

# Modelo Matemático Fuzzy para Descrever o Crescimento do Câncer de Próstata

Maria José P. Castanho<sup>1</sup>,

DEMAT-UNICENTRO, 85010-990, Guarapuava/PR.

Laécio Carvalho de Barros<sup>2</sup>, L. L. Vendite<sup>3</sup>

DMA-IMECC, UNICAMP, 13083-970, Campinas/SP.

Akebo Yamakami<sup>4</sup>

DT-FEEC, UNICAMP, 13081-970, Campinas/SP.

**Resumo.** A partir de um modelo matemático clássico para a evolução de um tumor, consideramos a taxa de crescimento como um parâmetro fuzzy em função do nível de PSA que o indivíduo apresenta e do grau de Gleason da biópsia. Tendo em vista que o nível de PSA varia entre os indivíduos e aumenta na presença do tumor, fizemos simulações numéricas para obtermos a solução do modelo a partir do princípio de extensão, considerando o PSA inicial como um número fuzzy.

**Palavras-chave:** *Crescimento do tumor, câncer de próstata, sistema baseado em regras fuzzy, princípio de extensão.*

---

<sup>1</sup>zeza@unicentro.br

<sup>2</sup>laeciocb@ime.unicamp.br

<sup>3</sup>vendite@ime.unicamp.br

<sup>4</sup>akebo@dt.fee.unicamp.br

## 1 Introdução

O câncer de próstata é, atualmente, o segundo tipo de câncer com maior incidência entre a população masculina, no Brasil. É único entre os tumores sólidos porque existe em duas formas: uma forma histológica ou latente e uma forma clinicamente evidente (Pienta, 1997). Assim, a evolução de um câncer de próstata pode ser rápida (rápida disseminação da neoplasia, antes mesmo de surgirem os sintomas locais) ou lenta e indolente (com lesões que permanecem estacionárias) (Srougi, 1999).

Com essa característica, um modelo de crescimento do câncer de próstata deve incluir variáveis que permitam identificar em qual caso o paciente se enquadra. Os parâmetros mais utilizados para prognosticar o câncer são: níveis de antígeno prostático específico-PSA no sangue, grau de diferenciação das células do tumor dado pelo escore de Gleason e volume do tumor, avaliado por métodos de imagem.

Vários autores estudaram a relação entre o tamanho do tumor, o grau de diferenciação das células e o nível de PSA no sangue (INCA, 2002; Blackwell et al., 1994; Partin et al., 1990; Stamey et al., 1987; Swanson et al., 2001). Como essas condições clínicas variam entre os indivíduos, nesse artigo, consideramos a taxa de crescimento do tumor como um parâmetro com incertezas. Essa taxa é obtida por meio de um sistema baseado em regras fuzzy, em função do escore de Gleason e do nível de PSA de cada indivíduo. Também, o nível de PSA produzido pelas células normais é descrito por um conjunto fuzzy.

## 2 Modelo Matemático

Modelos matemáticos que descrevem o crescimento de tumores sólidos exibem três fases distintas (Jiang et al., 2004):

- uma fase inicial, durante a qual as células crescem quasi-exponencialmente;

- uma fase em que ocorre a formação de um núcleo necrótico, acumulação de células latentes ao redor e separação de células multiplicativas na periferia;
- uma fase na qual a taxa de crescimento começa a diminuir e o tumor tende a um diâmetro máximo.

A caracterização desse crescimento é feita, na maioria dos casos, por meio de modelos matemáticos clássicos, como o modelo de Gompertz.

Fister e Panetta (2003) usam uma extensão do modelo de Gompertz para descrever o crescimento do tumor e o efeito do tratamento:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \ln \frac{\theta}{T} - G(T, u(t)), \quad (2.1)$$

onde  $T$  é o volume do tumor,  $\lambda$  é a taxa de crescimento,  $\theta$  representa o tamanho máximo do tumor e  $G(T, u(t))$  descreve a interação entre o tratamento descrito pelo médico e o volume do tumor.

Consideremos esse modelo sem o tratamento, ou seja

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \lambda T \ln \frac{\theta}{T} \\ T(0) = T_0 \end{cases} \quad (2.2)$$

A solução determinística de (2.2) é dada por

$$T(t) = \theta \left( \frac{T_0}{\theta} \right)^{e^{-\lambda t}}. \quad (2.3)$$

Tendo em vista que há relação entre o nível de PSA  $p$ , o escore de Gleason  $g$  e o tamanho do tumor  $T$ , a taxa de crescimento  $\lambda$  é modelada como função dessas variáveis (Castanho, 2005).

$$\lambda = \lambda(\text{Gleason}, \text{PSA}) = \lambda(g, p).$$

Para tal, construímos um sistema baseado em regras fuzzy, estruturado conforme Figura 1, pois essas variáveis são incertas e descritas em termos lingüísticos na literatura médica.

Temos, então, como variáveis de entrada do sistema:

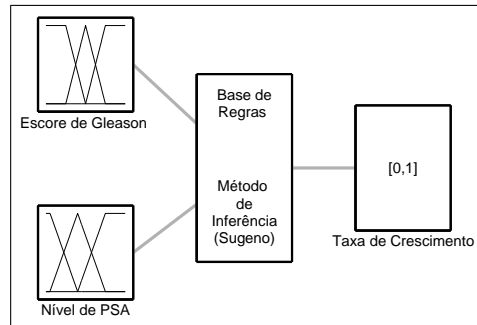


Figura 1: Estrutura do sistema baseado em regras *fuzzy* construído para estimar a taxa de crescimento do tumor.

- Escore de Gleason: classificado de acordo com o grau de diferenciação das células em *Bem Diferenciado* (menos agressivo), *Moderadamente Diferenciado* e *Indiferenciado* (mais agressivo);
- Nível de PSA: classificado em *Baixo*, *Médio* e *Elevado*.

Uma hipótese simplificadora nesse modelo é de que o tumor cresce confinado na próstata até um valor máximo que o organismo pode suportar. Os casos em que há extensão extraprostática e metástase não serão considerados. Assim, os níveis de PSA são limitados por aquele valor que indica extensão extraprostática.

A base de regras, descrita na Tabela 1, foi construída com a informação dos especialistas, constantes na literatura (INCA, 2002; Aihara et al., 1994; Swanson et al., 2001).

Utilizamos o método de inferência de Sugeno de ordem zero, ou seja, o conseqüente das regras é constante, para encontrarmos a taxa de crescimento do tumor como função do grau de diferenciação das células (escore de Gleason) e do nível de PSA.

Sendo o grau de diferenciação celular igual a 3 o padrão predominante em câncer de próstata clinicamente localizado (Aihara et al., 1994), a fim de encontrarmos uma expressão analítica para a taxa de crescimento, conside-

Tabela 1: Base de regras do sistema baseado em regras fuzzy.

Regra	Gleason	PSA	Taxa de crescimento
1	Bem Diferenciado	Qualquer	Baixa
2	Moderadamente Diferenciado	Baixo	Alta
3	Moderadamente Diferenciado	Médio	Média
4	Moderadamente Diferenciado	Elevado	Baixa
5	Indiferenciado	Qualquer	Alta

ramos o escore de Gleason igual a  $6 = (3+3)$ . Assim, essa taxa é função apenas do PSA,  $\lambda = \lambda(p)$ , está representada na Figura 2 e é aproximada pela expressão analítica (2.4):

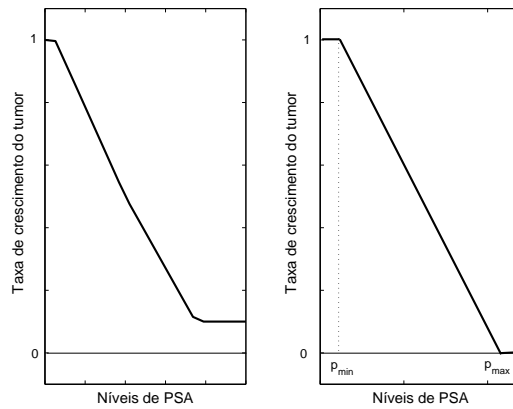


Figura 2: Taxa de crescimento do tumor como função dos níveis de PSA no sangue para escore de Gleason igual a 6. À esquerda, a saída do sistema baseado em regras fuzzy considerando uma população com 80 indivíduos e, à direita, a aproximação considerada.

$$\lambda(p) = \begin{cases} 1 & \text{se } p \leq p_{min} \\ \frac{p-p_{max}}{p_{min}-p_{max}} & \text{se } p_{min} < p < p_{max} \\ 0 & \text{se } p \geq p_{max}. \end{cases} \quad (2.4)$$

Segundo Stenman et al. (1999), devemos supor que o câncer de próstata desenvolve mais rapidamente até alcançar um tamanho que exija a vascularização. Somente após esse estágio, pode-se esperar que o crescimento do tumor seja refletido num aumento dos níveis de PSA no sangue. Com base nessa hipótese, podemos interpretar  $p_{min}$  como o nível de PSA a partir do qual as células do interior do tumor param de se multiplicar e, conseqüentemente, a taxa de crescimento do tumor começa a diminuir. Esse modelo considera um tamanho máximo que o tumor localizado pode alcançar. Então,  $p_{max}$  pode ser interpretado como o ponto a partir do qual há estabilização do volume localmente, embora os níveis de PSA possam continuar aumentando devido à metástases.

Da solução do modelo determinístico (2.2), considerando a taxa de crescimento como função do PSA,  $\lambda = \lambda(p)$ , e o tamanho máximo do tumor  $\theta$  igual a 1, temos

$$T(p, t) = \begin{cases} (T_0)^{e^{-\lambda(p)t}} & \text{se } 0 \leq p < p_{max} \\ 1 & \text{se } p \geq p_{max}, \end{cases} \quad (2.5)$$

onde  $T$  é o tamanho do tumor, no instante  $t$ , para os indivíduos com níveis de PSA no diagnóstico iguais a  $p$ .

Carter e Partin (1997) verificaram que os níveis de PSA no sangue crescem de forma exponencial na presença do tumor. Essa variação é expressa por:

$$\begin{cases} \frac{dp}{dt} = \alpha p \\ p(0) = p_0 \end{cases} \quad (2.6)$$

onde  $p$  é o nível de PSA e  $\alpha$  é sua taxa de crescimento. A solução de (2.6) é  $p(t) = p_0 e^{\alpha t}$ .

O PSA produzido pelas células normais varia entre os indivíduos. O ponto de corte entre níveis normais e anormais é 4 ng/ml, embora muitos pacientes com câncer tenham nível de PSA menor que 4 ng/ml. Assim, o

valor do PSA, quando um tumor se inicia, é considerado como um número *fuzzy* caracterizado por uma função de pertinência triangular  $\mu_{P_0}$ , a saber

$$\mu_{P_0}(p) = \begin{cases} 0 & \text{se } p < \bar{p}_0 - \delta \\ \frac{1}{\delta}(p - \bar{p}_0 + \delta) & \text{se } \bar{p}_0 - \delta < p \leq \bar{p}_0 \\ -\frac{1}{\delta}(p - \bar{p}_0 - \delta) & \text{se } \bar{p}_0 < p \leq \bar{p}_0 + \delta \\ 0 & \text{se } p > \bar{p}_0 + \delta, \end{cases} \quad (2.7)$$

onde  $\bar{p}_0$  é o valor médio de PSA e  $\delta$  é a dispersão do conjunto *fuzzy*  $P_0$ . Esse conjunto contém os níveis de PSA produzidos pelas células normais da próstata dos indivíduos estudados.

Com o objetivo de descrever o crescimento do tumor no tempo, com a taxa de crescimento em função dos níveis de PSA que também variam no tempo, utilizamos a metodologia elaborada por Jafelice (2003). Essa metodologia foi desenvolvida para encontrar a solução de uma equação diferencial *fuzzy* não-autônoma a partir de uma equação autônoma.

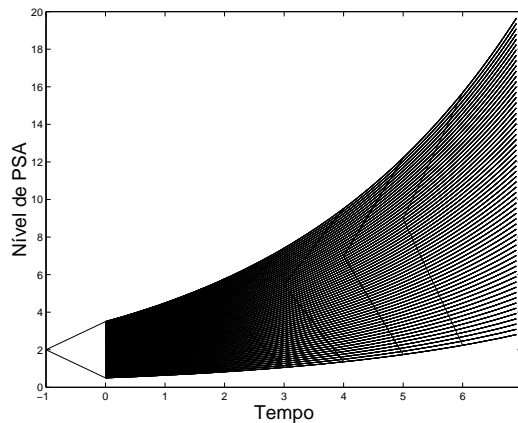


Figura 3: Solução *fuzzy* da equação diferencial (2.6),  $P_t$ , para  $t = 1, 2, \dots, 6$ , considerando  $\alpha = 0,25$  e o nível PSA inicial,  $P_0$ , dado por um número *fuzzy* em torno de 2.

Para resolver a equação diferencial (2.6), considerando o valor inicial dado por um conjunto *fuzzy* (2.7), devemos encontrar a solução para cada

valor  $p_0$  no suporte de  $P_0$  considerando que cada solução  $p_t$  mantém o grau de pertinência do respectivo  $p_0$ . Portanto, a solução de (2.6), dado o valor inicial *fuzzy*  $P_0$ , é um conjunto *fuzzy*  $P_t$ , cuja função de pertinência é  $\mu_{P_t}$ . Na Figura 3, está representada a solução obtida com  $P_0$  dado pela função de pertinência (2.7).

O princípio de extensão de Zadeh é utilizado para se obter a imagem de um conjunto *fuzzy* através de uma função clássica. Então, para obtermos a imagem do conjunto *fuzzy*  $P_t$ , que contém os níveis de PSA dos indivíduos no instante  $t$ , através da função (2.5) que expressa o tamanho do tumor, utilizando o princípio de extensão temos para cada instante  $t$ ,

$$\mu_{T_t}(T(p)) = \sup_p \mu_{P_t}(p),$$

onde  $T_t$  é o conjunto *fuzzy* do tamanho do tumor nos indivíduos, no instante  $t$ . A Figura 4 ilustra o procedimento para  $t = 4$ .

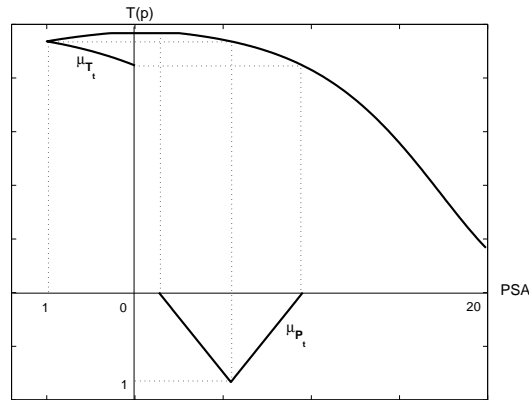


Figura 4: Princípio de extensão utilizado para obter a imagem do conjunto *fuzzy*  $P_4$  através da função (2.5).

A Figura 5 mostra a solução *fuzzy*  $T_t(P_t)$  obtida por meio do princípio de extensão, sendo  $P_t$  um conjunto *fuzzy* que varia no tempo, como na Figura 3. Para encontrarmos uma curva representativa dessa família de soluções, utilizamos o método de defuzzificação do centro de gravidade.



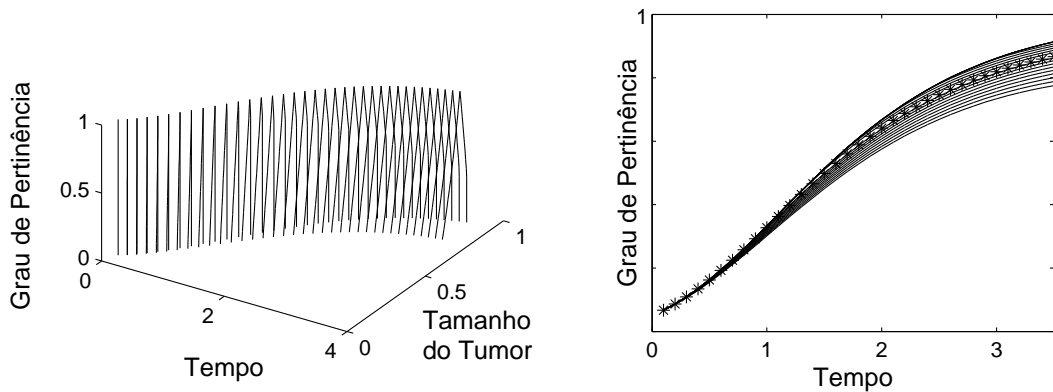


Figura 5: Solução *fuzzy* da equação diferencial (2.2) com valor inicial *fuzzy*, dada pelo princípio de extensão. Destacada está a solução defuzzificada.

Tal solução só é válida até o valor de  $t$  para o qual  $\frac{dT}{dt} = 0$ , ou seja, onde o tumor pára de crescer. Esse valor de  $t$  é dado por

$$e^{\alpha t}(1 + \alpha t) = \frac{p_{max}}{p_0}. \tag{2.8}$$

Devemos observar que a solução defuzzificada não é solução da equação diferencial (2.2) considerada inicialmente.

### 3 Conclusões

A partir de um modelo determinístico, com o objetivo de incluir as diferenças individuais no crescimento do tumor, consideramos a taxa de crescimento como função do nível de PSA e escore de Gleason. Para tal utilizamos a teoria dos conjuntos fuzzy que é apropriada para lidar com informações subjetivas como as encontradas na literatura médica.

Para encontrarmos a solução do modelo, fizemos simulações utilizando dados fictícios tendo em vista a ausência de dados reais. Portanto, para validação do modelo e adaptação dos parâmetros, inclusive a escala de tempo,

será necessário elaborar experimentos para obtenção de dados reais.

## Referências

- Aihara, M., Lebovitz, R., Wheeler, T., Kinner, B., Otori, M., e Scardino, P. (1994). Prostate specific antigen and gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol*, 151:1558–1564.
- Blackwell, K., Bostwick, D., Myers, R., Zincke, H., e Oesterling, J. (1994). Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density. *J Urol*, 151:1565–1570.
- Carter, H. e Partin, A. (1997). *Campbell's Urology*, chapter 83 Diagnosis and Staging of Prostate Cancer, páginas 2519–2537. W.B. Saunders Company.
- Castanho, M. J. P. (2005). *Construção e Avaliação de um Modelo Matemático para Predizer a Evolução do Câncer de Próstata e Descrever seu Crescimento Utilizando a Teoria dos Conjuntos Fuzzy*. Tese de doutorado, FEEC - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.
- Fister, K. e Panetta, J. (2003). Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies. *SIAM J. Appl. Math.*, 63(6):1954–1971.
- INCA (2002). *Programa Nacional de Controle do Câncer da Próstata: Documento de Consenso*. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer., Rio de Janeiro.
- Jafelice, R. S. M. (2003). *Modelagem Fuzzy para Dinâmica de Transferência de Soropositivos para HIV em Doença Plenamente Manifesta*. Tese de doutorado, FEEC - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

- Jiang, Y., Pjesivac, J., e Freyer, J. (último acesso em setembro de 2004). A cellular model for avascular tumor growth. <http://www.ki.se/icsb2002/pdf>.
- Partin, A., Carter, H., Chan, D., Epstein, J., Oesterling, J., Rock, R., Weber, J., e Walsh, P. (1990). Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*, 143:747.
- Pienta, K. J. (1997). *Campbell's Urology*, chapter 80 Etiology, Epidemiology, and Prevention of carcinoma of the prostate, páginas 2489–2496. W.B. Saunders Company.
- Srougi, M. (1999). *Adenocarcinoma da próstata*, chapter 34, páginas 356–372. Barata and Carvalhal.
- Stamey, T., Yang, N., Hay, A., McNeal, J., Freiha, F., e Redwine, E. (1987). Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 317(15):909–916.
- Stenman, U., Leinonen, J., Zhang, W., e Finne, P. (1999). Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol*, 9:83–93.
- Swanson, K., True, L., Lin, D., Buhler, K., Vessella, R., e Murray, J. (2001). A quantitative model for the dynamics of serum prostate-specific antigen as a marker for cancerous growth. *Amer J Pathol*, 158(6):2195–2199.

