Revista Eletrônica
Paulista de Matemática

ISSN 2316-9664
Volume 9, jul. 2017

Renata Toncovitch das Neves
Universidade Tecnológica
Federal do Paraná
re.toncovitch@hotmail.com

Elenice Weber Stiegelmeier
Universidade Tecnológica
Federal do Paraná
elenicew@utfpr.edu.br

Glaucia Maria Bressan
Universidade Tecnológica
Federal do Paraná
glauciabressan@utfpr.edu.br

Diagnóstico de tumores: uma abordagem fuzzy

Diagnosis of tumors: a fuzzy approach

Resumo

A fim de decidir qual o melhor tratamento para os diversos tipos de câncer, é necessário predizer em qual estágio o tumor se encontra. Dessa forma, existem na literatura urológica vários nomogramas baseados na teoria de probabilidade para auxiliar os médicos na tomada de decisão. Nesse sentido, o presente trabalho propõe um sistema baseado em regras fuzzy para auxiliar nesta tarefa, com o uso da teoria dos conjuntos fuzzy. O sistema baseado em regras fuzzy fornece resultados em termos de possibilidade do paciente estar em determinado estágio patológico da doença ou não a partir do uso de informações como o escore de Gleason, o volume do tumor, estado clínico e cirúrgico do paciente. E, ainda, o presente trabalho traz uma abordagem de sistemas dinâmicos p-fuzzy, a fim de estudar a dinâmica de sistemas populacionais por meio da teoria fuzzy.

Palavras-chave: Modelagem fuzzy. Crescimento tumoral. Dinâmica populacional.

Abstract

In order to decide the cancer treatment, it is necessary to predict their stage. For this, there are in the urological literature several monograms based on probability theory to assist clinicians in decision making. The fuzzy system based in rule fuzzy is presented for its ability to treat uncertainties. In addition, the p-fuzzy dynamical system is used to illustrate the use of fuzzy sets theory. The fuzzy rules based system provides results in terms of possibility of the patient being in certain pathological disease stage or not from the use of information such as the Gleason score, the tumor volume, the clinical and surgical conditions. In addition, the p-fuzzy dynamical system is used to illustrated the use of fuzzy theory.

Keywords: Fuzzy modeling. Tumor growth. Population dynamics.

1 Introdução

Nas últimas décadas o número de casos de câncer tem aumentado de forma significativa, tanto em países desenvolvidos como naqueles em processo de desenvolvimento, contribuindo com mudanças no perfil da mortalidade. Assim, o câncer, como um problema mundial de saúde, preocupa muitas pessoas, pois constantemente se vê notícias alertando sobre esta doença. Apesar do diagnóstico de câncer estar sendo realizado mais precocemente, uma grande porcentagem de pacientes ainda apresenta um estágio bastante avançado na hora do tratamento do câncer.

O termo câncer se refere às doenças causadas por consequências do crescimento desordenado e descontrolado de uma única célula. As descendentes idênticas desta única célula alterada formam massas de tecidos clonais desorganizados. Estes tecidos tumorais, cópias imperfeitas da célula original, tendem a voltar o estado embrionário de forma caótica e invadem, de modo infiltrativo, outros tecidos, podendo se espalhar, ação conhecida como metástase, através da disseminação, por via sanguínea ou linfática, criando outros tumores distantes do tumor primário ou original [1]. Deste modo, às células tumorais destroem o corpo humano levando o indivíduo à morte.

Para que uma única célula seja capaz de impor-se a todo um organismo já estabelecido é necessário que ela possa invadir outros tecidos, dominar o tecido conjuntivo ou de sustentação e fazer com que este tecido sirva preferencialmente a ela e às suas descendentes. Logo, encontrar um mecanismo comum capaz de levar a destruição das células tumorais sem destruir as células normais e ao mesmo tempo inibir e impedir a manifestação da sua agressividade seria a maneira ideal e eficaz de lidar com o problema do câncer.

Segundo Castanho [2], avaliar o estágio em que o câncer se encontra é necessário para poder decidir a terapia a ser aplicada. Se o tumor estiver confinado em algum órgão a radioterapia é um tratamento bastante efetivo. Porém, se desenvolveu metástase, tratamentos paliativos são indicados com o objetivo de reduzir o crescimento do tumor e aliviar os sintomas do paciente. Stiegelmeier [4] propôs uma metodologia alternativa para o estudo do tratamento do câncer através da radioterapia a partir de resultados obtidos da modelagem matemática.

Contudo, de acordo com o INCA [3], há diversas causas do câncer podendo ser externas ou internas ao organismo. As causas externas estão ligadas ao hábitos sociais e culturais do ambiente como as indústrias químicas do local, alimentos e medicamentos utilizados e o estilo de vida além de poderem estar ligadas ao próprio meio ambiente, ou seja, na água, terra e ar.

Os hábitos adotados que podem determinar algum câncer são: tabagismo, hábitos alimentares, alcoolismo, hábitos sexuais, medicamento, fatores ocupacionais, radiação solar. Já as causas internas são, em sua maioria, pré-determinadas geneticamente, porém são raros os cânceres que são desenvolvidos apenas por fatores hereditários, familiares e étnicos [3].

Em virtude do mau prognóstico em pacientes com doença localmente avançada busca-se tentar definir o potencial biológico da proliferação das células tumorais em função das alterações fenotípicas que surgem nos tumores. Dessa forma, para estudar sobre esse tema é necessário compreender diferentes áreas de pesquisa, todavia, a disponibilidade de informações auxiliam na conscientização sobre determinado problema e é por meio da Matemática que também encontram-se muitas contribuições para tais melhorias, sejam elas no próprio diagnóstico quanto nos tratamentos.

2 Metodologia

Na literatura oncológica existem nomogramas que auxiliam na predição do câncer feita por médicos. Assim, os parâmetros mais utilizados para prognosticar o câncer são: volume do tumor (avaliado por métodos de imagem), estado clínico e cirúrgico, grau de diferenciação das células do tumor dado pelo escore de Gleason, condições de linfonodos axilares, entre outras, de acordo com sintomas apresentados. Faz-se necessário definir a agressividade do tumor, ou seja, em que grau ele se encontra para poder ser prescrito o tratamento que melhor se adapte ao paciente e apresente os melhores resultados finais. Para isso, são adotados sistemas de graduação os quais ajudam a descrever a aparência do tecido canceroso, principalmente como o escore de Gleason [5].

Estudos dessa natureza são de grande importância para o tratamento do câncer, pois a comparação entre os tecidos normais e tumorais são a base para que se possa aplicar um tratamento eficaz no combate ao câncer. Para verificar em que escala o tumor se encontra, um patologista examinará o tecido tumoral a partir de uma biópsia verificando a aparência das células cancerosas em comparação com as células normais.

No sistema de crescimento de tumores a agressividade do tumor está relacionada com os termos de competição, os quais competem entre si de forma presa - predador, o que pode resultar na morte de células de tumor ou na inatividade das células imunológicas. A caracterização desse sistema é realizada, na maioria dos casos, por meio de modelos matemáticos clássicos como o modelo de Gompertz [6]. Stephenson e Kattan [7] ressaltam que muitos desses modelos tem se mostrado com performance igual ou até melhores do que o julgamento clínico.

Um modelo de crescimento do câncer deve incluir variáveis que permitam identificar em qual caso o paciente se enquadra. Para tal, é necessário construir um sistema baseado em regras fuzzy, uma vez que estas variáveis são incertas e descritas em termos linguísticos na literatura médica. Então, com o auxílio da modelagem fuzzy, as variáveis de entrada e saída do sistema são modeladas por conjuntos fuzzy em seus respectivos domínios. Assim, defini-se uma base de regras, com informações de especialistas, para ativar as informações de entradas/saídas linguísticas do sistema fuzzy [8].

No presente trabalho, será utilizado a teoria de conjuntos fuzzy para estudar os modelos populacionais clássicos, considerado a taxa de crescimento como um parâmetro fuzzy, chamados de sistemas dinâmicos p-fuzzy. E, ainda, será apresentado um estudo referente ao câncer de próstata e mama, para verificar o grau de agressividade dos tumores com base nas modelagem fuzzy.

3 Sistemas dinâmicos p-fuzzy

Os sistemas dinâmicos são subdivididos em duas classes, contínuos e discretos. Os sistemas dinâmicos contínuos consistem em um sistema definido por derivadas uma vez que representam taxas de variações contínuas. Já os sistemas dinâmicos discretos evoluem no tempo por meio de um processo iterativo. Já os sistemas dinâmicos p-fuzzy tratam-se de uma abreviação do termo parcialmente fuzzy. Nesse caso, será necessário conceitos e definições importantes na Teoria de Conjuntos Fuzzy como das operações com conjuntos fuzzy, relações fuzzy, números fuzzy,

sistema de inferência, entre outros (veja [8, 9, 10]).

O termo fuzzy, cuja origem é inglesa, se refere a algo nebuloso, difuso ou até mesmo incerto e pode ser entendido em um situação em que apenas respostas como “sim” ou “não” não são suficientes, mesmo tendo conhecimento sobre outras informações do problema.

Dessa forma, devido a necessidade de classificar elementos considerando-o pertencente ou não a determinados conjuntos, o matemático Zadeh criou a ideia de grau de pertinência, assim um elemento estaria parcialmente contido em um conjunto. Essa ideia foi o marco inicial para a teoria de conjuntos fuzzy.

Zadeh [11] propôs considerar uma função de pertinência que nos forneça o grau de pertinência do conjunto considerado, assim permite-se fazer agrupamentos diferentes da lógica clássica.

Considera-se grau de pertinência a referência que permite verificar quanto é possível o elemento pertencer ao conjunto, assim o processamento de informações fuzzy normalmente é feito por meio de operações que agregam, combinam e comparam os graus de pertinência de seus elementos. Basicamente um sistema baseado em regras fuzzy possui quatro componentes: um processador de entrada, uma coleção de regras linguísticas chamada base de regras, um método de inferência fuzzy e um processador de saída.

Para Bassanezi e Barros [8], sistemas do tipo p-fuzzy são parcialmente fuzzy uma vez que o campo de direções F do Problema de Valor Inicial (PVI) em questão é conhecido parcialmente. No entanto, sua solução é crisp, ou seja, é um valor obtido após o processo de defuzzificação em cada instante de tempo.

Definição 1 *Um PVI p-fuzzy é dado por:*

$$\frac{du}{dt} = F(t, u(t)) \quad (1)$$

$$u(a) = u_0, \quad (2)$$

onde $F : [a, b] \times \mathfrak{F}(R) \rightarrow \mathfrak{F}(R)$, $u_0 \in \mathfrak{F}(R)$ e $\frac{du}{dt}$ representa a taxa de variação da função u dependendo de t . E, ainda, F é conhecido parcialmente e descrito por uma base de regras fuzzy.

Note que, caso não seja adotado um método de defuzzificação para modelar F , $u(t)$ não necessita ser um número real.

A modelagem fuzzy discreta se origina por meio dos controladores fuzzy, portanto um sistema p-fuzzy discreto é dado por:

$$x_{t+1} = F(x_t)$$

$$x_0 = x(t_0),$$

em que $F(x) = x + \Delta x$ tal que $F : R \rightarrow R^n$ e Δx é a saída defuzzificada dado pelo controlador fuzzy.

Dessa forma, é possível generalizar um sistema p-fuzzy discreto como uma equação de diferenças $x_{t+1} - x_t = f(x_t)$ em que a função $f(x) = \Delta x$ é a saída do controlador fuzzy.

As variações nos sistemas discretos são qualificadas para os intervalos de tempo em que ocorrem as mudanças sucessivas nas entradas. Por outro lado, é necessário fazer algumas exigências sobre a base de regras utilizada para que facilite o estudo de equilíbrios de sistemas p-fuzzy:

1. Os universos devem ser intervalos limitados do conjunto dos números reais;
2. Os conjuntos fuzzy da base de regras devem ser números fuzzy;
3. Cada elemento do universo tem pertinência não nula a pelo menos um dos números fuzzy da base de regras;
4. Cada elemento do universo tem pertinência não nula a no máximo dois antecedentes;
5. Os elementos de pertinência máxima (igual a 1) pertencem somente a um dos números fuzzy da base de regras, ou seja, tem grau de pertinência nula aos demais números fuzzy das regras;
6. A base de regras deve ser ordenada monotonicamente (crescente ou decrescente), assim os qualificadores dos antecedentes devem estar em escala ordinal, por exemplo: pequeno, médio e grande.

Uma base de regras que satisfaz a essas características é denominado bem ordenado [8].

Para um modelo p-fuzzy contínuo, a base de regras se assemelha a de um discreto mas possuem diferenças na formulação de cada regra. As mudanças sucessivas nas entradas se sobrepõem e as taxas de variações precisam condizer com o conceito de derivadas nas suas propriedades. Dessa forma, as qualificações das variações de saída devem coincidir com o conceito de variação por unidade de tempo.

Dependendo das regras utilizadas o campo f de saída do controlador pode apresentar propriedades que garantam a existência ou unicidade da solução do PVI. Porém, dependendo da complexidade de f é necessário fazer uso de métodos numéricos para obtenção de estimativas para a solução do PVI em questão.

4 Modelos populacionais clássicos

Na ecologia matemática, um dos ramos mais importantes é a investigação da dinâmica populacional, ou seja, investigar como populações crescem ou decrescem. Na literatura há uma grande variedade de modelos, cada um buscando considerar a influência de alguns fenômenos na evolução da população. Nesta seção são apresentados os modelos populacionais clássicos de Malthus e Verhulst para descrever a variação de populações no tempo t e também será apresentada uma abordagem p-fuzzy para cada um dos modelos analisados.

4.1 Modelo de Malthus

Uma das primeiras tentativas de modelagem do crescimento populacional foi feita pelo economista inglês Thomas Malthus em 1798. O modelo busca responder a pergunta feita por Malthus: “Quantas pessoas a Terra pode suportar e sob quais condições?”

A ideia proposta por Malthus [12] é que a população tende a crescer geometricamente ou por números múltiplos e os alimentos tendem a crescer aritmeticamente ou por adição, como ilustrado na Figura 1. Entretanto, era considerado uma vida onde não tinham guerras, fome, epidemias ou

quaisquer outras catástrofes, cujos indivíduos obedecem o mesmo comportamento. Contudo, a população tende a ultrapassar a quantidade de alimentos, atingindo valores astronômicos em pouco tempo, então a produção de alimentos não seria suficiente para manter a população e consequentemente iriam morrer, tornando a Terra inabitável.

Seja $p(t)$ a população de uma determinada espécie no instante t . A hipótese inicial diz que a taxa de variação da população, p , é proporcional ao valor atual de p . Assim, o crescimento populacional é dado por:

$$\frac{dp}{dt} = kp, \quad (3)$$

com k taxa de crescimento da população. A solução de (3), sujeita a condição inicial $p(0) = p_0$, é dada por:

$$p(t) = p_0 e^{kt}, \quad (4)$$

onde k é determinado a partir da condição inicial. Supõe-se $k > 0$, então, a população vai crescer exponencialmente em todo tempo (veja Figura 1).

Sob condições ideais, observou-se que o modelo proposto por Malthus é preciso, porém, para períodos limitados de tempo sabe-se que limitações como de espaço, suprimento de alimentos, entre outros, podem ocorrer. Seu trabalho serviu como um alerta as autoridades e a população em geral sobre o problema que poderia ocorrer se as taxas de natalidade não fossem controladas.

A Figura 1 ilustra a solução numérica do modelo de Malthus com taxa $k = 0,05$ obtida com o auxílio do método numérico Runge-Kutta de 4ª ordem.

Figura 1: Crescimento exponencial do modelo de Malthus.

4.1.1 Modelo de Malthus p-fuzzy

A seguir, serão apresentadas algumas modificações para o modelo populacional de Malthus de modo que se torne uma modelo p-fuzzy, baseado em Bassanezi e Barros [8].

Exemplo 1: Considere a condição inicial como sendo fuzzy e as taxas de variações positivas e negativas.

a) Considerando o modelo malthusiano fuzzy para populações em expansão, ou seja, a taxa de crescimento é positiva, $\lambda > 0$:

$$\begin{aligned} p'(t) &= kp(t) \\ p_0 &\in \mathfrak{F}(R). \end{aligned}$$

Como a condição inicial é fuzzy, suponha que seja dada pelos α -níveis $[p_0]^\alpha = [u_{01}^\alpha, u_{02}^\alpha]$ sabendo que $[p(t)]^\alpha = [p_1^\alpha(t), p_2^\alpha(t)]$. Assim, para cada $\alpha \in [0, 1]$ deve-se resolver a equação:

$$\begin{aligned} [p'(t)]^\alpha &= \lambda [p_1^\alpha(t), p_2^\alpha(t)] \\ p_0 &\in \mathfrak{F}(R), k > 0. \end{aligned}$$

Uma vez que, tem-se um número real k multiplicando números fuzzy a solução é obtida pela solução do sistema de equações determinísticas para os α -níveis, então, para cada α a solução existe e é dada por:

$$\begin{aligned} p_1^\alpha(t) &= p_{01}^\alpha e^{kt} \\ p_2^\alpha(t) &= p_{02}^\alpha e^{kt}. \end{aligned}$$

b) Considere o modelo malthusiano fuzzy para populações em retração dado por:

$$\begin{aligned} p'(t) &= -kp(t) \\ p_0 &\in \mathfrak{F}(R), k > 0. \end{aligned}$$

Como a condição inicial é fuzzy, para cada $\alpha \in [0, 1]$ deve-se resolver a seguinte equação:

$$[p'(t)]^\alpha = -k[p_1^\alpha(t), p_2^\alpha(t)].$$

E, ainda, como há um número real negativo multiplicando números fuzzy, então, a solução é obtida pela solução do sistema de equações determinísticas para os α -níveis, logo, para cada α a solução existe e é dada por:

$$\begin{aligned} p_1^\alpha(t) &= \frac{p_{01}^\alpha - p_{02}^\alpha}{2} e^{kt} + \frac{p_{01}^\alpha + p_{02}^\alpha}{2} e^{-kt} \\ p_2^\alpha(t) &= \frac{p_{01}^\alpha - p_{02}^\alpha}{2} e^{kt} + \frac{p_{01}^\alpha + p_{02}^\alpha}{2} e^{-kt}. \end{aligned}$$

Portanto, a solução é a função $p(t)$ considerando os α -níveis dados acima.

Exemplo 2: Construção de uma base de regras fuzzy para o modelo malthusiano. Seja o modelo de Malthus dado por:

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= f(p) \\ p(0) &= p_0, \end{aligned}$$

Nesse caso, f é substituída por uma base de regras fuzzy coerente ao modelo. Supondo que a cada instante t a taxa de crescimento de uma população seja diretamente proporcional a população. Então, a base de regras será construída em função da população p para a taxa de variação de tempo, denotada como $\frac{dp}{dt}$. Dessa forma, p será o valor da variável de entrada e $\frac{dp}{dt}$ o valor da variável de saída.

No presente trabalho, foram adotadas três qualificações para cada variável linguística, obtendo, assim, a seguinte base de regras:

1. Se a população é baixa então a variação é baixa.
2. Se a população é média então a variação é média.
3. Se a população é alta então a variação é alta.

As funções de pertinência correspondentes às variáveis da base de regras estão descritas na Figura 2. Para encontrar a solução do sistema p-fuzzy é necessário construir um controlador fuzzy conforme o esquema representado na Figura 3.

Figura 2: Funções de pertinência da base de regras do exemplo 2.

Figura 3: Arquitetura de um modelo p-fuzzy

Assim, a partir da base de regras descrita anteriormente e adotando um controlador fuzzy com o método Mamdani combinado ao método de Euler, foi possível obter a solução do modelo p-fuzzy malthusiano, representada na Figura 4.

Figura 4: Solução do modelo p-fuzzy malthusiano comparado com a solução do modelo determinístico com $x_0 = 2$.

4.2 Modelo de Verhulst

Por volta de 1838 a limitação dos recursos foi estudada pelo belga Pierre Verhulst em relação ao crescimento populacional. Verhulst [13] incorporou esta limitação ao modelo de Malthus e apresentou a equação do crescimento populacional. Seu trabalho não foi reconhecido durante a sua vida. Raymond Pearl e Lowell Reed, em 1920, redescobriram a equação logística e procuraram torná-la uma “lei da natureza”, utilizando-a em projeções sobre a demografia americana.

Devido as limitações apresentadas no modelo de Malthus (3), o matemático Verhulst, apresentou uma nova equação supondo que a população irá crescer até um limite máximo sustentável, isto é, ela tende a se estabilizar. Substituindo a constante k por $k = a - bp$, a e b constantes positivas, obtêm-se a equação diferencial separável dada por:

$$\frac{dp}{dt} = (a - bp)p. \quad (5)$$

As funções constantes $p(t) = 0$ e $p(t) = a/b \equiv K$ são soluções de equilíbrio de (5), pois se referem ao caso de quando não há variação de p quando t cresce. Dessa maneira, qualquer solução de equilíbrio da (5) pode ser obtida encontrando as raízes de $f(p) = 0$ e os zeros de $f(p)$ são os pontos críticos. Para $p_0 \neq 0$ e $p_0 \neq a/b$, sabe-se que a solução é dada por (5).

$$p(t) = \frac{ap_0}{bp_0 + (a - bp_0)e^{-at}}. \quad (6)$$

Note, se $t \rightarrow +\infty$, então $p(t) \rightarrow K$, esse valor é chamado de população limite e é o valor assintótico da população, para qualquer que seja a população inicial $p_0 > 0$. Se $p_0 > K$, a população $p(t)$ decresce exponencialmente tendendo a K . Se $0 < p_0 < K$, a população cresce tendendo a K , neste caso o gráfico de $p(t)$ é a curva logística. O ponto de inflexão está em $p(t) = \frac{a}{2b}$, ou seja, até atingir o valor $K/2$, a população cresce com derivada positiva e a partir daí o crescimento se dá mais lentamente.

A Figura 5 apresenta a solução numérica do modelo de Verhulst com $k = 0.9 \times 10^{-4}$, $a = 1000k$ e $b = k$ obtida com o auxílio do método numérico Runge-Kutta de 4ª ordem. Observe que o ponto de inflexão encontra-se em $100k/2k = 500$.

Figura 5: Crescimento logístico do modelo de Verhulst.

Portanto, a análise dos modelos de Malthus e Verhulst formam a base para descrever a variação de uma população com o tempo e, com isso, buscar soluções e modelos mais precisos.

4.2.1 Modelo de Verhulst p-fuzzy

Da mesma forma que apresenta-se o modelo p-fuzzy malthusiano, também pode-se considerar o modelo de Verhulst do tipo p-fuzzy, ou seja, considerando alguma variável de entrada do tipo fuzzy.

O objetivo é buscar a estabilidade do sistema, logo, é necessário apresentar regras com oposição semântica, ou seja, alternância de sinais nas variações consequentes. Assim, fazendo a oposição semântica nas regras sucessivas 5 e 6, obteve-se a seguinte base de regras:

1. Se a população é baixa então a variação é baixa-positiva
2. Se a população é média-baixa então a variação é média-positiva
3. Se a população é média então a variação é alta-positiva
4. Se a população é média-alta então a variação é média-positiva
5. Se a população é alta então a variação é baixa-positiva

6. Se a população é altíssima então a variação é baixa-negativa

Na Figura 6 são apresentadas as funções de pertinência do tipo trapezoidal para a base de regras descritas acima.

Figura 6: Funções de pertinência da base de regras do modelo p-fuzzy logístico.

Para obter a solução o modelo p-fuzzy logístico adotou-se um controlador fuzzy do tipo de Mamdani cuja solução é ilustrada na Figura 7. Observe que a solução do modelo p-fuzzy se aproxima da solução do modelo determinístico apresentada na Figura 5.

Figura 7: Solução do p-fuzzy logístico considerando $x_0 = 2$

5 Modelagem fuzzy para descrever o grau de agressividade de tumores

Nessa seção será apresentada a análise do câncer de próstata e do câncer de mama, os quais serão modelados por variáveis fuzzy, a fim de descrever o grau de agressividade em que o tumor se encontra.

Apesar do diagnóstico de câncer estar sendo realizado mais precocemente, uma grande porcentagem de pacientes ainda apresenta um estágio bastante avançado na hora do tratamento do câncer. Para tanto, é necessário que se defina qual a agressividade do tumor, ou seja, em que grau ele se encontra para poder ser prescrito o tratamento que melhor se adapte ao paciente e apresente os melhores resultados finais. Para isso, é adotado dentre a classe oncologista alguns fatores prognósticos principais que contribuem para o diagnóstico mais preciso da doença. Estudos dessa natureza são de grande importância para o tratamento do câncer, pois a comparação entre os tecidos normais e tumorais são a base para que se possa aplicar um tratamento eficaz no combate ao câncer.

Um fator importante na oncologia são estudos relativos à escala de Gleason, bastante usados no caso do câncer de próstata [2]. Escore de Gleason é a pontuação dada pela aparência microscópica de cânceres, sendo muito utilizado no prognóstico de homens com câncer de próstata [14].

A partir da análise da amostra, o patologista examina a amostra por meio de uma biópsia e fornece um escore baseado em dois padrões, variando de 1 a 5. O primeiro, chamado de grau primário, representa a maior parte do tumor (deve ser maior que 50% do padrão total observado). O segundo, chamado grau secundário, está relacionado com a minoria do tumor (deve ser menor que 50%, mas no mínimo 5% do padrão total do câncer observado). Estes escores são somados para se obter o escore final de Gleason, variando de 2 a 10, sendo um escore de 2 associado a um melhor prognóstico, enquanto o escore de 10 com o pior prognóstico.

O escore final expressa a agressividade do câncer, dada pela Escala de Gleason a seguir:

- Bem diferenciado: graus 2, 3, 4;
- Médio diferenciado: grau 5;
- Médio-baixo diferenciado: grau 6;
- Pouco diferenciado: grau 7;
- Indiferenciado: graus 8, 9, 10.

Portanto, o escore de Gleason considera o domínio [2, 10], onde 2 representa o menor nível de agressividade e 10 o maior nível de agressividade.

A variável estado clínico é determinado por exame de imagem ou exame específico para cada tipo de câncer e está relacionado com o tamanho do tumor. Logo, estado clínico é uma variável subjetiva, para o qual serão considerados cinco estágios, traduzidos por conjuntos fuzzy com base na tabela TNM, baseada no percentual de comprometimento do tecido [5]. O domínio será dado

no intervalo $[0, 1]$, onde 0 (zero) representa um tecido sem tumor enquanto 1 (um) representa um tecido totalmente tomado pelo tumor.

O sistema TNM é usado para descrever a extensão anatômica da doença e está relacionada com três componentes, T representa a extensão do tumor primário, N indica a ausência ou presença e a extensão de metástases em linfonodos regionais, M indica a ausência ou presença de metástases à distância. Maiores detalhes podem ser encontrados em [5].

Portanto, para a variável estado clínico serão considerados os seguintes termos linguísticos:

- T_1 relacionado com o tamanho crescente do tumor, nesse caso, tumor primário, pois o que os difere é o grau de diferenciação do tumor, que são, também, variáveis desse modelo,
- N_0 relacionado a ausência de metástases em linfonodos,
- N_1 apresenta um comprometimento crescente dos linfonodos,
- M_0 relacionado a ausência de metástases a distância e
- M_1 relacionado a presença de metástases a distância.

Para ambas as variáveis de entrada foram consideradas funções de pertinência trapezoidais, ilustradas na Figura 8.

Para a variável de saída estágio da doença foram atribuídos os termos Estágio 01, 02, 03 que representam, respectivamente, estágio inicial da doença, estágio intermediário da doença e estágio avançado da doença. Essa variável representa quanto o câncer já se espalhou pelo corpo. Neste caso, foram consideradas funções de pertinência triangulares, ilustrada na Figura 9.

O Método de Mamdani foi utilizado como método de inferência e a base de regras foi apresentada na forma se-então composta por proposições fuzzy e construída com informações de especialistas constantes na literatura, obtendo um total de 25 regras [2].

Portanto, considerando um paciente com tumor primário (T_1) e escore de Gleason igual a 6, tem pertinência maior ao conjunto estágio intermediário da doença. Já outro paciente com tumor que apresenta metástases a distância (M_1) e escore de Gleason igual a 9, possivelmente se encontra em um nível avançado da doença.

A Figura 10 representa a janela de visualização de todo processo de inferência, ou seja, contém as regras, processos de implicação e agregação, obtidos com o auxílio do *FuzzyToolbox*, presente no software matemático Matlab. Por exemplo, para o câncer de próstata, considerando as entradas numéricas estado clínico = 0,5 e escore de Gleason = 6, obtém-se input = $[0,5; 6]$. Assim, o sistema fuzzy gerou o valor numérico para Estágio = 0,5.

No caso do câncer de mama, foram consideradas dois indicadores, o tamanho do tumor e a condição dos linfonodos axilares, baseados no estadiamento TNM. Os linfonodos (LN) são pequenas estruturas que exercem a função de filtro para substâncias nocivas ao nosso corpo, existem centenas em todo o corpo sendo cada um responsável pelo líquido que chega até ele. Dessa forma, quando há algum problema perto do nódulo linfático, como a presença de tumores, este tende a inchar, conforme filtra as células consideradas ruins [17].

Para a variável comprometimento dos linfonodos, que se resume em quantificar absolutamente os LN comprometidos por tumor, foram utilizados os mesmos termos adotados em Biazus

Figura 8: Base de regras para a variável Estado Clínico e Escore de Gleason para o câncer de próstata.

[18]. Admitindo-se o domínio $[0, 10]$, sendo 0 a ausência de linfonodos comprometidos, ou seja, o melhor prognóstico, e 10 o pior prognóstico.

Este prognóstico se resume em quantificar absolutamente os LN comprometidos por tumor, neste caso será considerado linfonodos negativos (0 LN comprometidos) e linfonodos positivos, classificados em três conjuntos, 1 a 3 linfonodos, 4 a 9 linfonodos e 10 ou mais linfonodos. Assim, a base de regras para a variável de entrada comprometimento dos LN é dada por:

- muito-baixo: 0 linfonodos positivos.
- baixo: 1 a 3 linfonodos positivos.
- médio: 4 a 9 linfonodos positivos.

Figura 9: Variável de saída estágio da doença para o câncer de próstata.

Figura 10: Diagrama 1 de inferência para câncer de próstata.

- alto: 10 ou mais linfonodos positivos.

Diferentemente do câncer de próstata, será utilizado o estadiamento cirúrgico (anatomopatológico) devido a forte relação com o grau de comprometimento dos LN axilares.

A variável estado cirúrgico se baseia nos mesmos fatores do estágio clínico, assim, foram considerados os mesmos termos presente no modelo anterior, descritos por:

- T_1 relacionado com o tamanho crescente do tumor, nesse caso, tumor primário, pois o que os difere é o grau de diferenciação do tumor, que são, também, variáveis desse modelo,
- N_0 relacionado a ausência de metástases em linfonodos,
- N_1 apresenta um comprometimento crescente dos linfonodos,
- M_0 relacionado a ausência de metástases a distância e
- M_1 relacionado a presença de metástases a distância.

A variável de saída estágio da doença também se iguala a modelagem do câncer de próstata, admitindo os termos linguísticos Estágio 01, 02 e 03, representando o estágio inicial, estágio intermediário e estágio avançado da doença, respectivamente.

Para as variáveis de entrada foram consideradas funções de pertinência trapezoidais (veja Figura 11) e para a variável de saída foi considerado a função de pertinência triangular (veja Figura 12).

O método de inferência utilizado foi o de Mamdani e a base de regras apresentada na forma sentença composta por proposições fuzzy e construída com informações de especialistas constantes na literatura, obtendo um total de 20 regras.

Portanto, considerando uma paciente com tumor com comprometimento crescente dos linfonodos (N_1) e com 6 linfonodos positivos, tem pertinência maior ao conjunto estágio intermediário da doença. No entanto, um paciente com tumor que apresenta metástases a distância (M_1) e 11 linfonodos positivos, possivelmente se encontra em um nível avançado da doença.

A Figura 13 apresenta um exemplo da janela de visualização do processo de inferência para o câncer de mama considerando as entradas numéricas estado cirúrgico = 0,5 e condição dos linfonodos = 5, obtendo input = [0,5; 5]. Assim, o sistema fuzzy gerou o valor numérico para Estágio = 0,5.

6 Conclusões

Foram apresentados conceitos importantes da teoria fuzzy com algumas aplicações dessa teoria no câncer de próstata e mama. Foi realizado um estudo das equações diferenciais ordinárias, com foco nos modelos populacionais de Malthus, Verhulst, além de modelos voltados para o crescimento de tumores como o Gompertz e de Bassanezi. Com isso, foi possível estudar a dinâmica do crescimento de populações, uma vez que a população de células tumorais são modeladas através de equações diferenciais ordinárias, além de apresentar um método de solução para tais equações e o estudo de estabilidade. Em seguida, ilustrou-se o uso da teoria fuzzy em sistemas dinâmicos p-fuzzy, onde observa-se que pode-se utilizar alguns parâmetros determinísticos como sendo fuzzy e obter soluções próximas ao modelo determinístico.

Em um segundo momento, apresentou-se a modelagem fuzzy para descrever o grau de agressividade de tumores considerando o câncer de próstata e mama, cada qual com seus preditores como Escore de Gleason e Estado Clínico para o câncer de próstata e a Condição dos Linfonodos Axilares e Estado Cirúrgico para o câncer de mama. Com isso, classificou-se o estágio em

Figura 11: Base de regras para as variáveis de entrada comprometimento dos linfonodos e estado cirúrgico para o câncer de mama

que o tumor se encontra como variável linguística. Assim, a partir do estudo dos modelos que descrevem a agressividade do câncer, busca-se contribuir com um diagnóstico mais eficiente e, ainda, auxiliar na tomada de decisão sobre qual tratamento deverá ser utilizado no combate ao câncer. Assim, é possível buscar melhorias tanto no diagnóstico da doença quanto na forma como o tratamento será gerenciado.

Portanto, o uso da teoria fuzzy é uma ferramenta importante para o diagnóstico de doenças, visando auxiliar na tomada de decisão de qual o melhor tratamento a ser utilizado e a partir de um bom diagnóstico é possível buscar melhor qualidade de vida aos pacientes durante o período de tratamento. Com isso, o presente trabalho vem ao encontro das demandas da sociedade visto que o aumento de casos de câncer tem se agravado.

Figura 12: Variável de saída estágio do câncer de mama

Figura 13: Diagrama 2 de Inferência para câncer de mama.

Referências

- [1] OTAKE, A. H.; CHAMMAS, R.; ZATZ, R. Câncer: novos alvos para tratamento. **Ciência Hoje**, v. 38, p. 28-33, 2006.

- [2] CASTANHO, M. J. P. et al. Modelo matemático fuzzy para descrever o crescimento do câncer de próstata. **Biomatemática**, v. 15, p. 41-52, 2005.
- [3] INCA. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar da Silva**. O que é o câncer? Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 31 out. 2015.
- [4] STIEGELMEIER, E. W. **Modelagem matemática do crescimento de tumores com tratamento através da radioterapia**. 2007. 131 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, 2007.
- [5] PARTIN, A. W. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. **JAMA**, v. 277, n. 18, p. 1445-1451, 1997.
- [6] GOMPERTZ, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. **Philosophical Transactions of the Royal Society London**, v. 115, n. 36, p. 513-585, 1825.
- [7] STEPHENSON, A.; KATTAN, M. Nomograms for prostate cancer. **BJU International**, v. 98, n. 1, p. 39-46, 2006.
- [8] BASSANEZI, R.; BARROS, L. C. **Tópicos de lógica fuzzy e biomatemática**. Campinas: IMECC, 2006.
- [9] KLIR, G.; YUAN, B. **Fuzzy sets and fuzzy logic: theory and applications**. New Jersey: Prentice Hall, 1995.
- [10] TANSCHKEIT, R. **Sistemas Fuzzy**. DEE/PUC-Rio. Disponível em: <<http://www2.ica.ele.puc-rio.br/Downloads/%5C41/LN-Sistemas/%20Fuzzy.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2016.
- [11] ZADEH, L. A. A fuzzy-algorithmic approach to the definition of complex or imprecise concepts. **Int. J. Man-Machine Studies**, v. 8, n. 3, p. 249-291, 1976.
- [12] MALTHUS, T. **An essay on the principle of population**. London: St. Paul's Church Yard, 1798.
- [13] VERHULST, P. F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. In: GARNIER, J. G.; QUETELET, A. **Correspondance Mathématique et Physique**. Gand: H. Vandekerckhove fils, 1838, t. 10, p. 113-121.
- [14] GLEASON, D. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: TANNENBAUM, M. (Ed). **Urologic pathology: the prostate**. Philadelphia: Lea e Febiger, 1977. p. 171-198.
- [15] CLARK, G. M. **Prognostic and predictive factors for breast cancer**. Breast Cancer, v. 2, n. 2, p. 79-89, 1995.

- [16] KOCH, H. A.; PEIXOTO, J. E.; NEVES, A. L. E. Análise da infraestrutura para a mamografia no Brasil. **Radiologia Brasileira**, v. 33, n. 1, p. 23-30, 2000.
- [17] INSTITUTO ONCOGUIA. **Linfonodos e câncer**. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/linfonodos-e-cancer/6814/1/>>. Acesso em: 15 out. 2016.
- [18] BIAZUS, J. V. **Tipos de câncer de mama**. Disponível em: <<http://www.jorgebiazus.com.br/tiposcancer.htm>>. Acesso em: 15 out. 2016.