

Um Modelo Matemático Para o Crescimento do Câncer de Próstata Usando Lógica *Fuzzy*

A Mathematical Model to Prostate Cancer Using Fuzzy Logic

Maria José de Paula Castanho
DEMAT–UNICENTRO, Guarapuava, PR
zeza@unicentro.br

Laécio Carvalho de Barros
DMA–UNICAMP, Campinas, SP
laeciocb@ime.unicamp.br

Resumo: Nesse artigo estudou-se o crescimento do câncer de próstata em uma população. A partir de um modelo matemático clássico para prever a evolução de um tumor, considerou-se a taxa de crescimento do câncer de próstata como um parâmetro incerto e variável na população. Essa taxa é modelada em função do nível de antígeno prostático específico (PSA) e do grau de Gleason da biópsia que cada indivíduo apresenta, utilizando um sistema baseado em regras *fuzzy*. Para encontrar o tamanho médio do tumor, em cada instante, foi utilizada a solução determinística e a esperança *fuzzy* numa amostra simulada, tendo em vista a ausência de dados reais.

Palavras-chave: crescimento do tumor; câncer de próstata; sistema baseado em regras *fuzzy*; esperança *fuzzy*.

Abstract: This paper addresses the growth of prostate cancer in a population. On the basis of a mathematical model that is widely used to describe tumor development, the growth rate has been considered as an uncertain, changeable parameter in the population. The serum prostate specific antigen (PSA) level and the Gleason biopsy degree of each individual are the variables applied to model this growth rate using a fuzzy rule-based system. Since there was no real data, we used deterministic solution and the fuzzy expected value of a simulated sample in order to determine the average tumor volume at each interval.

Key words: tumor growth; prostate cancer; fuzzy rule-based system; fuzzy expected value.

1. Introdução

O câncer de próstata é, atualmente, no Brasil, o segundo tipo de câncer com maior incidência entre a população masculina. É o único entre os tumores sólidos que existe em duas formas: uma histológica ou latente e outra clinicamente evidente¹³. 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)¹⁴.

Com essa característica, a taxa de crescimento varia entre os indivíduos de uma população. Assim, 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^{3, 7, 12, 15, 17}. Como essas condições clínicas variam entre os indivíduos, considerou-se, nesse artigo, a taxa de crescimento do tumor como um parâmetro incerto. Para modelar essa taxa, foi utilizado um sistema baseado em regras *fuzzy*, considerando como variáveis de entrada o escore de Gleason e o nível de PSA de cada indivíduo.

2. Modelo Matemático

Modelos matemáticos que descrevem o crescimento de tumores sólidos exibem três fases distintas¹⁰: uma fase inicial, durante a qual as células crescem quasi-exponencialmente; uma fase em que ocorre a formação de um núcleo necrótico com acumulação de células latentes ao redor e separação de células multiplicativas na periferia; e uma fase na qual a taxa de crescimento começa a diminuir e o tumor tende a um diâmetro máximo.

A modelagem matemática do crescimento do câncer em um indivíduo é dada, na maioria dos casos, por meio de modelos matemáticos clássicos, como o modelo de Gompertz⁵.

Fister e Panetta⁶ usam uma extensão do modelo de Gompertz para descrever o crescimento do tumor e o efeito do tratamento:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \ln \frac{\theta}{T} - G(T, u(t)), \quad (1)$$

em que T é o volume do tumor, λ é a taxa de crescimento, θ 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.

Considerou-se esse modelo sem o tratamento, ou seja

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \lambda T \ln \frac{\theta}{T} \\ T(0) = T_0. \end{cases} \quad (2)$$

A solução determinística de (2) é dada por

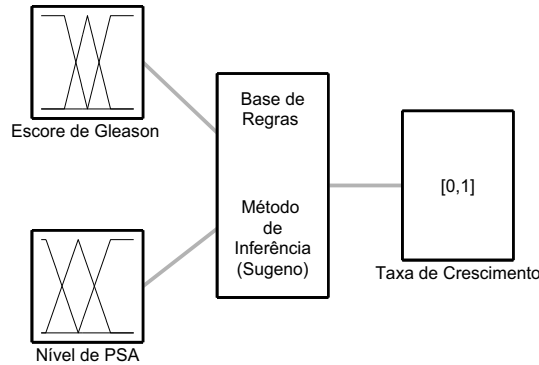
$$T(t) = \theta \left(\frac{T_0}{\theta} \right)^{e^{-\lambda t}}. \quad (3)$$

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 λ é modelada como função dessas variáveis ⁴.

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

Para obter $\lambda(g, p)$, construiu-se um sistema baseado em regras *fuzzy*, estruturado conforme figura 1, pois essas variáveis são incertas e descritas em termos lingüísticos na literatura médica.

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



Tem-se, então, como variáveis de entrada do sistema:

- 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.

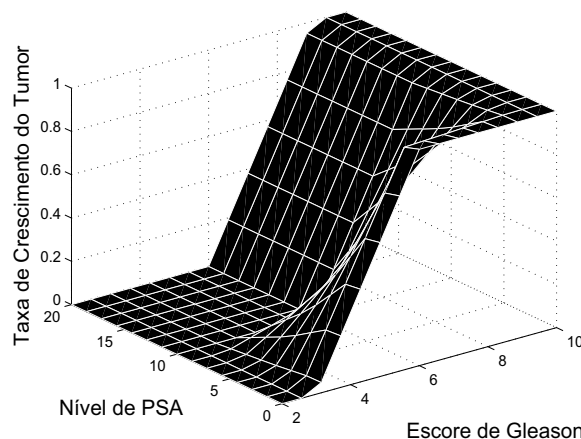
A base de regras, descrita na tabela 1, foi construída com a informação dos especialistas, constantes na literatura^{1,7,17}.

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

Foi utilizado o método de inferência de Sugeno de ordem zero¹⁸, ou seja, o conseqüente das regras é uma constante, no intervalo $[0, 1]$, para cada termo lingüístico que descreve os estados da variável Taxa de Crescimento. A solução do sistema, $\lambda(g, p)$, está representada graficamente na figura 2.

Figura 2. Taxa de crescimento do tumor como função dos níveis de PSA no sangue e do escore de Gleason



Sabendo-se que para o câncer de próstata clinicamente localizado há um padrão predominante de diferenciação celular¹, grau 3, e que isso corresponde

ao escore de Gleason igual a 6 (o escore de Gleason é dado pela soma dos graus do primeiro e segundo padrões predominantes), optou-se por estudar uma população com mesmo escore de Gleason.

Dessa forma, é possível encontrar uma expressão analítica para a taxa de crescimento em função apenas do PSA, $\lambda = \lambda(p)$, que é uma aproximação da taxa encontrada pelo sistema baseado em regras *fuzzy* quando o escore de Gleason da população é fixo e igual a 6, e é dada por

$$\lambda(p) = \begin{cases} 1 & \text{se } p \leq p_{min} \\ \frac{p-p_{max}}{p_{min}-p_{max}} & \text{se } p_{min} < p < p_{max} \\ 0 & \text{se } p \geq p_{max}. \end{cases} \quad (4)$$

Segundo Stenman et al.¹⁶, o câncer de próstata desenvolve-se 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 informação, interpretou-se 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 a metástases.

Da solução do modelo determinístico (2), considerando a taxa de crescimento como função do PSA, $\lambda = \lambda(p)$, e o tamanho máximo do tumor θ igual a 1, tem-se

$$T(p, t) = \begin{cases} (T_0)e^{-\lambda(p)t} & \text{se } 0 \leq p < p_{max} \\ 1 & \text{se } p \geq p_{max}, \end{cases} \quad (5)$$

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

É interessante salientar que a expressão (5) representa uma família de soluções de (2). Isto é, em cada instante t , $T(p, t)$ representa um conjunto de possíveis valores para o tamanho do tumor já que p varia no intervalo $[0, p_{max}]$.

2.1 Tamanho médio do tumor numa população - esperança fuzzy

Com o objetivo de encontrar o tamanho médio do tumor na população, num determinado instante, considerando as diferentes taxas de crescimento e os diferentes níveis de PSA que ela apresenta, pode-se utilizar a solução determinística (5) do modelo, ou a esperança *fuzzy*.

A esperança *fuzzy* ou valor esperado *fuzzy* do tamanho do tumor, $FEV[T]$ de $T(p, t)$, em cada instante t fixado, é definido como^{2,8}:

$$FEV[T] = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \inf[\alpha, \varphi\{T \geq \alpha\}],$$

em que $\varphi : \Omega \rightarrow [0, 1]$ é uma medida *fuzzy* e $\{T \geq \alpha\} = \{p : T(p) \geq \alpha\}$.

Uma medida *fuzzy* é uma função $\varphi : \mathbf{P}(\Omega) \rightarrow [0, 1]$ que satisfaz as seguintes condições:

1. $\varphi(\phi) = 0$ e $\varphi(\Omega) = 1$;
2. $\forall A, B \in \mathbf{P}(\Omega)$, se $A \subseteq B$ então $\varphi(A) \leq \varphi(B)$,

em que Ω é um conjunto não vazio e $\mathbf{P}(\Omega)$ o conjunto das partes de Ω .

Uma maneira prática para se obter $FEV[T]$ é por meio do ponto fixo da função $H(\alpha) = \varphi\{T \geq \alpha\}$. Para cada $t > 0$ tem-se

- Para $\alpha = 0$,

$$H(0) = \varphi\{T \geq 0\} = \varphi(\Omega) = 1.$$

- Para $\alpha = 1$,

$$H(1) = \varphi\{T \geq 1\} = \varphi(p \geq p_{max}) = \varphi(\phi) = 0,$$

pois o modelo só considera níveis de PSA menores do que p_{max} .

- Para $0 < \alpha < 1$,

$$H(\alpha) = \varphi\{T \geq \alpha\} = \varphi\{p : (T_0)^{e^{-\lambda(p)t}} \geq \alpha\}$$

$$H(\alpha) = \varphi\{p : \lambda(p) \geq \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t}\}.$$

De (4) e tomando $\lambda(p) = \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t}$, tem-se

$$p^* = p_{max} - (p_{max} - p_{min}) \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t},$$

para $p_{min} \leq p^* \leq p_{max}$. Daí,

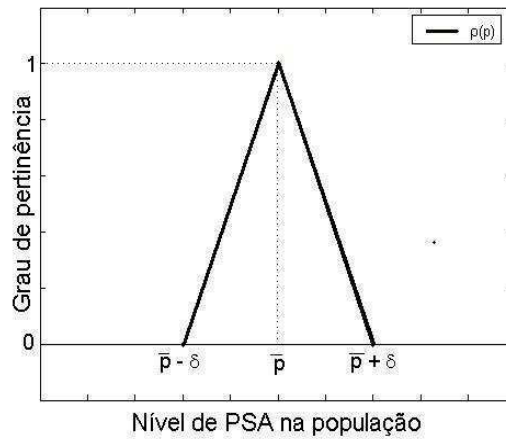
$$H(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha \leq T_0 \\ \varphi[0, p^*] & \text{se } T_0 < \alpha < (T_0)^{e^{-t}} \\ 0 & \text{se } \alpha \geq (T_0)^{e^{-t}}. \end{cases} \quad (6)$$

Para se obter $\varphi[0, p^*]$, deve-se definir uma medida *fuzzy* apropriada para o caso. Seja a medida

$$\varphi(A) = \begin{cases} \frac{1}{\delta} \int_A \rho(p) dp & \text{se } A \neq \phi \\ 0 & \text{se } A = \phi \end{cases} \quad (7)$$

em que em A está o valor do nível de PSA de um grupo de indivíduos.

Figura 3. Função de pertinência adotada para os conjuntos fuzzy associados ao nível de PSA



Optou-se aqui pelo número *fuzzy* triangular conforme a expressão (8) para representar a distribuição do PSA na população (ver figura 3).

$$\rho(p) = \begin{cases} 0 & \text{se } p < \bar{p} - \delta \\ \frac{1}{\delta}(p - \bar{p} + \delta) & \text{se } \bar{p} - \delta \leq p \leq \bar{p} \\ -\frac{1}{\delta}(p - \bar{p} - \delta) & \text{se } \bar{p} \leq p \leq \bar{p} + \delta \\ 0 & \text{se } p > \bar{p} + \delta, \end{cases} \quad (8)$$

em que \bar{p} é o valor do PSA médio da população e δ é a dispersão.

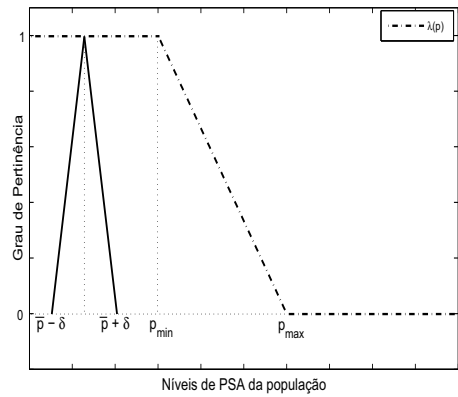
Para calcular a esperança *fuzzy* $FEV[T]$, são considerados dois casos de acordo com a população estudada e sua classificação como baixo e médio, conforme tenha níveis baixos e médios de PSA, respectivamente. Se a população

tiver PSA elevado, ou seja, $\bar{p} - \delta > p_{max}$, considera-se que o tumor está estabilizado num valor máximo $T = \theta = 1$.

Caso 1: Níveis baixos de PSA

Nesse caso, $p_{min} > \bar{p} + \delta$ e $p^* \geq p_{min}$, conforme representado na figura 4.

Figura 4. A população estudada tem níveis baixos de PSA



Tem-se $\varphi[0, p^*] = 1$. Logo,

$$H(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq \alpha < (T_0)^{e^{-t}} \\ 0 & \text{se } (T_0)^{e^{-t}} \leq \alpha \leq 1 \end{cases}$$

e, como

$$FEV[T] = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \inf[\alpha, H(\alpha)],$$

tem-se

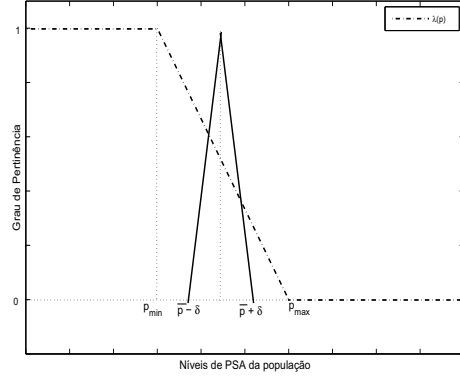
$$FEV[T] = (T_0)^{e^{-t}}.$$

Essa solução coincide com a solução determinística, quando a taxa de crescimento é constante e igual a 1.

Caso 2: Níveis médios de PSA

Nesse caso, $\bar{p} - \delta > p_{min}$ e $\bar{p} + \delta < p_{max}$, conforme representado na figura 5.

Figura 5. A população estudada tem níveis de PSA



Para calcular $\varphi[0, p^*]$, deve-se considerar todas as posições do ponto p^* , pois $p_{min} < p^* < p_{max}$, a saber:

- Para $p_{min} < p^* \leq \bar{p} - \delta$, substituindo p^* por

$$p^* = p_{max} - (p_{max} - p_{min}) \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t},$$

obtem-se

$$p_{min} < p_{max} - (p_{max} - p_{min}) \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t} \leq \bar{p} - \delta$$

portanto,

$$(T_0)^{e^{-t}} > \alpha \geq (T_0)^{e^{\frac{-p_{max} + \bar{p} - \delta}{p_{max} - p_{min}} t}}.$$

- Para $\bar{p} - \delta < p^* \leq \bar{p}$, tem-se:

$$(T_0)^{e^{\frac{-p_{max} + \bar{p} - \delta}{p_{max} - p_{min}} t}} > \alpha \geq (T_0)^{e^{\frac{\bar{p} - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}}.$$

- Para $\bar{p} < p^* \leq \bar{p} + \delta$, tem-se:

$$(T_0)^{e^{\frac{\bar{p} - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}} > \alpha \geq (T_0)^{e^{\frac{-p_{max} + \bar{p} + \delta}{p_{max} - p_{min}} t}}.$$

- E, para $\bar{p} + \delta < p^* \leq p_{max}$, tem-se:

$$(T_0)^{\frac{-p_{max} + \bar{p} + \delta}{p_{max} - p_{min}} t} > \alpha \geq T_0.$$

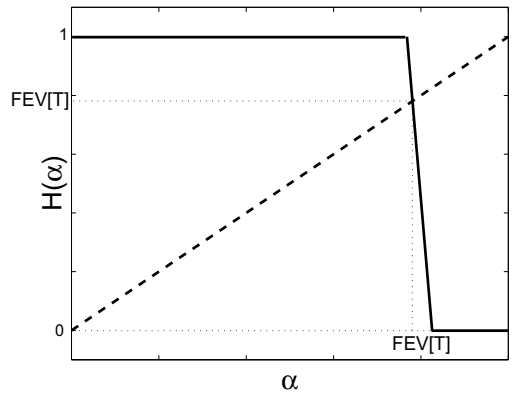
Obtém-se, então,

$$H(\alpha) = \begin{cases} 1, & \text{se } 0 \leq \alpha < (T_0)^{\frac{\bar{p} + \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}; \\ 1 - \frac{1}{2} \left(\frac{\bar{p} - p^*}{\delta} + 1 \right)^2, & \text{se } (T_0)^{\frac{\bar{p} + \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} \leq \alpha \leq (T_0)^{\frac{\bar{p} - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}; \\ \frac{1}{2} \left(\frac{p^* - \bar{p}}{\delta} + 1 \right)^2, & \text{se } (T_0)^{\frac{\bar{p} - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} \leq \alpha \leq (T_0)^{\frac{\bar{p} - \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}; \\ 0, & \text{se } (T_0)^{\frac{\bar{p} - \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} < \alpha \leq 1. \end{cases}$$

com $p^* = p_{max} - (p_{max} - p_{min}) \ln(\log_{T_0} \alpha)^{-1/t}$.

Da expressão acima, pode-se concluir que $H(\alpha)$ é uma função contínua e decrescente; portanto, tem um único ponto fixo, que coincide com a $FEV[T]$.

Figura 6. Função $H(\alpha) = \varphi\{T \geq \alpha\}$, bissetriz e $FEV[T]$, para um instante t



De $\alpha = H(\alpha)$, conforme representado na figura 6, tem-se

$$(T_0)^{\frac{\bar{p} + \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} \leq \alpha \leq (T_0)^{\frac{\bar{p} - \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}$$

e, portanto,

$$(T_0)^{\frac{\bar{p} + \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t} \leq FEV[T] \leq (T_0)^{\frac{\bar{p} - \delta - p_{max}}{p_{max} - p_{min}} t}. \quad (9)$$

Conhecendo os parâmetros $\delta, \bar{p}, p_{min}, p_{max}$, pode-se obter o ponto fixo, que estima o tamanho médio do tumor, na população, no instante t .

Do fato de $H(\alpha)$ ser uma função contínua e da $FEV[T]$ satisfazer as desigualdades (9), por meio do Teorema do Valor Intermediário¹¹ pode-se afirmar que, para cada $t > 0$, existe um único $p(t) \in (\bar{p} - \delta, \bar{p} + \delta)$, para o qual

$$FEV[T] = (T_0)e^{\frac{p(t)-p_{max}}{p_{max}-p_{min}}t}. \quad (10)$$

Conseqüentemente, $FEV[T]$ não é solução da equação (2). Entretanto, para cada instante t , existe uma solução da equação diferencial (2) que coincide com a $FEV[T]$.

Pode-se verificar que, se $p(t)$ for diferenciável, então

$$\mathcal{T} = FEV[T] = (T_0)e^{-\lambda(p(t))t}$$

também é diferenciável e satisfaz a seguinte equação diferencial com o parâmetro p dependendo do tempo, $p = p(t)$:

$$\frac{d\mathcal{T}}{dt} = (\ln T_0)e^{-\lambda(p(t))t}[-\lambda(p(t)) + t\frac{d\lambda}{dt}(p(t))\frac{dp}{dt}(t)]\mathcal{T}. \quad (11)$$

Assim, a esperança *fuzzy* $FEV[T]$ de uma equação diferencial autônoma é solução de uma equação diferencial não-autônoma correspondente⁹.

A $FEV[T]$ é o número real que representa o tamanho médio do tumor num determinado instante e assim pode ser utilizada como o “defuzzificador” do conjunto *fuzzy* T .

3. Simulação

Simulando uma amostra com 23 indivíduos com câncer de próstata com mesmo volume inicial, supondo o nível de PSA conhecido (indivíduos com níveis médios de PSA) e escore de Gleason igual a 6, foi encontrada a taxa de crescimento para cada indivíduo por meio de (4).

Essa taxa, que é uma função dos níveis de PSA que os indivíduos apresentam, foi utilizada na solução do modelo matemático determinístico

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

Para cada valor de λ , a solução está representada na figura 7.

Para encontrar o tamanho médio do tumor para essa amostra, num dado instante, foram utilizadas a solução determinística (5) e a esperança *fuzzy*.

No modelo determinístico (2), um valor fixo para o nível de PSA deve ser escolhido (geralmente utiliza-se o valor médio \bar{p}). A solução assim obtida leva

Figura 7. Tamanho do tumor em função do tempo e do nível de PSA inicial. Considerou-se, para esta simulação, o tamanho máximo do tumor igual a 1 (correspondente a 15g) e o tamanho inicial igual a 0,16 (2,4 g), em 10 intervalos de tempo

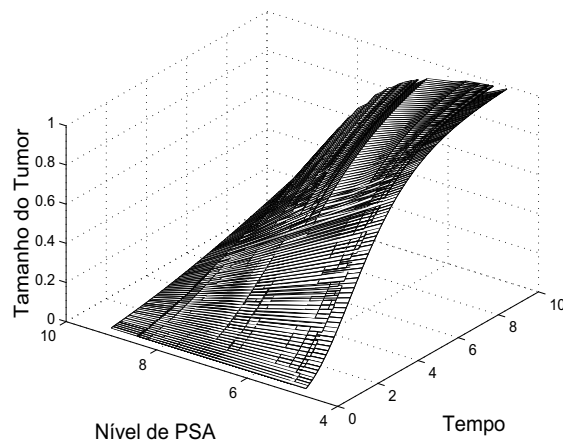
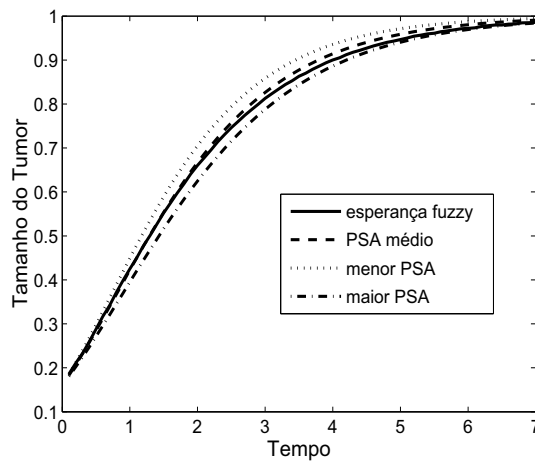


Figura 8. Tamanho do tumor em função do tempo, para os indivíduos da amostra, dado pela solução do modelo determinístico utilizando o PSA médio $\bar{p} = 6,8$ e pela esperança fuzzy $FEV[T]$. Também estão representadas as soluções determinísticas para os indivíduos com maior e menor nível de PSA



em conta a heterogeneidade da população apenas no instante $t = 0$. Essa curva é representada na figura 8.

No modelo *fuzzy*, mais geral que o modelo determinístico, a distribuição da população é considerada e o resultado é um conjunto *fuzzy*, $T(p, t)$. O procedimento de “defuzzificação” (encontrar um número real que represente o conjunto *fuzzy*), que pode ser por meio da FEV[T], é efetuado no momento apropriado t e não no início do processo.

Supondo $p_{max} = 20$, pois pacientes com tumores localizados costumam apresentar níveis de PSA inferiores a 20 ng/ml¹⁴, e $p_{min} = 2,5$ porque níveis menores que 2,5 ng/ml são considerados normais¹⁵, e os valores da amostra simulada $\bar{p} = 6,8$ e $\delta = 1,3$, o tamanho médio do tumor está representado na figura 8.

4. Considerações finais

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

Para se obter uma expressão analítica da taxa de crescimento foi considerada a solução do sistema baseado em regras *fuzzy* para uma população com o mesmo escore de Gleason. Dessa forma, a taxa de crescimento ficou em função de uma só variável: nível de PSA. Dessa forma, obteve-se um modelo *fuzzy* pois a taxa de crescimento foi descrita por uma função de pertinência a um conjunto *fuzzy*.

Por meio desse modelo também é possível encontrar a taxa de crescimento do tumor para cada indivíduo, fornecendo como dados de entrada ao sistema o nível de PSA e o escore de Gleason individual.

Neste artigo, utilizou-se uma medida de probabilidade, já que $\frac{\rho(p)}{\delta}$ pode ser vista como uma função densidade de probabilidade, para encontrar a esperança *fuzzy*, porém, qualquer medida *fuzzy* apropriada pode ser utilizada. Quando se encontra o tamanho médio do tumor na população por meio da esperança *fuzzy*, considera-se a heterogeneidade da população em todo instante e não apenas no início do processo como na solução determinística.

Embora as curvas $T(\bar{p}, t)$ dada pelo nível médio de PSA e a FEV[T] aparentem ser bem próximas, de acordo com a figura 8, isso nem sempre é necessariamente verdade. Tais diferenças podem ser fundamentais quando o assunto é saúde humana.

As simulações foram feitas utilizando dados fictícios tendo em vista a ausência de dados reais. Portanto, para validação do modelo e adaptação dos parâmetros, será necessário elaborar experimentos para obtenção de dados reais.

Referências

1. M. AIHARA, R. LEBOVITZ, T. WHEELER, B. KINNER, M. OHORI, AND P. SCARDINO, *Prostate specific antigen and gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer*, J Urol, 151 (1994), pp. 1558–1564.
2. R. BASSANEZI AND L. BARROS, *A simple model of life expectancy with subjective parameters*, Kibernetes: Intr. Jour. of Systems and Cybernetics, 9 (1995), pp. 91–98.
3. K. BLACKWELL, D. BOSTWICK, R. MYERS, H. ZINCKE, AND J. OESTERLING, *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 (1994), pp. 1565–1570.
4. M. J. P. CASTANHO, *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, 2005.
5. L. EDELSTEIN-KESHET, *Mathematical models in biology*, McGraw-Hill, Inc., USA, 1988.
6. K. FISTER AND J. PANETTA, *Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies*, SIAM J. Appl. Math., 63 (2003), pp. 1954–1971.
7. INCA, *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, 2002.
8. R. M. JAFELICE, L. BARROS, R. BASSANEZI, AND F. GOMIDE, *Fuzzy modeling in symptomatic hiv virus infected population*, Bulletin of Mathematical Biology, (2004), pp. 1597–620.
9. R. S. M. JAFELICE, *Modelagem Fuzzy para Dinâmica de Transferência de Soropositivos para HIV em Doença Plenamente Manifesta*, tese de doutorado, FEEC - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2003.

10. Y. JIANG, J. PJESIVAC, AND J. FREYER, *A cellular model for avascular tumor growth*, <http://www.ki.se/icsb2002/pdf>, (último acesso em setembro de 2004).
11. E. LIMA, *Análise Real*, IMPA - Instituto de Matemática Pura e Aplicada, CNPq, Rio de Janeiro, 3 ed., 1997.
12. A. PARTIN, H. CARTER, D. CHAN, J. EPSTEIN, J. OESTERLING, R. ROCK, J. WEBER, AND P. WALSH, *Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia*, *J Urol*, 143 (1990), p. 747.
13. K. J. PIENTA, *Campbell's Urology*, W.B. Saunders Company, 1997, ch. 80 Etiology, Epidemiology, and Prevention of carcinoma of the prostate, pp. 2489–2496.
14. M. SROUGI, *Adenocarcinoma da próstata*, Barata and Carvalhal, 1999, ch. 34, pp. 356–372.
15. T. STAMEY, N. YANG, A. HAY, J. MCNEAL, F. FREIHA, AND E. REDWINE, *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate*, *N Engl J Med*, 317 (1987), pp. 909–916.
16. U. STENMAN, J. LEINONEN, W. ZHANG, AND P. FINNE, *Prostate-specific antigen*, *Semin Cancer Biol*, 9 (1999), pp. 83–93.
17. K. SWANSON, L. TRUE, D. LIN, K. BUHLER, R. VESSELLA, AND J. MURRAY, *A quantitative model for the dynamics of serum prostate-specific antigen as a marker for cancerous growth*, *Amer J Pathol*, 158 (2001), pp. 2195–2199.
18. K. TANAKA AND S. M., *Fuzzy systems modelling and control*, Kluwer Academic Publishers, USA, 1998, ch. 2-Introduction to Fuzzy Modelling, pp. 63–89.