

Sistema neuro-*fuzzy* para prognóstico de câncer de próstata

Maria José de Paula Castanho¹

DEMAT – UNICENTRO, 85.010-990, Guarapuava-PR.

Resumo. Modelos utilizando redes neurais e sistemas baseados em regras *fuzzy* têm surgido como uma alternativa aos modelos tradicionais em diagnóstico médico. Neste artigo, é apresentado um sistema híbrido, ANFIS (*Adaptative-Network-Based Fuzzy Inference System*), que combina a capacidade de aprendizagem das redes neurais com a facilidade de interpretação dos sistemas *fuzzy*, para prognóstico de câncer de próstata. Para avaliar o desempenho do sistema, foi construída a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) utilizando dados de 190 pacientes submetidos à prostatectomia radical. Os sistemas neuro-*fuzzy* são uma boa opção para o desenvolvimento de sistemas de diagnóstico quando se dispõe de um grande número de dados experimentais.

Palavras-chave: ANFIS, câncer de próstata; prognóstico; redes neurais; sistemas baseados em regras *fuzzy*.

1. Introdução

Atualmente, segundo o Instituto Nacional do Câncer - INCA, o câncer de próstata tem a segunda taxa mais elevada tanto na mortalidade quanto na incidência entre as neoplasias malignas masculinas. A Sociedade Americana de Câncer estima uma taxa de cura de 90% quando a doença está confinada na próstata e a glândula inteira é removida através da prostatectomia radical. Porém, quando o tumor apresenta metástase, o objetivo deixa de ser a cura, e passa a ser o prolongamento da vida e o alívio dos sintomas.

Partin e colaboradores (Partin et al., 1997) afirmam que aproximadamente 60% dos pacientes diagnosticados clinicamente como portadores de tumor confinado à próstata, na realidade, apresentam doença em estágio mais avançado, que

¹zeza@unicentro.br

já não pode ser eliminada por cirurgia ou radiação. Deduz-se disto que a avaliação correta do estágio é muito importante porque os riscos das terapias curativas intensivas (incontinência urinária, impotência, perda de densidade óssea entre outros) justificam-se apenas se o tratamento tiver razoável chance de sucesso.

Modelos utilizando redes neurais e sistemas baseados em regras *fuzzy* têm surgido como uma alternativa aos modelos tradicionais em diagnóstico médico. Particularmente, no câncer de próstata podemos citar alguns estudos: Naguib e Sherbet (Naguib e Sherbet, 1997) apresentam uma aplicação de redes neurais na pesquisa do câncer de próstata e mama. Em 1998, Naguib e colaboradores (Naguib et al., 1998) utilizam redes neurais para analisar a resposta do paciente ao tratamento do câncer de próstata. Partin e colaboradores (Partin et al., 1997) utilizam uma análise de regressão multinomial log-linear para estimar a probabilidade do câncer de próstata estar confinado no órgão, ou não, construindo tabelas de probabilidade. Essas tabelas foram atualizadas em 2001 (Partin et al., 2001). Lorenz e colaboradores (Lorenz et al., 1997) utilizam uma classificação neuro-*fuzzy* para detecção de câncer de próstata em imagens ultrasonicas. Castanho e colaboradores (Castanho et al., 2003) desenvolvem um sistema especialista fuzzy para prever o estágio patológico do câncer de próstata usando as variáveis pré-operatórias: nível de PSA, grau de diferenciação do tumor e estado clínico. Han e colaboradores (Han et al., 2001) utilizam redes neurais para predizer o estágio patológico do câncer de próstata e comparam seus resultados com os obtidos por meio dos nomogramas de Partin encontrando melhores resultados.

Todo modelo desenvolvido tem limitações. As redes neurais são ótimas em reconhecimento de padrões, porém não são boas em explicar como obtêm suas respostas. Os sistemas fuzzy podem raciocinar com informações imprecisas, seus resultados são facilmente explicáveis, mas não podem adquirir automaticamente as regras que utilizam para produzir os resultados. Essas limitações são suprimidas com a combinação dessas técnicas formando um sistema híbrido. Nesse artigo é desenvolvido um sistema híbrido, neuro-*fuzzy*, para auxiliar o médico no prognóstico do câncer de próstata.

2. Sistema Neuro-Fuzzy

Sistemas neuro-fuzzy são arquiteturas, que utilizam sistemas fuzzy para representar e processar o conhecimento de forma clara e de fácil interpretação, e que aproveitam a capacidade de aprendizado das redes neurais.

Para desenvolver o modelo, será utilizado o sistema ANFIS (*ADAPTATIVE-NETWORK-BASED FUZZY INFERENCE SYSTEM* (Shing e Jang, 1993)) que é uma classe de redes neurais adaptáveis funcionalmente equivalente a um sistema de inferência fuzzy. Aplica uma combinação do método de mínimos quadrados e do método do gradiente descendente (*backpropagation*) para treinar os parâmetros das funções de pertinência de forma a minimizar um erro de medida determinado.

O mecanismo de inferência fuzzy utilizado é do tipo Takagi-Sugeno-Kang (Barros e Bassanezi, 2006), conforme esquematizado na Figura 1. A rede neural híbrida

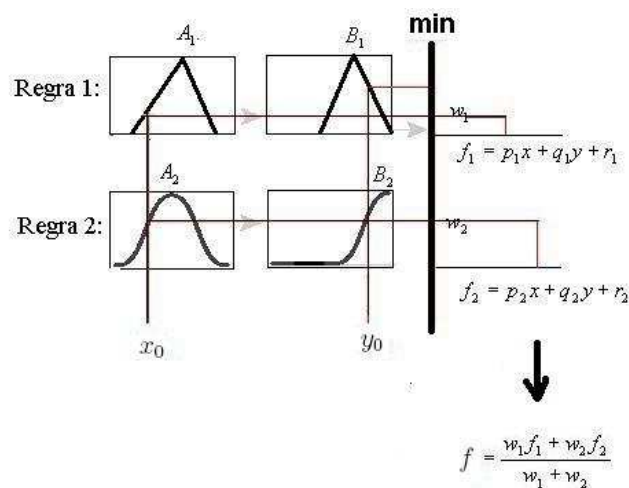


Figura 1: Mecanismo de inferência do tipo Takagi-Sugeno-Kang

que representa esse tipo de inferência é uma rede adaptável com 5 camadas como ilustrada na Figura 2. Os nós que têm parâmetros a serem adaptados são represen-

tados por quadrados enquanto os nós fixos são circulares. O conjunto de parâmetros de uma rede neural adaptável é a união do conjunto de parâmetros de cada nó adaptável.

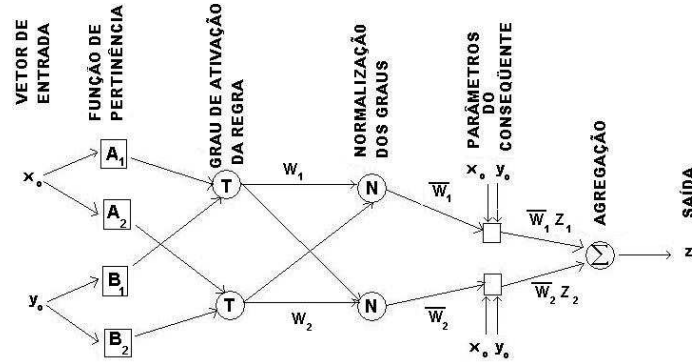


Figura 2: Rede adaptável baseada em sistemas de inferência *fuzzy*

Nessa estrutura, todos os nós da mesma camada têm a mesma função. Cada camada representa uma parte do mecanismo de inferência conforme descrito a seguir:

Camada 1: Cada nó nesta camada tem a seguinte função: $\phi_i^1 = \mu_{A_i}(x)$ na qual x é a entrada do nó i , e A_i é o termo lingüístico associado com esta função. Em outras palavras, ϕ_i^1 é a função de pertinência de A_i e especifica o grau com o qual a variável de entrada x satisfaz o termo lingüístico A_i associado a este nó. Qualquer função contínua, como triangular ou trapezoidal ou em forma de sino, pode ser usada como função de nó desta camada. Os parâmetros desta camada são chamados parâmetros do antecedente.

Camada 2: Cada nó calcula o grau de ativação da regra associada. A saída dos neurônios é:

$$\omega_i = A_i(x_0) * B_i(y_0) = A_i(x_0) \wedge B_i(y_0)$$

Ambos os nós estão representados com uma letra T na Figura 2 porque eles podem representar qualquer t-norma para modelar a operação lógica *and*.

Camada 3: Cada nó desta camada está representado por uma letra N na Figura 2, para indicar a normalização dos graus de ativação. A saída do neurônio é o grau de ativação normalizado da regra i .

$$\bar{\omega} = \frac{\omega_i}{\omega_1 + \omega_2},$$

para $i = 1, 2$.

Camada 4: Cada nó desta camada tem a função

$$\phi_i^4 = \bar{\omega}_i f_i = \bar{\omega}_i (p_i x + q_i y + r_i)$$

onde $\bar{\omega}_i$ é a saída da camada 3, e $\{p_i, q_i, r_i\}$ é o conjunto de parâmetros. Os parâmetros desta camada são chamados parâmetros do conseqüente.

Camada 5: O nó simples desta camada calcula a saída total do sistema como a soma de todas as entradas individuais deste nó:

$$\phi_i^5 = \sum_i \bar{\omega}_i f_i.$$

A partir da arquitetura posposta (Figura 2) pode-se observar que, dados os parâmetros do antecedente, a saída pode ser expressa como uma combinação linear dos parâmetros do conseqüente.

3. Aplicação em Câncer de Próstata

O objetivo é construir um sistema neuro-*fuzzy* para classificar pacientes com câncer confinado na próstata e pacientes com câncer não confinado.

Tabelas de probabilidade são utilizadas pelos médicos para prever o estágio do câncer. A mais conhecida foi elaborada por Partin e colaboradores (Partin et al., 1997) em 1997 e atualizada em 2001 (Partin et al., 2001). Uma regressão multinomial log-linear foi efetuada utilizando as variáveis pré-operatórias: estado clínico, nível sérico de PSA (antígeno prostático específico), e grau de diferenciação das células na biópsia, dado pelo score de Gleason, para encontrar a probabilidade do estágio do câncer que pode estar confinado no órgão, ter penetração capsular, ter envolvimento de vesículas seminais, ou ter envolvimento de linfonodos pélvicos.

As variáveis utilizadas por Partin são incertas: o estado clínico é determinado pelo exame digital retal (DRE) que depende da percepção e experiência do médico; o nível sérico de PSA está relacionado com o estágio patológico, embora altos níveis de PSA nem sempre estão associados com estado patológico avançado e baixos valores não necessariamente implicam em câncer órgão-confinado; o escore de Gleason é atribuído por um patologista após a análise do material retirado na biópsia que é heterogêneo, portanto um valor preciso é atribuído para descrever uma situação imprecisa.

A teoria dos conjuntos *fuzzy* é apropriada para trabalhar com essas incertezas. Um especialista pode auxiliar na construção das funções de pertinência e das regras *fuzzy*, porém, se há disponibilidade de dados poderá ser utilizado um algoritmo de aprendizado: as redes neurais.

Como os médicos utilizam tabelas de probabilidade para auxiliar no diagnóstico e não havia banco de dados disponível, foi construído um banco sintético com as informações fornecidas pelas tabelas de probabilidade de Partin (Partin et al., 1997). Cada paciente tem como dados pré operatórios:

- estado clínico, classificado de acordo com a Tabela TNM em: T1 (tumor não palpável), T2a (palpável, circunscrito a menos da metade de um lobo), T2b (palpável, afetando mais da metade de um lobo, mas não os dois), T2c (palpável, tumor comprometendo os dois lobos), T3 (extensão além da cápsula prostática). Além desse estágio, o tumor certamente está não confinado.
- nível de PSA: até 4 ng/ml é considerado normal, de 4 a 10 ng/ml é levemente elevado, entre 10 e 20 ng/ml é moderadamente elevado e um nível acima de 20 ng/ml é considerado altamente elevado.
- escore de Gleason: graus 2 a 4 são tumores bem diferenciados que têm comportamento menos agressivo, graus 5 e 6 são moderadamente diferenciados, grau 7 é considerado pouco diferenciado e graus 8 a 10 são indiferenciados, mais agressivos.

Com base nesses dados, tem-se a probabilidade do paciente estar num dos seguintes estágios: câncer confinado no órgão, penetração capsular, envolvimento de vesículas seminais ou envolvimento de linfonodos pélvicos.

Para a obtenção do número e do tipo de funções de pertinência que melhor descrevem cada variável foram utilizados dados de 800 pacientes para treinamento e 800 pacientes para validação.

Após muitas simulações, utilizando o *software* MATLAB[®], versão 7.0 (Jang e Gulley, 1997), concluiu-se que, nesse caso, 30 iterações são suficientes para a determinação das funções de pertinência. O número ideal de iterações é aquele em que a função erro tem seu ponto de mínimo. Na Tabela 3 são descritas as simulações que contêm os erros menores.

Tabela 1: Algumas simulações para encontrar as funções de pertinência

Número FP	Tipo FP	Iterações	Erro trein	Erro teste
4 3 4	TRI	30	0,0675	0,0689
3 3 3	TRI	30	0,0754	0,0733
3 2 4	GAUS	30	0,0583	0,0586
3 2 4	GAUS2	30	0,0611	0,0622
3 2 4	TRAP	30	0,0549	0,0572
3 2 4	GBEL	30	0,0575	0,0576
3 2 4	PI	30	0,0670	0,0688
3 2 4	DSIG	30	0,0658	0,0661
3 2 4	PSIG	30	0,0658	0,0661

Na primeira coluna tem-se o número de funções de pertinência para as variáveis PSA, Gleason e Estado Clínico, respectivamente. Na segunda coluna, o tipo das funções de pertinência testados: : triangular (TRI), gaussiana (GAUS), uma combinação de duas gaussianas (GAUS2), trapezoidal (TRAP), em forma de sino (GBEL), gaussiana achatada (PI), diferença de duas sigmóides (DSIG) e o produto de duas sigmóides (PSIG). Nas colunas 4 e 5 estão os erros dos dados de treinamento e dos dados de validação. O menor erro indica a melhor opção de funções de pertinência.

Nesse caso, após 30 épocas, foram consideradas melhores as funções de pertinência trapezoidais sendo que a variável lingüística nível de PSA recebeu classificação: normal, médio e elevado; a variável score de Gleason foi classificada como bem diferenciado (tumor menos agressivo) e indiferenciado (tumor mais agressivo) e a variável estado clínico é classificada numa escala de 0 a 1 sendo valores próximos

do zero sem evidência de tumor e próximos de 1 quando o tumor já alcançou a cápsula prostática. As Figuras 3, 4 e 5 mostram as variáveis de entrada que melhor descrevem os dados de treinamento.

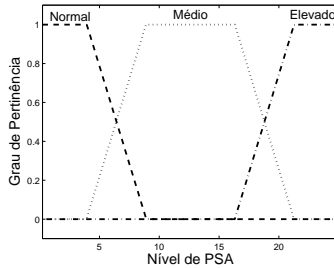


Figura 3: Nível sérico de PSA

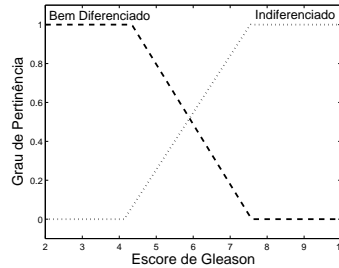


Figura 4: Escore de Gleason

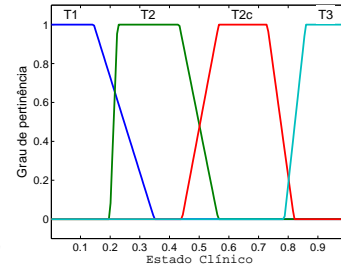


Figura 5: Estado Clínico

Para exemplificar, é apresentada uma simulação da chance de um paciente com nível de PSA no sangue igual a 24,4 ng/ml, escore de Gleason da biópsia classificado como 8 e estado clínico avaliado pelo médico no exame de toque retal como 0,5 (zero indica nenhum achado suspeito e 1 indica a certeza do médico no comprometimento da próstata). Pelo sistema construído, a chance do paciente ter câncer não confinado na próstata é 0,975.

Para validar o sistema foi utilizado um banco de dados do Hospital das Clínicas, da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Durante o período de janeiro de 1997 a junho de 2004, 190 pacientes com média de idade de 64 anos foram submetidos à prostatectomia radical. Após a cirurgia, com a análise do material retirado (próstata e estruturas adjacentes) foi constatado que 138 pacientes tinham câncer confinado no órgão e, portanto, grande chance de cura enquanto que em 52 pacientes o câncer já tinha atingido a cápsula prostática e estruturas adjacentes como vesículas seminais e linfonodos pélvicos.

Para avaliar o desempenho do sistema foi utilizada a análise ROC (Zweig e Campbell, 1993). Considerando um ponto de corte igual a 0,64, tem-se especificidade igual a 0,69 e sensibilidade igual a 0,59. Alterando o ponto de corte aumenta a especificidade e diminui a sensibilidade, ou vice-versa.

A área sob a curva ROC (Figura 6) é 0,65 indicando que dados dois pacientes, um com câncer confinado no órgão, e outro com câncer não confinado, a probabilidade

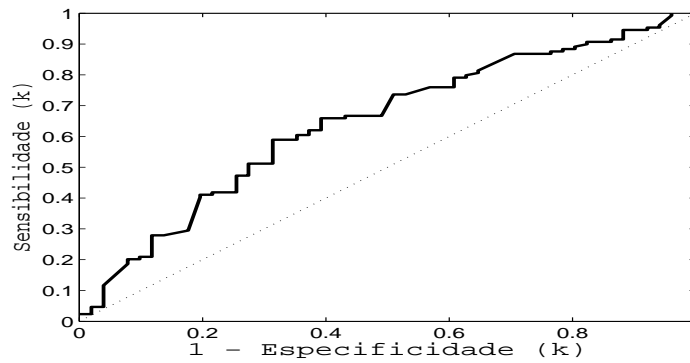


Figura 6: Curva ROC

idade do resultado do primeiro ser menor do que o resultado do segundo é 0,65. Esse resultado parece não ser um bom resultado pois a área em torno de 1 indica 100% de acerto e área em torno de 0,5 indica que o teste não discrimina os pacientes porém, se cada uma das variáveis for considerada separadamente as áreas sob as curvas ROC ficam em torno de 0,5.

4. Conclusões

Os sistemas neuro-*fuzzy* por combinarem a capacidade de treinamento das redes neurais e a facilidade de entendimento dos sistemas especialistas *fuzzy* são uma boa opção para o desenvolvimento de sistemas de diagnósticos, quando se dispõe de um grande número de dados experimentais.

Na validação do sistema, a área sob a curva ROC não indica um bom desempenho para o banco de dados utilizado, porém, é melhor do que a análise de cada variável em separado. Deve-se ressaltar que, tendo em vista a indisponibilidade de muitos dados experimentais, foi necessário construir um banco de dados sintéticos com base na regressão efetuada por Partin e colaboradores, isto é, são dados obtidos a partir de outros dados já manipulados. Espera-se que, se um banco de dados reais for utilizado, o desempenho seja mais satisfatório.

Referências

- Barros, L. e Bassanezi, R. (2006). *Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática*. Editora da UNICAMP.
- Castanho, M. J. P., Yamakami, A., Barros, L. C., e Vendite, L. L. (2003). Prognostic of the pathological stage of prostate cancer: An option using fuzzy sets theory. *Proceedings of the Third Brazilian Symposium on Mathematical and Computational Biology*, 1:247–253.
- Han, M., Snow, P., Brandt, J., e Partin, A. (2001). Evaluation of artificial neural networks for the prediction of pathological stage in prostate carcinoma. *Cancer Supplement*, 91(8):1661–1666.
- Jang, J. e Gulley, N. (1997). *MATLAB - Fuzzy Logic Toolbox - User's Guide*. The MathWorks, Inc., USA.
- Lorenz, A., Blüm, M., Ermert, H., e Senge, T. (1997). Comparison of different neuro-fuzzy classification systems for the detection of prostate cancer in ultrasonic images. *Proceeding of the IEEE Ultrasonics Symposium*, páginas 1201–1204.
- Naguib, R., Robinson, M., Neal, D., e Hamdy, F. (1998). Neural network analysis of combined conventional and experimental prognostic markers in prostate cancer: a pilot study. *British Journal of Cancer*, 78(2):246–250.
- Naguib, R. e Sherbet, G. (1997). Artificial neural networks in cancer research. *Pathobiology*, 65:129–139.
- Partin, A., Kattan, M., Subong, E., Walsh, P., Wojno, K., Oesterling, J., Scardino, P., e Pearson, J. (1997). Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*, 277(18):1445–1451.
- Partin, A., Mangold, L., Lamm, D., Walsh, P., Epstein, J. I., e Pearson, J. (2001). Contemporary update of prostate cancer staging nomograms Partin Tables for the new millennium. *Urology*, 58(6):843–848.

Shing, J. e Jang, R. (1993). ANFIS: Adaptative-network-based fuzzy inference system. *IEEE Trans on Systems, Man and Cybernetics*, 23(3):665–685.

Zweig, M. e Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 39(4):561–577.

