejado en la disminución de la especificidad para todos los modelos y, en general, métricas como la exactitud y el AUC empeoran, por tanto, ninguna métrica se ve mejorada.

En el submuestreo, aunque el eliminar instancias de la clase mayoritaria produce cierta disminución para la especificidad que afecta a la exactitud, se obtienen en general unas métricas más altas sobre todo de sensibilidad, aunque también de precisión y F1_macro. Además, al haber equilibrado la proporción entre clases, se consigue reducir el sesgo hacia la clase mayoritaria (LVSI=0) en comparación con los casos de sobremuestreo y sin remuestreo. Por estas mejoras, se decide que los modelos de la aplicación serán aquellos a los que se les aplica submuestreo. Entre estos modelos, el que mejores métricas presenta es MLP. A pesar de que, en comparación con otros modelos, disminuye el número de VN y los clasifica como FP. En esta práctica clínica no se considera algo tan grave porque con la histología final, el patólogo establece esos casos como LVSI negativos.

Se selecciona MLP no solo por su sensibilidad (0,697), porque la sensibilidad elevada podría obtenerse de clasificar todos los casos a la clase LVSI=1, sino también porque presenta el valor de F1_macro más alto (0,693), lo que indica que evita los FN, pero sin perder precisión. Además, su valor de AUC es elevado (0,729) lo que muestra el buen rendimiento del modelo por ser capaz de clasificar las instancias a su clase perteneciente.

También se repite el proceso de entrenamiento y validación de los modelos con las variables numéricas binarizadas para todos los modelos, no solo para el modelo Bernoulli como en los casos ya explicados. De esta manera se comprueba si la binarización de las variables numéricas produce mejoras en los resultados. Como se muestra en la Tabla 21, Tabla 22 y Tabla 23 del ANEXO D no se producen mejoras en términos de rendimiento y carga computacional del entrenamiento, a pesar de que los modelos se simplifican. Tampoco mejoran las métricas, ya que los modelos binarizados

poseen una sensibilidad y especificidad algo más bajas y tienden a tener mayor cantidad de FP y FN. Por estas razones, se mantienen los modelos sin binarizar, salvo el de Bernoulli que lo requiere.

Como información adicional de este estudio se destaca que para el segundo mejor modelo calculado (Bernoulli) se ha realizado un cálculo de sus coeficientes para ver la importancia que asigna a cada una de las variables en la clasificación (Tabla 24 ANEXO D). Un coeficiente más alto significa que esta característica es más relevante para distinguir entre las clases de LVSI positivo y negativo. Siendo el más alta el alcanzado por la IM, seguida por la histología, el grado, por el tipo de movilizador, por el estadio FIGO del tumor y por el tipo de abordaje. Además, todas estas características concuerdan con el nomograma diseñado y con el análisis univariante donde todas ellas se consideran estadísticamente significativas para LVSI. El movilizador uterino es una variable que tanto en el análisis univariante como en el nomograma y el modelo de ML se considera importante por lo ya comentado en el punto 5.2. RESULTADOS DEL NOMOGRAMA.

5.4. RESULTADOS DE LA INTERFAZ GRÁFICA

La interfaz queda compuesta por una única pantalla, en ella aparecen todas las funcionalidades descritas en el diseño original. Esta ventana contiene el formulario, la comprobación del mismo, la visualización de los modelos con sus respectivas predicciones hechas y los boxplots para las variables numéricas. La introducción de credenciales no se ha considerado debido a que los datos introducidos sobre la paciente están completamente anonimizados para su utilización.

Para iniciar la aplicación es necesario tener en la misma carpeta el fichero *app.py*, el Excel con la base de datos llamada *datosVariablesNumericas*, el archivo de texto *nombre_columnas_undersampling.txt* y los modelos guardados en formato pkl. Se debe lanzar el archivo Python desde el terminal ejecutando el siguiente comando desde la ruta donde se encuentre dicho archivo: *python app.py* y en el navegador introducir <http://127.0.0.1:8050/>.

Lo primero que aparece al introducir la URL es el formulario a rellenar con los datos de la paciente. En el caso de que algunos de los campos numéricos no se rellenen con el formato adecuado, se muestra como mensaje de error la casilla en rojo. A diferencia del diseño inicial, donde las opciones se seleccionaban marcando la casilla, en el diseño final el resto de los campos se muestran en forma de desplegable para que visualmente la pantalla quede más despejada y sin tanta información (Figura 16).

Formulario

Edad: Peso (kg): Altura (cm): IMC:

Método de diagnóstico:

Diagnóstico histológico:

 No realizada
 Hiperplasia endometrial
 Carcinoma Endometriode
 Carcinoma seroso

Figura 16. Campos a rellenar del formulario.

Como resultado final, al seleccionar el botón *Enviar* aparece el formulario cumplimentado en la parte inferior para confirmar o rectificar sus respuestas (Figura 41 en ANEXO E). A continuación, al seleccionar el botón *Ver Resultados* se muestra la tabla con los modelos y sus predicciones (Figura 17) y la información complementaria sobre las métricas para su correcta interpretación. Se señala en verde el modelo que se considera más representativo para que se tenga en cuenta al realizar la evaluación.

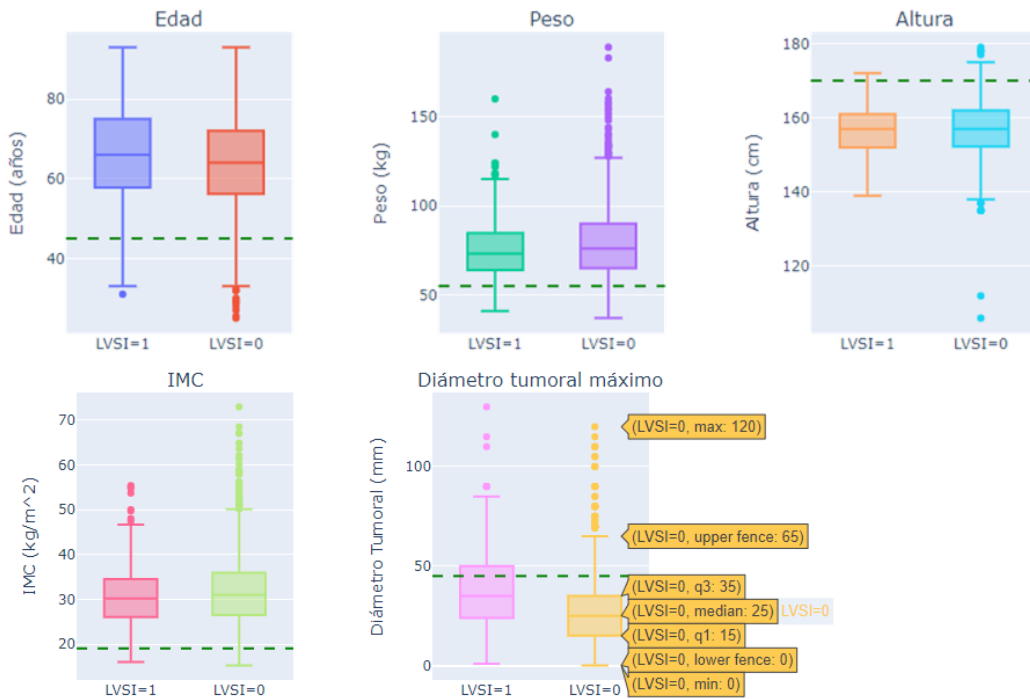
Se recomienda el uso del modelo MLP por sus métricas. El valor 0 de la columna PREDICCIÓN indica que el modelo predice que con los datos introducidos LVSI=0. Si la predicción toma un valor de 1, LVSI=1

Modelo	Predicción	Recall	Precisión	Especificidad	Precisión	F1-score	AUC
Random Forest	[1]	0.697	0.681	0.664	0.675	0.680	0.722
KNN	[1]	0.639	0.693	0.748	0.717	0.692	0.671
MLP	[1]	0.697	0.693	0.689	0.692	0.693	0.729
Bernoulli	[1]	0.714	0.672	0.630	0.659	0.671	0.741
SVM	[1]	0.697	0.664	0.630	0.654	0.663	0.739
Gradient Boosting	[1]	0.697	0.681	0.664	0.675	0.680	0.722

Figura 17. Tabla con modelos de ML y sus respectivas métricas.

De manera opcional, se puede seleccionar el botón *Actualizar Boxplots* para que aparezcan los diagramas de cajas y bigotes para las variables numéricas. En cada uno de estos diagramas se señala dónde se encuentra el valor de la paciente actual, permitiendo saber si los valores de la paciente son típicos o atípicos en comparación con la base de datos de la que se dispone en el estudio. Pasando el ratón sobre cada uno de los *boxplots* se muestra más información como el valor mínimo, máximo, los cuartiles y la mediana (Figura 18).

Boxplots de Variables



Datos recibidos:

```
{'edad': 45, 'peso': 55, 'altura': 170, 'imc': 19.03, 'diametro tumoral': 45}
```

Actualizar Boxplots

Figura 18. Boxplots para las variables numéricas del formulario.

El diseño completo de la aplicación está dispuesto en el ANEXO E: DISEÑO INTERFAZ GRÁFICA desde la Figura 40, Figura 41, Figura 42 y Figura 43.

6. DISCUSIÓN

La evaluación de la LVSI y sus correspondientes factores de riesgo aportan unos resultados abordables desde distintos puntos de vista. Los resultados obtenidos del análisis univariante pueden resultar útiles como potenciales biomarcadores para la predicción de LVSI.

Kim et al. [74] en un análisis univariante de LR obtienen como más significativos el tamaño del tumor, el grado y el porcentaje de IM al igual que en el estudio de Du et al. [76] donde la profundidad de invasión estromal, el tamaño del tumor y las etapas FIGO mostraron una diferencia significativa entre los grupos LVSI positivo y LVSI negativo. Tasskum et al. [63] en su análisis obtienen que la presencia de LVSI está fuertemente asociada con una IM de más del 50% (OR: 3,78), un grado histológico avanzado (OR: 1,98) y citología peritoneal maligna (OR: 3,06). Resultados que concuerdan con el presente estudio, donde la IM obtiene el máximo valor de chi-cuadrado (283,25, p-valor < 0,01) lo que indica una alta asociación y una correlación moderada (0,26) que apoya este resultado. Lo mismo ocurre con el grado, para el que se ha obtenido una asociación significativa (61,40) y con el tamaño del tumor para el que se obtiene un valor del estadístico U muy alto. Su modelo desarrollado logra una precisión del 0,87 y un AUC de 0,71 frente a la precisión de 0,80 y AUC de 0,75 del presente estudio, además ambos nomogramas comparten características (IM e histología previa). El estudio de Wang et al. [44] gracias al análisis de regresión logística univariante, obtienen una correlación del LVSI con factores como la edad, puntuación de riesgo metabólico (MRS), histología, grado de diferenciación, estado de la menopausia e IM. Factores (IM, grado, edad, IMC) que en el análisis univariante realizado en el trabajo también se consideran estadísticamente significativos por sus valores de chi-cuadrado y de estadístico U. Su nomograma se basa en cuatro factores de riesgo independientes: histología, grado de diferenciación (I, II o III), MRS e IM, todos ellos incluidos en el del presente trabajo con la diferencia de que MRS no se encuentra al no ser un parámetro calculado. Por lo tanto, basándose en los estudios revisados junto con los resultados del presente proyecto se pueden establecer 3 factores de riesgo como los más relevantes por su asociación significativa con la LVSI, el primero de ellos es la asociación con la IM, el grado de diferenciación del tumor y el tamaño del tumor [39,42,63,74,75].

A continuación, se hace una comparativa con el único modelo de predicción que se ha encontrado para el caso concreto de predicción de la LVSI en el CE. Kim et al. [74] en base a los factores mencionados (tamaño del tumor, el grado e IM) crean un modelo predictivo que obtiene un AUC, sensibilidad y especificidad algo más alto que el mejor modelo obtenido MLP en este estudio (0,83 vs 0,73, 0,84 vs 0,69 y 0,80 vs 0,70). Estas diferencias se pueden deber a que el modelo predictivo de Kim et al. se hace en base a los factores más significativos identificados de un análisis univariante y multivariante previo, lo que puede mejorar las métricas de sensibilidad y especificidad. Sin embargo, el modelo de Kim et al. presenta el mismo problema que el modelo MLP al tener una alta tasa de FP y de FN. Su modelo tiene un valor predictivo negativo (VPN) de 0,47 y un valor predictivo positivo (VPP) solo del 0,09. Lo que muestra que el modelo MLP desarrollado es capaz de realizar mejores predicciones para la clase positiva, por el porcentaje de VPN de 0,70 y de VPP de 0,70 conseguidos. El hecho de que MLP tenga un mayor VPP y VPN, significa que, de todas las predicciones positivas y negativas, hay una menor cantidad de errores. Esto puede estar influenciado por la mayor complejidad que presenta MLP en comparación con el desarrollado por Kim et al., que consiste en asignar diferentes puntuaciones a las variables y un umbral para tomar una decisión de presencia o ausencia de LVSI.

Además de estas conclusiones, los modelos implementados presentan cinco inconvenientes no comentados hasta el momento. En primer lugar, el bajo rendimiento de los modelos puede deberse a

que la base de datos original contiene muchos valores nulos (6,31%), causados por datos no rellenados, datos con un formato incorrecto y datos difíciles de interpretar. Otra limitación es que a pesar del gran tamaño de la base de datos (3.965 pacientes), lo cual es una limitación muy señalada en otros estudios [38–41,74], la base de datos se encuentra muy desbalanceada (85%-15%). Este desbalanceo se ha conseguido equilibrar con el submuestreo aplicado, lo que se refleja en las mejoras de los algoritmos al aplicar esta técnica.

El desbalanceo es la causa que lleva a la tercera limitación, los resultados obtenidos no son lo suficientemente robustos. Para el nomograma, a pesar de tener un buen rendimiento global similar al de otros estudios (sensibilidad = 0,84, $F1_score$ = 0,80 y AUC = 0,75), el desbalanceo afecta sobre todo a la clase positiva, con una sensibilidad de 0,14 y un valor de $F1_score$ de 0,21. Estos resultados demuestran que, debido al desequilibrio de clases, el modelo se encuentra demasiado ajustado a la clase negativa (sensibilidad = 0,97, $F1_score$ = 0,91 y AUC = 0,75). Lo mismo ocurre con los mejores modelos del análisis multivariante, MLP y Bernoulli, que obtienen respectivamente, un valor de $F1_macro$ del 0,69 y 0,67, una sensibilidad del 0,70 y 0,71 y un AUC de 0,73 y 0,74. En cambio, los modelos sin remuestreo presentan valores bajos de $F1_score$ para la clase 1 y sensibilidad, lo que conlleva una alta tasa de FN y un bajo número de VP identificados, donde en un caso como este de diagnóstico médico lo crucial es identificar los casos de LVSI positivos ya que si no es la paciente quien se ve perjudicada en el diagnóstico y tratamiento de su CE. Este desbalanceo también se refleja en los altos valores de sesgo por la tendencia que tienen los modelos a clasificar las predicciones hacia la clase mayoritaria porque se tienen muchos más ejemplos de esta clase.

En cuarto lugar, aunque este modelo se ha hecho en base a variables postquirúrgicas, habría que validarlo con variables prequirúrgicas para ver su funcionamiento real con estas variables. Esto no se ha podido realizar porque la base de datos actual solo dispone de la histología y el grado prequirúrgicos. Para poder obtener estas variables prequirúrgicas es necesario recoger como datos las estimaciones de IM, estadio y sub-estadio FIGO que los ginecólogos poseen cuando se programa la operación a la paciente gracias a la biopsia endometrial y a la ecografía o resonancia [151].

En quinto y último lugar, el nomograma creado en la aplicación de *Orange Data Mining* no permite ser integrado en la aplicación desarrollada en *Python*. Tampoco se consigue representar un nomograma directamente en *Python*, ya que sus bibliotecas no permiten su creación. De manera que, el nomograma actual solo es interactivo dentro de la aplicación de *Orange Data Mining*, donde es posible ajustar cada una de las variables para ver cómo influyen individualmente en la probabilidad de presencia de LVSI. Existe la opción de crear el nomograma en base a la predicción de probabilidad de que LVSI sea negativo (Figura 28 en ANEXO D).

A pesar de estas limitaciones, se puede ver que en este estudio se ha implementado una aplicación que no se ha descrito en ningún otro estudio anterior, por lo tanto, ya es un avance el incluirlo como sistema de ayuda a la decisión clínica en la práctica clínica habitual. Además, las soluciones propuestas por otros estudios realizados hasta la fecha son parciales [73,74,77,100]. O bien ofrecen un análisis univariante y luego mediante un análisis multivariante realizan un nomograma, o diseñan un modelo de riesgo clínico basado en ML (LR y *Lasso*) para la identificación de factores característicos asociados al desarrollo de la LVSI en CE, pero ninguno de ellos ofrece una combinación de ambos tipos de análisis ni una aplicación que integre dichos modelos y que lo haga garantizando una accesibilidad universal.

En el diseño de la interfaz, los resultados son en general positivos. La cotutora clínica valora positivamente tanto la simplicidad de la interfaz como los mensajes informativos que acompañan a los modelos. Comenta la posibilidad de añadir una nota explicativa para saber interpretar el significado de la predicción. En cualquier caso, se ha logrado desarrollar una aplicación funcional y accesible por

estar implementada en *Python*. Esto permite que cualquier persona interesada en la aplicación, con acceso al código, pueda hacer uso de los modelos y ayudarse de ellos para realizar un diagnóstico de LVSI en CE desde cualquier ordenador.

Otra ventaja de este estudio es que existen nomogramas para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos, recurrencia y supervivencia general de pacientes con CE [44,152–154]. Sin embargo, los nomogramas para la predicción de LVSI en CE sin incluir características genéticas ni radiómicas son limitados como se ha visto en la literatura previa [44,62,63]. Gracias a este estudio, se ha desarrollado un nomograma que permite la predicción LVSI en pacientes con CE sin la necesidad de características genéticas ni radiómicas, resultando una herramienta fácil de usar al no requerir estos tipos de datos. Además, al ser interactivo, permite ser empleado como sistema de ayuda a la decisión complementario a la aplicación.

Aunque los resultados obtenidos para los modelos de ML son mejorables, este estudio presenta varias ventajas en comparación con otros [38–41,74]. En primer lugar, no presenta como limitación la necesidad de una validación externa adicional ni un tamaño de muestra más grande, gracias a la gran cantidad de datos recopilados y a la participación de un gran número de centros españoles. A pesar de las métricas mejorables obtenidas en los modelos de ML, la cantidad de datos genera resultados más significativos, permitiendo identificar las variables que son consideradas por los modelos y por el análisis univariante. Estas variables consideradas como relevantes se pueden proporcionar a los médicos como información que les ayude a identificar potenciales factores de riesgo. De esta manera, el estudio puede contribuir a complementar el conocimiento médico existente y a mejorar la toma de decisiones clínicas.

7. CONCLUSIONES Y FUTURAS LÍNEAS

7.1. CONCLUSIONES

Frente a las técnicas convencionales de diagnóstico que requieren de resección quirúrgica del cuerpo uterino para determinar la presencia de LVSI en CE, los modelos de ML proporcionan como ventaja la identificación prequirúrgica de la LVSI, donde la comprensión preoperatoria del estado de LVSI puede ayudar a los médicos a generar un plan de tratamiento más adecuado [44]. La presencia de LVSI es reconocida como un factor importante que conlleva a malos resultados, como metástasis en los ganglios linfáticos, y menores tasas de supervivencia general y libre de progresión [12,35,37].

Los resultados de predicción obtenidos en este trabajo para los casos de LVSI positivo no mejoran la precisión alcanzada por las técnicas de identificación actuales de la práctica clínica. Sin embargo, para los casos pertenecientes a la clase de LVSI negativo, se espera que los resultados de los modelos predictivos puedan servir como herramienta de ayuda en el proceso de toma de decisiones clínicas. Con un conjunto de datos menos desbalanceado, es posible que la cantidad de predicciones sobre la clase positiva serían más precisas.

Por otro lado, se ha diseñado e implementado una aplicación para realizar las predicciones de LVSI. El diseño de la misma ha sido valorado positivamente por una ginecóloga experta. Además, su implementación en *Python* la convierte en una herramienta accesible y funcional.

7.2. FUTURAS LÍNEAS

Finalmente, a partir de los resultados obtenidos, se plantean nuevas oportunidades de investigación. Estas vías incluyen solucionar las limitaciones de los modelos implementados y plantear otras perspectivas para futuras investigaciones. Estas vías de investigación propuestas son:

- **Implementar formulario para la recogida de datos:** crear un formulario a rellenar por los médicos y facilitar así la recogida de los datos. Esto facilita la posterior inclusión de los datos en el archivo Excel y se evitan problemas encontrados con la actual base de datos, como los formatos erróneos o valores faltantes.
- **Conseguir más casos de LVSI positivo:** lograr una base de datos que tenga una mejor distribución de LVSI positiva y negativa para que los resultados estén menos sesgados y se mejoren las métricas de los modelos.
- **Integrar el nomograma interactivo en la interfaz:** el nomograma obtenido en la aplicación *Orange Data Mining* en la aplicación permite su uso interactivo, lo que sería de gran utilidad en la interfaz desarrollada en el presente trabajo.
- **Entrenar los modelos con nuevos datos:** conseguir que los modelos se entrenen con la nueva paciente introducida en la aplicación por el usuario. El coste computacional actual no permite añadirlos al conjunto de entrenamiento y producir el reentrenamiento de los modelos. Además, se requiere de una evaluación de la paciente que sea realmente verídica por parte del clínico. Si esto se consigue, se podrían ir mejorando gradualmente las métricas del modelo.
- **Validar la usabilidad de la aplicación** con más expertos para introducir más cambios o mejoras.
- **Incluir características radiómicas al nomograma:** para mejorar su rendimiento predictivo de LVSI en el CE, debido a otros estudios donde se combinan características clínicas y radiómicas y los resultados son mejores [61,155]. Utilizar

características radiómicas permite extraer de ellas características cuantitativas de imágenes médicas y proporcionar información sobre la heterogeneidad del tumor [76,156].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Dra.L. Sánchez Lorenzo, Cáncer de endometrio-útero , SEOM- Sociedad Española de Oncología Médica (2023).
- [2] Guía de Asistencia Práctica* Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, (n.d.). https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n3/15_GAP_Endometrio.pdf (accessed May 14, 2024).
- [3] W.H.O. International Agency for Research on Cancer, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022, *Cancer Today* (2022).
- [4] F. Amant, P. Moerman, P. Neven, D. Timmerman, E. Van Limbergen, I. Vergote, Endometrial cancer, *The Lancet* 366 (2005) 491–505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67063-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67063-8).
- [5]] Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la American Cancer Society, Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas del cáncer de endometrio, American Cancer Society (2020).
- [6] Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la American Cancer Society, ¿Qué es el cáncer de endometrio?, American Cancer Society (2019).
- [7] M. Koskas, F. Amant, M.R. Mirza, C.L. Creutzberg, Cancer of the corpus uteri: 2021 update, *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 155 (2021) 45–60. <https://doi.org/10.1002/IJGO.13866>.
- [8] I. Alvarado-Cabrero, Adenocarcinoma de endometrio, Conceptos actuales, *Gaceta Mexicana de Oncología* 11 (2012) 196–202. <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-adenocarcinoma-endometrio-conceptos-actuales-X1665920112439420> (accessed May 14, 2024).
- [9] S. Española de Ginecología Obstetricia, X. Matías-Guiu Guia, S. Cabrera Díaz Hospital Vall, A.D. Gil Moreno Hospital Vall, B.J. Pluvio Coronado Martín, A. Lubrano Rosales, D. Hardisson Hernández, *Oncoguía cáncer de endometrio*, (2023).
- [10] E. Bassette, J.A. Ducie, Endometrial Cancer in Reproductive-Aged Females: Etiology and Pathogenesis, *Biomedicines* 12 (2024) 886. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040886>.
- [11] S. Jaishankar, P.M. Pifer, R. Bhargava, A. Keller, H.B. Musunuru, A.K. Patel, P. Sukumvanich, M. Boisen, J.L. Berger, S. Taylor, M. Courtney-Brooks, A. Olawaiye, J. Lesnock, R. Edwards, J.A. Vargo, S. Beriwal, Is Substantial Lymphovascular Space Invasion Prognostic for Clinical Outcomes in Type II Endometrial Cancer?, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 34 (2022) 452–458. <https://doi.org/10.1016/J.CLON.2022.02.018>.
- [12] F. Alexander-Sefre, N. Singh, A. Ayhan, H.B. Salveson, G. Wilbanks, Detection of tumour lymphovascular space invasion using dual cytokeratin and CD31 immunohistochemistry, *J Clin Pathol* 56 (2003) 786–788. www.jclinpath.com (accessed May 14, 2024).
- [13] Estadificación del cáncer, NIH, Instituto Nacional Del Cáncer (2022). <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion> (accessed June 23, 2024).
- [14] O. Raglan, I. Kalliala, G. Markozannes, S. Cividini, M.J. Gunter, J. Nautiyal, H. Gabra, E. Paraskevaidis, P. Martin-Hirsch, K.K. Tsilidis, M. Kyrgiou, Risk factors for endometrial

- cancer: An umbrella review of the literature, *Int J Cancer* 145 (2019) 1719–1730. <https://doi.org/10.1002/IJC.31961>.
- [15] Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la American Cancer Society, Factores de riesgo del cáncer de endometrio, American Cancer Society (2019).
- [16] A.T. Ali, Risk factors for endometrial cancer., *Ceska Gynekol* 78 (2013) 448–59.
- [17] A.T. Ali, Reproductive Factors and the Risk of Endometrial Cancer, *International Journal of Gynecologic Cancer* 24 (2014) 384–393. <https://doi.org/10.1097/IGC.000000000000075>.
- [18] J.S. Jimenez, A. Tejerizo-Garcia, J.L. Munoz-Gonzalez, S. Bartolomé-Sotillos, L. Marqueta-Marqués, G. López-González, J.F. Pérez-Regadera Gómez, Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients, *Onco Targets Ther* (2013) 1305. <https://doi.org/10.2147/OTT.S51532>.
- [19] H. Ludwig, Prognostic factors in endometrial cancer, *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 49 (1995). [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(95\)02403-Y](https://doi.org/10.1016/0020-7292(95)02403-Y).
- [20] P. Pérez Chacón, Estadiaje del cáncer de endometrio: correlación entre los hallazgos radiológicos prequirúrgicos y el análisis anatomopatológico postquirúrgico, Cantabria, 2021. <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/23541/P%C3%89REZ%20CHAC%C3%93N%2C%20PAULA.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed May 14, 2024).
- [21] -Dr Federico Bianchi Ginecólogo Oncólogo, “Cáncer de Endometrio,” Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia F.A.S.G.O. Consenso de Ginecología FASGO (2019).
- [22] M.Á. Lara Álvarez, J. Albareda Landívar, B. Cajal Campo, Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de endometrio, *Oncosur* (2012). <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-del-Carino-ma-de-Endometrio.pdf> (accessed May 14, 2024).
- [23] Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la American Cancer Society, Signos y síntomas de cáncer de endometrio, 27/03 (2019). <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-endometrio/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-y-sintomas.html> (accessed May 14, 2024).
- [24] A.E. de medicamentos y productos sanitarios CIMA, Ficha técnica o resumen de las características del producto Duavive, (n.d.).
- [25] J.Á. Mínguez Milio, Cancer de utero o endometrio: qué es, síntomas y tratamiento. Cancer Center Clínica Universidad de Navarra, (n.d.). <https://cancercenter.cun.es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-utero> (accessed May 14, 2024).
- [26] V. Seebacher, M. Schmid, S. Polterauer, K. Hefler-Frischmuth, H. Leipold, N. Concin, A. Reinthaller, L. Hefler, The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: A retrospective multi-center study, *BMC Cancer* 9 (2009) 1–5. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-460/FIGURES/2>.
- [27] NIH-Instituto Nacional del Cáncer, Definición de ecografía transvaginal - Diccionario de cáncer del NCI, (n.d.). <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ecografia-transvaginal> (accessed May 24, 2024).

- [28] NIH-Instituto Nacional del Cáncer, Definición de ecografía transabdominal - Diccionario de cáncer del NCI, (n.d.). <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ecografia-transabdominal> (accessed May 24, 2024).
- [29] F. Amant, M.R. Mirza, M. Koskas, C.L. Creutzberg, Cancer of the corpus uteri-FIGO, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 143 (2019) 37–50. <https://doi.org/10.1002/IJGO.12612>.
- [30] P. Morice, A. Leary, C. Creutzberg, N. Abu-Rustum, E. Darai, Endometrial cancer, *Lancet* 387 (2016) 1094–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0).
- [31] Instituto Nacional del Cáncer (NIH), Exámenes de detección del cáncer de endometrio, 11/08 (2023). <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/uterino/paciente/deteccion-endometrio-pdq> (accessed May 15, 2024).
- [32] N. Perrot, A. Jalaguier, I. Frey, Histerosonografía, *EMC - Ginecología-Obstetricia* 47 (2011) 1–7. [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(11\)71165-1](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(11)71165-1).
- [33] miembros del Programa Nacional de Consensos Intersociedades, miembros del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas, Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Endometrio. Junio de 2016, *Revista Argentina de Radiología* 81 (2017) 242–255. <https://doi.org/10.1016/j.rard.2017.05.005>.
- [34] N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, T. Bosse, A. González-Martín, J. Ledermann, C. Marth, R. Nout, D. Querleu, M.R. Mirza, C. Sessa, M. Abal, O. Altundag, F. Amant, A. van Leeuwenhoek, S. Banerjee, T. Bosse, A. Casado, L.C. de Agustín, D. Cibula, N. Colombo, C. Creutzberg, J.-M. del Campo, G. Emons, F. Goffin, A. González-Martín, S. Greggi, C. Haie-Meder, D. Katsaros, V. Kesic, C. Kurzeder, S. Lax, F. Lécuru, J. Ledermann, T. Levy, D. Lorusso, J. Mäenpää, C. Marth, X. Matias-Guiu, P. Morice, H.W. Nijman, R. Nout, M. Powell, D. Querleu, M.R. Mirza, N. Reed, A. Rodolakis, H. Salvesen, J. Sehouli, C. Sessa, A. Taylor, A. Westermann, A.G. Zeimet, ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (2016) 16–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
- [35] K. Ståhlberg, M. Bjurberg, C. Borgfeldt, J. Carlson, P. Dahm-Kähler, A. Flöter-Rådestad, K. Hellman, E. Hjerpe, E. Holmberg, P. Kjølhede, J. Marcickiewicz, P. Rosenberg, B. Tholander, E. Åvall-Lundqvist, T. Högberg, Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer – a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study, *Acta Oncol (Madr)* 58 (2019) 1628–1633. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1643036>.
- [36] Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la American Cancer Society, Opciones de tratamiento para el cáncer de endometrio según la etapa, (n.d.). <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-endometrio/tratamiento/por-etapa.html> (accessed May 15, 2024).
- [37] F. Yarandi, E. Shirali, S. Akhavan, F. Nili, S. Ramhormozian, The impact of lymphovascular space invasion on survival in early stage low-grade endometrioid endometrial cancer, *Eur J Med Res* 28 (2023) 118. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01084-9>.
- [38] M.R. Oliver-Perez, P. Padilla-Iserte, O. Arencibia-Sanchez, C. Martin-Arriscado, J.C. Muruzabal, B. Diaz-Feijóo, S. Cabrera, P. Coronado, M.B. Martín-Salamanca, M. Pantoja-

- Garrido, J. Marcos-Sanmartin, E. Cabezas-López, C. Lorenzo, D. Beric, J.R. Rodriguez-Hernandez, F. Roldan-Rivas, J. Gilabert-Estelles, L. Sanchez, M. Laseca-Modrego, C. Tauste-Rubio, B. Gil-Ibañez, A. Tejerizo-Garcia, Lymphovascular Space Invasion in Early-Stage Endometrial Cancer (LySEC): Patterns of Recurrence and Predictors. A Multicentre Retrospective Cohort Study of the Spain Gynecologic Oncology Group, *Cancers (Basel)* 15 (2023) 2612. <https://doi.org/10.3390/cancers15092612>.
- [39] F. Siegenthaler, E. Epstein, C.A. Büchi, A. Gmür, F.A.C.M. Saner, T.T. Rau, J.W. Carlson, M.D. Mueller, S. Imboden, Prognostic value of lymphovascular space invasion according to the molecular subgroups in endometrial cancer, *Int J Gynecol Cancer* 0 (2023) 1–6. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004606>.
- [40] F. Alexander-Sefre, R. Nibbs, T. Rafferty, A. Ayhan, N. Singh, I. Jacobs, Clinical Value of Immunohistochemically Detected Lymphatic and Vascular Invasions in Clinically Staged Endometrioid Endometrial Cancer, *International Journal of Gynecologic Cancer* 19 (2009) 1074–1079. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181abb0c0>.
- [41] N. Tsuruchi, T. Kaku, T. Kamura, N. Tsukamoto, M. Tsuneyoshi, K. Akazawa, H. Nakano, The Prognostic Significance of Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer When Conventional Hemotoxylin and Eosin Staining Is Compared to Immunohistochemical Staining, *Gynecol Oncol* 57 (1995) 307–312. <https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1148>.
- [42] M. de los R. Oliver Pérez, Impacto de la afectación del espacio linfovascular en el pronóstico del carcinoma de endometrio: factores asociados y estratificación de riesgo, *Impacto de La Afectación Del Espacio Linfovascular En El Pronóstico Del Carcinoma de Endometrio: Factores Asociados y Estratificación de Riesgo* (2017).
- [43] J. V. Bokhman, Two pathogenetic types of endometrial carcinoma, *Gynecol Oncol* 15 (1983) 10–17. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7).
- [44] J. Wang, X. Li, X. Yang, J. Wang, Development and Validation of a Nomogram Based on Metabolic Risk Score for Assessing Lymphovascular Space Invasion in Patients with Endometrial Cancer, *Int J Environ Res Public Health* 19 (2022) 15654. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315654>.
- [45] J. Luis Ramón Patiño, Evaluación de las herramientas de estratificación pronóstica en el cáncer de endometrio en estadios iniciales, (n.d.). <https://doi.org/10.3390/cancers14040912>.
- [46] G. Ørtoft, L. Lausten-Thomsen, C. Høgdaal, E.S. Hansen, M. Dueholm, Lymph-vascular space invasion (LVSI) as a strong and independent predictor for non-locoregional recurrences in endometrial cancer: a Danish Gynecological Cancer Group Study, *J Gynecol Oncol* 30 (2019). <https://doi.org/10.3802/JGO.2019.30.E84>.
- [47] L. Tortorella, S. Restaino, G.F. Zannoni, G. Vizzielli, V. Chiantera, S. Cappuccio, A. Gioè, E. La Fera, G. Dinoi, G. Angelico, G. Scambia, F. Fanfani, Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) as predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial cancer, *J Gynecol Oncol* 32 (2021). <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e11>.
- [48] D.J. O'Brien, G. Flannelly, E.E. Mooney, M. Foley, Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality, *BJOG* 116 (2009) 991–994. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.2009.02162.X>.
- [49] G. Pérez Manzano, J.C. Restrepo Pulgarín, Cáncer de endometrio: Una actualización en el diagnóstico y tratamiento; Revisión de la literatura, Universidad Libre de Colombia,

- FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD POSTGRADO CLÍNICO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (2016). <https://core.ac.uk/download/pdf/198447783.pdf> (accessed May 15, 2024).
- [50] E. López-González, F. Montero-Venegas, A. Rojas-Luna, H. Juan, R. Jiménez, E. Correspondencia, V. Gallegos García, Predictors of the endometrium cancer recurrence, *Ginecol Obstet Mex* (2022). <https://doi.org/10.24245/gom.v90i4.7095>.
- [51] L.E. Weinberg, C.A. Kunos, K.M. Zanotti, Lymphovascular Space Invasion (LVSI) Is an Isolated Poor Prognostic Factor for Recurrence and Survival Among Women With Intermediate- to High-Risk Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer, *International Journal of Gynecological Cancer* 23 (2013) 1438–1445. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a16c93>.
- [52] F. Naeim, J. Waisman, W.F. Coulson, Hodgkin's disease: The significance of vascular invasion, *Cancer* 34 (1974) 655–662. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197409\)34:3<655::AID-CNCR2820340323>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197409)34:3<655::AID-CNCR2820340323>3.0.CO;2-0).
- [53] P.B. Panici, S. Basile, F. Maneschi, A.A. Lissoni, M. Signorelli, G. Scambia, R. Angioli, S. Tateo, G. Mangili, D. Katsaros, G. Garozzo, E. Campagnutta, N. Donadello, S. Greggi, M. Melpignano, F. Raspagliesi, N. Ragni, G. Cormio, R. Grassi, M. Franchi, D. Giannarelli, R. Fossati, V. Torri, M. Amoroso, C. Crocè, C. Mangioni, Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 100 (2008) 1707–1716. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJN397>.
- [54] K. H, S. AM, Q. Q, A. C, P. MK, Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study, *Lancet* 373 (2009) 125–136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61766-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61766-3).
- [55] M.B. Hanson, J.R. van Nagell, D.E. Powell, E.S. Donaldson, H. Gallion, M. Merhige, E.J. Pavlik, The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer, *Cancer* 55 (1985) 1753–1757. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850415\)55:8<1753::AID-CNCR2820550823>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850415)55:8<1753::AID-CNCR2820550823>3.0.CO;2-P).
- [56] S.R. Guntupalli, I. Zigelboim, N.T. Kizer, Q. Zhang, M.A. Powell, P.H. Thaker, P.J. Goodfellow, D.G. Mutch, Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer, *Gynecol Oncol* 124 (2012) 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.09.017>.
- [57] K. Okugawa, H. Yahata, K. Hachisuga, H. Tomonobe, N. Yasutake, K. Kodama, H. Kenjo, H. Yagi, T. Ohgami, M. Yasunaga, I. Onoyama, K. Asanoma, E. Hori, Y. Ohishi, Y. Oda, K. Kato, Evaluation of Clinical Significance of Lymphovascular Space Invasion in Stage IA Endometrial Cancer, *Oncology* 100 (2022) 195–202. <https://doi.org/10.1159/000521382>.
- [58] V. Bhardwaj, A. Sharma, S.V. Parambath, I. Gul, X. Zhang, P.E. Lobie, P. Qin, V. Pandey, Machine Learning for Endometrial Cancer Prediction and Prognostication, *Front Oncol* 12 (2022). <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852746>.
- [59] K.Y. Ngiam, I.W. Khor, Big data and machine learning algorithms for health-care delivery, *Lancet Oncol* 20 (2019) e262–e273. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30149-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30149-4).
- [60] Y. Wang, W. Liu, Y. Lu, R. Ling, W. Wang, S. Li, F. Zhang, Y. Ning, X. Chen, G. Yang, H. Zhang, Fully Automated Identification of Lymph Node Metastases and Lymphovascular

- Invasion in Endometrial Cancer From Multi-Parametric <scp>MRI</scp> by Deep Learning, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (2024). <https://doi.org/10.1002/jmri.29344>.
- [61] Y. Luo, D. Mei, J. Gong, M. Zuo, X. Guo, Multiparametric MRI-Based Radiomics Nomogram for Predicting Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Carcinoma, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 52 (2020) 1257–1262. <https://doi.org/10.1002/jmri.27142>.
- [62] S. Bendifallah, G. Canlorbe, E. Laas, F. Huguet, C. Coutant, D. Hudry, O. Graesslin, E. Raimond, C. Touboul, P. Collinet, A. Cortez, G. Bleu, E. Darai, M. Ballester, S. Bendifallah, A. Surg, A Predictive Model Using Histopathologic Characteristics of Early-Stage Type 1 Endometrial Cancer to Identify Patients at High Risk for Lymph Node Metastasis, *Oncol* 22 (2015) 4224–4232. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4548-6>.
- [63] İ. Taşkum, M.H. Bademkiran, F. Çetin, S. Sucu, E. Yergin, Ö. Balat, H. Özkaya, E. Uzun, A novel predictive model of lymphovascular space invasion in early-stage endometrial cancer., *Turk J Obstet Gynecol* 21 (2024) 37–42. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2024.92597>.
- [64] J. Shi, P. Kraft, B.A. Rosner, Y. Benavente, A. Black, L.A. Brinton, C. Chen, M.A. Clarke, L.S. Cook, L. Costas, L. Dal Maso, J.L. Freudenheim, J. Frias-Gomez, C.M. Friedenreich, M. Garcia-Closas, M.T. Goodman, L. Johnson, C. La Vecchia, F. Levi, J. Lissowska, L. Lu, S.E. McCann, K.B. Moysich, E. Negri, F. Parazzini, S. Petruzella, J. Polesel, J. Ponte, T.R. Rebbeck, P. Reynolds, F. Ricceri, H.A. Risch, C. Sacerdote, V.W. Setiawan, X.-O. Shu, A.B. Spurdle, B. Trabert, P.M. Webb, N. Wentzensen, L.R. Wilkens, W. Hong Xu, H.P. Yang, H. Yu, M. Du, I. De Vivo, Risk prediction models for endometrial cancer: development and validation in an international consortium, (n.d.). <https://doi.org/10.1093/jnci/djad014>.
- [65] F. Yin, X. Shao, L. Zhao, X. Li, J. Zhou, Y. Cheng, X. He, S. Lei, J. Li, J. Wang, Predicting prognosis of endometrioid endometrial adenocarcinoma on the basis of gene expression and clinical features using Random Forest, *Oncol Lett* (2019). <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10504>.
- [66] M. Akazawa, K. Hashimoto, K. Noda, K. Yoshida, The application of machine learning for predicting recurrence in patients with early-stage endometrial cancer: a pilot study, *Obstet Gynecol Sci* 64 (2021) 266–273. <https://doi.org/10.5468/ogs.20248>.
- [67] G.R. Hart, V. Yan, G.S. Huang, Y. Liang, B.J. Nartowt, W. Muhammad, J. Deng, Population-Based Screening for Endometrial Cancer: Human vs. Machine Intelligence, *Front Artif Intell* 3 (2020). <https://doi.org/10.3389/frai.2020.539879>.
- [68] D. Jiménez-Sánchez, Á. López-Janeiro, M. Villalba-Esparza, M. Ariz, E. Kadioglu, I. Masetto, V. Goubert, M.D. Lozano, I. Melero, D. Hardisson, C. Ortiz-De-Solórzano, C.E. De Andrea, ARTICLE Weakly supervised deep learning to predict recurrence in low-grade endometrial cancer from multiplexed immunofluorescence images, (n.d.). <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00795-x>.
- [69] B.J. Dicken, K. Graham, S.M. Hamilton, S. Andrews, R. Lai, J. Listgarten, G.S. Jhangri, L.D. Saunders, S. Damaraju, C. Cass, Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: an application of gene-expression and tissue array techniques., *Ann Surg* 243 (2006) 64–73. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000194087.96582.3e>.
- [70] K. Takada, M. Yoshida, D. Aizawa, J. Sato, H. Ono, T. Sugino, Lymphovascular invasion in early gastric cancer: impact of ancillary D2-40 and elastin staining on interobserver agreement, *Histopathology* 76 (2020) 888–897. <https://doi.org/10.1111/his.14075>.

- [71] D. Nitti, A. Marchet, M. Olivieri, A. Ambrosi, R. Mencarelli, C. Belluco, M. Lise, Ratio Between Metastatic and Examined Lymph Nodes Is an Independent Prognostic Factor After D2 Resection for Gastric Cancer: Analysis of a Large European Monoinstitutional Experience, *Ann Surg Oncol* 10 (2003) 1077–1085. <https://doi.org/10.1245/ASO.2003.03.520>.
- [72] J. Lee, S. Cha, J. Kim, J.J. Kim, N. Kim, S.G. Jae Gal, J.H. Kim, J.H. Lee, Y.-D. Choi, S.-R. Kang, G.-Y. Song, D.-H. Yang, J.-H. Lee, K.-H. Lee, S. Ahn, K.M. Moon, M.-G. Noh, Ensemble Deep Learning Model to Predict Lymphovascular Invasion in Gastric Cancer, *Cancers (Basel)* 16 (2024) 430. <https://doi.org/10.3390/cancers16020430>.
- [73] B. Ceachi, M. Cioplea, P. Mustatea, J. Gerald Dacruz, S. Zurac, V. Cauni, C. Popp, C. Mogodici, L. Sticlaru, A. Cioroianu, M. Busca, O. Stefan, I. Tudor, C. Dumitru, A. Vilaia, A. Oprisan, A. Bastian, L. Nichita, A New Method of Artificial-Intelligence-Based Automatic Identification of Lymphovascular Invasion in Urothelial Carcinomas, *Diagnostics* 14 (2024) 432. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS14040432/S1>.
- [74] S. Il Kim, J.H. Yoon, S.J. Lee, M.J. Song, J.H. Kim, H.N. Lee, G. Jung, J.G. Yoo, Prediction of lymphovascular space invasion in patients with endometrial cancer, *Int J Med Sci* 18 (2021) 2828–2834. <https://doi.org/10.7150/ijms.60718>.
- [75] F. Wang, R. Pang, S. Shi, Y. Zhang, Construction and validation of a clinical risk model based on machine learning for screening characteristic factors of lymphovascular space invasion in endometrial cancer, *Scientific Reports* 2024 14:1 14 (2024) 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63436-7>.
- [76] W. Du, Y. Wang, D. Li, X. Xia, Q. Tan, X. Xiong, Z. Li, Preoperative Prediction of Lymphovascular Space Invasion in Cervical Cancer With Radiomics –Based Nomogram, *Front Oncol* 11 (2021) 637794. <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.637794/BIBTEX>.
- [77] J.J. Wang, X.H. Zhang, X.H. Guo, Y. Ying, X. Wang, Z.H. Luan, W.Q. Lv, P.F. Wang, Prediction of Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer based on Multi-parameter MRI Radiomics Model, *Current Medical Imaging Formerly Current Medical Imaging Reviews* 20 (2024). <https://doi.org/10.2174/0115734056266366231219111246>.
- [78] B. Yan, Y. Jia, Z. Li, C. Ding, J. Lu, J. Liu, Y. Zhang, Preoperative prediction of lymphovascular space invasion in endometrioid adenocarcinoma: an MRI-based radiomics nomogram with consideration of the peritumoral region, *Acta Radiol* 64 (2023) 2636–2645. <https://doi.org/10.1177/02841851231181681>.
- [79] Y. Wu, S. Wang, Y. Chen, Y. Liao, X. Yin, T. Li, R. Wang, X. Luo, W. Xu, J. Zhou, S. Wang, J. Bu, X. Zhang, A Multicenter Study on Preoperative Assessment of Lymphovascular Space Invasion in Early-Stage Cervical Cancer Based on Multimodal MR Radiomics, *J Magn Reson Imaging* 58 (2023) 1638–1648. <https://doi.org/10.1002/JMRI.28676>.
- [80] K. Galaal, H. Donkers, A. Bryant, A.D. Lopes, Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer, *Cochrane Database Syst Rev* 2018 (2018). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006655.PUB3>.
- [81] Qué es abordaje. Diccionario médico. Clínica U. Navarra, (n.d.). <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/abordaje> (accessed June 29, 2024).
- [82] Laparotomía o apertura de la cavidad abdominal | Blogs Quirónsalud, (n.d.). <https://www.quironsalud.com/blogs/es/blogbisturi/laparotomia-apertura-cavidad-abdominal> (accessed June 29, 2024).

- [83] G. Scutiero, G. Vizzielli, C. Taliento, G. Bernardi, R. Martinello, S. Cianci, G. Riemma, G. Scambia, P. Greco, Influence of uterine manipulator on oncological outcome in minimally invasive surgery of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis, *European Journal of Surgical Oncology* 48 (2022) 2112–2118. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.05.034>.
- [84] Y. Abdel Khalek, R. Bitar, C. Christoforou, S. Garzon, A. Tropea, A. Biondi, Z. Sleiman, Uterine manipulator in total laparoscopic hysterectomy: safety and usefulness, *Updates Surg* 72 (2020) 1247–1254. <https://doi.org/10.1007/s13304-019-00681-w>.
- [85] M.F. Sánchez, P.I. Causa Andrieu, C. Latapie, M.C. Saez Perrotta, N. Napoli, M. Perrotta, C.R.B. Chacón, A. Wernicke, Rédito diagnóstico de la resonancia magnética y el estudio por congelación intraoperatorio en la determinación de la invasión miometrial profunda en cáncer de endometrio, *Radiologia* 61 (2019) 315–323. <https://doi.org/10.1016/J.RX.2019.01.007>.
- [86] M.L. McHugh, The chi-square test of independence, *Biochem Med (Zagreb)* 23 (2013) 143–149. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.018>.
- [87] DATAtab Team, Prueba de Chi-cuadrado - Explicación sencilla, DATAtab e.U. Graz, Austria (n.d.). <https://datatab.es/tutorial/chi-square-test> (accessed June 25, 2024).
- [88] J. Arévalo Serrano, Estudio de la normalidad, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (n.d.). <https://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-estadistica/09A-Estudio-de-la-Normalidad.pdf> (accessed June 27, 2024).
- [89] Universitat de Barcelona, Contrastes de normalidad, (n.d.). http://www.ub.edu/aplica_infor/spss/cap5-6.htm (accessed June 27, 2024).
- [90] G. Such, J. Jornet Meliá, SPSS: Pruebas no paramétricas, Kolmogorov-Smirnov, Convocatoria de Innovación Del Vicerectorat de Convergencia Europea i Qualitat de La Universitat de Valencia (2010).
- [91] J.H. Sundjaja, R. Shrestha, K. Krishan, McNemar And Mann-Whitney U Tests, 2024.
- [92] J.M. Marín, Capítulo 12 Análisis de variables categóricas, Madrid, n.d. <https://halweb.uc3m.es/esp/personal/personas/jmmarin/esp/guiaspss/12contin.pdf> (accessed June 27, 2024).
- [93] A.H. Pripp, [Pearson's or Spearman's correlation coefficients], *Tidsskr Nor Laegeforen* 138 (2018). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0042>.
- [94] IBM, V de Cramér, IBM Documentación (2024).
- [95] A. Iasonos, D. Schrag, G. V Raj, K.S. Panageas, How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis., *J Clin Oncol* 26 (2008) 1364–70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.9791>.
- [96] AJDA, Nomogram, Orange Data Mining (2017).
- [97] Selección de predictores, regularización ridge, lasso, elasticnet y reducción de dimensionalidad, (n.d.). https://cienciadedatos.net/documentos/31_seleccion_de_predictores_subset_selection_ridge_la_sso_dimension_reduction#Comparaci%C3%B3n_Ridge_y_Lasso (accessed June 27, 2024).

- [98] `train_test_split` — scikit-learn 1.5.0 documentation, (n.d.). https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.model_selection.train_test_split.html (accessed June 25, 2024).
- [99] T. Nguyen, K. Mengersen, D. Sous, B. Liquet, SMOTE-CD: SMOTE for compositional data, *PLoS One* 18 (2023). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0287705>.
- [100] Y.W. Lee, J.W. Choi, E.H. Shin, Machine learning model for predicting malaria using clinical information, *Comput Biol Med* 129 (2021). <https://doi.org/10.1016/J.COMPBIOMED.2020.104151>.
- [101] SMOTE — Version 0.12.3, (n.d.). https://imbalanced-learn.org/stable/references/generated/imblearn.over_sampling.SMOTE.html (accessed June 25, 2024).
- [102] NearMiss — Version 0.12.3, (n.d.). https://imbalanced-learn.org/stable/references/generated/imblearn.under_sampling.NearMiss.html (accessed June 25, 2024).
- [103] Z. Ali, M.F. Hayat, K. Shaukat, T.M. Alam, I.A. Hameed, S. Luo, S. Basheer, M. Ayadi, A. Ksibi, A Proposed Framework for Early Prediction of Schistosomiasis, *Diagnostics* 12 (2022) 3138. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123138>.
- [104] `SimpleImputer` — scikit-learn 1.5.0 documentation, (n.d.). <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.impute.SimpleImputer.html> (accessed June 25, 2024).
- [105] `StandardScaler` — scikit-learn 1.5.0 documentation, (n.d.). <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.preprocessing.StandardScaler.html> (accessed June 25, 2024).
- [106] `ColumnTransformer` — scikit-learn 1.5.0 documentation, (n.d.). <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.compose.ColumnTransformer.html> (accessed June 25, 2024).
- [107] Glossary of Common Terms and API Elements — scikit-learn 1.5.0 documentation, (n.d.). <https://scikit-learn.org/stable/glossary.html#term-transform> (accessed June 25, 2024).
- [108] `OneHotEncoder` — scikit-learn 1.5.0 documentation, (n.d.). <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.preprocessing.OneHotEncoder.html> (accessed June 25, 2024).
- [109] T. Al-Shehari, R.A. Alsowail, An Insider Data Leakage Detection Using One-Hot Encoding, Synthetic Minority Oversampling and Machine Learning Techniques, *Entropy* 23 (2021) 1258. <https://doi.org/10.3390/e23101258>.
- [110] T. Jiang, J.L. Gradus, A.J. Rosellini, Supervised Machine Learning: A Brief Primer., *Behav Ther* 51 (2020) 675–687. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2020.05.002>.
- [111] R.C. Deo, Machine Learning in Medicine., *Circulation* 132 (2015) 1920–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593>.
- [112] G.S. Handelman, H.K. Kok, R. V Chandra, A.H. Razavi, M.J. Lee, H. Asadi, eDoctor: machine learning and the future of medicine., *J Intern Med* 284 (2018) 603–619. <https://doi.org/10.1111/joim.12822>.

- [113] S.J. Rigatti, Random Forest., *J Insur Med* 47 (2017) 31–39. <https://doi.org/10.17849/in-sm-47-01-31-39.1>.
- [114] Johanna Orellana Alvear, *Arboles de decision y Random Forest*, Github (2018).
- [115] T. Chen, C. Guestrin, XGBoost, in: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, ACM, New York, NY, USA, 2016: pp. 785–794. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>.
- [116] T. Islam, M.R. Sadik, Md.F.R. Islam, T.R. Mona, T. Rahman, Md.M.R. Foysal, Early-Stage Diabetes Risk Prediction Using Supervised Machine Learning Algorithms, in: *2023 2nd International Conference on Futuristic Technologies (INCOFT)*, IEEE, 2023: pp. 1–7. <https://doi.org/10.1109/INCOFT60753.2023.10425305>.
- [117] D. Bzdok, M. Krzywinski, N. Altman, Machine learning: supervised methods, *Nat Methods* 15 (2018) 5–6. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4551>.
- [118] V. Harabor, R. Mogos, A. Nechita, A.-M. Adam, G. Adam, A.-S. Melinte-Popescu, M. Melinte-Popescu, M. Stuparu-Cretu, I.-A. Vasilache, E. Mihalceanu, A. Carauleanu, A. Bivoleanu, A. Harabor, Machine Learning Approaches for the Prediction of Hepatitis B and C Seropositivity., *Int J Environ Res Public Health* 20 (2023). <https://doi.org/10.3390/ijerph20032380>.
- [119] Introduction to k-Nearest Neighbors (kNN) Algorithm | by Rajvi Shah | Artificial Intelligence in Plain English, (n.d.). <https://ai.plainenglish.io/introduction-to-k-nearest-neighbors-knn-algorithm-e8617a448fa8> (accessed June 27, 2024).
- [120] Support Vector Machine (SVM) - MATLAB & Simulink, (n.d.). <https://es.mathworks.com/discovery/support-vector-machine.html> (accessed June 25, 2024).
- [121] Máquinas Vectores de Soporte Clasificación – Teoría - Aprende IA, (2019). <https://aprendeia.com/maquinas-vectores-de-soporte-clasificacion-teoria/> (accessed June 25, 2024).
- [122] RPubS - 5. Redes neuronales, RStudio (2021). <https://rpubs.com/joralex0826/738455> (accessed June 25, 2024).
- [123] E.Y. Kalafi, N.A.M. Nor, N.A. Taib, M.D. Ganggayah, C. Town, S.K. Dhillon, Machine Learning and Deep Learning Approaches in Breast Cancer Survival Prediction Using Clinical Data., *Folia Biol (Praha)* 65 (2019) 212–220.
- [124] E.R. Ponce-Rosas, R. Dávila-Mendoza, I. Jiménez-Galván, M.A. Fernández-Ortega, A. Ortiz-Montalvo, G. Fajardo-Ortiz, Aplicación de redes neuronales artificiales en el liderazgo asignado y el éxito académico en egresados de medicina, *Cir Cir* 91 (2023). <https://doi.org/10.24875/CIRU.22000318>.
- [125] Neural Networks, ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de usar un perceptrón de una sola capa frente a un perceptrón multicapa?, LinkedIn (n.d.). <https://www.linkedin.com/advice/0/what-advantages-disadvantages-using-single-layer?lang=es&originalSubdomain=es> (accessed June 25, 2024).
- [126] ¿Qué es el ajuste de hiperparámetros? - Explicación de los métodos de ajuste de hiperparámetros - AWS, (n.d.). <https://aws.amazon.com/es/what-is/hyperparameter-tuning/> (accessed June 25, 2024).

- [127] 3.2. Tuning the hyper-parameters of an estimator — scikit-learn 1.5.0 documentation, (n.d.). https://scikit-learn.org/stable/modules/grid_search.html (accessed June 25, 2024).
- [128] GridSearchCV — scikit-learn 1.5.0 documentation, (n.d.). https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.model_selection.GridSearchCV.html (accessed June 25, 2024).
- [129] 3.1. Validación cruzada: evaluación del rendimiento del estimador - documentación de scikit-learn 1.5.0, (n.d.). https://scikit-learn.org/stable/modules/cross_validation.html (accessed June 25, 2024).
- [130] 3.4. Metrics and scoring: quantifying the quality of predictions — scikit-learn 1.5.0 documentation, (n.d.). https://scikit-learn.org/stable/modules/model_evaluation.html#scoring-parameter (accessed June 25, 2024).
- [131] ¿Hay alguna diferencia entre “exactitud” y “precisión”? | Centro Español de Metrología, Centro Español de Metrología (2019). <https://www.cem.es/es/divulgacion/preguntas-frecuentes/hay-alguna-diferencia-entre-exactitud-precision> (accessed June 25, 2024).
- [132] S.A. Hicks, I. Strümke, V. Thambawita, M. Hammou, M.A. Riegler, P. Halvorsen, S. Parasa, On evaluation metrics for medical applications of artificial intelligence, *Sci Rep* 12 (2022). <https://doi.org/10.1038/S41598-022-09954-8>.
- [133] K.M. Ting, Precision and Recall, *Encyclopedia of Machine Learning* (2011) 781–781. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30164-8_652.
- [134] desarrolladores de scikit-learn, F1 score, Scikit-Learn (2024).
- [135] T. Saito, M. Rehmsmeier, The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets, *PLoS One* 10 (2015). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0118432>.
- [136] J.A. Martínez Pérez, P.S. Pérez Martín, La curva ROC, *Medicina de Familia. SEMERGEN* 49 (2022). <https://doi.org/10.1016/J.SEMERG.2022.101821>.
- [137] C.O.S. Sorzano, A. Jiménez-Moreno, D. Maluenda, M. Martínez, E. Ramírez-Aportela, J. Krieger, R. Melero, A. Cuervo, J. Conesa, J. Filipovic, P. Conesa, L. del Caño, Y.C. Fonseca, J. Jiménez-de la Morena, P. Losana, R. Sánchez-García, D. Strelak, E. Fernández-Giménez, F.P. de Isidro-Gómez, D. Herreros, J.L. Vilas, R. Marabini, J.M. Carazo, On bias, variance, overfitting, gold standard and consensus in single-particle analysis by cryo-electron microscopy, *Acta Crystallogr D Struct Biol* 78 (2022) 410–423. <https://doi.org/10.1107/S2059798322001978>.
- [138] ¿Qué es el subajuste? | IBM, (n.d.). <https://www.ibm.com/es-es/topics/underfitting> (accessed June 25, 2024).
- [139] P. Padilla-Iserte, V. Lago, C. Tauste, B. Díaz-Feijoo, A. Gil-Moreno, R. Oliver, P. Coronado, M.B. Martín-Salamanca, M. Pantoja-Garrido, J. Marcos-Sanmartin, J. Gilabert-Estellés, C. Lorenzo, E. Cazorla, F. Roldán-Rivas, J.R. Rodríguez-Hernández, L. Sánchez, J.C. Muruzábal, D. Hervas, S. Domingo, Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery, *Am J Obstet Gynecol* 224 (2021) 65.e1–65.e11. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2020.07.025>.
- [140] R. Quintana-Bertó, P. Padilla-Iserte, V. Lago, C. Tauste, B. Díaz-Feijoo, S. Cabrera, R. Oliver-Pérez, P.J. Coronado, M.B. Martín-Salamanca, M. Pantoja-Garrido, J. Marcos-Sanmartin, E.

- Cazorla, C. Lorenzo, J.R. Rodríguez-Hernández, F. Roldán-Rivas, J. Gilabert-Estellés, J.C. Muruzábal, A. Cañada, S. Domingo, Endometrial cancer: predictors and oncological safety of tumor tissue manipulation, *Clinical and Translational Oncology* 26 (2023) 1098–1105. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03310-6>.
- [141] W. Huang, Y. Wang, F. Yang, N. Luo, G. Ai, Y. Wu, Z. Cheng, The Impaction of Laparoscopic versus Laparotomy for Lymphovascular Space Invasion of Early Cervical Cancer: A Multicenter Retrospective Study, *Gynecol Minim Invasive Ther* 11 (2022) 17. https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_121_20.
- [142] S. Restaino, L. Tortorella, G. Dinoi, G.F. Zannoni, A. Baroni, I. Capasso, E. Distefano, G. Sozzi, V. Chiantera, G. Scambia, F. Fanfani, Semiquantitative evaluation of lymph-vascular space invasion in patients affected by endometrial cancer: Prognostic and clinical implications, *Eur J Cancer* 142 (2021) 29–37. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2020.10.011>.
- [143] M. Koskas, M. Jozwiak, M. Fournier, I. Vergote, H. Trum, C. Lok, F. Amant, Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer, *Eur J Cancer* 65 (2016) 185–191. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2016.07.001>.
- [144] K. Galaal, H. Donkers, A. Bryant, A.D. Lopes, Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer, *Cochrane Database Syst Rev* 2018 (2018). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006655.PUB3>.
- [145] M. Koskas, M. Jozwiak, M. Fournier, I. Vergote, H. Trum, C. Lok, F. Amant, Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer, *Eur J Cancer* 65 (2016) 185–191. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2016.07.001>.
- [146] J.L. Walker, M.R. Piedmonte, N.M. Spirtos, S.M. Eisenkop, J.B. Schlaerth, R.S. Mannel, G. Spiegel, R. Barakat, M.L. Pearl, S.K. Sharma, Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2, *Journal of Clinical Oncology* 27 (2009) 5331–5336. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3248/ASSET/IMAGES/ZLJ9990990570002.JPEG>.
- [147] A.C. Rambow, M. Nikolai, P. Jansen, C. Rogmans, N. Tribian, D.O. Bauerschlag, N. Maass, M.T. van Mackelenbergh, Laparoscopic surgery for endometrial cancer is oncologically safe and improves hospital stay duration: a retrospective single-center study over a 16-year period, *Arch Gynecol Obstet* (2024) 1–7. <https://doi.org/10.1007/S00404-024-07550-X/FIGURES/3>.
- [148] C. Shui, L. Ran, Y. Tian, L. Qin, X. Gu, H. Xu, C. Hu, L.-L. Zhang, Y. Xu, C. Cheng, W. Huan, Survival after laparoscopy versus laparotomy for apparent early-stage uterine clear cell carcinoma: Results of a large multicenter cohort study, *Front Oncol* 12 (2022). <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.975485>.
- [149] N. Concin, X. Matias-Guiu, I. Vergote, D. Cibula, M.R. Mirza, S. Marnitz, J. Ledermann, T. Bosse, C. Chargari, A. Fagotti, C. Fotopoulou, A. Gonzalez Martin, S. Lax, D. Lorusso, C. Marth, P. Morice, R.A. Nout, D. O'Donnell, D. Querleu, M.R. Raspollini, J. Sehouli, A. Sturdza, A. Taylor, A. Westermann, P. Wimberger, N. Colombo, F. Planchamp, C.L. Creutzberg, ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma, *Int J Gynecol Cancer* 31 (2021) 12–39. <https://doi.org/10.1136/IJGC-2020-002230>.
- [150] G. Cuaya Simbro, Construcción automática de un modelo de predicción a partir del análisis de datos desbalanceados, Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (2013).

- [151] A. Oaknin, T.J. Bosse, C.L. Creutzberg, G. Gianneli, P. Harter, F. Joly, D. Lorusso, C. Marth, V. Makker, M.R. Mirza, J.A. Ledermann, N. Colombo, Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆, *Annals of Oncology* 33 (2022) 860–877. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2022.05.009/ATTACHMENT/93430A39-B260-4A01-940A-2A8A21C81CAE/MMC1.DOCX>.
- [152] X. Liu, Y. Wu, P. Liu, X. Zhang, Developing a validated nomogram for predicting ovarian metastasis in endometrial cancer patients: a retrospective research, *Arch Gynecol Obstet* 305 (2022) 719–729. <https://doi.org/10.1007/S00404-021-06214-4>.
- [153] X. Li, Y. Fan, Y. Dong, Y. Cheng, J. Zhou, Z. Wang, X. Li, J. Wang, Development and Validation of Nomograms Predicting the Overall and the Cancer-Specific Survival in Endometrial Cancer Patients, *Front Med (Lausanne)* 7 (2020) 614629. <https://doi.org/10.3389/FMED.2020.614629/FULL>.
- [154] Z. Wang, S. Zhang, Y. Ma, W. Li, J. Tian, T. Liu, A nomogram prediction model for lymph node metastasis in endometrial cancer patients, *BMC Cancer* 21 (2021). <https://doi.org/10.1186/S12885-021-08466-4>.
- [155] L. Long, J. Sun, L. Jiang, Y. Hu, L. Li, Y. Tan, M. Cao, X. Lan, J. Zhang, MRI-based traditional radiomics and computer-vision nomogram for predicting lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma, *Diagn Interv Imaging* 102 (2021) 455–462. <https://doi.org/10.1016/J.DIII.2021.02.008>.
- [156] R.J. Gillies, P.E. Kinahan, H. Hricak, Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data, *Radiology* 278 (2016) 563–577. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.2015151169>.

ANEXO A: ASPECTOS ÉTICOS, ECONÓMICOS, SOCIALES Y AMBIENTALES

A.1 INTRODUCCIÓN

Este proyecto desarrollado en un entorno clínico tiene como objetivo proporcionar una herramienta a los profesionales médicos, tanto médicos como patólogos. En el caso de los médicos, la herramienta se utiliza para realizar una evaluación preoperatoria de la posible presencia de LVSI. En el caso de los patólogos, realizan una evaluación postoperatoria del útero extraído en la operación y, gracias a la herramienta confirman el diagnóstico final sobre la presencia o ausencia de LVSI. Además, el diseño de esta herramienta debe ser fácil de usar, de manejar e intuitiva, reduciendo el tiempo necesario para la evaluación preoperatoria o posoperatoria. En función del caso de uso, ayudando en la toma de decisiones en el quirófano para ofrecer una personalización del tratamiento, o ayudando al patólogo a confirmar la histología definitiva, dado que la presencia de LVSI puede ser difícil de detectar. De esta manera, es una herramienta eficiente que reduce costes asociados a diversos procedimientos quirúrgicos y también puede ayudar a mejorar las tasas de supervivencia. Consiguiéndose así apoyar los objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Organización de las Naciones Unidas (ONU): 3.4 *Para 2030, reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento y promover la salud mental y el bienestar* y el 3.8 *Lograr la cobertura sanitaria universal, en particular la protección contra los riesgos financieros, el acceso a servicios de salud esenciales de calidad y el acceso a medicamentos y vacunas seguros, eficaces, asequibles y de calidad para todas las personas*.

La aplicación se diseña para disminuir la subjetividad de las evaluaciones realizadas tanto por ginecólogos como patólogos, y para poder llevar a cabo una evaluación prequirúrgica sobre la presencia de LVSI que a día de hoy no es posible. De esta manera, esta herramienta se enfoca en la comprensión preoperatoria del estado de LVSI puede ayudar a los médicos a generar un plan de tratamiento más adecuado.

El marco de desarrollo de este trabajo incluye una sección que confirme el cumplimiento estricto de los principios éticos relacionados con la información médica de las pacientes. Esta herramienta no guarda información personal de la paciente asociada a los datos introducidos en el formulario ni al cerrar la aplicación se guardan datos en el dispositivo en el que se ejecuta, cumpliendo con la actual legislación de protección de datos vigente. Todo ello permite su uso sin restricciones con cualquier paciente y sin asumir ninguna responsabilidad legal adicional.

Finalmente, al ser una herramienta desarrollada en Python, no se requiere de ninguna licencia para su uso pues se trata de un software de código abierto que puede ejecutarse desde cualquier dispositivo, evitando el desembolso asociado a nuevas tecnologías.

A.2 DESCRIPCIÓN DE IMPACTOS RELEVANTES RELACIONADOS CON EL PROYECTO

Con la filosofía de este proyecto se podría considerar un enfoque diferente para la sanidad, promoviendo un modelo de negocio sostenible y colaborativo para el campo de la salud. Se plantea la unificación de hospitales pertenecientes a una misma región, como en el actual trabajo donde colaboran diferentes centros del país, para financiar proyectos a través de concursos públicos, y gracias a ello crear aplicaciones gratuitas y sostenibles. Esto conllevaría un avance significativo en la

sanidad pública, por su innovación y se conseguiría disminuir la dependencia de los proveedores de tecnología sanitaria.

Esta filosofía se podría aplicar también en otros países, reduciendo así los costes asociados a la adquisición de software, lo que promovería el avance hacia los objetivos 3.4 y 3.8 de los ODS de la ONU.

A.3. ANÁLISIS DETALLADO DE ALGUNO DE LOS PRINCIPALES IMPACTOS

Resulta complicado determinar el impacto real que este proyecto puede tener. Si se analiza de manera independiente y se observan los resultados, aunque no mejora la práctica clínica actual, se ha implementado una aplicación que no se ha descrito en ningún otro estudio anterior, por lo tanto, ya es un avance el incluirlo como sistema de ayuda a la decisión clínica en la práctica clínica habitual. A pesar, de que los resultados obtenidos son mejorables, ya suponen un comienzo para que los resultados de los modelos predictivos puedan servir como herramienta de ayuda en el proceso de toma de decisiones clínicas, lo que resulta personalmente satisfactorio teniendo en cuenta la escasa investigación previa para este caso concreto.

Otra posible aplicación de la herramienta desarrollada además del ámbito médico sería en el ámbito de investigación. De esta forma se podría profundizar en el conocimiento sobre el uso de los modelos de aprendizaje automático aplicados a medicina y seguir experimentando con otras variables y bases de datos diferentes para mejorar su aplicación médica. Los resultados obtenidos también pueden servir de base para investigaciones posteriores relacionadas con la identificación de nuevas variables clínicas relacionadas con LVSI. Acercándose más al cumplimiento del objetivo 4.4 de los ODS de la ONU: *De aquí a 2030, aumentar considerablemente el número de jóvenes y adultos que tienen las competencias necesarias, en particular técnicas y profesionales, para acceder al empleo, el trabajo decente y el emprendimiento*

A.4 CONCLUSIONES

El presente trabajo de fin de grado tiene un balance final positivo. Cumple con las exigencias éticas del campo clínico, ofreciendo una aplicación gratuita y funcional que intenta facilitar el trabajo a los ginecólogos oncológicos.

ANEXO B: PRESUPUESTO ECONÓMICO

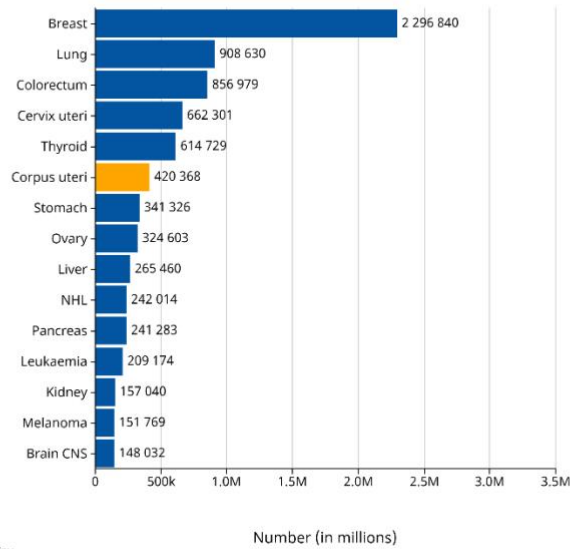
COSTE DE MANO DE OBRA (coste directo)		Horas	Precio/hora	Total
		300	15 €	4.500 €
COSTE DE RECURSOS MATERIALES (coste directo)		Precio de compra	Uso en meses	Amortización (en años)
Ordenador personal Lenovo (Intel Core i5-8250U, procesador 1,6GHz)		1.300,00 €	6	5
				130,02 €
COSTE TOTAL DE RECURSOS MATERIALES				130,02 €
GASTOS GENERALES (costes indirectos)	15%	sobre CD		694,503 €
BENEFICIO INDUSTRIAL	6%	sobre CD+CI		319,47 €
SUBTOTAL PRESUPUESTO				5.643,99 €
IVA APLICABLE			21%	1.185,24 €
TOTAL PRESUPUESTO				6.829,23 €

Tabla 12. Presupuesto económico del proyecto

ANEXO C: FIGURAS DE LITERATURA

Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022

World
(Top 15 cancer sites)



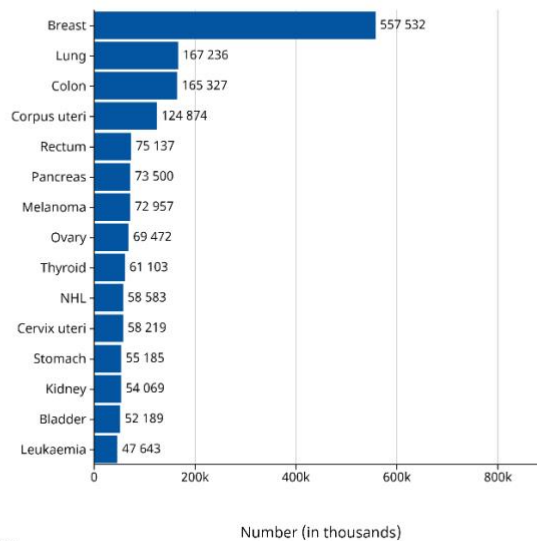
Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022
© All Rights Reserved 2024



Figura 19. Número de incidencias del cáncer de cuerpo uterino en el mundo en el año 2022. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3].

Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022

Europe
(Top 15 cancer sites)



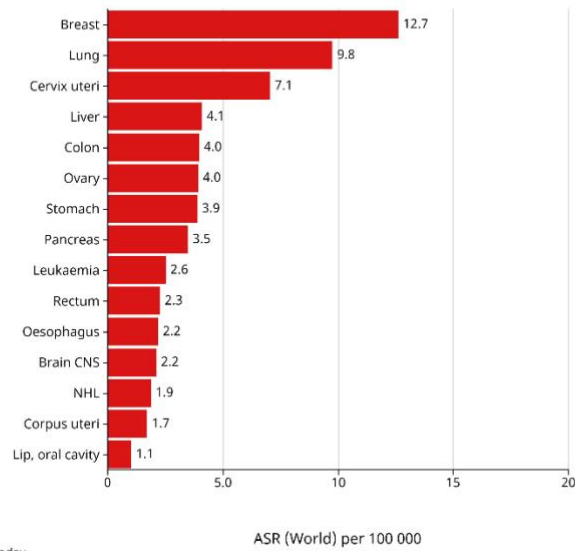
Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022
© All Rights Reserved 2024



Figura 20. Número de incidencias del cáncer de cuerpo uterino en Europa en el año 2022. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3].

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Females, in 2022

World
(Top 15 cancer sites)



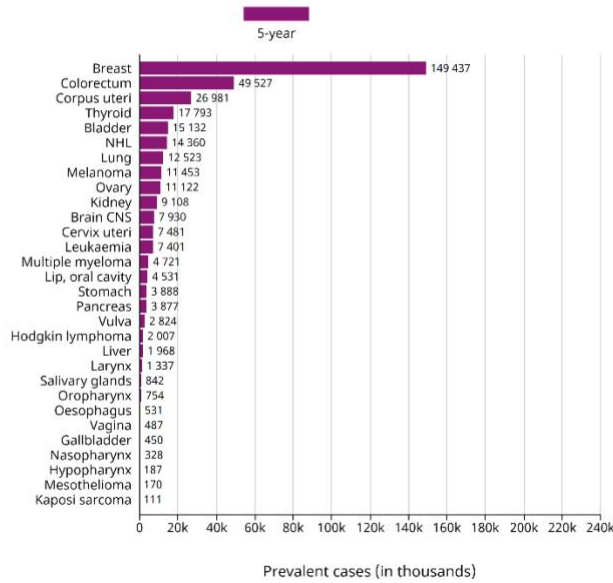
Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022
© All Rights Reserved 2024

ASR (World) per 100 000



Figura 21. Tasa de mortalidad ajustada para mujeres de los 15 tumores más frecuentes en el mundo. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3].

Estimated number of prevalent cases, Females, in 2022
Spain
Corpus uteri



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022
© All Rights Reserved 2024



Figura 22. Estimación del número de casos prevalentes de cáncer de cuerpo uterino en España a los cinco años. Extraído de GCO (The Global Cancer Observatory) [3].

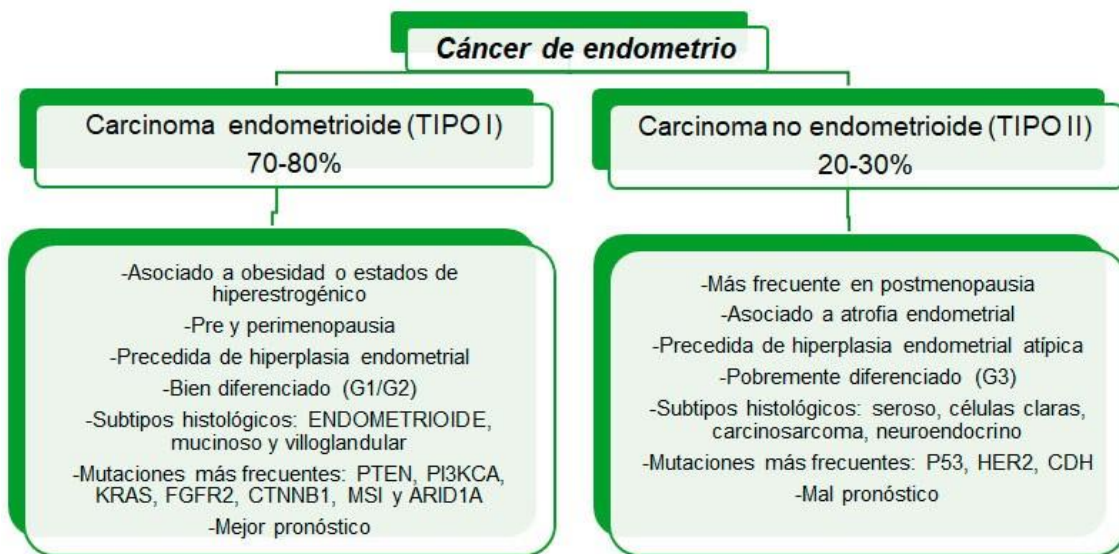


Figura 23. Clasificación histológica del cáncer de endometrio según la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) en 2023 [1].

Tabla IV.
Clasificación Union for International Cancer Control (UICC) – TNM y clasificación FIGO.

ESTADIO FIGO	Descripción FIGO	T (tumor)	N (ganglios linfáticos)	M (metástasis)
I	Tumor confinado al cuerpo del útero	T1	N0	M0
IA	No invasión del miometrio o inferior a la mitad	T1a	N0	M0
IB	Invasión del miometrio igual o superior a la mitad	T1b	N0	M0
II	Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero ¹	T2	N0	M0
III	Extensión local y/o regional del tumor ²	T3	N0-N1	M0
IIIA	Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos	T3a	N0	M0
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial	T3b	N0	M0
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos	T1-T3	N1	M0
IIIC2	Ganglios para aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos	T1-T3	N1	M0
IVA	Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto	T4	Cualquier N	M0
IVB	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales	Cualquier T	Cualquier N	M1

¹La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II.
²La citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio.

Figura 24. Clasificación FIGO del cáncer de endometrio según la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) en 2023 [2].

ANEXO D: DESGLOSE DE RESULTADOS

Variable	Tipo	Categorías
Centro	Cualitativa	1: La Fe 2: 12 Octubre 3: Navarra 4: Getafe 5: Clinico Madrid 6: Torrevieja 7: Tenerife 8: Alicante 9: Zaragoza 10: Ciudad Real 11: Clinic Barcelona 12: General Valencia 13: Arreixaca 14: Sevilla 15: Valle 16: Canarias 17: RyC
Edad (años cumplidos)	Cuantitativa continua	
Peso (Kg)	Cuantitativa continua	
Talla (cm)	Cuantitativa continua	
Índice de Masa corporal	Cuantitativa	
Fecha de diagnóstico		Día /Mes/Año
Método diagnóstico	Cualitativa	0: No biopsia 1: Legrado uterino 2: Cánula de aspiración 3: Histeroscopia 4: Otros
Diagnostico histológico prequirúrgico	Cualitativa	0: Normal o no realizada 1: Hiperplasia endometrial 2: Carcinoma Endometrioide 3: Carcinoma seroso 4: Carcinoma de células claras 5: Carcinoma mixto 6: Carcinoma indiferenciado 7: Carcinosarcoma 8: Leiomiomasarcoma 9: Otros
Grado histológico prequirúrgico	Cualitativa	1: Grado 1

		2: Grado 2 3: Grado 3
Cirugía	Cualitativa	0: No 1: Si
Fecha de la cirugía		Día/Mes/Año
Abordaje quirúrgico	Cualitativa	1: Laparoscopia 2: Laparotomía 3: Robótica 4: Vaginal 5: LPS con reconversión a LPT 6: Vaginal asistida por LPS
Empleo de movilizador uterino	Cualitativa	0: No 1: Si
Tipo de movilizador uterino empleado	Cualitativa	0: No 1: Canula de Cohen 2: CF 3: RUMMI 4: V-care 5: Valt 6: otros
Coagulación de trompas	Cualitativa	0: No 1: si
Histerectomía	Cualitativa	0: No realizada 1: Realizada
Anexectomía	Cualitativa	0: No realizada 1: Realizada
Omentectomía	Cualitativa	0: No realizada 1: Realizada
Linfadenectomía pélvica	Cualitativa	0: No realizada 1: Realizada 2: Muestreo
Linfadenectomía paraaórtica	Cualitativa	0: No realizada 1: Realizada
Tiempo quirúrgico (minutos)	Cuantitativa continua	
Hospitalización (días)	Cuantitativa continua	
Histología final tras análisis	Cualitativa	0: No hay tumor residual o no realizada 1: Hiperplasia endometrial 2: Carcinoma Endometrioide 3: Carcinoma seroso 4: Carcinoma de células claras 5: Carcinoma mixto

		6: Carcinoma indiferenciado 7: Carcinosarcoma 8: Leiomiomasarcoma 9: Otros
Grado histológico definitivo	Cualitativa	1: Grado 1 2: Grado 2 3: Grado 3
Diámetro tumoral máximo (mm)	Cuantitativa continua	
Invasión miometrial	Cualitativa	0: No 1: Invasión miometrial menor del 50% del grosor miometrial total 2: Invasión miometrial mayor o igual al 50% del grosor miometrial total.
LVSI	Cualitativa	0: No 1: si
Estadio FIGO	Cualitativa	0: No disponible 1: Estadio I 2: Estadio II
Sub-estadio FIGO	Cualitativa	0: No disponible 1: A 2: B 3: C
Radioterapia	Cualitativa	0: No administrada 1 : Administrada
Radioterapia externa	Cualitativa	0: No administrada 1 : Administrada
Braquiterapia	Cualitativa	0: No administrada 1 : Administrada
Quimioterapia	Cualitativa	0: No administrada 1 : Administrada
Tratamientos	Cualitativa	0) Nada 1) R 2) R+ RT 3) R + B 4) R + RT + B 5) Q 6) R + RT + Q 7) R + B + Q 8) TODO (R + RT + Q + B)
Recurrencia de la enfermedad = RELAPSE	Cualitativa	0: No 1: Si
Fecha de recurrencia		Día/Mes /Año
Localización recurrencia	Cualitativa	0: no recaída 1: Cúpula vaginal aislada

Tipo de recaída		<p>2: Limitada a pelvis</p> <p>3: Carcinomatosis</p> <p>4: Pulmonar</p> <p>5: Hepática</p> <p>6: Ganglionar</p> <p>7: Ósea</p> <p>8: Múltiple</p> <p>9: Ganglionar y pulmonar</p> <p>10: Ganglionar y local</p> <p>11: Progresión</p> <p>12: Pulmonar y hepática</p> <p>13: cerebral y osea</p> <p>14: carcinomatosis, hepática, osea</p>
Recaída local o distante		<p>1: local</p> <p>2: distante</p>
Tratamiento de la recurrencia	Cualitativa	<p>1: cirugía</p> <p>2: Radioterapia</p> <p>3: Quimioterapia</p> <p>4: Radioterapia hemostática</p> <p>5: hormonoterapia</p> <p>6: Cuidados paliativos</p> <p>7: Ensayo clínico</p> <p>8: Quimioterapia y radioterapia</p> <p>9: cirugía y radioterapia</p> <p>10: cirugía, radioterapia, quimioterapia</p> <p>11: cirugía y quimioterapia</p> <p>12: 4+5 radioterapia hemostática y hormonoterapia</p> <p>13: 4+5+7</p> <p>14: 1 +4</p>
Fecha último control		Día/Me/Años
Estado actual	Cualitativa	<p>1: No evidencia de enfermedad</p> <p>2: Vivo con tumor</p> <p>3: Muerto por tumor</p> <p>4: Perdida en seguimiento</p> <p>5: Muerto por otra causa</p>

Tabla 13. Diccionario de variables.

Variable	Coefficiente de correlación de Spearman	p-valor
Máximo diámetro tumor (mm)	0,192	4,002e-25
Edad	0,057	3,512e-04
Altura	-0,032	8,206e-02
IMC	-0,039	0,026
Peso	-0,065	3,189e-03

Tabla 14. Correlaciones entre variable numéricas y LVSI.

Variable	V de Cramér	p-valor
Invasión miometrial (IM)	0,267	3,115 e-62
Grado	0,259	2,983 e-58
Subestadio FIGO	0,237	2,737 e-46
Tipo de movilizador	0,136	3,162 e-13
Estadio FIGO	0,121	2,114 e-14
Movilizador uterino	0,093	4,544 e-09
Abordaje	0,085	6,346 e-05
Histología final	0,037	0,070
Método de diagnóstico	0,034	0,341
Coagulación de trompas	0	1

Tabla 15. Relación entre variables categóricas y LVSI.

NOMOGRAMA	AUC	Exactitud	F1	Precisión	Sensibilidad
Resultados del modelo en general	0,750	0,841	0,803	0,796	0,841
Resultados del modelo para la predicción de clase LVSI=0	0,752	0,841	0,911	0,860	0,969
Resultados del modelo para la predicción de clase LVSI=1	0,752	0,841	0,210	0,447	0,137

Tabla 16. Métricas para el nomograma.

MODELOS SIN REMUESTREO	MEJORES HIPERPARÁMETROS
RF	{'bootstrap': False, 'max_depth': 30, 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 300}
KNN	{'algorithm': 'kd_tree', 'n_neighbors': 3, 'weights': 'distance'}
MLP	{'alpha': 0.1, 'hidden_layer_sizes': (20, 20), 'learning_rate_init': 0.01, 'max_iter': 500}
Bernoulli	{'alpha': 0.1, 'binarize': 0.0, 'fit_prior': False}
SVM	{'C': 100, 'gamma': 'auto', 'kernel': 'sigmoid'}
GB	{'learning_rate': 0.1, 'max_depth': 5, 'max_features': 'sqrt', 'min_samples_leaf': 4, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 200, 'subsample': 0.8}
MODELOS CON SOBREMUESTREO	MEJORES HIPERPARÁMETROS
RF	{'bootstrap': True, 'max_depth': 20, 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 5, 'n_estimators': 200}
KNN	{'algorithm': 'ball_tree', 'n_neighbors': 7, 'weights': 'distance'}
MLP	{'alpha': 0.1, 'hidden_layer_sizes': 10, 'learning_rate_init': 0.01, 'max_iter': 500}
Bernoulli	{'alpha': 0.5, 'binarize': 0.0, 'fit_prior': False}
SVM	{'C': 10, 'gamma': 'scale', 'kernel': 'poly'}
GB	{'learning_rate': 0.1, 'max_depth': 5, 'max_features': 'log2', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 200, 'subsample': 1.0}
MODELOS CON SUBMUESTREO	MEJORES HIPERPARÁMETROS
RF	{'bootstrap': True, 'max_depth': 30, 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 10, 'n_estimators': 100}
KNN	{'algorithm': 'kd_tree', 'n_neighbors': 3, 'weights': 'uniform'}
MLP	{'alpha': 0.46415888336127775, 'hidden_layer_sizes': (10, 10), 'learning_rate_init': 0.001, 'max_iter': 500}

Bernoulli	{'alpha': 0.5, 'binarize': 0.0, 'fit_prior': False}
SVM	{'C': 1, 'gamma': 'scale', 'kernel': 'rbf'}
GB	{'learning_rate': 0.1, 'max_depth': 3, 'max_features': 'log2', 'min_samples_leaf': 1, 'min_samples_split': 2, 'n_estimators': 100, 'subsample': 0.9}

Tabla 17. Mejores hiperparámetros encontrados para cada caso y para cada modelo.

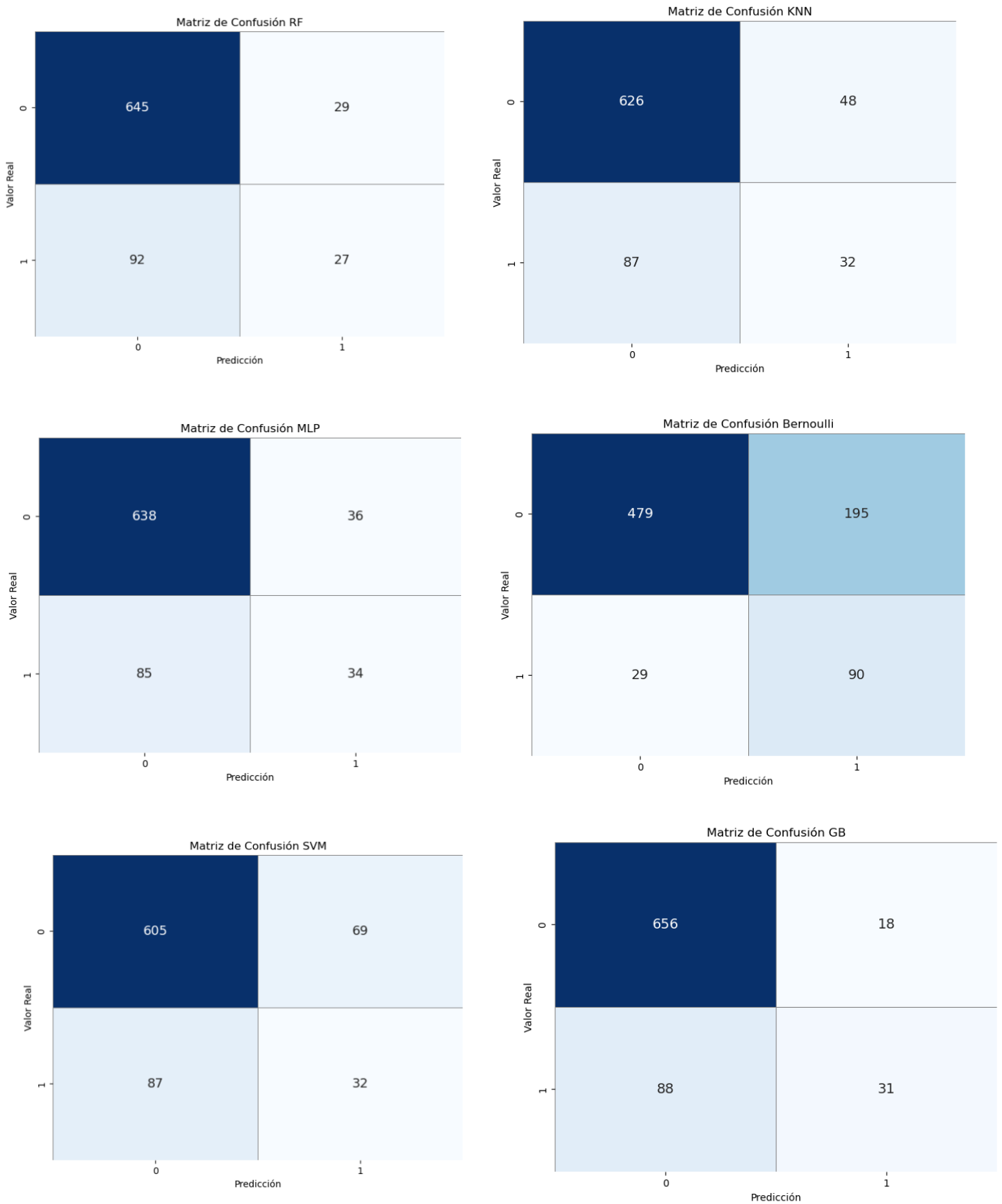
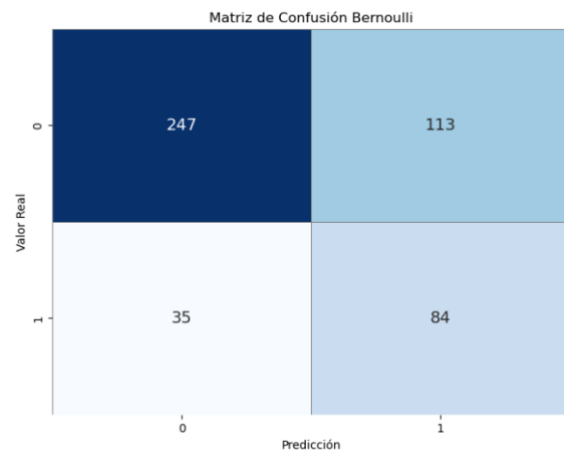
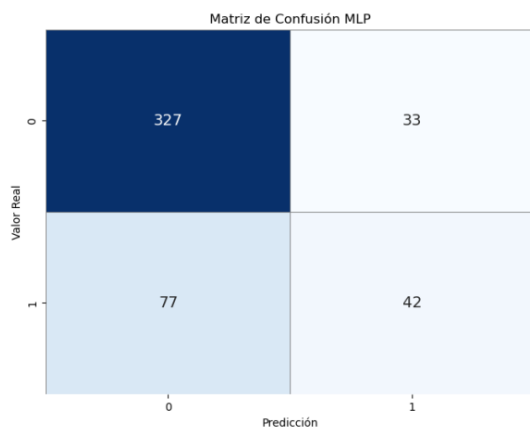
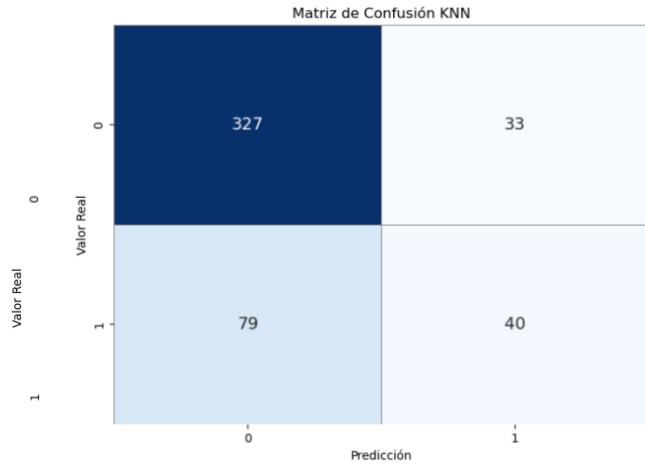
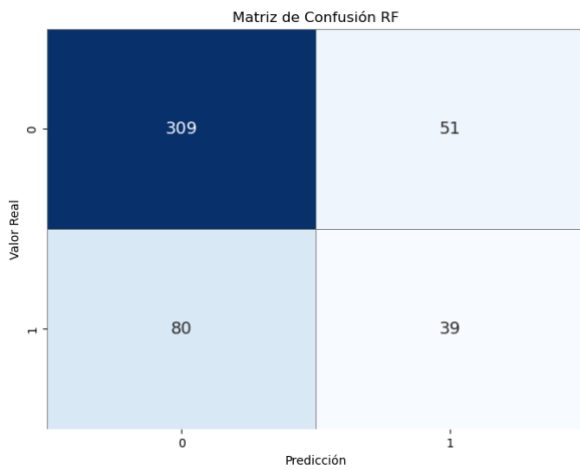


Figura 25. Matrices de confusión para modelos sin remuestreo.

Sin remuestreo, MÉTRICAS ENTRENAMIENTO	Sensibilidad	Exactitud	Especificidad	Precisión	F1 score
RF	0,447	0,908	0,989	0,880	0,593
KNN	0,517	0,900	0,967	0,731	0,606
MLP	0,327	0,883	0,981	0,752	0,456
Bernoulli	0,736	0,705	0,700	0,301	0,427
SVM	0,283	0,795	0,884	0,300	0,291
GB	0,335	0,887	0,984	0,787	0,470

Tabla 18. Métricas para el conjunto de entrenamiento para el caso sin remuestreo.



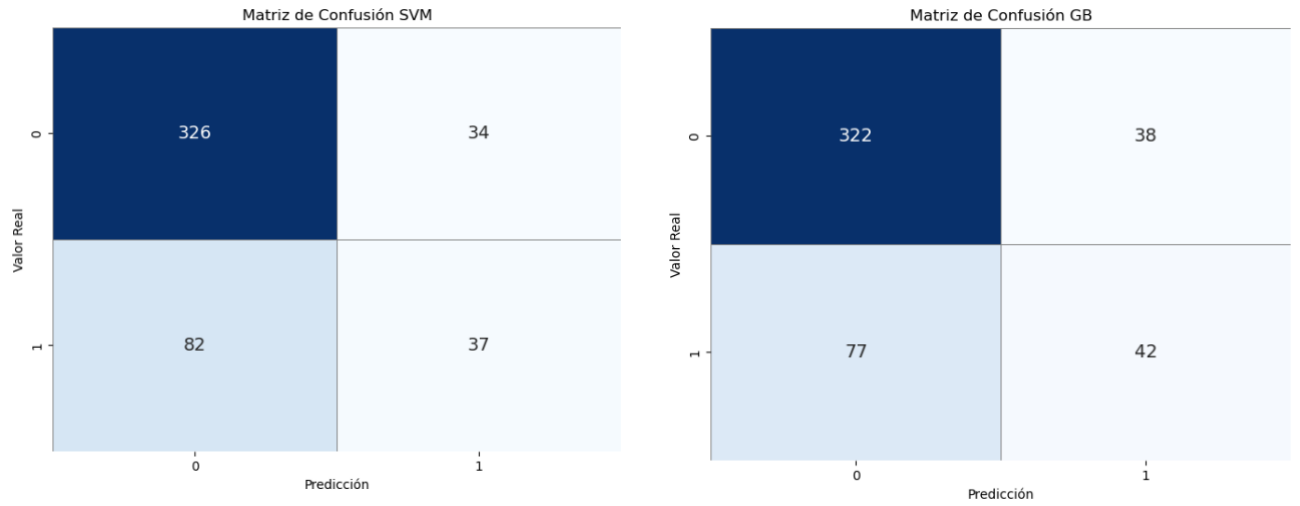
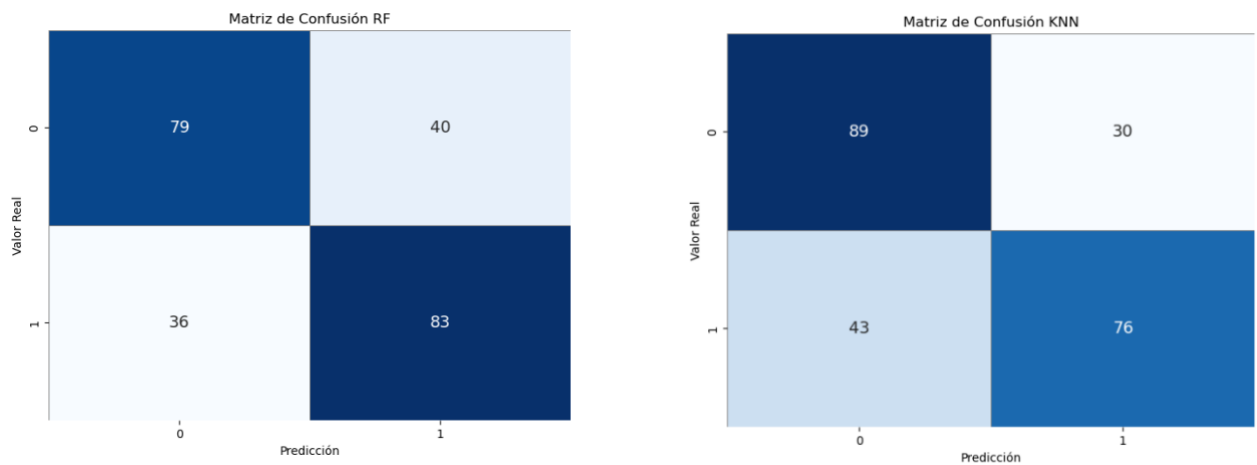


Figura 26. Matrices de confusión para modelos con sobremuestreo.

Con sobremuestreo, MÉTRICAS ENTRENAMIENTO	Sensibilidad	Exactitud	Especificidad	Precisión	F1 score
RF	0,835	0,814	0,793	0,802	0,818
KNN	0,732	0,783	0,833	0,815	0,771
MLP	0,810	0,814	0,819	0,817	0,814
Bernoulli	0,734	0,716	0,698	0,709	0,721
SVM	0,789	0,772	0,755	0,763	0,776
GB	0,762	0,769	0,776	0,773	0,767

Tabla 19. Métricas para el conjunto de entrenamiento para el caso con sobremuestreo.



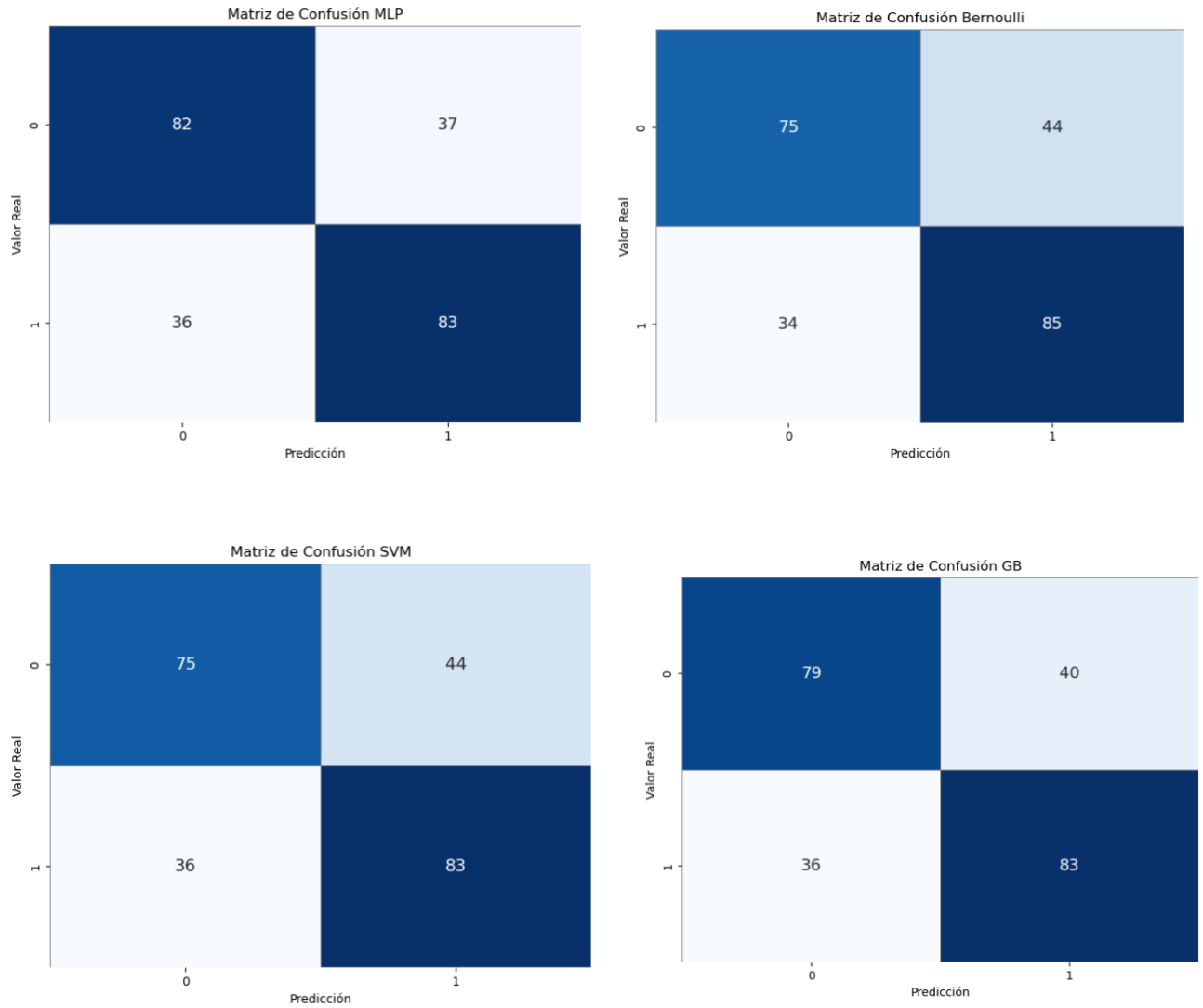


Figura 27. Matrices de confusión para modelos con submuestreo.

Con submuestreo, MÉTRICAS ENTRENAMIENTO	Sensibilidad	Exactitud	Especificidad	Precisión	F1 score
RF	0,633	0,865	0,941	0,780	0,699
KNN	0,579	0,870	0,966	0,847	0,688
MLP	0,455	0,814	0,933	0,690	0,548
Bernoulli	0,725	0,715	0,712	0,453	0,558
SVM	0,553	0,844	0,940	0,753	0,638
GB	0,553	0,842	0,938	0,745	0,635

Tabla 20. Métricas para el conjunto de entrenamiento para el caso con submuestreo.

Sin remuestreo	Sens	Ex	Esp	Prec	F1-macro	AUC	Sesgo	Varianza
RF	0,244	0,837	0,942	0,426	0,580	0,744	157,75	0,053
KNN	0,244	0,827	0,930	0,382	0,600	0,642	145,91	0,090
MLP	0,286	0,830	0,947	0,405	0,619	0,710	155,88	0,099
Bernoulli	0,689	0,705	0,701	0,294	0,608	0,778	295,87	0,025
SVM	0,319	0,841	0,933	0,458	0,642	0,642	155,48	0,106
GB	0,303	0,852	0,950	0,514	0,648	0,750	137,89	0,058

Tabla 21. Métricas para el conjunto de prueba para el caso sin remuestreo, con binarización para todos los modelos.

Sobre-muestreo	Sens	Ex	Esp	Prec	F1-macro	AUC	Sesgo	Varianza
RF	0,261	0,820	0,915	0,360	0,600	0,736	184,78	0,065
KNN	0,319	0,827	0,917	0,404	0,628	0,689	186,18	0,121
MLP	0,319	0,825	0,914	0,396	0,626	0,696	165,89	0,091
Bernoulli	0,563	0,776	0,813	0,347	0,645	0,769	253,37	0,022
SVM	0,345	0,812	0,895	0,367	0,622	0,662	192,48	0,099
GB	0,353	0,817	0,899	0,382	0,630	0,701	192,48	0,074

Tabla 22. Métricas para el conjunto de prueba para el caso de sobremuestreo, con binarización para todos los modelos.

Sub-muestreo	Sens	Ex	Esp	Prec	F1-macro	AUC	Sesgo	Varianza
RF	0,387	0,765	0,832	0,289	0,594	0,675	242,89	0,079
KNN	0,361	0,770	0,843	0,289	0,591	0,649	237,12	0,135
MLP	0,529	0,680	0,706	0,242	0,560	0,622	277,19	0,131
Bernoulli	0,689	0,658	0,653	0,259	0,571	0,723	339,63	0,034
SVM	0,454	0,725	0,773	0,261	0,579	0,643	274,48	0,096
GB	0,429	0,720	0,772	0,249	0,569	0,653	265,23	0,082

Tabla 23. Métricas para el conjunto de prueba para el caso de submuestreo, con binarización para todos los modelos.

Variable	Coefficiente	Coefficiente normalizado
Edad	0,331	0,065
Peso	0,003	0,001
Altura	0,008	0,002
BMI	0,022	0,004
Maximun diameter (mm)	0,550	0,107
Metodo de diagnostico_0	0,476	0,093
Metodo de diagnostico_1	0,293	0,057
Metodo de diagnostico_2	0,000	8,050
Metodo de diagnostico_3	0,050	0,010
Metodo de diagnostico_4	0,228	0,044
Histología_0	2,702	0,527
Histología_1	3,103	0,605
Histología_2	0,007	0,001
Grado_1	0,731	0,143
Grado_2	0,437	0,085
Grado_3	1,223	0,239
Abordaje_1	0,159	0,031
Abordaje_2	0,269	0,052
Abordaje_3	0,229	0,045
Abordaje_4	0,791	0,154
Abordaje_5	0,561	0,110
Abordaje_6	0,525	0,102
Movilizador uterino_0	0,476	0,093
Movilizador uterino_1	0,264	0,052
Tipo de movilizador_0	0,449	0,088
Tipo de movilizador_1	0,229	0,045
Tipo de movilizador_2	0,027	0,005
Tipo de movilizador_3	0,302	0,059

Tipo de movilizador_4	0,641	0,125
Tipo de movilizador_5	0,963	0,188
Coagulación trompas_0	0,007	0,001
Coagulación trompas_1	0,020	0,004
Miometrial invasion_0	2,443	0,477
Miometrial invasion_1	0,342	0,067
Miometrial invasion_2	0,832	0,162
FIGO stage_1	0,077	0,015
FIGO stage_2	0,793	0,155
FIGO sub stage_1	0,327	0,064
FIGO sub stage_2	0,716	0,140
FIGO sub stage_3	0,531	0,104

Tabla 24. Coeficientes asignados para cada variable por el modelo Bernoulli.

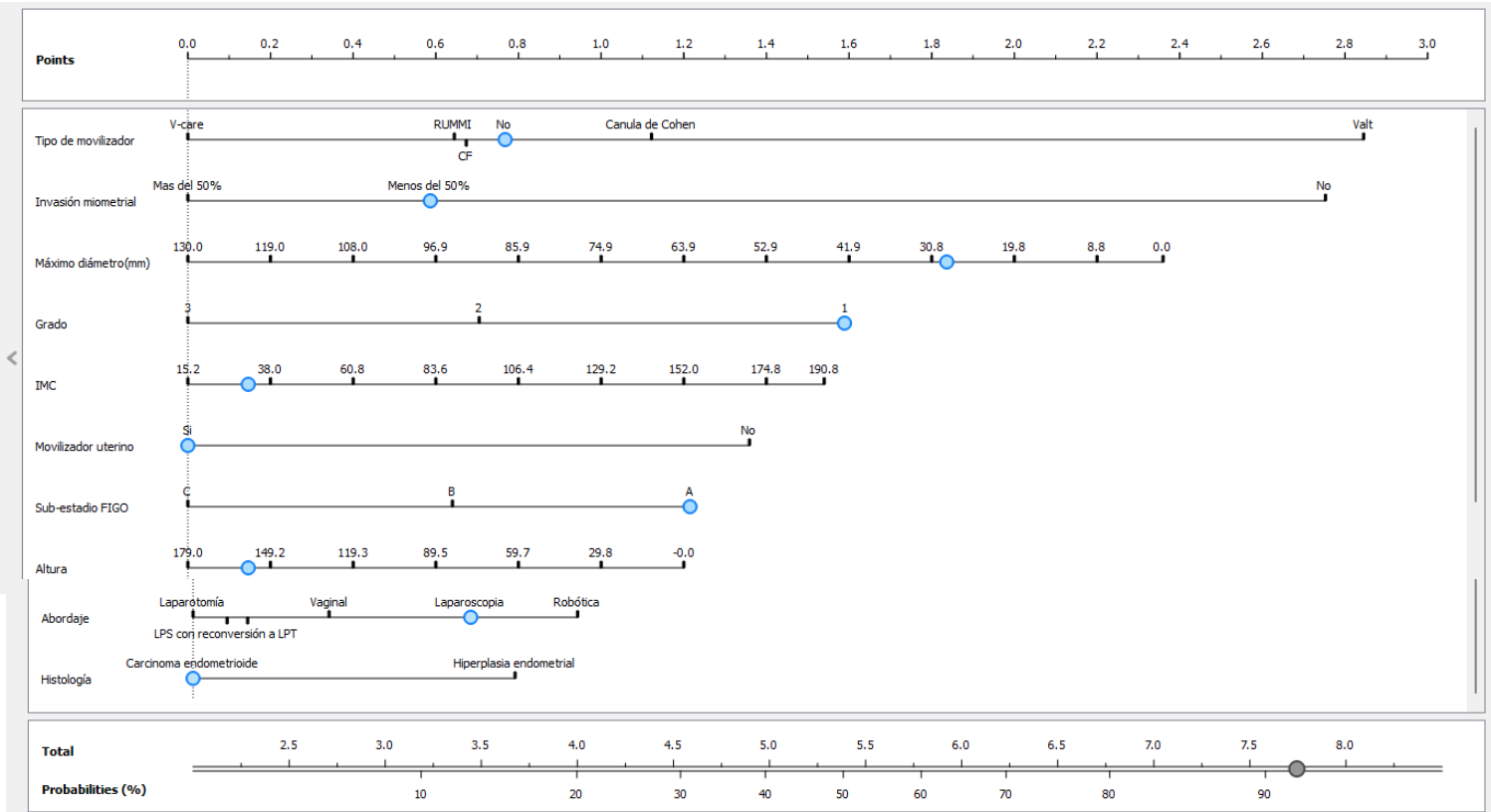


Figura 28. Nomograma para la predicción de probabilidad de LVSI negativo.

ANEXO E: DISEÑO INTERFAZ GRÁFICA

Para poder usar la aplicación hay que tener en cuenta que no se ha llegado a exportar el programa en forma de aplicación de escritorio, se necesita seguir las instrucciones comentadas en el apartado 5.4. RESULTADOS DE LA INTERFAZ GRÁFICA. En el diseño inicial se contemplaba la opción de mostrar un menú inicial con una bienvenida y una breve explicación (Figura 29) y una vez se pulsase el botón *Comenzar formulario*, se pasa al formulario (Figura 30). Tampoco se ha tenido en cuenta la opción de del nomograma por el problema comentado para su desarrollo en *Python* (Figura 39).

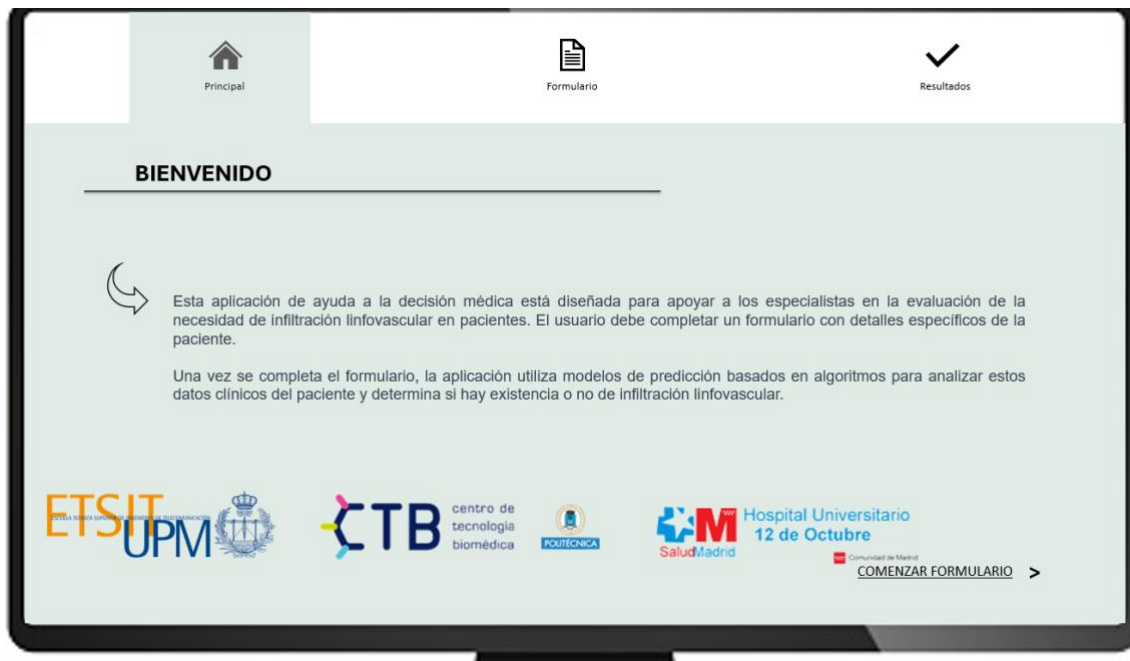


Figura 29. Pantalla de inicio.

The screenshot shows a web interface with a navigation bar at the top containing three icons: a house for 'Principal', a document for 'Formulario', and a checkmark for 'Resultados'. The main content area is titled 'FORMULARIO' and contains the following elements:

- Input fields for 'Edad:', 'Altura (cm):', 'Peso (kg):', 'Máximo diámetro (mm):', and 'BMI:'.
- The 'BMI:' field contains the value '28'.
- A boxplot visualization on the right side of the form. The plot has a horizontal axis from 20 to 120. Two boxplots are shown: a blue one for the upper group and a red one for the lower group. The blue boxplot has a median at approximately 31.0201 and whiskers extending from 26.0131 to 34.4834. The red boxplot has a median at approximately 31.9051 and whiskers extending from 26.5 to 35.9443. The plot is annotated with 'Student's t: 2.688 (p=0.007, N=3972)'.
- Navigation buttons: '< VOLVER' on the bottom left and 'SIGUIENTE >' on the bottom right.

Figura 30. Campos que el usuario debe rellenar.

This screenshot shows the same 'FORMULARIO' interface, but with numerical values entered in the input fields and 'VER BOXPLOT' buttons next to them:

- 'Edad:' is empty.
- 'Altura (cm):' contains '158' and a 'VER BOXPLOT' button.
- 'Peso (kg):' contains '70' and a 'VER BOXPLOT' button.
- 'BMI:' contains '28' and a 'VER BOXPLOT' button.
- 'Máximo diámetro (mm):' contains '27' and a 'VER BOXPLOT' button.
- The 'SIGUIENTE >' button is visible at the bottom right.

Figura 31. Boxplots que aparecen al lado de cada variable numérica al pulsar sobre el botón Ver Boxplot.

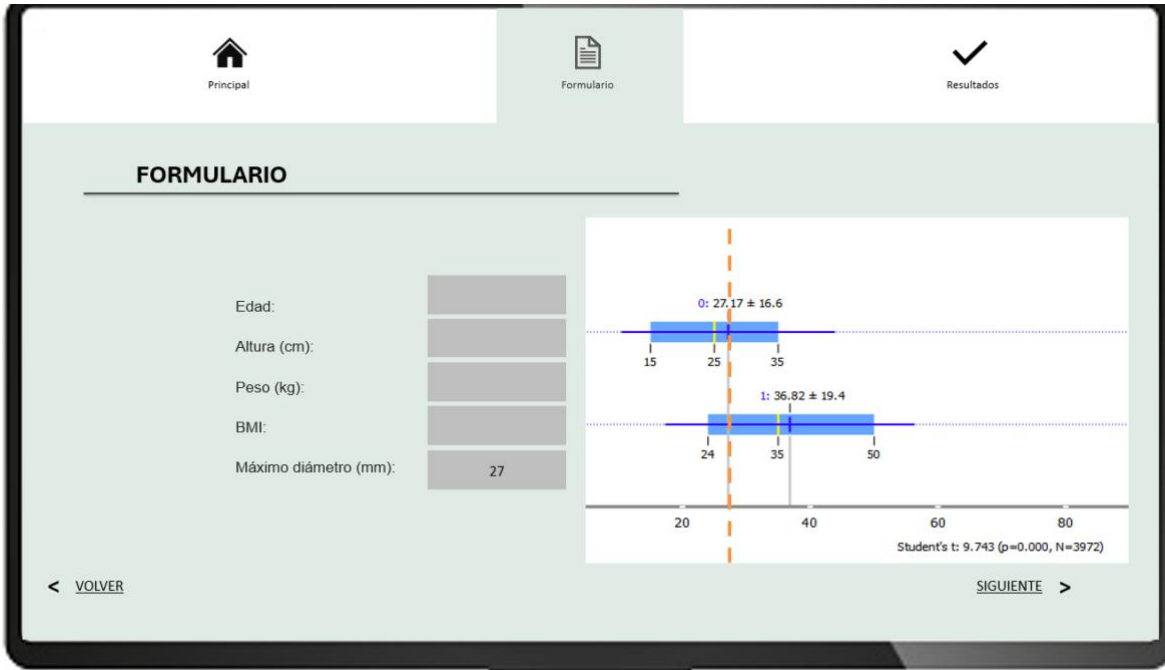


Figura 32. Otro ejemplo de Boxplots para otra variable numérica.

Figura 33. Campos del formulario que se rellenan marcando la casilla.

Principal Formulario Resultados

FORMULARIO

Tipo de movilizador uterino: No Cánula de Cohen CF RUMMI V-care Valt Otros NS

Coagulación de trompas: Sí No NS

Histerectomía: Sí No NS

Omentectomía: Sí No NS

Linfadenectomía pélvica: Sí No Muestreo NS

Linfadenectomía paraórtica: Sí No Muestreo NS

[SIGUIENTE](#) >

Figura 34. Continuación del formulario.

Principal Formulario Resultados

FORMULARIO

Invasión miometrial: No Menor del 50% Mayor del 50% NS

FIGO stage: Estadio I Estadio II NS

FIGO substage: A B C NS

[VER RESULTADOS](#) >

Figura 35. Últimos campos que forman al formulario.

	AUC	CA	F1	PRECISION	RECALL	MCC	LVSI
GRADIENT BOOSTING	0,804	0,791	0,807	0,832	0,791	0,329	1
LOGISITIC REGRESSION	0,806	0,858	0,834	0,831	0,858	0,303	1
RANDOM FOREST	0,492	0,697	0,723	0,757	0,697	0,042	0
NAIVE BAYES	0,612	0,827	0,787	0,766	0,827	0,065	1

SIGUIENTE >

Figura 36. Tabla con los modelos de ML con sus respectivas métricas y predicciones sobre LVSI.

Significa "Área bajo la curva" y proporciona una medida de la capacidad del modelo para clasificar correctamente las instancias positivas y negativas. Un valor de AUC cercano a 1 indica un buen rendimiento del modelo, mientras que un valor cercano a 0.5 indica un rendimiento similar al azar.

	AUC	CA	F1	PRECISION	RECALL	MCC	LVSI
GRADIENT BOOSTING	0,804	0,791	0,807	0,832	0,791	0,329	1
LOGISITIC REGRESSION	0,806	0,858	0,834	0,831	0,858	0,303	1
RANDOM FOREST	0,492	0,697	0,723	0,757	0,697	0,042	0
NAIVE BAYES	0,612	0,827	0,787	0,766	0,827	0,065	1

SIGUIENTE >

Figura 37. Desplegables con información sobre cada métrica para que el usuario sepa interpretar la información.

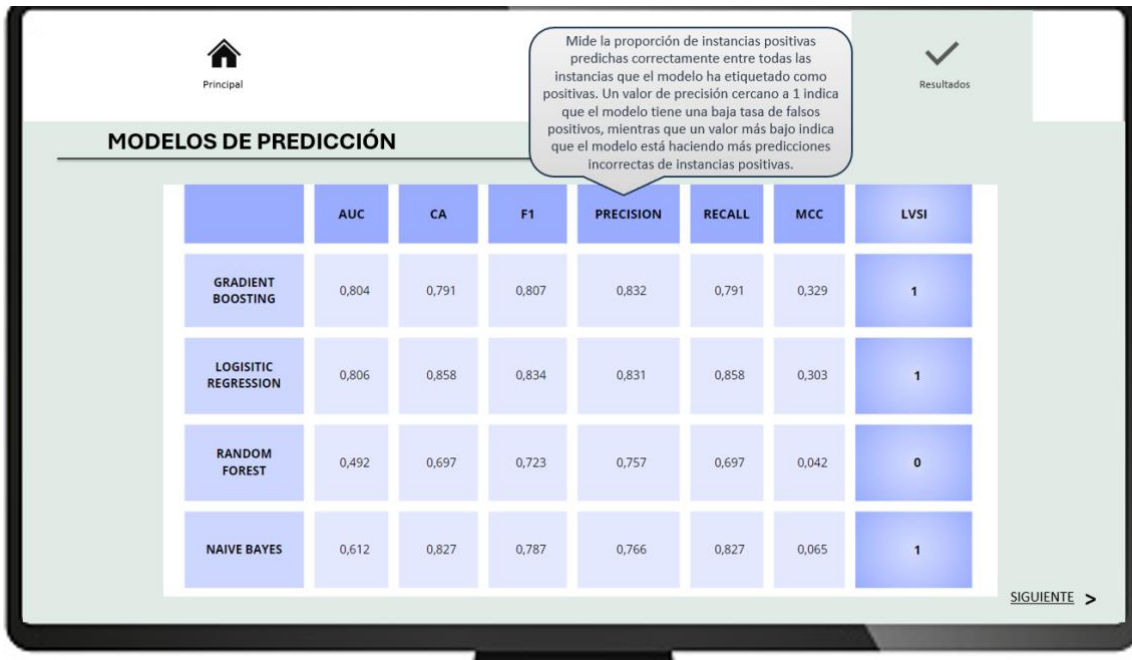


Figura 38. Otro ejemplo de desplegable con información.

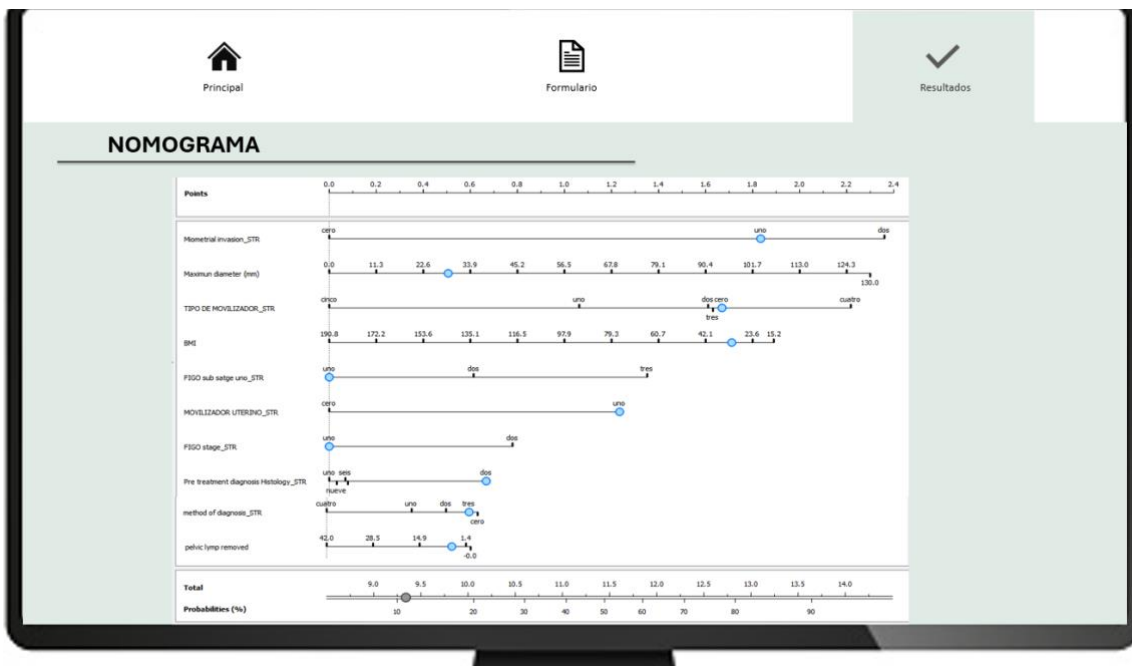


Figura 39. Nomograma desarrollado integrado en la aplicación.



Formulario

Edad: Peso (kg): Altura (cm): IMC:

Método de diagnóstico:

x v

Diagnóstico histológico:

x v

Grado histológico:

<>

Abordaje quirúrgico:

Empleo de movilizador uterino:

Tipo de movilizador uterino empleado:

Coagulación de trompas:

Diámetro tumoral máximo (mm):

Invasión miometrial:

Estadio FIGO:

Sub-estadio FIGO:

<>

Figura 40. Formulario a completar por el usuario.

Enviar

Datos del formulario enviado:

Edad 25
 Peso 50
 Altura 160
 BMI 19.53
 Maximun diameter (mm) 24.5
 Metodo de diagnostico 2
 Histología 2
 Grado 1
 Abordaje 0
 Movilizador uterino 1
 Tipo de movilizador 4
 Coagulación trompas 0
 Miometrial invasion 2
 FIGO stage 2
 FIGO sub stage 2

Ver resultados



Figura 41. Formulario con los datos a enviar para confirmar el envío.

FIGO stage 2
 FIGO sub stage 2

Ver resultados

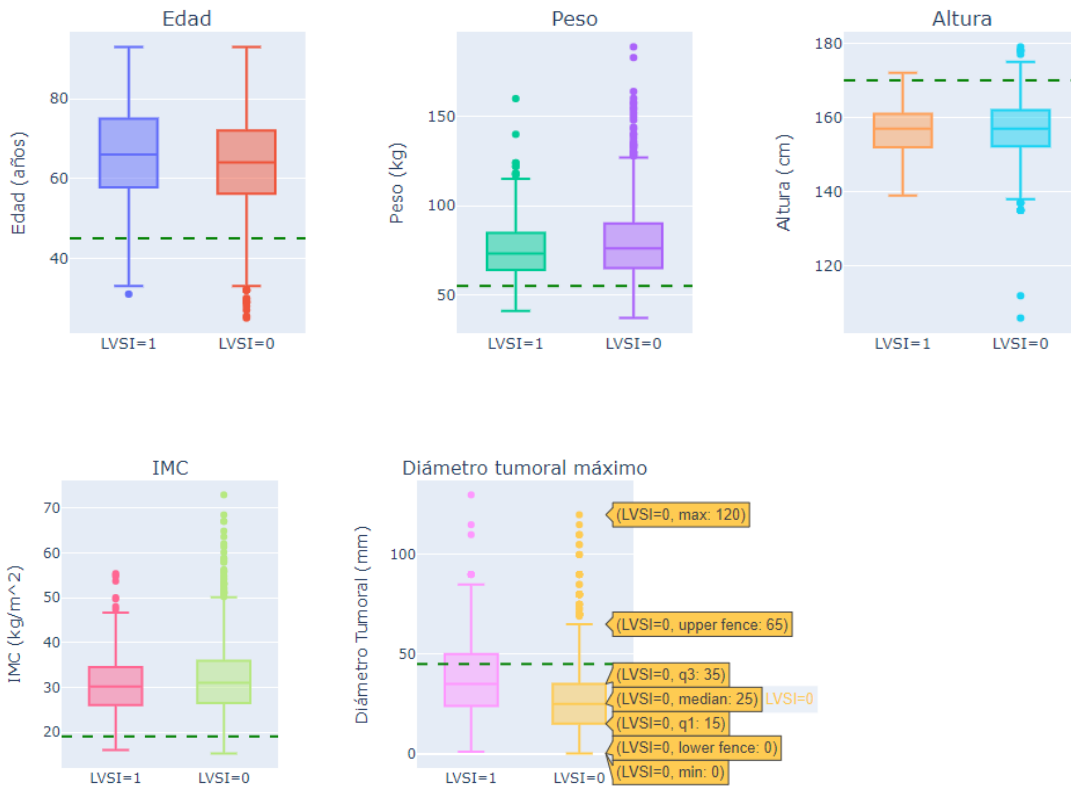
Se recomienda el uso del modelo MLP por sus métricas. El valor 0 de la columna PREDICCIÓN indica que el modelo predice que con los datos introducidos LVSI=0. Si la predicción toma un valor de 1, LVSI=1

Modelo	Predicción	Recall	Precisión	Especificidad	Precisión	F1-score	AUC
Random Forest	[1]	0.697	0.681	0.664	0.675	0.680	0.722
KNN	[1]	0.639	0.693	0.748	0.717	0.692	0.671
MLP	[1]	0.697	0.693	0.689	0.692	0.693	0.729
Bernoulli	[1]	0.714	0.672	0.630	0.659	0.671	0.741
SVM	[1]	0.697	0.664	0.630	0.654	0.663	0.739
Gradient Boosting	[1]	0.697	0.681	0.664	0.675	0.680	0.722



Figura 42. Tabla con los modelos y sus predicciones sobre LVSI.

Boxplots de Variables



Datos recibidos:

{'edad': 45, 'peso': 55, 'altura': 170, 'imc': 19.03, 'diametro tumoral': 45}

Actualizar Boxplots

Figura 43. Boxplots para las variables numéricas.