

Sistemas de Información y Telemedicina II*

Machine Learning para Mesotelioma Maligno

Irene Estela García García

Ilán Francisco Carretero Juchnowicz

Ignacio Maria Amat Hernández

April 21, 2020

*Grado en Ingeniería Biomédica, Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales, Valencia, España.

Contents

1	Contexto y motivación	4
2	Objetivos	6
3	Materiales y métodos	8
3.1	Base de datos	8
3.2	Análisis exploratorio, Extracción de características y Desarrollo y evaluación de modelos.	8
3.3	Desarrollo Interfaz de usuario CDSS	10
3.4	Desarrollo App pacientes	10
3.5	Servidores y conexiones y seguridad	10
3.6	Proyecto ALERT	11
4	Resultados y discusión	11
4.1	Resolución ideal	11
4.2	Resolución real	13
4.2.1	Análisis exploratorio	15
4.2.1.1	Tipos de datos	15
4.2.1.2	Caja bigotes	16
4.2.1.3	Histograma	17
4.2.1.4	Kernel Density	18
4.2.1.5	Cuantil - cuantil	19
4.2.1.6	Correlaciones	20
4.2.2	Extracción de Características	21
4.2.2.1	Filter methods	21
4.2.2.2	Wrapper methods	22
4.2.2.3	PCA	22
4.2.3	Modelos de Clasificación	23
4.2.4	Interfaz	23
4.2.4.1	Aplicación para médicos	27
4.2.4.2	Aplicación para pacientes	28
5	Conclusiones	30
6	Lecciones aprendidas y reflexiones	30

List of Figures

1	Incremento de información con el tiempo.	5
2	Global Mobile Consumer Survey.	6

3	Esquema teórico de la solución ideal.	14
4	Caja bigotes.	16
5	Histograma.	17
6	Kernel Density.	18
7	Cuantil - cuantil.	19
8	Correlaciones.	20
9	Diagrama de pareto.	22
10	Ventana principal.	24
11	Selección de paciente.	24
12	Importación paciente.	25
13	Cargar variables.	25
14	Selección de modelos.	26
15	Selección de modelos.	26
16	Versión limitada para médicos.	27
17	Esquema de la aplicación.	29

Listings

1	Variables de la base de datos.	15
2	Selección de variables según fscore	21
3	Mejores variables según SFS y SBS	22

1 Contexto y motivación

El mesotelioma maligno (MM) es un tumor agresivo que comúnmente afecta a las superficies mesoteliales de las cavidades pleural y peritoneal y, ocasionalmente, a la túnica vaginal y el pericardio. Hasta hace poco era considerada como una enfermedad rara, sin embargo, últimamente su incidencia está aumentando en múltiples países debido al uso de asbestos, también conocido como amianto, generalmente en el entorno de la construcción durante la segunda mitad del siglo XX. Se trata de un carcinógeno reconocido por la OMS desde 1987. La incidencia está alcanzando su punto máximo durante los últimos años, reflejando el largo periodo de latencia (superior a 25 años) entre la exposición al amianto y el desarrollo del cáncer. Este hecho justifica que la incidencia sea desigual en diferentes países del mundo ya que depende del momento en el que dejó de usarse el asbesto en los diferentes países. En España se prohibió el asbesto de forma definitiva en 2020 por lo que se espera todavía un incremento de los casos hasta el año 2040. Existe un aumento progresivo a nivel nacional de la mortalidad por mesotelioma, de 491 casos en el periodo de 1976 al 1980 hasta los 1391 que se estima entre 2016-2020 (264 casos/ año), un 60% más que hace 30 años. Debido a las características epidemiológicas del MM y en especial su alta tasa de mortalidad, ha sido objeto de múltiples estudios. Un estudio publicado en la revista *Industrial Health* constata que las arcas públicas españolas sufragaron entre 2004 y 2011, 464 millones de euros para tratar tumores relacionados con el amianto.

Por otra parte, el diagnóstico de esta enfermedad puede resultar difícil, pues se requiere a menudo de un diagnóstico patológico realizado por un patólogo experimentado para diferenciar el MM de otros procesos benignos o malignos. Además, el MM es un cáncer de difícil terapia, hoy en día sigue siendo principalmente paliativa. Por lo regular, no existe una cura, a menos que la enfermedad se detecte muy temprano y el tumor se pueda extirpar completamente mediante cirugía. La mayoría de las veces, al momento del diagnóstico, la enfermedad está demasiado avanzada para una cirugía.

Por ello, se necesita más investigación para avanzar en las opciones terapéuticas para el MM, y estrategias para realizar la personalización de la terapia a través del descubrimiento de marcadores predictivos. Así, el MM se trata de un cáncer potencialmente prevenible y predecible, ventaja que se pretende explotar en el presente trabajo, con el fin de proporcionar una herramienta útil para la prevención y diagnóstico temprano de la enfermedad, que en último término resultaría en una mayor probabilidad de cura vía cirugía.

Para explotar esta característica de predictibilidad, una herramienta útil son los CDSS (Clinical Decision Support System), programas diseñados para ayudar al profesional de la salud en la toma de decisiones clínicas, constituyen uno de los temas mas importantes en el campo de la inteligencia artificial en medicina. Muchas decisiones en salud hoy en día son tan complejas que han sobrepasado la capacidad de la mente humana para operar sin ayuda. El mayor desafío es tomar la información adecuada y aplicarla a cada paciente en el momento en que la información sea necesaria, y dada la inmensa cantidad de datos clínicos de la que se dispone en la actualidad, esto se convierte en una tarea imposible de llevar a cabo por un profesional por sí mismo. Estos

sistemas computarizados, sin embargo, son capaces de tener en cuenta toda la información disponible haciendo posible la detección de cambios fuera del alcance del profesional clínico.

A pesar de que los sistemas de ayuda a la decisión clínica definitivamente pueden aportar beneficios con el uso de la ciencia de datos clínicos en la práctica clínica diaria, en términos de calidad de la atención sanitaria [1], su tasa de integración en lo relativo a los procesos de atención clínica aún es escasa [2]. Aún así, son sistemas con un prometedor potencial y con muchas mejoras inminentes en el ámbito clínico por delante, pues disponer de CDSS ha demostrado ser una de las intervenciones más efectivas de la informática biomédica en la mejora de la calidad asistencial y la seguridad de los pacientes.

El uso de métodos de inteligencia artificial en el diagnóstico médico ha ido aumentando gradualmente. No hay duda de que las evaluaciones de los datos tomados de los pacientes y las decisiones de los expertos son los factores más importantes en diagnóstico. Sin embargo, por las razones expuestas, a menudo son necesarias diferentes técnicas de inteligencia artificial para clasificar una enfermedad. Así, el diagnóstico de la enfermedad MM es una cuestión de clasificación importante que involucra datos diversos y de diferentes fuentes, por lo que estas técnicas podrían resultar de gran ayuda.

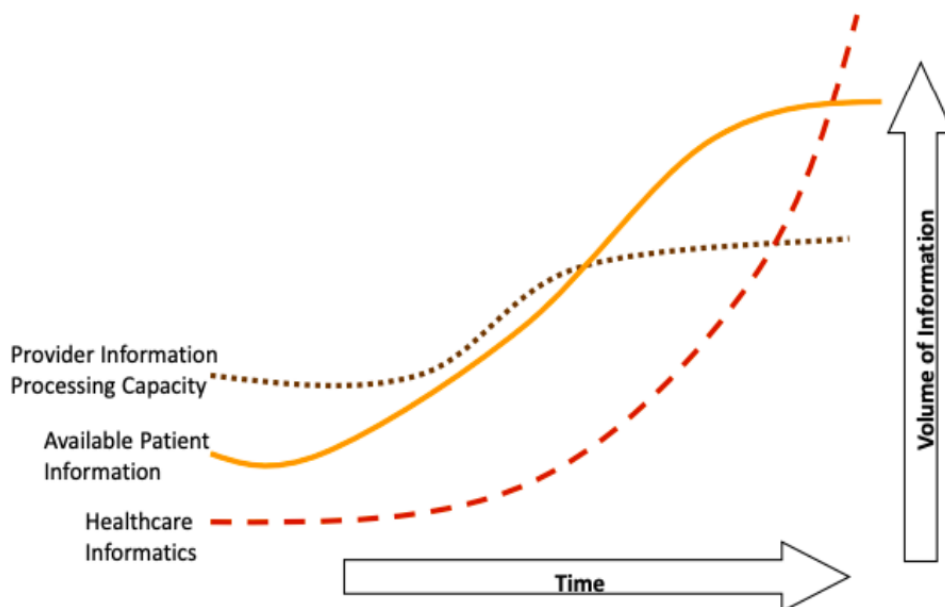


Fig. 1: Incremento de información con el tiempo.

Por otra parte, otra herramienta útil para la monitorización y seguimiento de los pacientes, así como para la prevención vía promoción de buenos hábitos o la interacción paciente-médico o paciente-paciente, son las aplicaciones móvil. Hoy en día, la penetración del teléfono móvil inteligente en la población crece año tras año, siendo el dispositivo tecnológico con mayor penetración en países desarrollados como es España, superando ya desde hace unos años al PC (**Fig. 2**), según el estudio de Deloitte de 2017 [3]. Según datos del informe anual Mobile Economy de la GSMA, la población mundial que posee un móvil inteligente alcanzó en 2017 el 57% del total y se prevé que alcance el 77% en 2025.

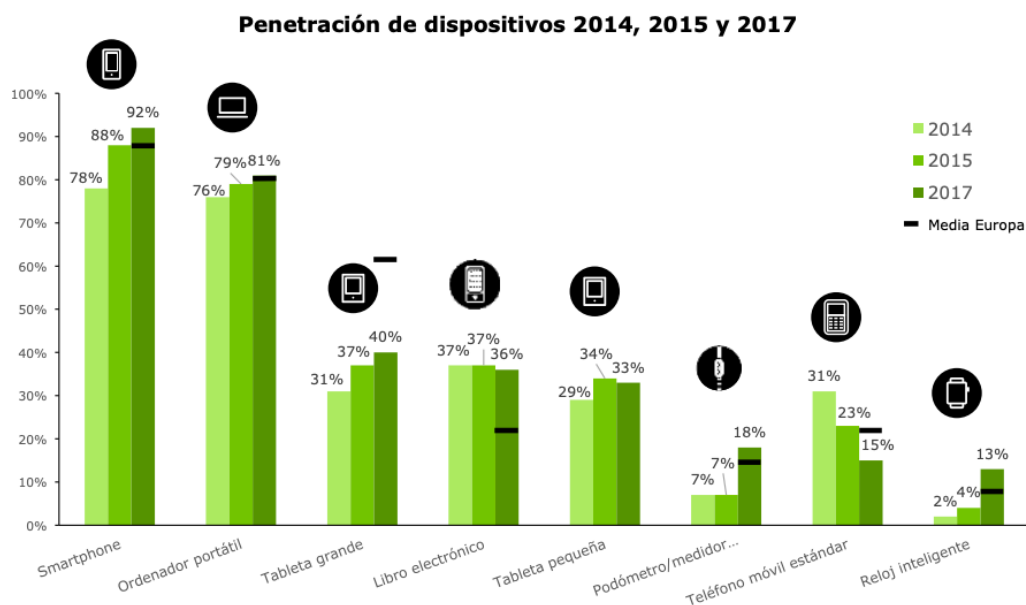


Fig. 2: Global Mobile Consumer Survey.

Las aplicaciones son la forma favorita para conectarse desde los dispositivos móviles: casi el 90% del tiempo de conexión se destina al uso de aplicaciones, y los españoles tienen una media de 16 apps instaladas en su Smartphone. En cuanto a las apps en salud, son la categoría de crecimiento más rápido, tanto en Android como en IOS. En este contexto, el desarrollo de una app para el paciente de MM podría aportar beneficios muy diversos en aspectos como pueden ser su seguimiento y control de la evolución, hasta su potenciación como personaje proactivo en su propia salud, así como en materia de prevención para pacientes sanos o de riesgo.

2 Objetivos

En este trabajo se presenta una propuesta compuesta por varias herramientas con el objetivo conjunto de proporcionar un marco más favorable de la enfermedad del mesotelioma maligno, desde los puntos de vista de la prevención, predicción y control de la evolución.

Por una parte, se ha realizado un análisis exploratorio de la base de datos y un análisis de los factores de riesgo más significativos a la hora de diagnosticar el MM, mediante técnicas de extracción de características. Así, sobre este conocimiento de los datos se ha desarrollado un modelo predictivo junto con una interfaz de usuario amigable, para servir como CDSS en el hospital, dirigido a los médicos como usuarios, con el objetivo de facilitar el diagnóstico prematuro, crucial para incrementar la probabilidad de supervivencia de los enfermos.

Por otra parte, se propone una aplicación móvil dirigida a pacientes. Ésta tiene dos usuarios diana diferenciados. En primer lugar, pacientes enfermos para control de la evolución del MM, permitiendo un seguimiento más exhaustivo y de forma cómoda y remota, así como proporcionando un marco de información fiable acerca de la

enfermedad, con posibilidad de interactuar tanto con médicos como con otros pacientes en su misma condición. En segundo lugar, se dirige a pacientes sanos y de riesgo, para control de los factores de riesgo de la enfermedad y para prevención con screening y promoción de buenos hábitos. Se ha desarrollado un prototipo de la aplicación propuesta.

Así, ambos productos finales, CDSS con interfaz para médicos y aplicación móvil para pacientes, ambos con sus objetivos individuales, pretenden en conjunto introducir una mejora en el marco del MM, con objetivo último de reducir el impacto de la enfermedad y mejorar la calidad asistencial proporcionada con respecto a ésta, así como potenciar el papel proactivo del paciente en su salud.

3 Materiales y métodos

3.1 Base de datos

Para realizar el trabajo, se ha utilizado la base de datos Mesothelioma disease data set. Ésta fue preparada en la Facultad de Medicina de la Universidad Dicle en Turquía, a partir de informes de pacientes tomados por el médico en un hospital, contando con 324 pacientes. Todas las muestras tienen 34 variables, pues según indicaciones de profesionales clínicos este conjunto es más eficaz que otros subconjuntos posibles. Estas variables son edad, género, ciudad, exposición al asbesto, tipo de MM, duración de la exposición al asbesto, método de diagnóstico, 'keep side', citología, duración de los síntomas, disnea, dolor en el pecho, debilidad, hábito de fumar, estado funcional, recuento de glóbulos blancos (WBC), hemoglobina (HGB), recuento de plaquetas (PLT), sedimentación, deshidrogenasa láctica de la sangre (LDH), fosfatasa alcalina (ALP), proteína total, albúmina, glucosa, deshidrogenasa láctica pleural, proteína pleural, albúmina pleural, glucosa pleural, muerto o no, derrame pleural, grosor pleural en la tomografía, nivel de acidez pleural (pH), proteína C reactiva (PCR), clase de diagnóstico.

3.2 Análisis exploratorio, Extracción de características y Desarrollo y evaluación de modelos.

Para llevar a cabo todas las tareas de análisis exploratorio de los datos, extracción de características y desarrollo y evaluación de los modelos de predicción de MM, se han utilizado las librerías comunes para tratamiento de datos en Python. Python se ha establecido como el lenguaje de programación más utilizado en ciencia de datos, pues además de ser de código abierto, proporciona todas las herramientas necesarias para llevar a cabo estos procesos de manera efectiva y relativamente sencilla, con poderosas bibliotecas dedicadas a ello, algunas de las cuales, las principalmente empleadas, se describen a continuación. Estas herramientas son idóneas para nuestro desarrollo concreto, que requiere implementaciones muy especializadas, por lo que las funciones básicas de estas librerías nos permiten llevar a cabo nuestra tarea de manera muy simple y rápida.

- Scikit-learn[4]: es una de las librerías más útiles para el desarrollo algorítmico y el análisis exploratorio de datos en Python. Presenta una amplia gama de algoritmos de aprendizaje automático para problemas tanto supervisados, como es nuestro caso, como no supervisados, así como métodos para la validación de los modelos, proporcionando diferentes métricas para evaluar su desempeño.[5]
- Pandas: se trata de un paquete de Python para trabajar con dataframes con soporte para leer y escribir datos en diferentes formatos como csv para ser utilizados posteriormente por los modelos de clasificación.[6]
- Matplotlib: se utiliza para la creación y visualización de los resultados gráficos, disponiendo de un amplio

abanico de opciones.[7]

La naturaleza open source de las herramientas empleadas para la implementación permiten junto con github trabajar varios desarrolladores fácilmente de forma simultánea en el proyecto. Además, Python tiene pip, un sistema de gestión de paquetes utilizado para instalar y administrar paquetes de software, lo que permitiría distribuir nuestra aplicación de forma accesible si esa fuera nuestra intención.

En cuanto a los modelos, se ha experimentado con diversos tipos, muchos de ellos conocidos para nosotros pues los hemos estudiado en asignaturas previas como SIT I o Imágenes Biomédicas, para poder hacer una comparativa y seleccionar el modelo óptimo para nuestro caso de estudio. A continuación se describen brevemente las distintas técnicas de aprendizaje utilizadas.

- LDA (Linear Discriminant Analysis) es una generalización del discriminante lineal de Fisher, un método que trata de encontrar una combinación lineal de las variables que separe las clases. Se trata del modelo más simple, un modelo lineal, utilizado como primera aproximación para observar el comportamiento de los datos y poder comparar después con clasificadores más complejos. También se prueba su variante QDA (Quadratic Discriminant Analysis) en la que se estima una matriz de covarianza individual para cada clase de observaciones. El LDA y el QDA son dos clasificadores clásicos, con, como lo sugieren sus nombres, una superficie de decisión lineal y una cuadrática, respectivamente. Estos clasificadores son atractivos porque tienen soluciones de forma cerrada que pueden calcularse fácilmente, han demostrado funcionar bien en la práctica y no tienen hiperparámetros para ajustar.[4]
- KNN (K-Nearest Neighbour) es un algoritmo de clasificación supervisado simple que podemos usar para asignar una clase a un nuevo punto de datos. KNN no hace suposiciones sobre la distribución de datos, por lo tanto, no es paramétrico. Almacena todos los datos de entrenamiento para hacer predicciones futuras al calcular la similitud entre una muestra de entrada y cada instancia de entrenamiento. Se trata de nuevo de un modelo sin mayor complejidad, pero ampliamente utilizado por ser rápido y en ocasiones suficiente.
- Otra técnica empleada es SVM (Support Vector Machines), un conjunto de métodos de aprendizaje supervisado utilizados entre otras tareas, para la clasificación. Una de las ventajas que hacen esta técnica atractiva para nuestro caso es que resulta bastante efectivo en espacios de altas dimensiones, como podrían considerarse nuestros datos con 34 variables.[4]
- También se ha empleado Random Forest, un meta estimador que se ajusta a varios clasificadores de árboles de decisión en varias submuestras del conjunto de datos y utiliza el promedio para mejorar la precisión predictiva y controlar el sobreajuste.
- PNN (Probabilistic Neural Network): una red neuronal unidireccional derivada de la red bayesiana y un algoritmo estadístico llamado Kernel Fisher discriminant analysis. Ha demostrado dar buenos resultados en estudios en el campo biomédico, por ejemplo, para diagnóstico clínico.[8]

- MLP (Multilayer Perceptron): se trata de una red neuronal que dado un conjunto de variables, aprende una función de mapeo no lineal para clasificación.

3.3 Desarrollo Interfaz de usuario CDSS

Para el desarrollo de la interfaz de usuario (GUI) del CDSS para ser utilizada por el médico en el hospital para diagnóstico de MM, hemos empleado Qt, un framework multiplataforma orientado a objetos ampliamente usado para desarrollar software con interfaz gráfica de usuario. Qt es de software libre y de código abierto, es flexible, presenta muchas opciones de personalización y dispone de los widgets apropiados y de interfaz gráfica para diseñar nuestra interfaz. Además, la implementación en Python es simple y fácil de usar, permitiendo una programación relativamente rápida e intuitiva. Qt admite también otros lenguajes de programación, pero al haber elegido Python para desarrollar los modelos, la integración es inmediata.

3.4 Desarrollo App pacientes

En el presente trabajo, únicamente se implementará un prototipo de la aplicación móvil con MIT App Inventor, un entorno de programación visual e intuitivo que permite a todos crear aplicaciones funcionales para Smartphone y Tablet. Se ha seleccionado esta herramienta por su facilidad de uso y rapidez de desarrollo, gracias a su filosofía de programación basada en bloques.

Para el desarrollo de la app de la solución ideal con funcionalidad completa, sería conveniente emplear Android Studio, el entorno de desarrollo integrado (IDE) oficial para el desarrollo de apps para Android.

3.5 Servidores y conexiones y seguridad

En lo concerniente a los servidores para almacenar la información, se ha decidido optar por la opción de un servidor en la nube. Así, el motivo de esta decisión reside en las ventajas que ofrece un servidor con estas características, ya que podríamos ampliar o reducir el espacio disponible de forma flexible aumentando la rentabilidad frente a almacenamientos compartidos o locales. A su vez, la idea del proyecto sería intentar expandir su alcance a nivel autonómico o nacional progresivamente, por lo que sería necesario almacenar la información de los pacientes en un espacio al que se pueda acceder fácilmente por todos los hospitales o centro sanitarios implicados en el proyecto sin comprometer por ello los recursos individuales de alguno de ellos. A su vez, habría que optar por una plataforma que ofreciese unos umbrales de seguridad aptos para el tratamiento de información sanitaria, de forma que realmente pudiese aprovecharse ventajas como la confiabilidad o escalabilidad de los servidores en la nube.

Asimismo, incidiendo en el aspecto de la seguridad, el proyecto en cuestión apuesta por un paciente activo el cual tiene la capacidad de participar activamente en su propia salud, en este caso mediante la información y recomendaciones ofrecidas en la aplicación y a partir de la consulta de registros médicos y envío de datos de su estado actual a los servidores mencionados anteriormente. También, sería mencionable que la aplicación dispondría no sólo de un chat para comunicar pacientes, sino también para contactar con profesionales sanitarios, por lo que se estaría transmitiendo continuamente información personal y confidencial. Por tanto, debido al flujo de datos que se estaría dando y a la condición de éstos, sería necesario el uso de una red privada virtual (VPN). Así, el tráfico de datos generado viajaría cifrado, dificultando que agentes externos puedan robar la información confidencial transmitida. A su vez, todos los usuarios de la aplicación podrían emplearla haciendo uso de redes Wi-Fi locales o públicas con la tranquilidad de que se están empleando recursos para proteger la integridad y confidencialidad de la información. Por tanto, podríamos emplear protocolos como Ipsec para mejorar la seguridad de nuestras conexiones y transmisiones de datos.

3.6 Proyecto ALERT

Con el fin de localizar aquellas regiones en la que la exposición al asbesto fuese mayor, se emplearía el dispositivo ALERT. Este sistema desarrollado como un proyecto europeo en el que han colaborado varios centros de investigación entre los que podríamos destacar el Instituto de Biomecánica de Valencia (IBV), permite detectar la presencia de fibras de amianto en el aire analizando los patrones de luz de las partículas suspendidas en el entorno. Así, gracias a su pequeño tamaño, lo que hace que se considere un dispositivo portable, junto con la capacidad de analizar en tiempo real la cantidad de microfibras de amianto en el espacio que lo rodea, permitiría identificar aquellas industrias donde el riesgo fuese mayor pudiendo obtener información espacial sobre las zonas donde el nivel de riesgo debido a la manipulación del amianto es mayor.

4 Resultados y discusión

4.1 Resolución ideal

Con el objetivo de ofrecer un servicio que sea de utilidad en múltiples vertientes en lo concerniente al tratamiento del mesotelioma maligno, se debe desarrollar dos productos que a su vez se hallen interconectados, pudiendo ofrecer grandes mejoras tanto en la eficiencia del hospital como en la calidad asistencial que el paciente recibe del centro médico.

En primer lugar, se implementaría un sistema de ayuda a la decisión médica en el cual, a partir de datos a los que previamente se les haya realizado un análisis exploratorio, se entrenarían varios modelos de predicción

aplicando el aprendizaje supervisado como podrían ser modelos lineales, modelos cuadráticos, k-vecinos o random forest. Asimismo, una vez entrenados y analizadas sus métricas de acierto y error, se procedería a seleccionar el modelo que mejor resultados haya obtenido, siempre y cuando supere unos mínimos umbrales. Finalmente, se dotaría al sistema de ayuda a la decisión médica en cuestión de una interfaz amigable e intuitiva para el personal sanitario, de forma que pudiesen a partir de la carga de datos de un paciente, ejecutar el modelo y obtener en un tiempo reducido si el modelo considera en base a dichos datos si el paciente es enfermo o sano, ayudando de forma directa al diagnóstico que realizará el médico.

En segundo lugar, se realizaría una aplicación móvil, a partir de la cual mediante un sistema de usuarios y contraseñas pudiesen acceder profesionales sanitarios, enfermos e individuos con riesgo de contraer este cáncer. De esta forma, cada grupo de personas podría acceder a unos servicios u otros según su condición.

Así, aquellos pacientes que padezcan el cáncer dispondrían de un chat con otros enfermos con el fin de recibir apoyo y consejos unos de otros. También, tendrían la posibilidad de conversar con sus médicos, y a su vez estarían analizando su estado diariamente, ya que la aplicación enviaría notificaciones en las cuales se pediría a los pacientes que introdujesen datos que fuesen relevantes para el estudio de la situación del enfermo, como podría ser el dolor de pecho o la debilidad. Cabe destacar que, también estarían geolocalizados y se identificaría en un mapa aquellos puntos donde la exposición al asbesto es mayor, y al pasar cerca de éstos, la app emitiría una notificación alertando a tales enfermos, además de también alertar sobre las citas médicas y la ingesta de medicamentos.

Los pacientes en riesgo dispondrían de un chat para consultarle dudas a sus respectivos médicos, además de tener la misma monitorización que los pacientes enfermos, variando las notificaciones recibidas (un mayor número de recomendaciones sobre consejos y hábitos a realizar)

Finalmente, los médicos tendrían disponible un chat para poder resolver las cuestiones que tengan los pacientes de riesgo y los enfermos, e incluso poder preguntar a los pacientes que considere en que estado se encuentran, pudiendo realizar un primer estudio general vía chat. Cabe recalcar, que los tres grupos de usuarios, médicos, pacientes y personas en riesgo dispondrían de información sobre el amianto, donde se halla, que puede ocasionar, prevención, concienciación y buenas prácticas.

En síntesis, si bien es verdad que el servicio se compondría de dos productos, el objetivo principal es coordinación entre ambos, de forma que, los datos que se vayan recogiendo de los pacientes en la aplicación, se envíen y almacenen de forma segura en servidores a los que se pueda acceder desde el sistema de ayuda a la decisión clínica, de manera que a la hora de realizar distintas exploraciones y obtener nuevos análisis de los pacientes, los datos que haya podido introducir directamente desde la aplicación el paciente queden ya registrados, acelerando los flujos de trabajo del hospital. Por tanto, se promociona la condición de paciente activo, donde se hace partícipe al propio paciente del cuidado de su salud, ofreciéndole los medios necesarios

para mejorar su calidad de vida mediante el tratamiento y prevención del mesotelioma maligno a partir del uso de las tecnologías de la información y la comunicación.

4.2 Resolución real

Si bien es verdad que las implementaciones realizadas servirían a modo de una primera aproximación de lo que podría ser un proyecto de esta envergadura, podrían considerarse de gran utilidad a la hora de considerarse como prototipados, de forma que la solución real acabara aproximándose al máximo a la solución ideal.

En lo concerniente al sistema de ayuda a la decisión clínica, en primer lugar, se ha realizado un análisis exploratorio de los datos para identificar datos anómalos y aquellas variables que podrían resultar más significativas. Así, pese a tener variables de relevancia con el mesotelioma maligno como podría ser la exposición al asbesto o la duración de ésta, analizando los datos disponibles en la base de datos de enfermos y sanos, observamos como como los valores de unos y otros son muy similares en la mayoría de campos, por lo que se ha descartado la idea de reducir la dimensionalidad inicialmente. Muestra de ello puede ser los histogramas de las variables, donde se aprecia que los valores de para sanos y enfermos son muy similares en la mayoría de casos, o el gráfico de Pareto donde podemos visualizar como serían necesarias 17 componentes para explicar el 80% de la varianza de los datos, por lo que se concluye las componentes explican muy poca varianza individualmente.

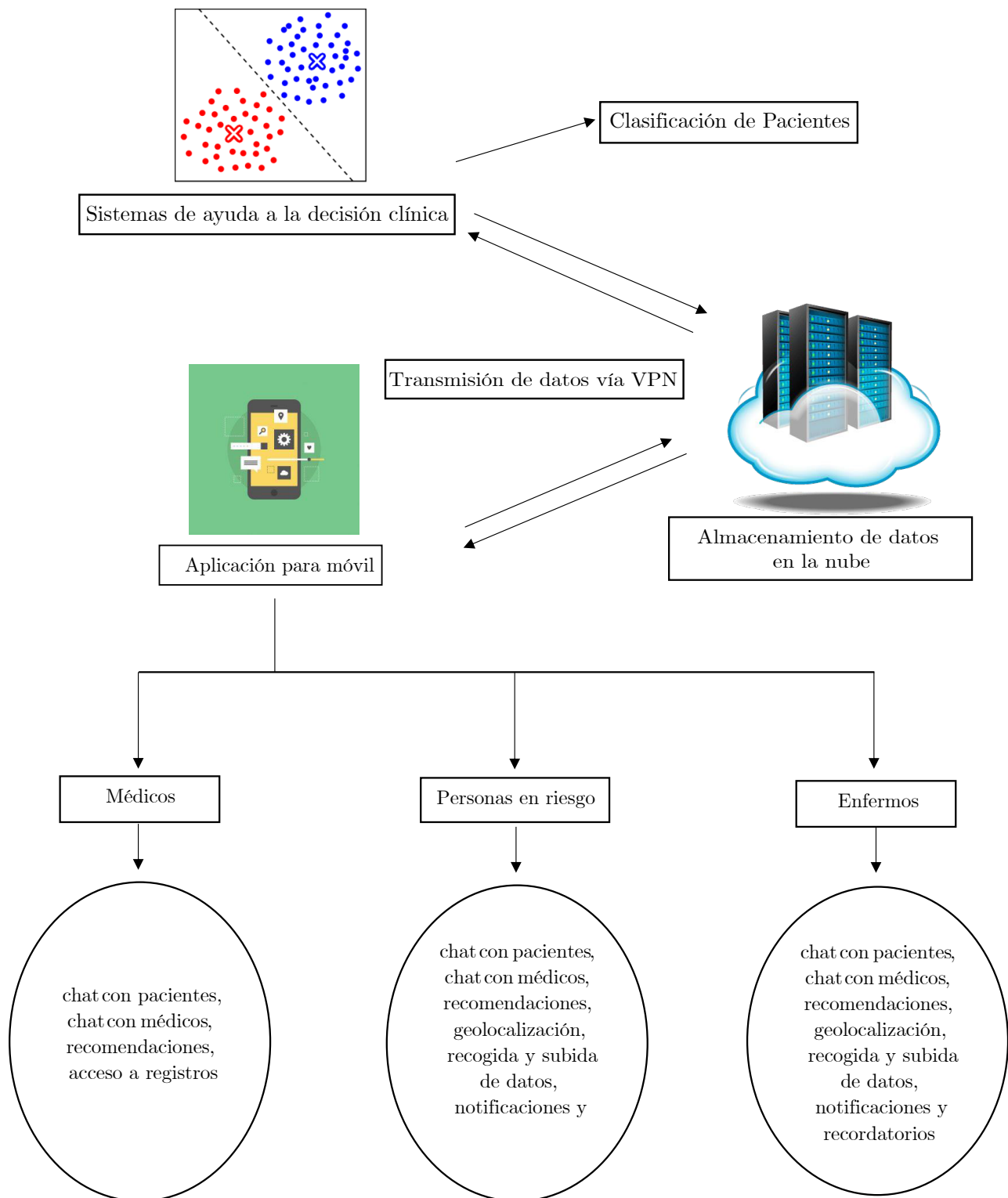


Fig. 3: Esquema teórico de la solución ideal.

4.2.1 Análisis exploratorio

4.2.1.1 Tipos de datos

Comenzamos analizando la base de datos, consta de las siguientes variables:

```
1 RangeIndex: 324 entries, 0 to 323
2 Data columns (total 30 columns):
3 #    Column                                Non-Null Count  Dtype
4 ---  -
5 0    age                                    324 non-null    float64
6 1    gender                                324 non-null    int64
7 2    city                                  324 non-null    int64
8 3    asbestos exposure                     324 non-null    int64
9 4    duration of asbestos exposure         324 non-null    float64
10 5    keep side                             324 non-null    int64
11 6    duration of symptoms                  324 non-null    float64
12 7    dyspnoea                              324 non-null    int64
13 8    ache on chest                         324 non-null    int64
14 9    weakness                              324 non-null    int64
15 10   habit of cigarette                   324 non-null    int64
16 11   performance status                   324 non-null    int64
17 12   white blood                           324 non-null    float64
18 13   cell count (WBC)                     324 non-null    int64
19 14   hemoglobin (HGB)                     324 non-null    int64
20 15   platelet count (PLT)                  324 non-null    float64
21 16   sedimentation                        324 non-null    float64
22 17   blood lactic dehydrogenise (LDH)     324 non-null    float64
23 18   alkaline phosphatise (ALP)           324 non-null    float64
24 19   total protein                         324 non-null    float64
25 20   albumin                              324 non-null    float64
26 21   glucose                               324 non-null    float64
27 22   pleural lactic dehydrogenise          324 non-null    float64
28 23   pleural protein                       324 non-null    float64
29 24   pleural albumin                       324 non-null    float64
30 25   pleural glucose                       324 non-null    float64
31 26   pleural effusion                      324 non-null    float64
32 27   pleural thickness on tomography       324 non-null    float64
33 28   pleural level of acidity (pH)         324 non-null    float64
34 29   C-reactive protein (CRP)              324 non-null    int64
35 dtypes: float64(18), int64(12)
36 memory usage: 76.1 KB
```

Listing 1: Variables de la base de datos.

Nuestra base de datos consta de 324 entradas, cada una con 30 variables. Todos los valores son `floats` e `ints`, además no tenemos ningún `NULL`.

4.2.1.2 Caja bigotes

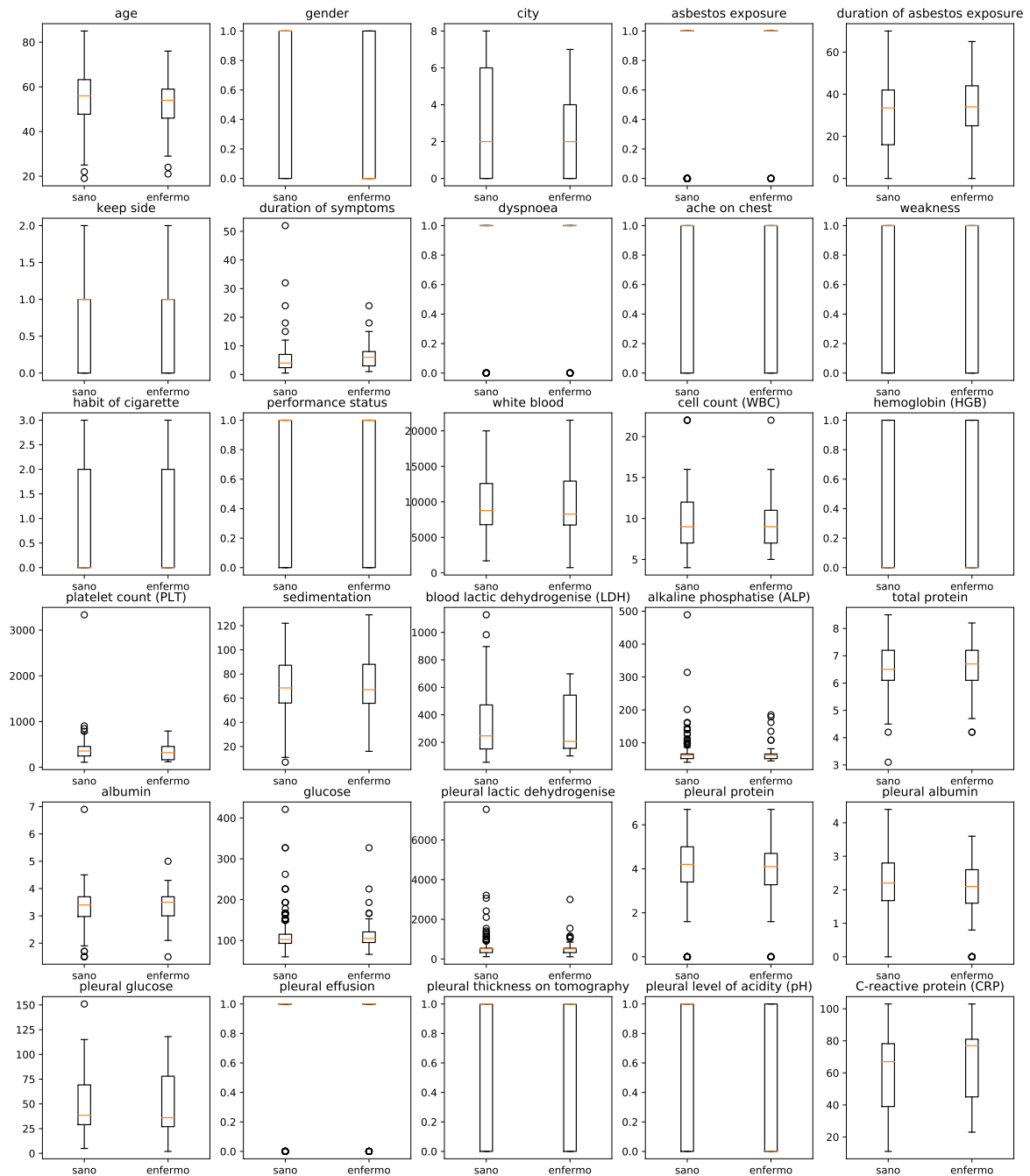


Fig. 4: Caja bigotes.

Vemos que no hay diferencias notables entre los diagramas de nuestra población de pacientes sanos y enfermos. Las variables PLT, PLT, glucosa y PLD parecen tener datos anómalos.

4.2.1.3 Histograma



Fig. 5: Histograma.

Como es de esperar tras juzgar los diagramas de caja bigotes, los histogramas también tienen una distribución casi idéntica. Lo único en lo que se diferencian es en la cuentas totales, ello indica que tenemos más observaciones de pacientes sanos que de enfermos.

4.2.1.4 Kernel Density

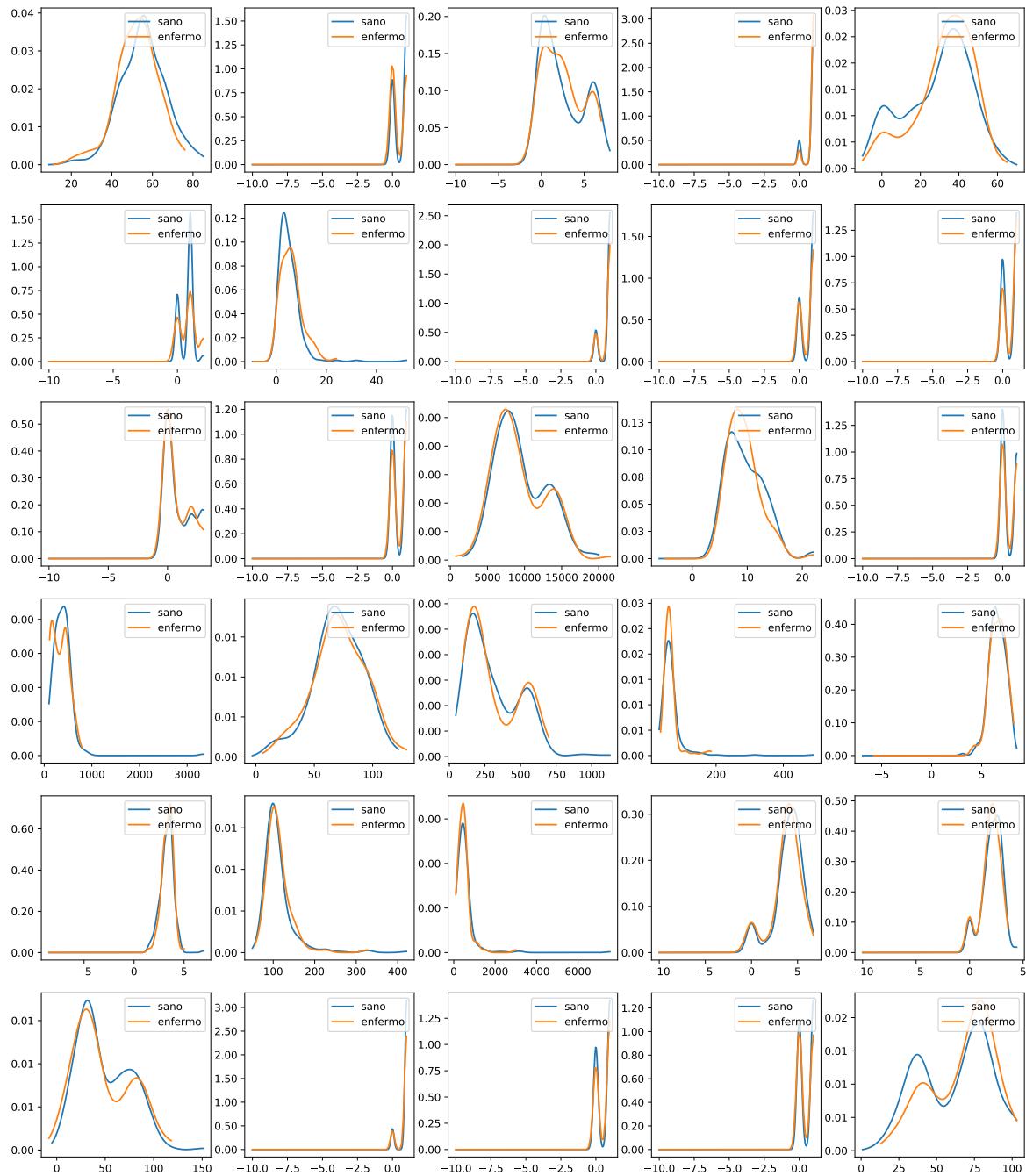


Fig. 6: Kernel Density.

A diferencia de los histogramas, al tratarse con densidades no se observan diferencias por la distinta cantidad de observaciones de sanos y enfermos. Únicamente vemos que las distribuciones son casi idénticas, como intuíamos de los histogramas.

4.2.1.5 Cuantil - cuantil

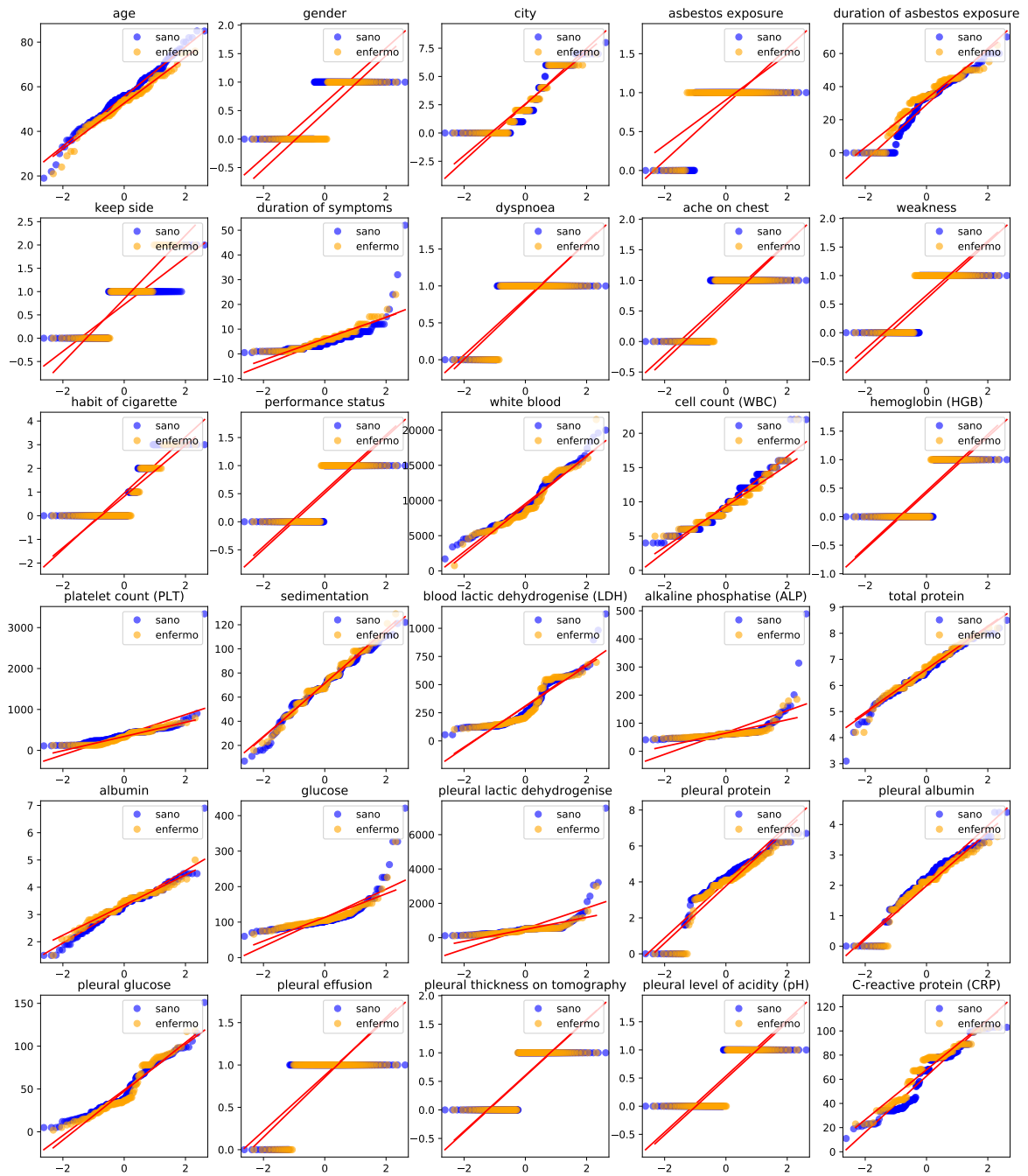


Fig. 7: Cuantil - cuantil.

4.2.1.6 Correlaciones

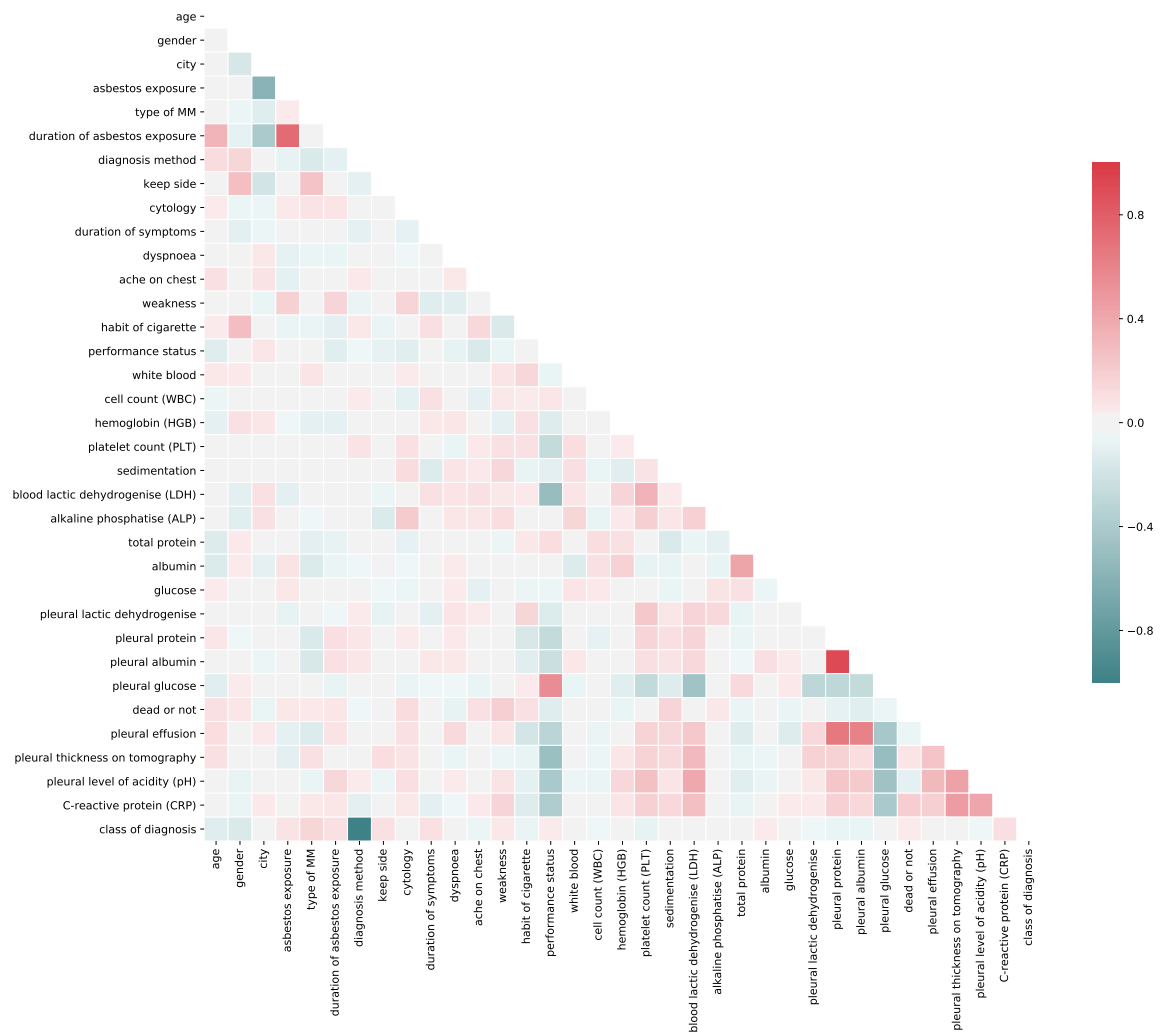


Fig. 8: Correlaciones.

4.2.2 Extracción de Características

4.2.2.1 Filter methods

Ranking	Variable
1	pleural level of acidity (pH)
2	C-reactive protein (CRP)
3	gender
4	pleural lactic dehydrogenase
5	pleural effusion
6	pleural glucose
7	pleural albumin
8	keep side
9	blood lactic dehydrogenase (LDH)
10	total protein
11	alkaline phosphatase (ALP)
12	white blood
13	performance status
14	cell count (WBC)
15	habit of cigarette
16	pleural protein
17	duration of asbestos exposure
18	city
19	dyspnoea
20	ache on chest
21	sedimentation
22	asbestos exposure
23	platelet count (PLT)
24	glucose
25	albumin
26	duration of symptoms
27	weakness
28	age
29	hemoglobin (HGB)
30	pleural thickness on tomography

Listing 2: Selección de variables según **f**score

Usando la puntuación de *Fisher* clasificamos las características de mayor a menor relevancia a la hora de resolver el problema de clasificación

4.2.2.2 Wrapper methods

```
1 0.6782828282828283
2 Sequential Forward Selection ('asbestos exposure',
3                               'keep side',
4                               'weakness',
5                               'cell count (WBC)',
6                               'platelet count (PLT)',
7                               'alkaline phosphatase (ALP)',
8                               'glucose',
9                               'pleural protein',
10                              'pleural glucose',
11                              'C-reactive protein (CRP)')
12
13 0.5414285714285715
14 Sequential Backward Selection ('city',
15                               'asbestos exposure',
16                               'keep side',
17                               'duration of symptoms',
18                               'ache on chest',
19                               'performance status',
20                               'platelet count (PLT)',
21                               'alkaline phosphatase (ALP)',
22                               'pleural albumin',
23                               'C-reactive protein (CRP)')
```

Listing 3: Mejores variables según SFS y SBS

Una selección secuencial hacia adelante y hacia atrás con un modelo de **randomforest** con 100 estimadores y 10 parámetros calculamos una precisión del 67%. Los resultados son menores cuando hacemos la selección hacia atrás. También lo hemos intentado con un modelo **knn**, los resultados son peores en torno al 50%.

4.2.2.3 PCA

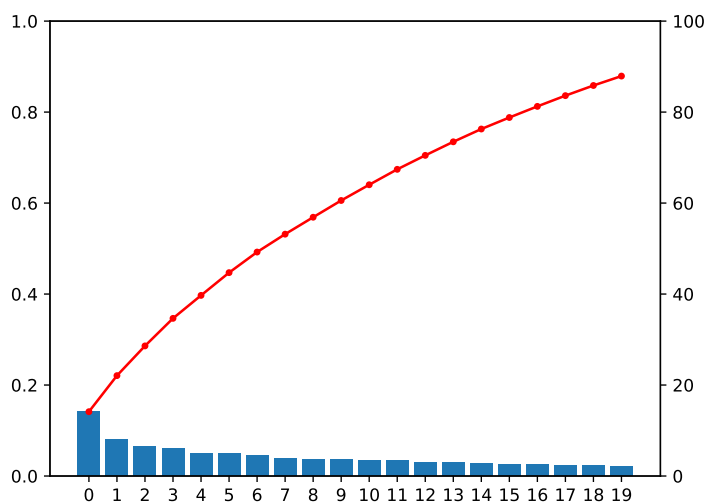


Fig. 9: Diagrama de Pareto.

Calculando el diagrama de Pareto vemos que necesitaríamos entorno a 17 componentes para explicar el 80% de la varianza de los datos. Con estos resultados vemos que será difícil reducir la dimensionalidad de nuestros datos.

4.2.3 Modelos de Clasificación

En segundo lugar, se ha procedido a programar varios modelos en Python a partir de las librerías disponibles para el desarrollo de tal implementación. Así se ha seleccionado el análisis discriminante lineal (LDA), el análisis discriminante cuadrático (QDA), k vecinos (KNN), random forest (RF), máquinas de soporte vectorial (SVM), una red neuronal probabilística (PNN) y un perceptrón multicapa (MLP). De esta forma, se han obtenido los siguientes resultados en lo relativo a la precisión, sensibilidad, especificidad y tiempo de ejecución de los respectivos modelos.

Model	TP	FP	FN	TN	Accuracy	Sensitivity	Specificity	Time
LDA	58.45	10.60	21.31	7.63	0.67	0.73	0.42	5.21
QDA	55.93	12.94	22.43	6.70	0.64	0.71	0.34	4.58
KNN	68.99	0.00	29.01	0.00	0.70	0.70	nan	9.74
FOREST	66.55	2.54	23.96	4.95	0.73	0.74	0.66	181.79
SVM	45.93	22.88	19.88	9.31	0.56	0.70	0.29	20.90
PNN	61.88	7.06	25.27	3.78	0.67	0.71	0.35	9.15
MLP	48.57	20.53	20.42	8.48	0.58	0.70	0.29	287.44

Table 1: Resultados agregados tras 1000 repeticiones.

4.2.4 Interfaz

Asimismo, con el fin de prestar una facilidad al usuario de cara a usar los modelos predictivos en cuestión, se han realizado dos interfaces simples para mostrar los resultados que se deseen. La primera interfaz desarrollada nos abre primeramente una ventana donde podemos introducir los datos del paciente a analizar mediante el sistema de ayuda a la decisión clínica. Asimismo, con el fin de facilitar la introducción de datos en el sistema la interfaz permite cargar un archivo (.csv) con todos los datos para proceder al estudio en cuestión. Una vez, se ha comprobado que los valores introducidos son correctos o modificado desde la propia interfaz aquellos que no lo sean, se indica con que modelo se pretende realizar la clasificación, mostrando en un tiempo reducido las métricas de evaluación del modelo para la base de datos y el diagnóstico particular para los datos introducidos (sano o enfermo). A continuación se muestra en detalladamente la funcionalidad y la navegación de nuestra la app.

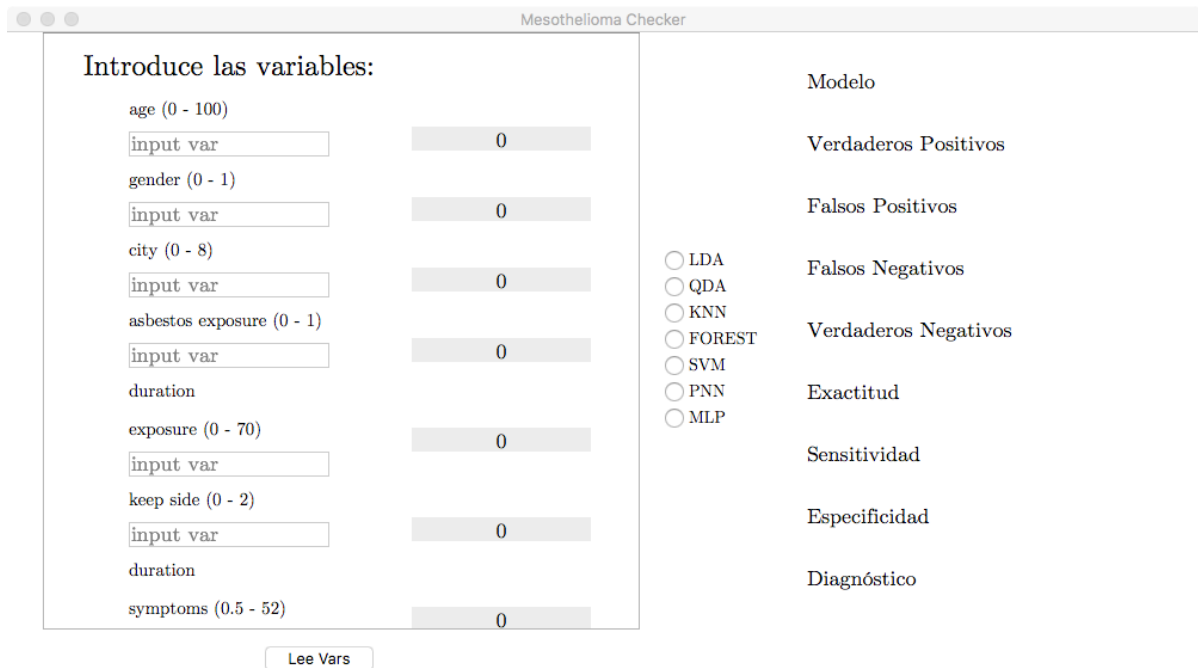


Fig. 10: Ventana principal.

Ventana principal de nuestra interfaz. A la izquierda campos de texto para introducir las variables, se muestra entre paréntesis el rango de dicha variable en nuestra base de datos.

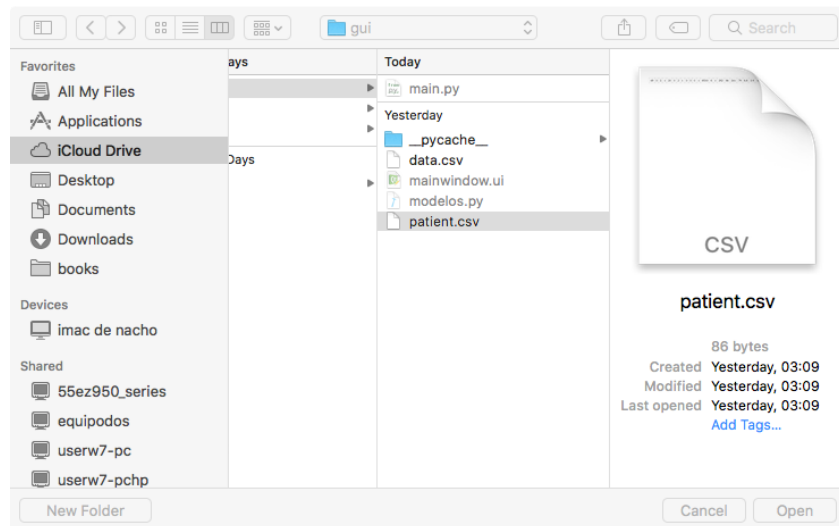


Fig. 11: Selección de paciente.

Para hacer mas cómodo su uso y evitar tener que introducir 30+ variables a mano, al presionar Cmd + O se abre una ventana para seleccionar un archivo .csv, contiene todos los valores para un paciente separados por comas.

Mesothelioma Checker

Introduce las variables:

age (0 - 100)	49	0
gender (0 - 1)	0	0
city (0 - 8)	2	0
asbestos exposure (0 - 1)	1	0
duration		
exposure (0 - 70)	20	0
keep side (0 - 2)	0	0
duration		
symptoms (0.5 - 52)		0

Modelo

Verdaderos Positivos

Falsos Positivos

Falsos Negativos

Verdaderos Negativos

Exactitud

Sensitividad

Especificidad

Diagnóstico

☐ LDA
☐ QDA
☐ KNN
☐ FOREST
☐ SVM
☐ PNN
☐ MLP

Lee Vars

Fig. 12: Importación paciente.

Al importar el paciente se rellenan automáticamente las variables, se pueden comprobar y editar si fuera necesario.

Mesothelioma Checker

Introduce las variables:

age (0 - 100)	input var	49
gender (0 - 1)	input var	0
city (0 - 8)	input var	2
asbestos exposure (0 - 1)	input var	1
duration		
exposure (0 - 70)	input var	20
keep side (0 - 2)	input var	0
duration		
symptoms (0.5 - 52)		2

Modelo

Verdaderos Positivos

Falsos Positivos

Falsos Negativos

Verdaderos Negativos

Exactitud

Sensitividad

Especificidad

Diagnóstico

☐ LDA
☐ QDA
☐ KNN
☐ FOREST
☐ SVM
☐ PNN
☐ MLP

Lee Vars

Fig. 13: Cargar variables.

Al presionar Enter con el teclado o el botón 'Leer Vars' con el ratón se guardan las variables en la memoria del programa. Para actualizar una variable no hay más que introducir un nuevo valor y pulsar enter o el ratón.

Para cargar el modelo se presiona Ctrl + M, o se elige desde el menú. Aparece una venta para seleccionar el archivo .py con los modelos en python.

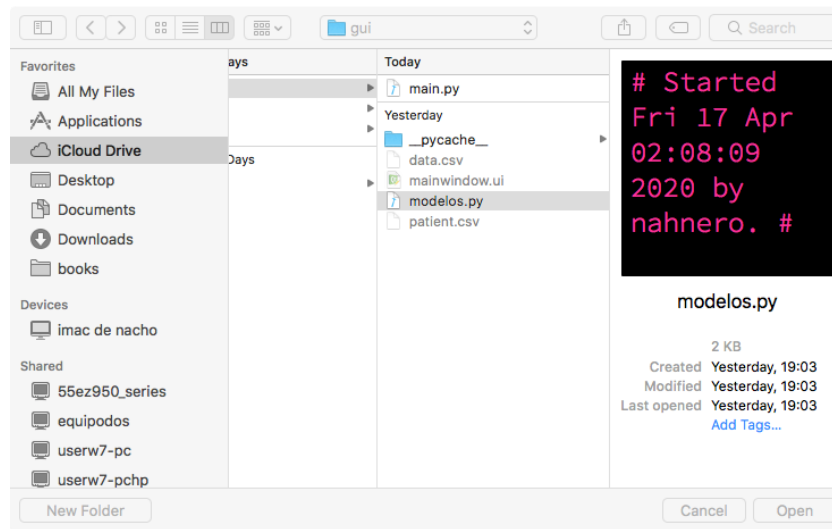


Fig. 14: Selección de modelos.

Una vez cargados los modelos se selecciona que modelo se desea ejecutar, los botones son mutuamente excluyentes. Al ejecutarse el modelo se generan las métricas de evaluación a la derecha y el diagnóstico.

The screenshot shows the 'Mesothelioma Checker' application. On the left, under 'Introduce las variables:', there are input fields for age (0-100), gender (0-1), city (0-8), asbestos exposure (0-1), duration, exposure (0-70), keep side (0-2), and symptoms (0.5-52), each with a corresponding value field. Below these is a 'Lee Vars' button. In the center, there is a list of models with radio buttons: LDA (selected), QDA, KNN, FOREST, SVM, PNN, and MLP. On the right, a table displays the results for the selected LDA model.

Modelo	LDA
Verdaderos Positivos	44.00
Falsos Positivos	5.00
Falsos Negativos	12.00
Verdaderos Negativos	4.00
Exactitud	0.74
Sensitividad	0.79
Especificidad	0.44
Diagnóstico	enfermo

Fig. 15: Selección de modelos.

Cuando se selecciona otro modelo se reevalúa al paciente, cada modelo tiene unas características diferentes en cuanto a exactitud, sensibilidad y especificidad. En función de lo que se busque se puede seleccionar un modelo adecuado.

Si bien es verdad que es un prototipado básico y que podría tener mejoras en múltiples aspectos (interfaz más amigable, más funciones, pruebas de usabilidad...) es importante recalcar el objetivo específico que se pretende con dicho interfaz en particular. En este caso, estaría destinado a una vertiente de carácter investigador, donde se pretenda comparar los múltiples modelos empleados, analizar sus resultados y determinar en que situaciones convendría utilizar un determinado modelo u otro según la distribución de los datos.

No obstante, a la hora de emplear un sistema de ayuda a la decisión clínica de forma continuada y habitual en centros hospitalarios, la opción de incluir varios de modelos de predicción no es relevante, ya que la finalidad en este caso es simple; obtener la clasificación del modelo con mejores métricas para ayudar al diagnóstico médico del mesotelioma maligno. Por tanto, se ha desarrollado también un segundo interfaz donde se anula la posibilidad de seleccionar un modelo en particular, y a partir de los datos introducidos el modelo clasifica al paciente como sano o enfermo.

4.2.4.1 Aplicación para médicos

Esta versión restringe al usuario a usar un modelo predeterminado. Al pulsar el botón ejecutar, después de haber introducido los datos del paciente se calcula el modelo y se presentan los resultados.

Introduce las variables:		Modelo	FOREST
age (0 - 100)	49	Verdaderos Positivos	43.00
gender (0 - 1)	0	Falsos Positivos	3.00
city (0 - 8)	2	Falsos Negativos	17.00
asbestos exposure (0 - 1)	1	Verdaderos Negativos	2.00
duration exposure (0 - 70)	20	Exactitud	0.69
keep side (0 - 2)	0	Sensitividad	0.72
symptoms (0.5 - 52)	2	Especificidad	0.40
		Diagnóstico	enfermo

Fig. 16: Versión limitada para médicos.

Así, aunque sería más idóneo que el modelo clasificase el grado de enfermedad en vez de dar un resultado binario, se demuestra que perfeccionando los modelos de predicción y alimentando los modelos con más datos podría llegarse a un sistema de ayuda a la decisión clínica de gran utilidad para cualquier profesional médico, ya que en pocos segundos o minutos se obtendría una precisión a tener en cuenta. Asimismo, cabe destacar que también habría que consolidar una interfaz intuitiva y amigable de forma que al personal sanitario le suponga una mejora en su calidad y ritmo de trabajo y no un descenso en su rendimiento habitual.

El sistema de ayuda a la decisión clínica en este caso sería de gran utilidad para diagnosticar el mesotelioma maligno prematuramente, pudiendo ofrecer un mejor tratamiento desde un inicio. No obstante, tal y como se ha expuesto en la solución ideal, se busca una solución para el problema del mesotelioma maligno relación con

la exposición al amianto. Luego entonces, únicamente realizando un prototipado de un sistema de apoyo a la decisión clínica, si bien es cierto que nuestro proyecto sería útil, también se podría definir como un proyecto incompleto donde no se estaría optimizando los recursos existentes en la actualidad relacionados tanto con las TICS como con el propio mesotelioma maligno.

4.2.4.2 Aplicación para pacientes

De esta forma, intentando aportar una solución integral a la situación expuesta en lo referente al amianto y al mesotelioma maligno, se ha desarrollado también una primera aproximación de lo que sería una aplicación móvil para enfermos, personas en riesgo y médicos. Así, mediante la herramienta desarrollada por el instituto tecnológico de Massachusetts (MIT) App Inventor, se ha podido implementar un prototipado con varias de las funcionalidades de las que la aplicación en su fase definitiva debería ofrecer.

Inicialmente al abrir la app nos encontramos con una pantalla inicial en la cual podemos iniciar sesión o registrarnos como pacientes que padecen la enfermedad, individuos de riesgo o profesionales médicos. Así, aunque en este sistema de registro al final se termina accediendo al mismo menú en los tres casos debido a que en la base de datos se guardan sin distinción alguna entre enfermos, personas en riesgo y personal sanitario, se ha considerado relevante plasmar en el prototipado la distinción entre grupos distintos de usuarios. De esta forma, de cara a la consolidación de una aplicación sólida, habría que guardar cada usuario con la pertenencia correspondiente al grupo en el que se han registrado, de manera que los servicios ofrecidos en cada inicio de sesión serían distintos según seamos enfermos, personas con riesgo o médicos. Asimismo, la cuenta debería estar conectada con un identificador único, de manera que médicos y pacientes tuviesen la posibilidad de acceder a registros personales.

Una vez, llegados al menú principal, en el caso de primera versión de la aplicación se nos ofrecen cinco opciones: contactar con un médico o paciente mediante correo electrónico, visualizar nuestra ubicación y las zonas donde la exposición al amianto sea elevada, información y recomendaciones sobre el problema a tratar, las cuales pueden ser reproducidas vía audio, con un enlace para descargar una guía de prevención contra el amianto y un registro donde introducir variables referentes al paciente, las cuales pueden luego almacenarse como un archivo csv para luego poder enviarlas al centro médico. A su vez, pese a la precariedad del registro de datos implementado, ya que para enviar los datos habría que emplear otra aplicación en el caso del prototipado desarrollado, incluye varias funcionalidades como renombrar variables o eliminar y modificar registros. Finalmente, en el menú principal implementado también existe la opción de volver al inicio, lo cual sería equivalente en este desarrollo inicial a cerrar sesión.

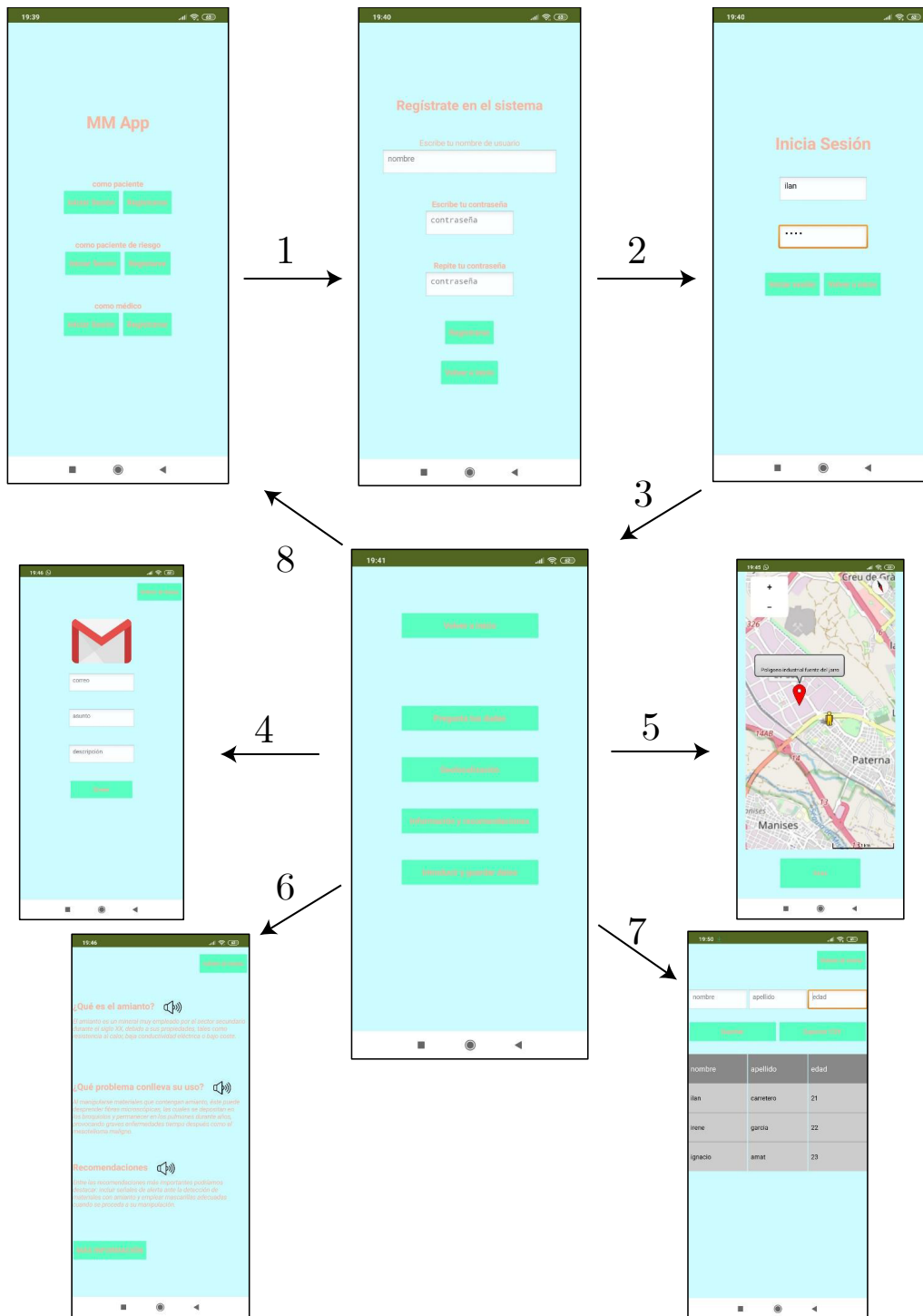


Fig. 17: Esquema de la aplicación.

Por tanto, ha quedado patente la versatilidad y eficacia que presenta App Inventor, ya que permite el desarrollo del prototipado de una aplicación de forma muy simple, intuitiva a partir de nociones básicas de programación que cualquiera puede aprender muy fácilmente. No obstante, pese a que se puede considerar una primera aproximación correcta, evidentemente es incompleta ya que carece de múltiples funcionalidades que requerirían sumergirnos en lenguajes de programación como C++, Java o Kotlin, para los cuales sería necesaria una inversión de tiempo mucho mayor. Así, para llegar a una aplicación donde verdaderamente se sobrepasase la fase de prototipado, habría que posiblemente emplear uno de estos lenguajes y añadir las siguientes funcionalidades

principalmente:

- Conexión entre las sesiones y los registros médicos, de forma que médicos y pacientes pudiesen acceder a dichos registros
- Almacenar usuarios teniendo en cuenta si son profesionales sanitarios, personas de riesgo o enfermos, de forma que los servicios existentes en cada menú fuesen distintos
- Inclusión de un chat para todos los menús, de manera que los pacientes pudiesen contactar entre ellos y con sus respectivos médicos, pudiendo ayudarse unos a otros y disponiendo de un canal de comunicación fluido para contactar con el personal sanitario
- En los servicios disponibles para médicos, eliminar la opción de registrar datos y añadir un nuevo servicio que fuese para visualizar los registros de los pacientes
- Tanto en pacientes de riesgo como enfermos, posibilitar la opción de introducir todos los datos que precise el médico para un diagnóstico inicial de los que pueda disponer el paciente, y subir los datos a un servidor a partir del cual el sistema de ayuda a la decisión clínica y otros servicios del hospital pudiesen acceder.
- Adición de notificaciones y recordatorios de citas, ingesta de medicamentos y medidas de seguridad para personas de riesgo y enfermos
- Monitorización de la posición de los pacientes, de forma que al estar a menos de una determinada distancia de una zona con una gran exposición al amianto, saltase una alarma.
- Inclusión en el servicio de información y recomendaciones enlaces a videos, noticias de periódico y más información que se fuese actualizando periódicamente.

5 Conclusiones

La ciencia de datos tiene grandes contribuciones que ofrecer al campo biomédico y clínico, con los CDSS como potencial herramienta de apoyo a los profesionales clínicos en el análisis de la información clínica, con la capacidad de introducir un incremento de la mejora de la calidad del servicio asistencial proporcionado a los pacientes. En el caso del MM, un modelo de aprendizaje supervisado tipo Random Forest podría resultar de ayuda en el diagnóstico prematuro de la enfermedad a través de datos de pruebas clínicas y datos recopilados directamente del paciente de forma sencilla. Un diagnóstico precoz es esencial en este caso para la supervivencia del paciente.

El porcentaje de población que posee un teléfono inteligente aumenta año tras año, y las apps móviles están en pleno auge, con una tasa de crecimiento especialmente elevada en el sector de la salud. Esto debe verse como

una gran ventaja a ser explotada. Las aplicaciones móviles de salud pueden servir en un caso como el estudiado del MM no solo para monitorizar y controlar la evolución de la enfermedad, sino también para prevención y empoderamiento del paciente.

El uso de diversas herramientas de TICS aplicadas al sistema sanitario ofrecen la posibilidad de generar potenciales mejoras en el servicio asistencial, siendo capaces de crear un marco de integración de la información y procesos involucrados en un cierto caso, como el del MM, para su mejor gestión. Para el diseño, desarrollo e implantación de tales sistemas de carácter integrador o global, es fundamental tanto una correcta identificación del problema a resolver como un equipo multidisciplinar capaz de abordar las tan diversas tareas implicadas.

6 Lecciones aprendidas y reflexiones

Mediante la realización del trabajo en cuestión hemos podido comprobar la dificultad que supone no sólo plantear una idea, sino también llevarla a la práctica. Es preciso y fundamental iniciar cualquier proyecto comprendiendo correctamente el problema identificado, para poder luego desarrollar una solución que realmente sea útil y pueda aplicarse en la resolución de aquello que se pretende alcanzar. Es precisamente por ello por lo que se ha pretendido abordar el tratamiento del mesotelioma maligno desde la perspectiva de las tecnologías de la información y la comunicación mediante un enfoque global. Con esto nos referimos a que se ha intentado prototipar de un proyecto en el que se pretende ayudar tanto a pacientes e individuos de riesgo como a profesionales sanitarios, con el fin de poder consolidar una solución integral al problema en cuestión.

No obstante, si dicho proyecto se fuese a realizar para finalmente obtener una solución verdaderamente aplicable a los hospitales y a la sociedad, es evidente que se necesitaría un equipo multidisciplinar en el que deberían colaborar médicos, ingenieros y pacientes para realmente identificar aquellos puntos del problema donde la utilización de recursos tecnológicos e informáticos permitiesen una mejora directa en la calidad de vida del paciente. Asimismo, durante el desarrollo del trabajo expuesto se ha incidido en el concepto de paciente activo, ya que mediante el uso de las tecnologías de la información y comunicación dicho paciente, en un pasado pasivo, puede adquirir un rol principal en el cuidado de su salud a partir de su colaboración con el personal sanitario mediante el uso por ejemplo de aplicaciones móviles.

A su vez, es de vital importancia mencionar los controles que deberían pasar todas y cada una de las partes que integran el proyecto, tanto el sistema de ayuda a la decisión clínica y la aplicación móvil, como la seguridad en la transmisión y el almacenamiento de datos durante el flujo de trabajo de la solución desarrollada.

Las tecnologías de la información y la comunicación pueden considerarse como uno de los valores más significativos a nivel actual, no sólo para el sector industrial, sino también para el mercado sanitario. Así, a partir del acoplamiento de múltiples herramientas que colaboren y actúen en sintonía unas con otras existe la

posibilidad de mejorar y optimizar los recursos clínicos y médicos, lo que conlleva de forma directa una mejora en la calidad asistencial del protagonista del campo sanitario: el paciente. Finalmente, destacar que durante la realización del trabajo se ha ido aplicando los conocimientos adquiridos durante la carrera, y específicamente, los desarrollados en las asignaturas de sistemas de información y telemedicina, por lo que se ha podido aplicar a la resolución de un problema (al menos, en el planteamiento de la solución y el prototipado de la misma) demostrando utilidad y aplicabilidad de los contenidos académicos a la realidad.

References

- [1] Arnaud Belard, Timothy Buchman, Jonathan Forsberg, Benjamin K. Potter, Christopher J. Dente, Allan Kirk, and Eric Elster. Precision diagnosis: a view of the clinical decision support systems (CDSS) landscape through the lens of critical care. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 31(2):261–271, February 2016.
- [2] Fons Wijnhoven and Rick Klein Koerkamp. Barriers for adoption of analytical cdss in healthcare: Insights from case stakeholders. 10 2019. 5th International Conference on Information and Communication Technologies in Organizations and Society, ICTO 2019 : The Impact of Artificial Intelligence on Business and Society, ICTO 2019 ; Conference date: 24-10-2019 Through 25-10-2019.
- [3] L Deloitte. State of the smart. *Consumer and Business Usage Patterns. Global Mobile Consumer Survey*, 2017.
- [4] Pedregosa. Scikit-learn: Machine learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12:2825–2830, 2011.
- [5] Fons Wijnhoven and Rick Klein Koerkamp. Barriers for adoption of analytical cdss in healthcare: Insights from case stakeholders. In *5th International Conference on Information and Communication Technologies in Organizations and Society, ICTO 2019: The Impact of Artificial Intelligence on Business and Society*, 2019.
- [6] *pandas — Bioinformatics at COMAV 0.1 documentation.*, 10-Apr-2020.
- [7] *matplotlib.pyplot — Matplotlib 3.1.2 documentation.*, 10-Apr-2020.
- [8] Shu-Lin Wang, Xueling Li, Shanwen Zhang, Jie Gui, and De-Shuang Huang. Tumor classification by combining PNN classifier ensemble with neighborhood rough set based gene reduction. *Computers in Biology and Medicine*, 40(2):179–189, February 2010.