

Modelagem *Fuzzy* para Predizer os Riscos de Recidiva e Progressão de Tumores Superficiais de Bexiga

Kenia D. Savergnini¹, Laércio L. Vendite²,
DMA, IMECC – UNICAMP, 13.083-859, Campinas/SP.

Wagner E. Matheus,
DC, FCM – UNICAMP, 13.083-859, Campinas/SP.

Resumo. Neste trabalho, dois modelos matemáticos são elaborados para auxiliar especialista na tomada de decisão. A ferramenta utilizada foi a Teoria dos Conjuntos *Fuzzy*, por sua capacidade em lidar com incertezas inerentes aos conceitos médicos. No primeiro modelo, o *Estádio*, *Grau* e *Tamanho* do tumor são combinados para obter o *Risco de Recidiva* de um tumor superficial de bexiga. Já no segundo modelo, foram combinados o *Estádio*, *Grau*, *Tamanho* do tumor e *Carcinoma in situ* para obter o *Risco de Progressão* de tumores superficiais. Para cada modelo, foram feitas simulações com dados de pacientes. A partir do banco de dados e das possibilidades encontradas pelos SBRF, após a transformação possibilidade-probabilidade, pudemos gerar a probabilidade do caso real de cada conjunto *fuzzy* de saída.

Palavras-chave: *Câncer de Bexiga, Modelo Matemático, Lógica Fuzzy, Biomatemática.*

1. Introdução

O câncer é um grave problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo.

No Brasil, o câncer constitui a terceira causa de morte, atrás somente das doenças do aparelho circulatório e das causas externas, sendo assim a segunda causa de morte por doença.

¹keniadutra@ime.unicamp.br

²vendite@ime.unicamp.br

A bexiga, situada na parte inferior do abdômen, um pouco acima e atrás do osso do púbis, é um órgão oco que armazena a urina produzida pelos rins, após a filtração do sangue, retirando as substâncias desnecessárias para o funcionamento do corpo.

A neoplasia de bexiga é o segundo tumor mais comum do trato urinário, sendo precedido somente pelo câncer de próstata (Rodrigues, 2008). Segundo Matheus (2007), é a quarta neoplasia mais comum entre os homens enquanto que no sexo feminino representa o oitavo tipo de tumor mais frequente.

Dependendo da profundidade da invasão do tumor na parede da bexiga, o câncer é dividido em superficial e invasivo. O câncer superficial é limitado a uma camada tecidual que recobre a bexiga chamado urotélio enquanto que o invasivo já penetrou pelo menos a camada muscular da parede da bexiga.

O estadiamento, que consiste na avaliação da extensão da doença, é fundamental para o planejamento terapêutico e compreensão do prognóstico do paciente. O sistema TNM - 2002 da União Internacional contra o Câncer (UICC) é, atualmente, o mais utilizado para classificar o estadiamento. A Tabela 1 descreve parte da classificação TNM que usamos no modelo.

Tabela 1: Classificação TNM - 2002 das neoplasias vesicais.

Estádio	Descrição
T0	Ausência de tumor primário
Ta	Tumor restrito à mucosa
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor com invasão da submucosa
T2	Tumor com invasão muscular
T3	Tumor com infiltração da gordura peri-vesical
T4	Tumor com invasão de estruturas adjacentes

O grau histológico dos tumores baseia-se no grau de diferenciação das células tumorais, ou seja, refere-se a maior ou menor semelhança das células tumorais com as do tecido normal que se supõe ter dado origem. Atualmente o grau histológico é classificado em **baixo grau** - células bem diferenciadas, raramente apresentam progressão e são menos agressivas - e **alto grau** - células pouco diferenciadas, apresentam maior chance de recorrência, progressão e são mais agressivas.

Cerca de 70% dos casos de câncer de bexiga são diagnosticados inicialmente como doença superficial (Rodrigues, 2008). Os tumores superficiais de bexiga, que representam cerca de 70% dos casos, apresentam alta probabilidade de recorrência, mas mais de 80% persistem confinados à mucosa ou à submucosa. Entretanto, é necessário um seguimento contínuo e prolongado para detectar recidiva e evitar progressão.

A ressecção transuretral (RTU) do tumor é o tratamento inicial que tem como

objetivo o diagnóstico e o tratamento curativo Damião (1999). Durante a RTU, a lesão tumoral é ressecada até a camada muscular da bexiga. Uma combinação de diferentes terapias incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia podem ser usadas para combater o câncer de bexiga.

2. Objetivos

O câncer de bexiga é o segundo tipo de tumor mais frequente do trato urinário, porém através de medidas adequadas de prevenção e detecção precoce, pode-se diagnosticar esses tumores em fases iniciais, conseguindo cura em mais de 70% dos casos, com um tratamento adequado.

Portanto, nosso objetivo é aplicar a Teoria dos Conjuntos *Fuzzy* para predizer os riscos de recidiva e progressão de tumores superficiais de bexiga.

3. Modelos *Fuzzy*

Um sistema baseado em regras *fuzzy* (SBRF), é composto por quatro módulos principais: codificador (ou fuzzificação) que representa as variáveis de entrada e de saída do sistema, por conjuntos *fuzzy*; base de regras; um método de inferência e um decodificador (ou defuzzificação) que transforma a saída, que é um conjunto *fuzzy*, em um valor numérico (Barros e Bassanezi, 2006).

3.1. Modelo 1

Neste primeiro modelo *fuzzy*, as variáveis de entrada consideradas foram:

- *Estádio*, classificado linguisticamente como Ta e T1, de acordo com o sistema TNM, traduzidos por conjuntos *fuzzy*;
- *Grau histológico*, classificado com os termos: baixo e alto;
- *Tamanho*, que indica a dimensão do tumor, foi classificado como menor que 1.5cm, 1.5 a 3cm e maior que 3cm.

As Figuras 1, 2 e 3 representam as funções de pertinência dos conjuntos *fuzzy* assumidos pela variáveis de entrada.

Para a variável de saída *Risco de Recidiva* serão usados os seguintes termos linguísticos: *recidiva* menor que 3 anos e *recidiva* maior que 3 anos. Para o domínio desta variável consideramos o intervalo $[0, 10]$, como mostra a Figura 4. A escolha do formato

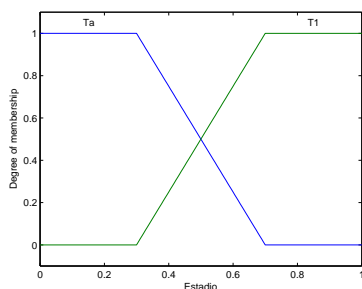


Figura 1: Estádio

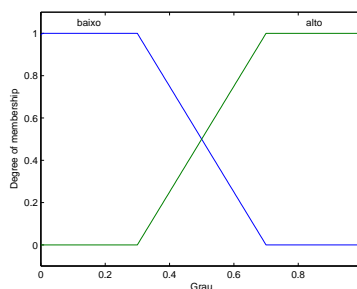


Figura 2: Grau Histológico

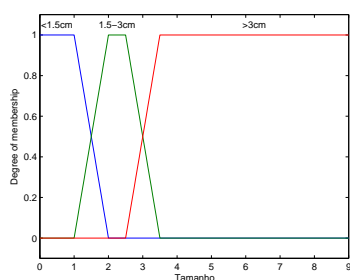


Figura 3: Tamanho

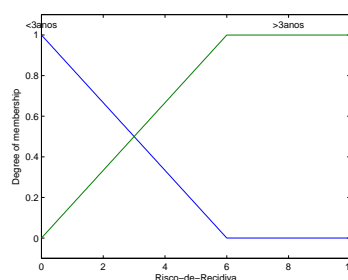


Figura 4: Risco de Recidiva

das funções foi uma espécie de “chute” inicial e após análise dos resultados encontrados, o formato destas funções são mudados com o objetivo de melhorar a saída do sistema.

A próxima etapa consiste na criação da base de regras que é feita com a ajuda de um especialista. Para construir as regras fizemos todas as diferentes combinações entre as variáveis de entrada (estádio, grau histológico e tamanho) e de saída (risco de recidiva). Algumas regras encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Algumas das 24 regras construídas.

N	Estádio	Grau hist.	Tamanho	Risco de Recidiva	Peso
3	Ta	baixo	1.5 - 3 cm	< 3 anos	0.54
11	Ta	alto	> 3 cm	< 3 anos	0.78
14	T1	baixo	< 1.5 cm	> 3 anos	0.4
21	T1	alto	1.5 - 3 cm	< 3 anos	0.8
24	T1	alto	> 3 cm	> 3 anos	0.1

Após definida a base de regras, precisamos traduzí-la matematicamente por meio das técnicas de raciocínio aproximado. Para isso, o método de inferência utilizado será

o Método de Mamdani. A defuzzificação do conjunto *fuzzy*, que representa a saída do sistema, será feita pelo Método do Centro de Gravidade, para que, enfim, seja obtido um número real.

3.2. Simulações

Fizemos algumas simulações do modelo, com dados reais de pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP e do Hospital A. C. de São Paulo, utilizando as funções de pertinência da variável de saída triangular. Os resultados obtidos pelo SBRF representam a possibilidade do paciente recidivar em menos e após três anos. Tais resultados foram transformados em probabilidades e mostraram-se um tanto quanto pessimistas.

Diante disso, adaptamos as funções de pertinência que descrevem a saída do sistema, fazendo um ajuste de curvas (usando o método dos quadrados mínimos). Na Figura 5 estão representadas as funções encontradas.

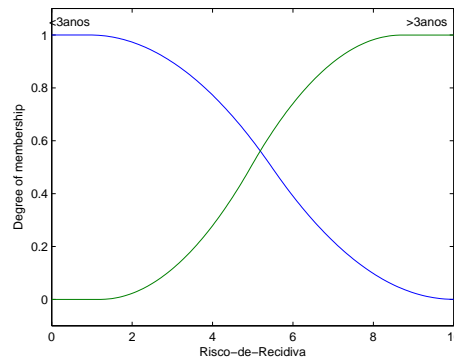


Figura 5: Funções de pertinência ajustadas assumidas pela variável Risco de Recidiva.

Utilizando estas funções ajustadas, outras simulações foram feitas considerando os dados dos mesmos pacientes anteriormente citados. Alguns resultados que obtivemos encontram-se na Tabela 4 em termos de possibilidade, probabilidade e probabilidade do caso real. A possibilidade foi obtida a partir do sistema *fuzzy*, a probabilidade foi calculada através da transformação possibilidade-probabilidade e o cálculo da probabilidade do caso real foi calculado da seguinte forma: dividimos os 170 pacientes dos dois hospitais em quatro grupos (devido ao comportamento que cada um apresenta) e, para cada grupo, calculamos a porcentagem de paciente recidivados.

A Tabela 3 mostra como foi feita a divisão dos grupos e a porcentagem de cada um.

Tabela 3: Porcentagem de recidivados.

Grupo	Estádio	Grau Hist.	Porcentagem
I	Ta	baixo	31%
II	Ta	alto	43%
III	T1	baixo	29%
IV	T1	alto	44%

Assim, calculamos a probabilidade do caso real fazendo o produto da probabilidade, resultante da transformação possibilidade-probabilidade, pela porcentagem da Tabela 3. Este cálculo foi necessário, pois se considerássemos apenas a probabilidade da transformação, estaríamos levando em conta que todos os 170 pacientes apresentaram recidiva, o que não acontece.

Tabela 4: Alguns resultados obtidos pelo novo SBRF.

Paciente	Recidiva	Possib.	Probab.	Caso real
Estádio Ta Grau baixo Tamanho 1.5cm	< 3 anos	0,53	52%	16%
	> 3 anos	0,49	49%	15%
Estádio Ta Grau baixo Tamanho 3cm	< 3 anos	0,54	54%	17%
	> 3 anos	0,46	46%	14%
Estádio Ta Grau alto Tamanho 5cm	< 3 anos	0,77	77%	33%
	> 3 anos	0,23	23%	10%
Estádio T1 Grau baixo Tamanho 1.7cm	< 3 anos	0,65	65%	19%
	> 3 anos	0,35	35%	10%
Estádio T1 Grau alto Tamanho 0.9cm	< 3 anos	0,75	76%	33%
	> 3 anos	0,24	24%	11%
Estádio T1 Grau alto Tamanho 7cm	< 3 anos	0,85	85%	37%
	> 3 anos	0,15	15%	7%

Pela Tabela 4 notamos que, em todos os casos, a probabilidade de recidiva é sempre maior no conjunto de *Risco de Recidiva menor que 3 anos*, com valores bem próximos ao do conjunto de *Risco de Recidiva maior que 3 anos* quando o tumor está no estágio Ta e possui baixo grau, e valores bem distantes no caso de um tumor no estágio T1 e alto grau.

Também foi notado um agravamento do quadro clínico dos pacientes com a mudança de estágio (de Ta para T1) ou com a mudança do grau histológico (de baixo para alto) e, portanto, o aumento da probabilidade do caso real no conjunto *Risco de Recidiva*

menor que 3 anos e a diminuição no conjunto *Risco de Recidiva maior que 3 anos*.

Na avaliação dos especialistas Dr. Ubirajara Ferreira e Dr. Wagner Eduardo Matheus, professores da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, os resultados obtidos com as novas funções de pertinência mostraram-se mais otimistas e, portanto, foram considerados mais coerentes com a realidade clínica enfrentada pelos pacientes.

3.3. Modelo 2

As variáveis escolhidas para este modelo são as mesmas do modelo anterior, com inclusão de uma nova: *Carcinoma in situ (Cis)* que piora o prognóstico do paciente. Desta forma, foram escolhidas como variáveis de entrada do sistema: **Estádio**, **Grau Histológico**, **Tamanho** e **Cis** e como variável de saída do sistema **Risco de Progressão**.

Os termos linguísticos e as funções de pertinência atribuídos às variáveis **Estádio**, **Grau Histológico** e **Tamanho** foram os mesmos usados no modelo 1. Assim, o **Estádio** foi classificado em **Ta** e **T1**, a variável **Grau Histológico** foi classificada como **baixo** e **alto** e a variável **Tamanho** com os seguintes termos: **menor que 1.5 cm**, **1.5-3 cm** e **maior que 3 cm**.

No tumor superficial de bexiga, o prognóstico é habitualmente favorável, mas piora com a presença de *Carcinoma in situ (Cis)*. A variável **Cis** foi classificada como **Ausente** e **Presente**.

As funções de pertinência para as variáveis de entrada estão apresentadas nas Figuras 1, 2, 3 e 6.

A variável de saída do sistema **Risco de Progressão** foi considerada como **Progressão menor que 3 anos** e **Progressão maior que 3 anos**. O domínio desta variável será o intervalo $[0, 10]$, cuja escolha foi baseada nos dados dos pacientes. A Figura 7 ilustra as funções de pertinência dos conjuntos **fuzzy**.

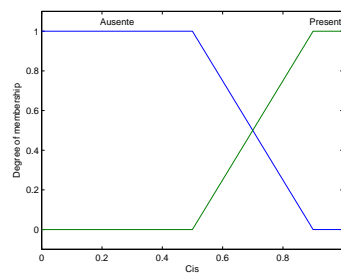


Figura 6: Carcinoma *in situ*

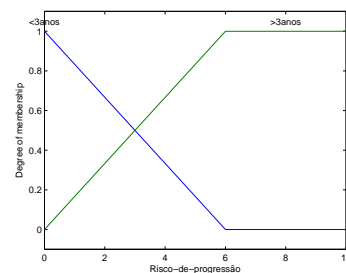


Figura 7: Risco de Progressão

Para construir a base de regras, foram feitas todas as combinações possíveis entre

as variáveis de entrada **Estádio**, **Grau Histológico**, **Tamanho** e **Cis** e a variável de saída **Risco de Progressão** levando em conta os termos linguísticos, atribuídos à cada uma destas variáveis. A Tabela 5 é parte da base de regras.

Tabela 5: Algumas das 48 regras construídas.

N	Estádio	Grau Hist.	Tamanho	Cis	Risco de Prog.	Peso
1	Ta	baixo	$< 1.5 \text{ cm}$	ausente	$< 3 \text{ anos}$	0.1
34	Ta	baixo	$1.5 - 3 \text{ cm}$	ausente	$> 3 \text{ anos}$	0.88
13	Ta	alto	$> 3 \text{ cm}$	ausente	$< 3 \text{ anos}$	0.47
42	T1	baixo	$1.5 - 3 \text{ cm}$	ausente	$> 3 \text{ anos}$	0.58
17	T1	baixo	$< 1.5 \text{ cm}$	ausente	$< 3 \text{ anos}$	0.4
25	T1	alto	$< 1.5 \text{ cm}$	ausente	$< 3 \text{ anos}$	0.75
32	T1	alto	$> 3 \text{ cm}$	presente	$> 3 \text{ anos}$	0.13

Para atribuir o peso às regras, foi feita uma análise multivariada, através do método de regressão linear, por sugestão do Prof. Paulo Roberto Guimarães, professor do IMECC/UNICAMP, com a finalidade de obter uma relação matemática entre as variáveis de entrada e a de saída e, a partir daí, ponderar as regras. Esta análise foi necessária devido a dificuldade dos especialistas ponderarem as regras.

O processo de inferência também foi feito pelo Método de Mamdani e a defuzzificação pelo Método do Centro de Gravidade, assim como no modelo anterior.

3.4. Simulações

Com o intuito de verificar a confiabilidade dos resultados gerados pelo sistema, foram feitas simulações com os mesmos dados dos pacientes do Hospital da Clínicas da UNICAMP e do Hospital A. C. Camargo de São Paulo, utilizando as funções de pertinência mostradas na Figura 7.

Os resultados foram analisados e mostraram-se muito pessimistas. Com o intuito de melhorar os resultados deste modelo, adaptamos novamente as funções de pertinência que descrevem os conjuntos *fuzzy* da variável de saída. A Figura 8 representa as funções de pertinência aos conjuntos *fuzzy* de saída do sistema, obtidas por meio dos ajustes de curvas.

Utilizando essas funções ajustadas, novas simulações foram feitas. Alguns resultados que obtivemos encontram-se na Tabela 7 em termos de possibilidade, probabilidade e probabilidade do caso real. A probabilidade do caso real foi calculada como no modelo anterior, porém, desta vez, os 170 pacientes foram divididos em apenas dois grupos (pois raramente acontece progressão) e, para cada grupo, calculamos a porcentagem de paciente que progrediram.

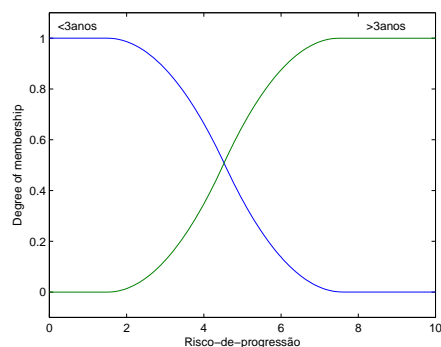


Figura 8: Funções de pertinência ajustadas assumidas pela variável Risco de Progressão.

A Tabela 6 mostra como foi feita a divisão dos grupos e a porcentagem de cada um.

Tabela 6: Porcentagem de pacientes que apresentaram progressão.

Grupo	Grau Hist.	Porcentagem
I	baixo	4%
II	alto	10%

Tabela 7: Alguns resultados obtidos pelo novo SBRF do Modelo 2.

Paciente	Risco de Prog.	Possib.	Probab.	Caso real
Estádio Ta Grau baixo Tamanho 1.7 cm Cis ausente	< 3 anos	0,08	7%	0,3%
	> 3 anos	0,93	93%	3,7%
Estádio Ta Grau baixo Tamanho 4 cm Cis ausente	< 3 anos	0,11	11%	0,42%
	> 3 anos	0,90	89%	3,58%
Estádio Ta Grau alto Tamanho 2,5 cm Cis ausente	< 3 anos	0,33	32%	3,25%
	> 3 anos	0,69	68%	6,75%
Estádio T1 Grau baixo Tamanho 0.7 cm Cis ausente	< 3 anos	0,24	24%	0,94%
	> 3 anos	0,78	76%	3,06%
Estádio T1 Grau baixo Tamanho 2 cm Cis presente	< 3 anos	0,32	32%	1,28%
	> 3 anos	0,69	68%	2,72%
Estádio T1 Grau alto Tamanho 7 cm Cis presente	< 3 anos	0,87	86%	8,65%
	> 3 anos	0,14	14%	1,35%

Ao observar a Tabela 7, notamos que a variável **Grau Histológico** possui grande influência na predição do risco de progressão: paciente com tumores de baixo grau apresentaram menor probabilidade de progressão, enquanto os de alto grau apresentaram uma maior probabilidade.

Analisando pacientes com a presença do Carcinoma *in situ* (Cis), notamos que estes apresentam maiores chances do tumor progredir. Portanto a presença do Carcinoma *in situ* piora o prognóstico do paciente, como era esperado.

Desta forma, os resultados do novo sistema baseado em regras *fuzzy* foram mais otimistas e mais coerentes com a realidade dos pacientes.

Referências

- Barros, L. C. e Bassanezi, R. C. (2006). *Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática*, volume 5 de *Coleção textos didáticos*. UNICAMP/IMECC, Campinas/SP.
- Damião, R. (1999). *Guia Prático de Urologia*, páginas 177–185. SBU – Sociedade Brasileira de Urologia, São Paulo.
- Matheus, W. E. (2007). *Carcinoma urotelial invasivo de bexiga: primário versus progressivo: análise multicêntrica de sobrevida global*. Tese de Doutorado, FCM - UNICAMP, Campinas/SP.
- Rodrigues, N. (2008). *Urologia Prática*, páginas 267–275. Roca, S. Paulo.