

SIRLEI SIANI MORAIS

**A lógica fuzzy é melhor do que o modelo de Gail para
predizer o estado dos receptores hormonais do
câncer de mama?**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. Cesar Cabello dos Santos

**Unicamp
2009**

SIRLEI SIANI MORAIS

**A lógica fuzzy é melhor do que o modelo de Gail para
predizer o estado dos receptores hormonais do
câncer de mama?**

Dissertação de Mestrado apresentada
à Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção
do Título de Mestre em
Tocoginecologia, área de Ciências
Biomédicas

ORIENTADOR: Prof. Dr. César Cabello dos Santos

**Unicamp
2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M7921 Morais, Sirlei Siani
 A lógica fuzzy é melhor do que o modelo de Gail para prever o
 estado dos receptores hormonais do câncer de mama? / Sirlei Siani
 Morais. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

 Orientador : César Cabello dos Santos
 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Mamas - câncer. 2. Receptores hormonais. 3. Lógica difusa.
 4. Câncer – quimioprevenção. I. Santos, César Cabello dos. II.
 Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
 III. Título.

**Título em inglês : The fuzzy logic is better than Gail model to predict the
status of hormonal receptors of breast cancer?**

Keywords: • Breast –neoplasm
 • Hormone receptor
 • Fuzzy logic
 • Chemoprevention

Titulação: Tocoginecologia
Área de concentração: Tocoginecologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. César Cabello dos Santos
Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário
Profa. Dra. Mariana Rodrigues Motta

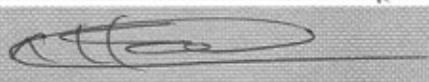
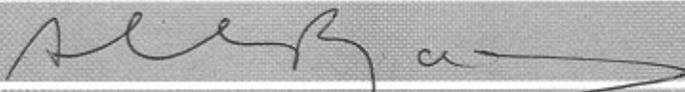
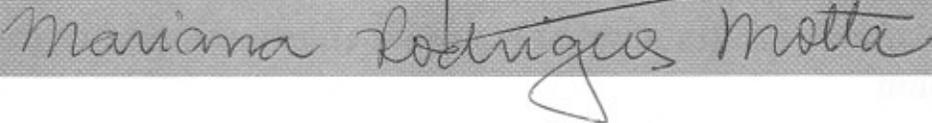
Data da defesa: 14-08-2009

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: Sirlei Siani Moraes

Orientador: Prof. Dr. César Cabello dos Santos

Membros:

- 1. 
- 2. 
- 3. 

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 14/08/2009

Dedico este trabalho...

***Aos grandes amores de minha vida, meu esposo Paulo, e minha
mãe Neide.***

*“Se você não vem comigo
nada disso tem valor
de que vale o paraíso sem o amor”
(Além do horizonte – Roberto Carlos e Erasmo Carlos)*

*“...há mais coisas entre o céu e a terra,
do que sonha nossa vã filosofia”
(tradução adaptada de Hamlet - Shakespeare)*

Agradecimentos

Às mulheres que, anonimamente, contribuíram para este trabalho, nos fornecendo, infelizmente com uma enfermidade, o conhecimento.

Ao meu querido orientador, César Cabello dos Santos, seu empenho na difícil tarefa de orientar uma estatística em uma tese da área de medicina. Agradeço a confiança depositada em meu trabalho, a paciência adotada ao responder tanto minhas questões mais simples como também as mais complicadas delas de maneira que eu as entendesse. Mas, em especial, agradeço o carinho que sempre teve para comigo, em todos os momentos, principalmente nos de minha extrema ansiedade.

Ao meu esposo, Paulo, presente em todos meus momentos. A sua colaboração foi fundamental na parte computacional do estudo. Sem ele, percorrer esse longo caminho teria sido, certamente, muito mais árduo. Agradeço a ele por ser quem é, estando sempre ao meu lado tão carinhosa e compreensivamente. Tenho orgulho de ser sua esposa.

Aos meus pais, o longo incentivo ao meu estudo. Agradeço, em especial, à minha mãe, que abriu mão de amores e sabores em sua vida, para dar aos seus três filhos a oportunidade de formação intelectual. Obrigada por me incentivar, por acreditar em mim mais do que eu mesma, por formar a base de QUEM sou, e, especialmente, por todas as vezes que você soube me dizer “não”, principalmente porque, no mais das vezes, lhe teria sido mais fácil dizer “sim”.

Aos meus irmãos, Jonas e Erica, o carinho e a atenção. Em especial à minha irmã, agradeço as dicas e traduções iniciais para o inglês.

A minha sogra Elia, o apoio e carinho em nossas vidas, e também pelo cuscuz...

Aos colegas Giuliano Duarte Mendes e Renato Torresan, a participação extremamente valorosa na qualificação.

Ao professor Laécio Carvalho Barros, do departamento de matemática aplicada da Unicamp, as dicas e esclarecimentos iniciais.

À super Margarete Donadon, a amizade e o carinho especial, não só para a aluna, mas para a amiga Sirlei.

Agradeço à Márcia, à Alessandra, à Luciana e à Nayara, secretárias do professor Cabello, o tratamento sempre carinhoso e bem humorado.

À Rogéria, ao pessoal do SAME, e às meninas da Fisioterapia, principalmente à Marisa, a ajuda na coleta de dados. Aos profissionais do CAISM e ASTEC, o apoio e o incentivo ao estudo.

Ao Denis, a revisão do texto em caráter super emergencial !!!

A todos meus amigos neste local de trabalho e em casa, em especial para os que mais me “agüentam”: Gislaine, Maruício, Rai, Dú, Ana Carla, Augusto, Karen, Eliana Borim, Michele, Cristina Westin, Mariana Rett, Neville, Marcela, Maitê, Riza, Virgínia, Mariana Maia, Dr. Aarão, Euller, José Vilton, Red Group: Camila Raquel e Márcia, Denis e Dona Maria (obrigada pelo cafézinho...).

Ao meu querido amigo Armando Antunes, sua paciência e carinho para comigo, mesmo quando o meu mau humor imperou.

Aos meus amigos Rui Lyu Komi e Vivian Mayumi Mizumoto, donos de uma paciência oriental, que souberam me transformar profissionalmente em uma pessoa mais calma e pró-ativa antes de minha estada no CAISM. Obrigada, meus SAMURAI.

Aos meus professores da graduação em estatística Eugênia Maria Charnet e Ronaldo Dias, a paciência e os ensinamentos que não se restringiam à teoria de estatística.

Aos meus amigos da pós-graduação em estatística Dani, Leo, Marcelo, Celeste, Mari, Rui, Silvestre, Paschoal, Daniel, Maurício, Rosi, Muchatcho, Fernando, Edson e Gustavo. Nenhuma memória é tão doce quanto a dos bons amigos! Saudades de vocês!

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	ix
Resumo	x
Summary	xi
1. Introdução.....	12
1.1. Antecedentes na literatura	12
1.2. A lógica fuzzy	19
2. Objetivos.....	30
3. Publicações	31
4. Conclusões	55
5. Discussão	56
6. Apêndice.....	58
6.1. A construção do modelo Fuzzy	58
7. Referências Bibliográficas	60
8. Anexos.....	69
8.1. Carta de aprovação na comissão de pesquisa do CAISM	69
8.2. Carta de aprovação no comitê de ética e pesquisa da FCM - Unicamp	70
8.3. Ficha de Coleta de dados	74
8.4. Aviso de recebimento do artigo.....	75

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

a.C.	Antes de Cristo
CAISM	Centro de atenção integral à saúde da mulher
FCM	Faculdade de ciências médicas
IBIS	International breast cancer intervention study
IMC	Índice de massa corpórea
IC	Intervalo de confiança
n	Quantidade de sujeitos
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast e Bowel Project
p	Valor-p
RE+	Receptor de estrógeno positivo
RH	Receptores hormonais
RE-	Receptor de estrógeno negativo
ROC	Receiver Operating Characteristic
U	União
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
Ω	Universo ômega
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
$\mu(x), \mu$	Função de pertinência
%	percentual

Resumo

Objetivo: Comparar a capacidade de predição de estados dos receptores hormonais do modelo de lógica fuzzy em relação ao modelo de Gail em mulheres saudáveis que após cinco anos desenvolveram câncer de mama.

Métodos: Este estudo retrospectivo avaliou os dados referentes ao perfil de 341 mulheres cinco anos antes do diagnóstico de câncer de mama, atendidas no ambulatório de mama do CAISM no período de janeiro de 2006 a junho de 2008. A resposta a quimioprevenção está diretamente associada ao estado dos receptores hormonais. Estudos de quimioprevenção utilizam em sua maioria, mulheres com alto risco de câncer de mama, calculado através do modelo de Gail. Utilizou-se um modelo desenvolvido através da lógica fuzzy, para classificar o risco do estado dos receptores hormonais, tendo sido avaliado a sua capacidade de predição, e comparando-se aos valores do risco do modelo de Gail, classificado em alto e baixo risco. O modelo de lógica fuzzy considerou idade, idade à menarca, número de biópsias prévias, o número de familiares afetados por câncer de mama e idade ao primeiro parto. **Resultados:** O modelo de lógica fuzzy apresentou uma sensibilidade de 89,3% (IC 95% = 85,5-93,1) e acurácia de 72,1% superiores ao modelo de Gail (49,6% e 50,7% respectivamente $p < 0,0001$), porém uma menor especificidade (23,6%; IC 95% = 14,8-32,4) em relação ao modelo de Gail (53,9%). **Conclusão:** A lógica fuzzy foi mais eficaz na predição do estado dos receptores hormonais em comparação ao modelo de Gail.

Palavras-chave: câncer de mama, receptores hormonais, fuzzy, Gail

Summary

Background: To compare the capability of prediction of the state of hormonal receptors used in the fuzzy logic in relation to Gail's model for healthy women that after five years developed breast cancer.

Methods: This retrospective study has evaluated the data concerning the profile of 341 women five years before the breast cancer diagnosis who were attend in the breast clinic at the Women's Integral Healthcare Center of Unicamp, between June 2006 and June 2008. The reaction to the chemotherapy is directly associated to the state of the hormonal receptors. Studies concerning chemotherapy as a preventive alternative use in most of the cases women with high risk of having breast cancer and the calculation is made through Gail's method. This study was used the model developed through Fuzzy logic in order to classify the risk concerning the state of the hormonal receptors, evaluating their capacity of prediction and comparing them to the values of risk in Gail's model- which is classified in high and low. In the Fuzzy logic model it was considered the age, the age at menarch, the number of previous biopsies, the number of relatives affected by breast cancer and the age of first live birth.

Results: the Fuzzy logic model presented a sensibility of 89.3% (CI 95% = 85.5-93.1) e accuracy of 72.1%, higher to Gail's model (49.6% and 50.7% respectively for $p < 0.0001$), however with a smaller specificity (23.6%; CI 95% = 14.8-32.4) in relation to Gail's model (53.9%). **Conclusion:** the fuzzy logic was more efficient in predicting the state of hormonal receptors in comparison to Gail's model. **Keywords:** breast cancer, hormonal receptor, fuzzy, Gail.

1. Introdução

1.1. Antecedentes na literatura

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo, e o mais comum entre as mulheres (incidência anual de 22% dentre os tipos casos de câncer). No mundo, estima-se que 1,1 milhões de novos casos de câncer de mama são diagnosticados a cada ano. Em países como os Estados Unidos e o Canadá, as estimativas das taxas de incidência são respectivamente de 100,1 e 84,3 a cada 100.000 mulheres, enquanto a mortalidade é estimada em 19,0 e 21,1 (a cada 100.000 casos) (1).

No Brasil, as estimativas mais recentes apontam um número de 49.400 casos novos de câncer de mama ao ano, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres, e mortalidade de 14,6 a cada 100 mil. Na região sudeste, o câncer de mama é o mais incidente, com um risco estimado de 68 casos novos por 100 mil. É o mais freqüente nas mulheres das regiões Sul (67/ 100.000), Centro-Oeste (38/ 100.000) e Nordeste (28/ 100.000), e o segundo mais freqüente na região Norte (desconsiderando os tumores de pele não melanoma) (2).

Ainda que considerado um câncer de relativamente bom prognóstico quando diagnosticado e tratado precocemente, no Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente

devido à deficiência na prevenção bem como aos diagnósticos em estádios avançados (2).

A prevenção de uma doença pode ser feita com ações primárias, secundárias e terciárias. A distinção entre as maneiras de prevenção é dada segundo o período de progressão da doença no qual se deseja intervir: antes da instalação do processo patológico (primária), depois do início da instalação do processo patológico e ainda sem sintomas (secundária) ou quando já há sintomas (terciária). As ações de prevenção primária visam ao impedimento do início biológico, tendo efeito diretamente nas taxas de incidência da doença e posteriormente em mortalidade. As de prevenção secundária visam a alterar o curso da doença, dado que o início biológico já terá ocorrido. Ela se dá por meio de intervenções que permitem a detecção precoce em populações assintomáticas, tendo efeito direto sobre a mortalidade. Já as ações de prevenção terciária consistem na atuação junto a populações sintomáticas e visam a minimizar efeitos adversos da doença, como recidivas e óbito, tendo, também, efeito direto sobre as taxas de mortalidade (3).

Este estudo refere-se à prevenção primária do câncer de mama, no entanto é interessante citar os demais tipos prevenção desta doença. Como prevenção secundária, o método mais eficiente no diagnóstico precoce do câncer de mama é o rastreamento na população geral por meio da mamografia. As mulheres têm sido alocadas a estes rastreamentos em idades a partir de 40 anos (4). Já como métodos de prevenção terciária, podemos citar a quimioterapia, a radioterapia, as cirurgias e a hormônioterapia adjuvante (tamoxifeno ou inibidor de aromatase) (5-8).

Os principais métodos de prevenção primária do câncer de mama são a quimioprevenção e as cirurgias redutoras de risco (9-12).

Como quimioprevenção, o principal método de prevenção primária do câncer de mama é o tamoxifeno. O uso do tamoxifeno foi estudado durante as décadas de 1970 e 1980, em experimentos com animais e em seres humanos, descrevendo sua farmacocinética, metabolismo, efeitos antitumorais e toxicidade (13-15). Mulheres com câncer de mama tratadas com tamoxifeno tiveram menor incidência de câncer de mama contralateral (16).

Os resultados desses estudos subsidiaram a verificação da hipótese de que o tamoxifeno pudesse ser utilizado como quimioprevenção em mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama. Um dos principais exemplos dessa utilização é o ensaio clínico desenvolvido pelo NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1). Tendo início em 1992, tornou-se um dos mais famosos e referenciados estudos do uso de tamoxifeno como quimioprevenção. Os resultados demonstraram uma redução de 49% da incidência do câncer de mama e uma redução maior ainda (69%) nos tumores receptores de estrógeno positivos (RE+), porém sem redução significativa nos tumores com receptor de estrógeno negativos (RE-) (17). Posteriormente, estes resultados foram confirmados por estudos de meta-análises, nos quais o tamoxifeno apresentou uma redução do câncer de mama de 38%, sendo sem efeito nos casos de câncer RE-, mas com redução nos casos de câncer de mama RE+ (18,19).

O alto risco de desenvolver câncer de mama pode ser calculado por meio de modelos matemáticos e estatísticos. Existem hoje diversos modelos que podem ser utilizados como ferramentas para estimativas de risco. Estes

instrumentos podem dar suporte à decisão de recomendar a quimioprevenção a mulheres que se beneficiariam pelo uso, ou até mesmo tranquilizá-las, não indicando o seu uso em casos de baixo risco (20,21).

Dentre os modelos preditivos de câncer de mama desenvolvidos, os mais citados e utilizados são os modelos de Gail, o modelo de Claus, o modelo Ford e o modelo de Tyrer-Cuzick (22-26). Clauss e colaboradores desenvolveram um modelo para determinar o risco cumulativo de câncer de mama em diversas faixas etárias, o qual levava em consideração o número de parentes de primeiro ou segundo grau e as suas respectivas idades ao serem diagnosticados como portadores do câncer de mama (24). Já o modelo de Ford, apesar de não calcular diretamente o risco de câncer de mama, baseia-se em características da história pessoal e familiar com intuito de identificar a presença de alguma mutação genética na linhagem germinativa dos genes BRCA, relacionados ao câncer de mama (25). O modelo de Tyrer-Cuzick foi desenvolvido juntamente com o estudo IBIS, utilizando dados epidemiológicos já utilizados por outros modelos, incluindo os descritos acima, e mais intensamente a história familiar detalhada, a exposição ao estrogênio e a presença de lesões precursoras (26).

O modelo de Gail para risco de câncer de mama foi desenvolvido a partir do Breast Cancer Detection and Demonstration Project (BCDP), um programa de rastreamento por mamografia desenvolvido na década de 1980. Este modelo prediz dois tipos de risco, o cumulativo de desenvolver câncer de mama num período de cinco anos a partir do momento do cálculo, e o risco de desenvolver em algum momento da vida. Seu desenvolvimento baseou-se em

um estudo de caso-controle realizado em 28 centros, e cuja amostra foi composta de mulheres brancas americanas não portadoras de câncer de mama (carcinoma in situ ou invasivo). O estudo contemplou 2.852 casos e 3.146 controles, e utilizou a técnica de riscos proporcionais. O cálculo do risco foi feito por meio da ponderação estabelecida por Gail considerando as seguintes características: idade da mulher, presença de parentes de primeiro grau com câncer de mama, idade à menarca, idade ao nascimento do primeiro filho, e se possuía ou não biópsias mamárias prévias. Posteriormente, raça e hiperplasia atípica foram incluídas na revisão do modelo (22,23).

O modelo de Gail é, sem dúvida alguma, o mais utilizado no mundo no que diz respeito à quimioprevenção com tamoxifeno. Ensaio clínico avaliando o uso do tamoxifeno têm sido desenvolvidos, e em especial o estudo precursor NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1), utilizou o modelo de Gail como ferramenta para o cálculo do risco, funcionando como um dos critérios de elegibilidade: as mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama em até cinco anos (valores superiores a 1,66) são passíveis de participar do estudo, critério também adotado por recentes estudos (17,27,28). Esse modelo, desenvolvido por Gail, considera essencialmente fatores de exposição ao estrogênio para o cálculo do risco de desenvolvimento do câncer de mama (20).

De fato, a associação entre os parâmetros avaliados pelo modelo de Gail, receptores hormonais (RH) e câncer de mama, tem sido comprovada em estudos epidemiológicos (29-33). Estudos mostraram que a menarca precoce (11 anos ou menos) e a nuliparidade aumentam a chance de tumores hormônio dependentes, e que, a cada filho, este risco diminui 11% (32,33). Ainda com

relação à paridade, a idade avançada no primeiro parto é controversa na literatura, sendo apontada tanto como um fator de proteção para o câncer de mama hormônio dependente, como também um fator de risco, ainda que o risco para câncer de mama hormônio dependente tenha ocorrido somente em mulheres na pós-menopausa (29,32,33). O histórico familiar de câncer de mama também é um fator associado aos tumores de mama hormônio dependente, sendo observado que a presença de familiares com câncer de mama aumentou o risco de tumores com receptores negativos (29,30). Outros fatores não considerados nos modelos de risco de câncer de mama, como a obesidade e o consumo de álcool na pós-menopausa, foram encontrados como fatores de risco para tumores com hormônio dependentes. Por outro lado, fatores como o tabagismo e a amamentação, também ausentes nos modelos de risco, não foram significativos (29,32,33).

Muitos dos resultados mostrados nesses estudos referem-se a parâmetros avaliados no modelo de Gail, estando dessa maneira relacionados à expressão dos receptores hormonais, sendo a maioria deles marcadores de exposição mamária endógena ao estrogênio. A associação também pôde ser avaliada através da capacidade de predição de câncer de mama do modelo: o acerto do modelo foi maior nos casos de tumores hormônio dependentes (20,34).

No entanto, ainda que o modelo de Gail traga boas estimativas do risco de câncer de mama e seja utilizado em grandes estudos para identificar mulheres que seriam beneficiadas pela quimioprevenção, ele apresenta algumas limitações. Pode-se dizer que o risco é subestimado em mulheres com

mais de sessenta anos de idade, e superestimado no caso de se ter realizado biópsias com ausência de hiperplasias atípicas. Porém, um dos seus principais limitantes pode ser a consideração apenas do primeiro grau do histórico familiar na avaliação do risco. Como consequência disso, ocorre, por exemplo, a subestimação do risco de pacientes que, embora não possuam parentes de primeiro grau que tenham sido diagnosticados com câncer de mama, possuem diversos parentes de segundo ou de terceiro graus com esse diagnóstico. Em casos como estes, a ocorrência da doença em diversos parentes de segundo ou de terceiro grau, uma mulher certamente seria considerada como de alto risco por um clínico que a analisasse (20).

Recentemente, uma nova metodologia matemática, a lógica fuzzy, tem mostrado bons resultados na determinação de riscos, ao tomar como base diferentes princípios da lógica tradicional, se aproximando muito mais do pensamento humano (35-40). Essa nova metodologia tem sido relatada na literatura como uma nova idéia para auxílio matemático em diagnósticos médicos, por se aproximar muito mais do pensamento humano. A lógica fuzzy é baseada em variáveis de natureza lingüística e, ao permitir que uma conclusão seja parcialmente verdadeira, torna-se mais próxima da realidade de um diagnóstico clínico, diferentemente da lógica tradicional (41). Ciências como a probabilidade, estatística e epidemiologia tem se desenvolvido com base na lógica tradicional binária (42). Para o entendimento do diferencial que a lógica fuzzy traz à lógica tradicional, faz-se necessário o conhecimento de alguns fundamentos de ambas as partes: qual seria a incompatibilidade da lógica tradicional com o pensamento humano, e qual a proposta da lógica fuzzy para

resolver esse problema? A seguir, tentaremos explicar de maneira resumida estas questões.

1.2. A lógica fuzzy

A lógica teve início no século IV a.C. com Aristóteles (384 - 322 a.C.), filósofo grego. Aristóteles estabeleceu que, ao discorrermos sobre qualquer assunto, se quisermos chegar a conclusões válidas, era necessário o emprego de um conjunto de regras rígidas. Essas regras giravam em torno do uso de premissas e conclusões. Em síntese, dada a operação entre duas premissas igualmente válidas, então a conclusão que se segue dessa operação deve ser, necessariamente, válida também. A fim de ilustrar o funcionamento da lógica aristotélica, podemos formar um argumento em que a primeira premissa é “todo ser vivo é mortal” (premissa 1). A seguir, formamos uma segunda premissa, que é “canários são seres vivos” (premissa 2). Dado que ambas as premissas são evidentemente válidas, a conclusão que as segue tem de ser, por força, igualmente válida. A conclusão, neste exemplo, é bastante simples: “canários são mortais” (conclusão). Mas suponhamos que nossa primeira premissa tivesse sido diferente, afirmando “todos os seres vivos são imortais”. Como sabemos, tal premissa seria falsa, pois todos os seres vivos são mortais. Contudo, se, apesar de estarmos cientes da invalidade dessa premissa, tivéssemos associado ela à segunda premissa, teríamos concluído que “canários são imortais”. Uma conclusão absurda, pois canários são mortais. Isso indica que nosso segundo argumento é inválido. Estas argumentações

remetem ao conceito de válido ou inválido, verdadeiro ou falso, binário: 1 ou 0 (42).

A “lógica ocidental”, assim chamada, desde então tem sido binária, isto é, uma declaração é falsa ou verdadeira, descartando-se a possibilidade de poder ser ao mesmo tempo parcialmente verdadeira e parcialmente falsa. O pensamento lógico ocidental formou-se de maneira binária, de modo que um universo “ Ω ” e um universo “não Ω ” contemplam todas as possibilidades (42,43). A lógica fuzzy, por sua vez, extrapola os limites da lógica clássica e pactua com a dualidade ao permitir que uma premissa seja parcialmente verdadeira e parcialmente falsa (42,43). O termo “fuzzy” ainda não possui tradução unânime para o português, mas, no entanto, diversos significados têm sido utilizados, sempre de acordo com o contexto. Alguns bons exemplos de tradução são “nebuloso” e “difuso” (42-44).

Muitas das experiências humanas não podem ser classificadas simplesmente como verdadeiras ou falsas, sim ou não, brancas ou pretas. Por exemplo, aquele homem é alto ou baixo? Aquele paciente está bem ou mal? Aquela mulher é jovem ou idosa? Em muitas situações, a resposta binária, como “branco”, “alto”, “bem”, “jovem”, ou “sim” e “não”, é incompleta. Podemos dizer que, entre a certeza de ser e a certeza de não ser, existem infinitos graus de. Essa imperfeição intrínseca à informação representada numa linguagem natural tem sido tratada matematicamente por meio da lógica fuzzy (45).

De forma mais objetiva e preliminar, podemos definir lógica fuzzy como uma ferramenta capaz de capturar informações vagas, geralmente descritas por meio de uma linguagem natural e convertê-las em um formato numérico, de fácil manipulação pelos computadores de hoje em dia (44). A lógica em questão foi desenvolvida por Lofti A. Zadeh, da Universidade da Califórnia, em Berkeley, na década de 60. O professor Zadeh argumenta que automatização de diversos tipos de atividades tem como principal problema a distância entre o raciocínio humano e a forma de programação dos computadores. A lógica fuzzy seria uma maneira de diminuir esta distância (45). A extração (representação) dessas expressões se dá por meio do uso de conjuntos fuzzy (42,43,45).

Um conjunto fuzzy é caracterizado por uma função característica real, comumente chamada de “função de pertinência. Essa função de pertinência atribui valores que variam entre 0 e 1, para cada elemento de uma mesma variável de universo Ω . Podemos entender essa função de pertinência como uma chance de pertencer a cada categoria, ainda que não se trate de uma função de distribuição de probabilidade (42-44).

$$\mu_f : \Omega \longrightarrow [0,1]$$

Por exemplo, um conjunto de um único número fuzzy pode ser dado por uma função triangular. Considere que desejamos classificar uma temperatura ambiente em agradável ou desagradável, e que podemos supor que 25°C seja uma temperatura agradável; acima disso, desagradável. Uma possível classificação de agradável pela lógica binária poderia abranger todos os valores menores ou iguais a 25°C. Dada essa classificação, uma

temperatura de 40°C seria desagradável, mas, no entanto, uma temperatura de -40°C também seria agradável. Porém, deixando de lado a lógica binária, o natural, nesse caso, seria considerar que uma temperatura é agradável se está em torno de 25°. Além disso, seria importante estabelecer limites mínimos e máximos para o que chamamos aqui de “em torno de”. Podemos estabelecer uma função matemática em que as temperaturas ambientes menores ou maiores do que 25°C deixariam de ser agradáveis gradativamente, como a função triangular representada na figura 1:

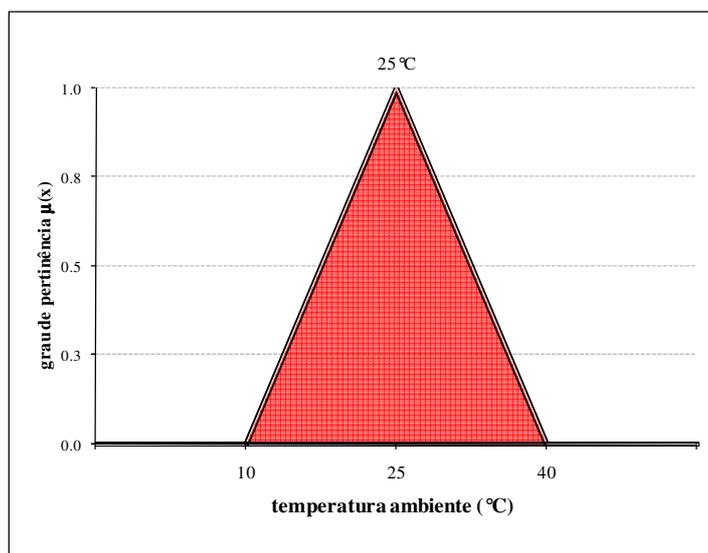


Figura 1 - Exemplo de representação de um número fuzzy para a temperatura ambiente (°C) por uma função triangular.

Ao utilizarmos uma função triangular, como a proposta na figura 1, estamos, a rigor, usando uma função matemática conhecida também como “número triangular fuzzy” (Barros), que pode ser representado segundo a equação:

$$\text{equação 1} \quad \mu(x) = \begin{cases} 0 & x \leq a \\ \frac{x-a}{b-a} & a < x \leq b \\ \frac{c-x}{c-b} & b \leq x < c \\ 0 & x \geq c \end{cases}$$

Nessa equação, “X” é a temperatura ambiente em °C. Já os pontos “a”, “b” e “c” podem ser observados no gráfico: a = 10, b = 25 c = 40, segundo a definição de número triangular fuzzy (barros). Substituindo os valores temos:

$$\text{equação 1} \quad \mu(x) = \begin{cases} 0 & x \leq 10 \\ \frac{x-10}{15} & 10 < x \leq 25 \\ \frac{c-40}{15} & 25 \leq x < 40 \\ 0 & x \geq 40 \end{cases}$$

Com base na equação 1, uma temperatura de 24°C tem grau de pertinência de $(24 - 10) / 15 = 0,93$ de ser agradável, ao passo que uma temperatura de 26°C também tem grau de pertinência 0,93 de ser agradável (valor resultante da equação $(26 - 40) / 15$).

O número fuzzy pode assumir diversas funções matemáticas, como a triangular (exemplificada anteriormente), a trapezoidal e a forma de sino. Além disso, uma determinada característica pode ser expressa por mais de um número fuzzy (42,43). A determinação do número fuzzy deve ser feita por um especialista na área em questão, ou por meio de referencias na literatura. A transformação de um escalar em uma variável qualitativa é chamado de “**fuzzyficação**” (42-44).

Um conjunto fuzzy pode ser formado por mais de um número fuzzy, cada um deles com uma diferente função, a fim de caracterizar diferentes níveis de uma mesma variável (42,43). Para cada nível, ou característica, existirá uma função de pertinência. A união desses conjuntos (exemplo: A e B) pode ser representada por “A U B”, e foi proposta por Zadeh (45) em 1965, como

$$\mu_{A \cup B} = \text{máximo} [\mu_a(x_i), \mu_b(x_i)]$$

onde i = i -ésima unidade da amostra e x – cada variável.

O grau de pertinência de cada classe é dado pela função de pertinência de cada conjunto fuzzy, e tomamos o máximo entre os valores obtidos (42-44) baseados no modelo de inferência de Mamdani (46). Em outras palavras, calcula-se o grau de pertinência de uma unidade da amostra pertencer a cada uma das categorias da variável, e assume-se a respectiva classe em que apresentar o maior grau de pertinência.

Quando duas classes têm o mesmo grau de pertinência, é dito que pertencer às duas classes. Posteriormente, por meio de uma base de regras, que pode ser formada pelo conhecimento do especialista, por dados de literatura, e por métodos de inferência como o de Mamdani, atribui-se um risco, calculados por métodos como o centro de massa. A transformação das classificações qualitativas em quantitativas é chamada de “**desfuzzificação**” (42,43).

Podemos tomar como exemplo uma variável de caracterização clínica como a febre. Medimos a temperatura axilar de uma pessoa e desejamos saber se ela está ou não com febre. Porém, dependendo da temperatura, podemos

usar uma classificação lingüística e dizer: “Sem Febre”, “Febre Baixa” e “Febre Alta”. Essas classificações podem ser representadas por meio de um conjunto fuzzy, como o exemplificado pela figura 2, com funções de pertinência conforme descritas na tabela 1, dada pela união dos conjuntos fuzzy que representam as categorias.

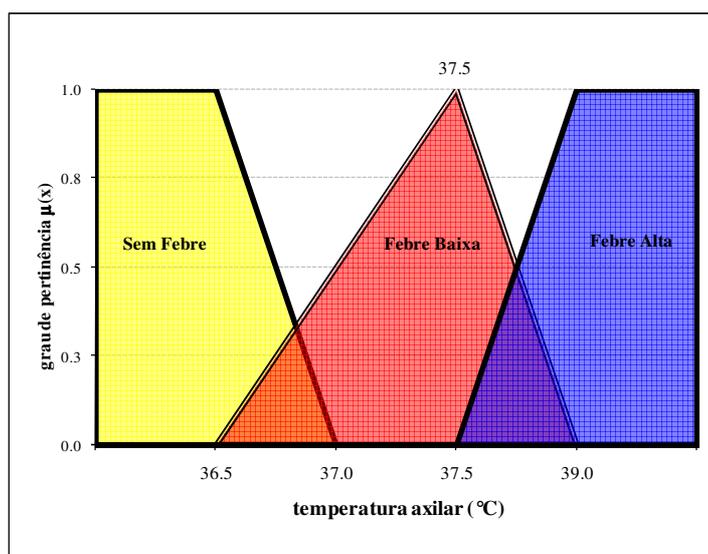


Figura 2 – Exemplo da união de três conjuntos fuzzy em relação à febre segundo temperatura corporal ($^{\circ}\text{C}$).

Tabela 1 – Funções de pertinência que representam Febre, segundo a temperatura axilar

Temperatura axilar = X		
Sem Febre		
$\mu_{\text{Sem Febre}}(X) =$	}	1 $x \leq 36,5$
		$\frac{36,5-x}{0,5}$ $36,5 < x \leq 37,0$
		0 $x > 37,0$
Febre Baixa		
$\mu_{\text{Febre Baixa}}(X) =$	}	0 $x \leq 36,5$
		$\frac{x-36,5}{1,0}$ $36,5 < x \leq 37,5$
		$\frac{39,0-x}{1,5}$ $37,5 < x \leq 39,0$
		1,5 $x > 39,0$
		0 $x > 39,0$
Febre Alta		
$\mu_{\text{Febre Alta}}(X) =$	}	0 $x \leq 37,5$
		$\frac{x-37,5}{1,5}$ $37,5 < x \leq 39,0$
		1 $x > 39,0$

Segundo a tabela 1 (ou figura 2), uma pessoa com temperatura axilar de 38,5°C pode ser classificada como $\mu_{\text{Sem Febre}}(38,5) = 0$, com $\mu_{\text{Febre Baixa}}(38,5) = 0,33$ $((39,0-38,0)/1,5)$, ou, ainda, com $\mu_{\text{Febre Alta}}(38,5) = 0,66$ $((38,5 - 37,5) / 1,5)$. Mas, dado que o máximo entre eles é 0,66, uma temperatura axilar de 38,5, após a **fussyficação**, é classificada como “Febre Alta”. De posse dessa informação, um especialista poderia construir a seguinte base de regras, a fim de definir o risco. Podemos tomar como exemplo o diagnóstico de dengue:

- Se a febre é alta, e a pessoa sente dores nas juntas, a chance de ter dengue é alta;

- Se a febre é alta, mas a pessoa não sente dores nas juntas, então a chance de ter Dengue é baixa;
- Se a febre é moderada e a pessoa sente dores nas juntas, a chance de ter dengue é moderada;
- Outros casos, a chance é baixa.

A decisão pode ser tomada, então, tendo como auxílio um sistema baseado em regras fuzzy (FRBS: fuzzy-rule-based-system) (38).

A metodologia de lógica fuzzy já vem sendo aplicada para auxílio em diagnósticos clínicos, como, por exemplo, na união de métodos tradicionais de determinação de pontos de corte (cut-off), conhecida como curva ROC, agregando à resposta binária graus de incerteza, eliminando erros em respostas incertas (38) . No caso de diagnósticos associados à mama, os resultados na literatura apontam estimativas animadoras. A associação de lógica fuzzy e inteligência artificial, tendo considerado onze diferentes atributos citológicos de biópsias mamárias, mostrou sensibilidade e especificidade em torno de 97% para detectar câncer de mama (35,36). Também mostrou bons resultados como método matemático associado a outros já consagrados, por exemplo, na detecção de lesões da mama (não necessariamente câncer). A união de fuzzyficação da imagem de ultra-som e informações de borda e textura das imagens aumentou a sensibilidade de 80,6% para 82,9% e, a especificidade, de 88,6% para 94,3% (confirmadas quanto à malignidade por biópsias) (47). O uso da lógica fuzzy também foi utilizado em estudos

relacionados à expressão gênica em câncer de mama, apresentando acurácia de 97% (37).

Os resultados apresentados por modelos de lógica fuzzy apresentaram excelentes desempenhos em relação à opinião de especialistas. Em quarenta mamografias realizadas, sendo quinze microcalcificações, quinze com tumores, e dez sem lesões, a lógica fuzzy apresentou uma concordância de 98%, 99% e 100%, respectivamente, em relação à densidade apontada por radiologistas (48).

Pode-se dizer que a lógica fuzzy tem mostrado bons resultados em estudos relacionados ao câncer de mama, aproximando-se do pensamento do clínico com uma precisão considerável, e sua aplicação tem sido sugerida em outros problemas relacionados ao câncer de mama (36,37,47,48). O conhecimento a respeito dos receptores hormonais pode fornecer ao clínico a oportunidade de escolher um tratamento mais adequado, que trouxesse, por meio da classificação de risco, melhores chances de resultados para as mulheres (49). A melhoria e a revisão de modelos preditivos de câncer de mama, como a inclusão de variáveis de natureza contínua (como a densidade mamária) (50,51) e a subdivisão segundo receptores hormonais, têm sido propostas por alguns autores (51,52). Essa proposta também tem sido sugerida em relação ao modelo de Gail, pelo seu próprio autor (53).

A inclusão da lógica fuzzy, por meio do pensamento humano, em um modelo amplamente usado em estudos de quimioprevenção com tamoxifeno, como o modelo de Gail, poderá trazer avanços no que diz respeito aos estudos

de quimioprevenção, selecionando mulheres de alto risco de expressão hormonal no câncer de mama.

2. Objetivos

- Calcular a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do modelo de lógica fuzzy;
- Calcular a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do modelo de Gail;
- Comparar os valores obtidos pelo modelo de lógica fuzzy com os obtidos pelo modelo de Gail.

3. Publicações

Artigo: Hormonal Receptors and predictive models for breast cancer: An introduction to fuzzy logic.

Sirlei Siani Morais Bsc¹, Giuliano Mendes Duarte PhD², Renato Torresan PhD², Cesar Cabello PhD²

1 Division of Statistics, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Unicamp, Campinas, Brazil

2 Division of Oncology and Senology, Department of Obstetrics and Gynecology School of Medicine, University of Campinas, Campinas, Brazil

Corresponding author:

Sirlei Siani Morais, BSc

Av. Alexander Fleming, 101, ZIP code 13083-881 – Campinas – SP, Brazil.

Phone: +55-19-35219404 / Fax: + 55-19-35219396

E-mail: sirlei@unicamp.br/ sirleisiani@gmail.com

giuliano.duarte@ig.com.br

torresan@terra.com.br

cabello23@hotmail.com

Synopsis: Predictive models for hormonal receptors of breast cancer can be useful in chemoprevention, since the response is related to positivity. We developed a fuzzy logic model and compare his prediction whit a model used to indicate chemoprevention in clinical trials.

Abstract

Background: To evaluate the accuracy of the fuzzy logic model and Gail model in predicting the hormonal status of breast cancer in healthy women selected for chemoprevention. **Methods:** Currently the Gail model was used in clinical trials to recommend chemoprevention. We study 341 women whit breast cancer and evaluated retrospectively the Gail model in terms of high and low risk, to predict hormonal status five years before the diagnosis (since the response to treatment is related to hormonal receptors); data were compared with those generated by a model that employed the fuzzy logic technique. The fuzzy logic model considered age, age at menarche, number of previous biopsies, number of relatives affected by breast cancer, age at first live birth. **Results:** The model presented a higher sensitivity of 89.3% (CI 95%= 85.5-93.1) and accuracy (72.1%), but presented a lower specificity (23.6%; CI 95%= 14.8-32.4) than the Gail Model (sensitivity = 49.6, specificity of 53.9%, accuracy 50.7%, $p < 0.05$). **Conclusion:** Fuzzy logic was more effective in predicting the hormonal status of healthy women with a high risk of developing breast cancer, compared to the Gail model.

Keywords: breast cancer, hormonal receptor, fuzzy, Gail.

Introduction

World estimates show that 1.1 million of new cases of breast cancer are diagnosed every year (with mortality of 13.2 in each 100,000). In countries, such as the USA and Canada the incidence rates are estimated as 100.1 and 84.3 per 100,000 women, respectively, and mortality is estimated as 19.0 and 21.1 (per 100,000)[1].

The use of tamoxifen as a prevention method for breast cancer has been vastly studied. Clinical trials have shown a reduction in the rates in tumors with positive estrogen receptor (ER+) levels of 30%-50%[2-8]. The evidences for the association amongst these hormonal receptors (ER and the progesterone receptor (PR)) with hormonal factors has been studied[9-13], and several factors such as the number of children (each birth reduced in 11% the risk of ER+ cancer)[13], advanced age at the first live birth (increasing the risk of de ER+PR+ by 27%), early menarche, breastfeeding[12,13], body mass index (BMI)[12], family history of breast cancer (OR 2.35, CI 95% = 1.35-4.10 in pre-menopause women increased risk for ER-)[9], sometimes associated with race [10], influence the expression of receptors. Most of these factors are taken into consideration in the predictive models for breast cancer, such as the Gail model [14,15].

Mathematical models concerning the risk of breast cancer are constructed based on hormonal factors such as the model developed by Gail. The Gail model is used to access the risk of breast cancer, mostly in chemoprevention clinical trials for selection of those at high risk [3,16-18]: patients with a high risk of breast cancer (> 1.66%) are eligible for these trials. This model demonstrated better prediction results in cases of breast cancer ER+ [19]. The hormonal receptors (ER

or PR) can provide physicians the opportunity to select a better treatment through access to risk classification [20]. One of the most well-known models used (the Gail model) does not subdivide risks according to receptors, an important subdivision that has recently been recommended by Gail [6,19,21].

Recently a new mathematical methodology in the study of diagnostics, fuzzy logic, has shown better results than traditional statistical methods [22-25]. In traditional logic, each variable has categories and each person is present or not in a single category; the chance of belonging to a certain category is 0 or 1 (it is or is not inside the category). In fuzzy logic, each person can belong to all categories of the same variable; furthermore, in each category, the chance of being present in that category is attributed (variation of 0 to 1) through a mathematical function of pertinence. Later, based on a set of rules defined by a specialist in the area [26,27], the risk is attributed. The idea is to try to change the thoughts of the specialist in the area into functions and mathematical rules, with the advantage of a lack of necessity of knowing subjects for the development of models and the possibility of working directly with linguistic variables (nominal), such as very young, young or elderly, or without fever, with only a little bit of fever, or a high fever [27]. The linguistic classifications and the attributions of different risk for each one of the levels of a variable can be more coherent with the daily practice of the physician, making them resemble his/her reality more, since these models unite practical human thought and mathematical answers in a single function [26,27]. In relation to breast cancer, studies predicting breast cancer (fuzzy logic associated with others techniques) had sensitivities (S) of around 97% [22,24], specificities of

98% [22], and concordance with diagnosis in breast density of radiologists to 99.1%[28] in studies of mammary density.

In such a context, predictive models that can classify the chance of ER+ and/or PR+ may be more useful and more efficient in preventive treatment than the current classification models for breast cancer. Furthermore, predictive models may provide the possibility of improving the understanding of the importance of hormonal receptors in breast cancer, mathematically, using fuzzy logic, due to its characteristic of resembling thoughts in diagnosis [27,28]. We evaluated how the selection of high risk, assigned by the Gail model (those that will probably be selected for chemoprevention trials), and by a fuzzy logic model, can predict the response of hormonal receptors. With the objective of validating the models for use in breast cancer chemoprevention clinical trials, we estimated how many of the predicted models can predict women who might benefit from breast cancer chemoprevention with tamoxifen or be suitable for entry into trials with new agents.

Subjects and Methods

Subject

Four hundred and fifty three patient charts were analyzed by sequential retrospective review; patients had attended the breast clinic at the Women's Integral Healthcare Center of the University of Campinas, Brazil between January 2006 and June 2008. Only patients of female gender were included, with ages ranging between 30 and 70 years and a confirmed diagnosis of any type of breast cancer. The ethical committee for research of the School of Medical Sciences, University of Campinas, UNICAMP approved the study and dispensed the term of consent. Of the selected charts, 31 were excluded for not having results concerning ER and PR, 4 had already had chemotherapy before, 5 had bilateral tumors, 6 had not been diagnosed with breast cancer for the first time and 66 were excluded for presenting incomplete data; as such 341 patients remained in the study. Considering the prevalence of 70% for ER+[2], with a level of significance of 5% and sample error of 5%, the size of the minimal sample was $n = 323$.

Methods

Data were collected based on characteristics analyzed by the Gail model and hormonal factors related to the receptors, five years retrospectively: age (age = age at diagnosis – 5 years), age at menarche, race, number of live births, age at first live birth, the body mass index (BMI), menopause status, family history of breast cancer, previous biopsy and presence of atypical hyperplasia, and the result of the receptors of estrogen and progesterone. The patients were classified concerning the expression of estrogen and progesterone receptors, as positive

(ER+PR+) or both negatives (ER-PR-), considering the results of the anatomic-pathological exams.

To evaluate how predicted models can be used in healthy women for preventing breast cancer by chemoprevention, we assigned risk in the models using a traditional method of eligibility of patients, the Gail model, and model developed by a new methodology, the fuzzy logic model. **Gail Model:** This model was not constructed originally for predicting hormonal responses, even though it has been used for selection of individuals for chemoprevention. We consider high risk (> 1.66) to be a recommendation for chemoprevention, and consequently how a predicted the positive response of hormonal receptors (to assess the correct classification of the model for chemoprevention). Low risk (≤ 1.66) was considered as a non-recommendation for chemoprevention (to analyze the failure of the model in true positive hormonal receptor assessment). Considering that prevention clinical trials use a cut-off level of 1.66 (as a high risk model) for the selection of patients, and that, generally, better treatment results are associated with positive receptors, we used this risk to evaluate ER+PR+ and this result was considered to be women who might benefit from breast cancer chemoprevention according to Gail; **Fuzzy Logic Model:** The fuzzy models are developed in three steps: A) The physicians define how many continuous variables there will be, which, and the names of the classes of fuzzy numbers for continues variables (named linguistic classification). The function of fuzzy numbers was chosen as secondary features of each variable, and the mathematical functions followed previous equations defined mathematically by fuzzy logic [26,27,29]. We chose a simple form of fuzzy numbers: triangular and trapezious, and corresponding equations are presented in

appendix. Using these equations, we can calculate the chance of belonging to each class, named grade of pertinence ($\mu(x)$) [26,27,29]; B) Using the $\mu(x)$ for all variables in each class (based on the inference model of Mamdani [29]), we verified the major pertinence grade and observation and linguistic classifications were attributed corresponding to this degree of pertinence; this step is known as **fuzzyfication**; C) the specialist (in this case, the physician) defined the rules of bases (using the linguistic variables); based on the linguistic classification and the base of rules, the risk was classified [26,27,29]. To evaluate the fuzzy logic model, we concerning a similar methodology that adopted to evaluate Gail model: high and moderate risks were predicted as positive responses to hormonal receptor and low risk was predicted as negative hormonal receptor.

The rule base created for the classification presented too many rules (a combination of all categories of variables). We used transformation of the categories into binary numbers (boolean) and simplification by boolean algebra to minimize the number of rules, which were made with the help of software BOOLE-DEUSTO [30]. Fuzzy numbers were built [27] by the statistician and the physician for the calculus of the pertinence function of the following characteristics: age, age at menarche, BMI, age at first live birth, as shown in Table 3 in appendix, based on the equations 1 to 3 [27] (also in appendix). Since the BMI was not presented as the minimal base of rules, the fuzzy number was not presented. As an example, according to the numbers determined in Table 3 in appendix, a female patient of 39 years can be classified like very young (VY), young (Y) or elderly (E) and the grade of pertinence for tree classes has calculated: $\mu_{VY}(x_1)=0.1$; $\mu_Y(x_1)=0.75$; $\mu_E(x_1)=0$,

therefore her maximum grade of pertinence is 0.75, which corresponds to the Young class, and it will be entered on the basis of rules for Young (table 4 in appendix). The same procedure is repeated for the others variables studied through fuzzy numbers, and according to the classifications and, using Table 4, the risk is classified. The fuzzy numbers obtained can be observed in appendix (Figures 1 to 3).

Statistical Analysis

The true response of hormonal receptors (according to the anatomical-pathological examination) was studied in two ways, ER+PR+ (both positives or least one positive), and ER-PR- (both negatives), as previously explained. In this context, we quantified the failure of the Gail and fuzzy models in preventing breast cancer by chemoprevention in healthy women, considering the calculated risk five years before diagnosis of any type of breast cancer. We compared the predicted responses of the Gail and fuzzy models using statistics of validation, such as sensitivity(S), specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). The results obtained were compared using the chi-squared test and Z test of proportion. Confidence intervals were calculated with a 5% level of significance. The softwares used were SAS version 9.1 and BOOLE-DEUSTO [30].

Results

Average age was 46.2 ± 9.8 years and average age at menarche was 13.0 ± 1.7 years. Most of the patients were caucasian (87.7%), 13.2% were nulliparous, age at first live birth was down to 24 years old in 65.9%, 44.9% were pre-menopause, and most of the patients did not have any member of the family with breast cancer (75.3%) and first degree breast cancer was reported in 75%. A previous biopsy had been carried out in 28.7% of the cases, of which 43.9% had atypical hyperplasia. The mean Gail risk was 2.43 ± 2.26 , varying between 0.50 and 28.28. The hormonal receptors prevalence was 69.5% for ER+, 66.3% for PR+, 61.9% for both receptors (ER+andPR+) and 73.9% in at least one of the receptors (ER+and/orPR+) (Table 1).

In terms of positive prediction, the fuzzy model presented a better prediction than the Gail model for ER+PR+. Sensitivity was 89.3% (CI = 85.5 to 93.1) in the fuzzy model and 49.6% (CI = 43.4 to 55.8) in the Gail model ($p < 0.0001$). In terms of PPV, the highest values were observed in the fuzzy model, with values around 77%, despite the difference between these being less than 5%. The NPV of fuzzy model is 43.7%, higher than Gail model of 27.4%. With regard to NPV, fuzzy model was better than Gail's model, however it was worse than the fuzzy model in specificity: 53.9% (CI = 43.6 to 64.3) to Gail model and 23.6% (CI = 14.8 to 32.4) in fuzzy model, and this difference was significant $p=0.0001$ (Table 2).

The general failure of models can be measured by $100\% - \text{accuracy}$, and the correct general classification in the fuzzy model presented a better prediction with an accuracy of 72.1% (CI = 67.4 to 76.9), which was significantly different in relation to that of the Gail model (50.7% CI = 45.4 to 56.0, $p < 0.0001$) (Table 2).

The subjects predicted as moderate risk by the fuzzy model formed the majority of the cases, representing 51.6% (135 in ER+PR+ and 41 in ER-PR-) amongst the 341 cases studied, 53.6% amongst ER+PR+ and 46.1% amongst ER-PR-. Of the 252 subjects that were ER+PR+ 109 (43.2%) had predicted high/moderate risk in both models, 116 (46.0%) had predicted high/moderate risk in the fuzzy model, but a low risk according to the Gail model, and a high risk was predicted in 6.3% (n=16) with the Gail model, but with a low risk according to the fuzzy model. It may be concluded fuzzy logic failed in 6.3% of cases that Gail model did not fail, however, the fuzzy logic model correctly predicted risk in 46.0% of cases where the Gail model did not predict high risk, resulting in a 39.7% higher correct prediction of ER+PR+ with the fuzzy model. The same statistics were used in 89 subjects that had both negative receptors, and it was observed that just 12 (13.5%) patients had a predicted like a low risk in both models, where 32 (36.0%) had a predicted high/moderate risk in both models, with 40.4% (n = 36) low risk in Gail model and high risk in fuzzy model, and 10.1% (n = 9) was predicted as low risk in fuzzy model and high risk in Gail model (data not shown).

Discussion

It was observed that both models did not had a very higher specificity, suggesting that models with a greater specificity and predicted negative values could provide better predictions, and more studies are necessary for the development of models that better predict values for negative responses, mostly those that find how to predicted correctly ER-PR-.

The fuzzy model translates the thought of physicians into mathematical rules, and this model was based on factors associated with hormonal receptors present in susceptible individuals, as well as on those factors also employed in other studies, such as nulliparous or advanced age at first live birth, which increase of the chance of having positive receptors [9,12,13]. Earlier menarche also increases the chance of positivity (as shown in meta-analyses [12]). However factors such as advanced age and having a number above 2 of relatives with breast cancer, lowers the chances of positive receptors; these results are consistent with some of the literature [10]. Some factors, such as the number of previous biopsies, have been shown to be associated with the chance of presenting positive receptors, similarly to data related in pre-menopausal women [9]. Factors like age and age at menarche at first birth, modified the rules in the fuzzy model only if it was associated with another factor. Other factors, such as BMI, race, breastfeeding, atypical hyperplasia, were not present in the minimum rule base and studies in literature have not shown a necessary association [9,10,12,13], therefore it is thought that these factors do not influence the fuzzy model's results. Menopausal status, although not directly present in the basic rules, was indirectly present due to the inclusion of age in the rules. The fuzzy model presented a poor prediction for negative responses of receptors (specificity), compared to the Gail's model, however it has the advantage of flexibility and of easy composition, since the moderate classification can be understood as a recommendation, or not, depending on public health politics and on the studies to be applied. Studies of breast cancer diagnosis made with *fuzzy logic*, in general, have shown accuracies above those obtained through our model (97%) [22,24],

although the use of diverse techniques of fuzzy logic for the same set of breast cancer (associated with others techniques) had accuracies of between 62% and 99.7%[31], suggesting that different techniques could improve the general performance of models. The sensitivity of the fuzzy model was greater than that of the Gail model, and obtained similar values to the studies of diagnosis of breast cancer (with other factors) in the literature of 93.8%[32] and 97%[22]. However, predictive fuzzy logic models of hormonal receptor presence have not been described in the literature for more specific comparisons, nor have other predictive models that use different techniques. We found studies with a model for hormonal dependent breast cancer, however this model demonstrated the association between some factors of risk and the expression of receptors, the equation of model was not found, as well as sensitivity or specificity of this model [33].

In most statistics used to assess models, the fuzzy model presented better prediction results, however some considerations concerning other methodologies should be taken into account, for example, the Gail model is strict with regard to risk of breast cancer and is not specific with regard to hormonal receptors, thus results indicated are just one estimative of how many patients recommended by the model for breast cancer chemoprevention would have a good response[3-6]: how model previous correctly for chemoprevention and how is the failure of model. This study is retrospective, even the constructed of model not used the data (the statistics obtained can regarded as a validation of both models) future validation of all models in relation to hormonal receptors and concerning subjects that have not developed breast cancer should be carried out.

The modification of breast cancer models that take into account the response of hormonal receptors is a necessary advance [6,21], although possibly the inclusion of variables that work with non categorical forms (linguistic) will provide better results[21], and if the patient presents a low risk for receptors, another preventions treatments, like surgical, must be concerning. As such, the introduction of fuzzy methods may lead to better adjustments, as shown by the fuzzy model developed herein. Although this study is an initial study, and used a relatively simple fuzzy methodology (other methodologies such as Sugeno's[27] method can be studied), this model provided a better prediction that was statistically better than that of the Gail model, when calculating criteria of chemoprevention in treatments and studies.

In general, the fuzzy model provided better prediction than the Gail model with regard to hormonal receptors, it's possible that the Gail model should be adapted in terms of hormonal receptors, for be use in recommendations for chemoprevention to increase the prevalence of patients for whom treatment will be really effective[6,21]. Such predictions may be achieved by using fuzzy logic [24,31,32].

Conclusions

We conclude that using the thoughts of a specialist in the area in a mathematical methodology may be able to provide improved treatment for the categories studied significantly improvement in results of the fuzzy model in relation to the models studied. Although this is just a preliminary study, results showed an improvement in the predictive accuracy in relation to other

methodologies and a high negative predictive value with relatively low specificity. Therefore, the use of the fuzzy model may be more efficient than other models for avoiding more cases of breast cancer in prevention trials. The study of other methodologies of fuzzy logic (technically more sophisticated), and the use of models based on hormonal receptor presence [6,21] may further improve the performance of predictive models. Fuzzy logic has perspectives of good results in terms of clinical diagnosis.

References

1. IARC. International Agency for Research on Cancer. World cancer report (online) (2009). Available: <http://www.iacr.fr/> [accessed February 05, 2009].
2. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, Boyle P. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 362: 296-300.
3. Fisher B, Costantino JP. Re: tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:643–644.
4. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian tamoxifen study group. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:160–165.
5. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer-96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst*; 2007; 99:272–282.
6. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian randomized tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:727–737.
7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371–1388.
8. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease

- outcomes. The NSABP of tamoxifen and raloxifene (STAR-P2) trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
9. Cotterchio M, Kreiger N, Theis B, Sloan M, Bahl S. Hormonal factors and the risk of breast cancer according to estrogen and progesterone-receptor subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1053–1060.
 10. Hines LM, Risendal B, Slattery ML, Baumgartner KB, Giuliano AR, Byers T. Differences in estrogen receptor subtype according to family history of breast cancer among hispanic, but not non-hispanic white women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 2700–2706. DOI:10.1158/1055-9965 [Online October 1, 2008].
 11. Key TJA, Pike MC. The role of estrogen and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:29–34.
 12. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor–defined breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1558-68.
 13. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research* DOI:10.1186/bcr1525 [Online July 19, 2006].
 14. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projection individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1879-1886.

15. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1541-1548.
16. Shen Y, Costantino JP, Qin J. Tamoxifen chemoprevention treatment and time to first diagnosis of estrogen receptor negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst* DOI: 10.1093/jnci/djn320 [Online October 7, 2008].
17. Freedman AN, Graubard BI, Rao SR, McCaskill-Stevens W, Ballard-Barbash R, Gail MH. Estimates of the number of U.S. women who could benefit from tamoxifen for breast cancer chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 526-532.
18. Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* DOI: 10.1093/jnci/djm224 [Online November 13, 2007].
19. Chen WY, Colditz GA. Risk factors and hormone-receptor status: epidemiology, risk-prediction models and treatment implications for breast cancer. *Nature Clinical Practice Oncology* DOI: 10.1038/ncponc0851 [Online February 27, 2007].
20. Mauriac L, Debled M, MacGrogan G. When will more useful predictive factors be ready for use? *The Breast* DOI: 10.1016/j.breast.2005.08.013 [Online September 16, 2005].
21. Gail MH, Anderson WF, Garcia-Closas M, Sherman ME. Absolute risk models for subtypes of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* DOI: 10.1093/jnci/djm228 [Online November 21, 2007].

22. Nakashima T, Schaefer G, Yokota Y, Zhu SY, Ishibuchi H. Weighted fuzzy classification with integrated learning method for medical diagnosis. Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference Shanghai, China, September 1-4, 5623-5626.
23. Sahan S, Polat K, Kodaz H, Gunes S. A new hybrid method based on fuzzy-artificial immune system and k-nn algorithm for breast cancer diagnosis. Comput Biol Med DOI:10.1016/j.compbimed.2006.05 [Online August 10, 2006].
24. Ghazavi SN, Liao TW. Medical data mining by fuzzy modeling with selected features. Artif Intell Med DOI:10.1016/j.artmed.2008.04.004 [Online April 20, 2008].
25. Castanho MJP, Barros LC, Yamakamo A, Vendite LL. Fuzzy Receiver Operating Characteristic Curve: An Option to Evaluate Diagnostic Tests. IEEE Trans Inf Technol Biomed DOI: 10.1109/TITB.2006.879593 [Online May 3, 2007].
26. Zadeh LA. Fuzzy sets. Information and Control. 1965; 8:338-352.
27. Sivanandam SN, Deepa SN, Sumathi S. Introduction to fuzzy logic using MATLAB. In: Springer, New York, 2007: 11-155.
28. Bayran B, Acar U. An Approach to the Detection of Lesions in Mammograms Using Fuzzy Image Processing. J Int Med Res. 2007; 35:790–95.
29. Mamdani EH. Advances the linguistic synthesis of fuzzy controllers, fuzzy reasoning and applications. In: Academic, London, 1981: 325-334.
30. Zubia JG. Educational Software for Digital Electronics: BOOLE-DEUSTO. In: International Conference on Microelectronic Systems Education 2003: 20-22.

31. Jain R, Abraham A. A comparative study of fuzzy classification methods on breast cancer data. *Australas Phys Eng Sci Med* 2004; 27: 213-218.
32. Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, et. al. Prediction of breast cancer using volatile biomarkers in the breath. *Breast Cancer Res Treat* DOI 10.1007/s10549-006-9176-1 [Online February 16, 2006].
33. Gorla SR, Hou N, Acharya S, Rademaker A, Khan S, Staradub V, Morrow M. A predictive model for hormone-response breast cancer. *Ann Surg Oncol* DOI 10.1245/ASO.2005.03.007 [Online August 25, 2004].

Table 1 – Distribution of demographics and hormonal characteristics of the patient sample (n = 341)

Characteristics	n	%
Age, years		
< 30	15	4.4
30 to 49	202	59.2
≥ 50	124	36.4
Race		
White	299	87.7
Non-White	42	12.3
BMI, kg/m²		
< 25	132	38.7
25 to 30	113	33.1
> 30	96	28.2
Age at menarche, years		
9 to 14	279	81.8
> 14	62	18.2
No. of live births		
nulliparous	45	13.2
1	52	15.2
≥ 2	244	71.6
Age at first live birth, years		
≤ 24	195	65.9
25 to 29	59	19.9
≥ 30	42	14.2
Menopause Status		
pre-menopause	153	44.9
post-menopause	188	55.1
No. of affected relatives		
0	257	75.3
1	67	19.7
≥ 2	17	5.0
Grade of affected relatives		
first-degree	63	75.0
two or more degree	21	25.0
Previous Biopsy		
	98	28.7
Presence of atypical hyperplasia		
Yes	43	43.9
No	55	56.1
Positive estrogen receptor		
	237	69.5
Positive progesterone receptor		
	226	66.3
ER / PR		
- / -	89	26.1
- / +	15	4.4
+ / -	26	7.6
+ / +	211	61.9

Table 2 – Evaluation of prediction by the Gail and Fuzzy Logic models, in relation to positivity of hormonal receptors (n = 341)

Response of Anatomical-Pathological Exam		
	ER+PR+	ER-PR-
	(n=252)	(n=89)
<i>Gail General Risk Assessment Model</i>		
Risk ≤ 1.66	127	48
Risk > 1.66	125	41
Sensitivity (CI 95%)		49.6 (43.4- 55.8)
Specificity (CI 95%)		53.9 (43.6- 64.3)
Positive Predictive Value		75.3
Negative Predictive Value		27.4
Accuracy (CI 95%)		50.7 (45.4- 56.0)
<i>Fuzzy Model</i>		
low risk	27	21
moderate / high risk	225	68
<i>moderate risk</i>	135	41
<i>high risk</i>	90	27
Sensitivity (CI 95%)		89.3 (85.5- 93.1)
Specificity (CI 95%)		23.6 (14.8- 32.4)
Positive Predictive Value		76.7
Negative Predictive Value		43.7
Accuracy (CI 95%)		72.1 (67.4- 76.9)

Appendix

Equations used for construction of fuzzy numbers with triangular forms and rectangular trapeziums

$$\text{equation 1 } \mu_1(x) = \begin{cases} 1 & x \leq c \\ \frac{d-x}{d-c} & c < x \leq d \\ 0 & x > d \end{cases}$$

$$\text{equation 2 } \mu_2(x) = \begin{cases} 0 & x \leq a \\ \frac{x-a}{b-a} & a < x \leq b \\ \frac{c-x}{c-b} & b < x \leq c \\ 0 & x > c \end{cases}$$

$$\text{equation 3 } \mu_3(x) = \begin{cases} 0 & x \leq a \\ \frac{x-a}{b-a} & a < x \leq b \\ 1 & x > b \end{cases}$$

Table 3 – Pertinence grade function ($\mu(x)$) of fuzzy numbers for age, age at menarche and age at first live birth.

Variable	Fuzzy Number	Variable	Fuzzy Number	Variable	Fuzzy Number
Age= x_1, years		Age at Menarche= x_2, years		Age at first live birth= x_3 years	
<i>Very Young</i>		<i>Early</i>		<i>Very Young</i>	
$\mu_{VY}(x_1) = \begin{cases} 1 & x_1 \leq 30 \\ \frac{40-x_1}{10} & 30 < x_1 \leq 40 \\ 0 & x_1 > 40 \end{cases}$		$\mu_E(x_2) = \begin{cases} 1 & x_2 \leq 9 \\ \frac{11-x_2}{2} & 9 < x_2 \leq 11 \\ 0 & x_2 > 11 \end{cases}$		$\mu_{VY}(x_3) = \begin{cases} 1 & x_3 \leq 25 \\ \frac{28-x_3}{3} & 25 < x_3 \leq 28 \\ 0 & x_3 > 28 \end{cases}$	
<i>Young</i>		<i>Normal</i>		<i>Young</i>	
$\mu_Y(x_1) = \begin{cases} 0 & x_1 \leq 30 \\ \frac{x_1-30}{12} & 30 < x_1 \leq 42 \\ \frac{50-x_1}{8} & 42 < x_1 \leq 50 \\ 0 & x_1 > 50 \end{cases}$		$\mu_N(x_2) = \begin{cases} 0 & x_2 \leq 9 \\ \frac{x_2-9}{3} & 9 < x_2 \leq 12 \\ \frac{14-x_2}{2} & 12 < x_2 \leq 14 \\ 0 & x_2 > 14 \end{cases}$		$\mu_Y(x_3) = \begin{cases} 0 & x_3 \leq 25 \\ \frac{x_3-25}{2} & 25 < x_3 \leq 27 \\ \frac{30-x_3}{3} & 27 < x_3 \leq 30 \\ 0 & x_3 > 30 \end{cases}$	
<i>Elderly</i>		<i>Late</i>		<i>Elderly</i>	
$\mu_E(x_1) = \begin{cases} 0 & x_1 \leq 40 \\ \frac{x_1-40}{10} & 40 < x_1 \leq 50 \\ 1 & x_1 > 50 \end{cases}$		$\mu_A(x_2) = \begin{cases} 0 & x_2 \leq 11 \\ \frac{x_2-11}{3} & 11 < x_2 \leq 14 \\ 1 & x_2 > 14 \end{cases}$		$\mu_E(x_3) = \begin{cases} 0 & x_3 \leq 28 \\ \frac{x_3-28}{2} & 28 < x_3 \leq 30 \\ 1 & x_3 > 30 \end{cases}$	

Ex: Age = 39 years;
 $\mu_Y(x_1)=0.1; \mu_V(x_1)=0.75; \mu_E(x_1)=0$
 maximum = 0.75 → Young

Ex: Age at menarche at 13 years;
 $\mu_V(x_2)=0; \mu_{VA}(x_2)=0.5; \mu_A(x_2)=0.66$
 maximum = 0.66 → Late

Ex: Age at first live birth 29 years;
 $\mu_{VY}(x_3)=0; \mu_Y(x_3)=0.33; \mu_E(x_3)=0.50$
 maximum = 0.50 → Elderly

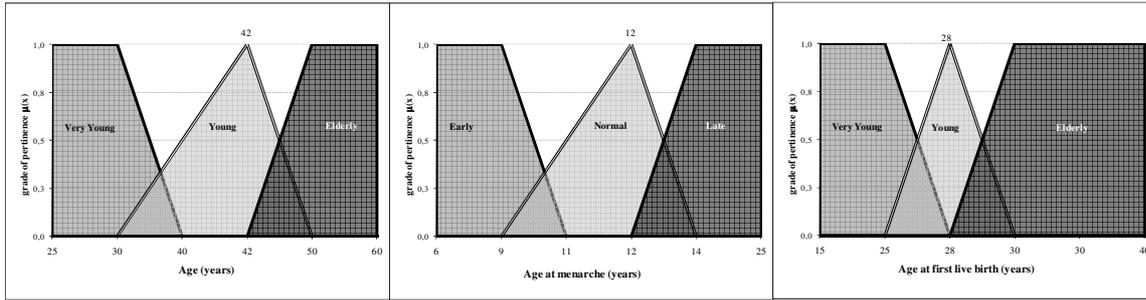


Figure 1

Figure 2

Figure 3

Figures 1 – Fuzzy numbers for classification of Age (five years before diagnosis): $X_1 = \text{Age (years)}$; $\mu_{\text{Very-Young}}(X_1)$: $c = 30, d = 40$; $\mu_{\text{Young}}(X_1)$: $a = 30, b = 42, c = 50$; $\mu_{\text{Elderly}}(X_1)$: $a = 42, b = 50$; Figure 2 – Fuzzy numbers for classification of Age at menarche: $X_2 = \text{Age of menarche (years)}$; $\mu_{\text{Early}}(X_2)$: $c = 9, d = 11$; $\mu_{\text{Normal}}(X_2)$: $a = 9, b = 12, c = 14$; $\mu_{\text{Late}}(X_2)$: $a = 11, b = 14$; Figure 3 – Fuzzy numbers for classification of Age at first live birth: $X_3 = \text{Age at first live birth (years)}$; $\mu_{\text{Very-Young}}(X_3)$: $c = 25, d = 28$; $\mu_{\text{Young}}(X_3)$: $a = 25, b = 27, c = 30$; $\mu_{\text{Elderly}}(X_3)$: $a = 28, b = 30$.

Table 4 – Minimal base of rules, created by the physician and reduced* by boolean algebra simplification.

Age	Age at Menarche	Previous Biopsies	No. of affected relatives	Age at first live birth	Risk
Elderly	Normal	≥ 2	1	Elderly/Nulliparous	High
Elderly	Normal	anyone	0	anyone	High
Elderly	Early	$0 \text{ or } \geq 2$	0	anyone	High
Young	Late	0	0	anyone	High
Elderly	Late	$1 \text{ or } \geq 2$	0	anyone	High
Elderly	Late	0	0	Elderly/Nulliparous	High
Very Young	Early or Late	≥ 2	0	Elderly/Nulliparous	High
Young	Early	0	0	Young	Low
Young	Early	0	1	anyone	Low
Very Young	Late	1	anyone	anyone	Low
Very Young	Early	1	1	anyone	Low
Young	Late	≥ 2	1	Very Young or Young	Low
Very Young	Late	0	0	Very Young or Young	Low
Very Young	Normal	0	0 or 1	anyone	Low
Very Young	Late	$0 \text{ or } \geq 2$	1	anyone	Low
Very Young or Young	anyone	anyone	≥ 2	anyone	Low

Else risk = Moderate

*reduced was made with BOOLE-DEUSTO software

4. Conclusões

- Na predição do estado dos receptores hormonais realizada por meio do modelo de lógica fuzzy, a sensibilidade foi de 89,3%, especificidade de 23,6%, acurácia de 72,1%, valor preditivo positivo de 76,8%, e valor preditivo negativo de 43,7%;

- Na predição do estado dos receptores hormonais realizada por meio do modelo de Gail, a classificação do risco como alto e baixo apresentou sensibilidade de 49,6%, a especificidade de 53,9%, a acurácia de 50,7%, o valor preditivo positivo de 75,3% e o valor preditivo negativo de 27.4%;

- O modelo de lógica fuzzy apresentou um acerto geral e uma previsão de receptores positivos melhor do que o modelo de Gail. Apesar do modelo de lógica fuzzy apresentar especificidade inferior ao modelo de Gail, o valor preditivo negativo foi mais alto. Ainda que sejam necessários maiores cuidados nos casos de baixo risco, os resultados do modelo de lógica fuzzy foram melhores do que o modelo de Gail.

5. Discussão

O conhecimento da chance de mulheres desenvolverem tumores que expressem receptores hormonais é considerado um avanço necessário para a seleção adequada de mulheres que efetivamente seriam beneficiadas pelo uso do tamoxifeno (20,52,53). Ainda que modelos preditivos para este fim já tenham sido apresentados anteriormente, a forma de classificação do risco de maneira matemática ainda não havia sido apresentada (54).

Apesar do modelo de Gail ser o mais utilizado para a seleção de mulheres que seriam submetidas à quimioprevenção, ele não foi desenvolvido para selecionar especificamente mulheres que desenvolveriam tumores que expressariam o receptor de estrógeno.

No presente estudo, tentamos, por meio de um método de inteligência artificial e por meio da formalização matemática do pensamento do especialista, prever o comportamento de receptores hormonais em mulheres, e, a partir deste ponto, talvez selecionar melhor mulheres para quimioprevenção.

O estudo apresentado é ainda inicial. Ele apresenta limitações, como o acesso aos dados de maneira retrospectiva, o que pode dar a mulher fatores de risco que não existiam necessariamente cinco anos antes do diagnóstico do câncer de mama (dada a característica de dados presentes no prontuário), como um antecedente familiar de câncer de mama, biópsias prévias e obesidade (ainda que este fator não tenha entrado na base de regras).

Um outro fator que pode ser apontado como limitante do estudo é a construção da base de regras com o conhecimento de um único especialista. A formação de diversas bases de regras e o consenso entre as mesmas poderia trazer um modelo com melhores resultados, inclusive no que diz respeito à especificidade. Além disso, a aplicação de modelos de inferência fuzzy como o de Kangi-Takagi-Sugeno e o uso de técnicas, como o centro de massa, para a desfuzzificação, podem agregar maior precisão ao modelo desenvolvido (42).

Ainda assim, os resultados mostraram que o uso da lógica fuzzy pode ser um avanço, ao permitir associar o pensamento do especialista a fatores de risco já comprovados na literatura. O uso da lógica fuzzy poderá dar ao clínico, de maneira rápida e simples, um risco matemático da chance de desenvolvimento de tumores que expressem receptores hormonais.

6. Apêndice

6.1. A construção do modelo Fuzzy

Os modelos foram construídos considerando conjuntos fuzzy compostos por dois triangulares e um trapezoidal. O grau de pertinência foi estabelecido pelo máximo entre o grau de pertinência dos três números fuzzy estudados, e o risco assumido como o menor, dentre a classificação pela base de regras (baseado no modelo de inferência de Mamdani). A construção do modelo pode ser resumida em três passos:

- 1) Fuzzyficação:** construção de números fuzzy utilizando o software MATLAB (55) e conhecimento do especialista para delimitação das funções de pertinência e das variáveis de características intervalares: idade do sujeito, idade à menarca, IMC, idade no primeiro parto;
- 2) Construção da base de regras:** a construção da base de regras se deu pelo conhecimento de um especialista por meio da classificação de todas as combinações possíveis entre as variáveis analisadas, classificando o risco de ter receptores hormonais positivos em baixo, moderado e alto, formado uma regra para cada característica. Em seguida, para a redução da base de regras ao menor número possível de regras, as categorias das respostas analisadas e a resposta ao risco foram transformadas em números booleanos, para a utilização de

álgebra booleana, baseada no diagrama de Karnaugh, com auxílio do software BOOLE-DESTO (56);

- 3) Classificação:** cada sujeito da pesquisa foi classificado em cada conjunto avaliado por números fuzzy (idade, idade à menarca, IMC, idade no primeiro parto) através do grau de pertinência (respectivamente em cada classe). Foi atribuída a classe correspondente ao máximo grau de pertinência calculado, caso o grau de pertinência fosse idêntico em duas classes, foi dito pertencer a ambas as classes. Através da classificação dos números fuzzy, e das demais variáveis que cada sujeito apresentava, cada caso foi avaliado pela base de regras, resultando no risco que cada sujeito teria de ter receptores hormonais positivos. Foi atribuído o menor risco dentre os avaliados na base de regras.

7. Referências Bibliográficas

1. IARC. International Agency for Research on Cancer. World cancer report (online) (2009). [Acesso em 05 fev. 2009] Disponível em: URL: <http://www.iacr.fr/>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2008.
3. Pereira MG. Epidemiologia – Teoria e Prática. 4ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara. Koogan; 2000; 30-48.
4. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA 1995; 273(2):149–54.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trial. Lancet. 2005; 365(9472):1687–1717.
6. ATAC Trialist's Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365(9453):60-2.

7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16):1233-41.
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16):1227-32.
9. Newman LA, Vogel VG. Breast cancer risk assessment and risk reduction. *Surg Clin North Am* 2007; 87(2):307-16.
10. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(2):77-84.
11. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuber L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J N Engl J Med* 2002; 342(21):1609-15.
12. Meijers-Heijboer H, Geel BV, Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE, et al. Breast Cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation; *J N Engl J Med* 2001; 345(3):156-64.

13. Furr BJ, Patterson JS, Richardson DN, Slater SR, Wakeling AE. Tamoxifen (review). In: Goldberg ME, editor. Pharmacological and biochemical properties of drug substances. Vol. 2. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 1979: p.355-99.
14. Wakeling AE, Valcaccia B, Newbould E, Green LR. Non-steroidal antioestrogens-receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. *J Steroid Biochem* 1984; 20(1):111–20.
15. Jordan VC, Fritz NF, Tormey DC. Long-term adjuvant therapy with tamoxifen: effects on sex hormone binding globulin and antithrombin III. *Cancer Res* 1987; 47(16):4517-9.
16. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Cuture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989(8); 320:479-84.
17. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18):1371-88.

18. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361(9354):296-300.
19. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer-96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(4):272-82.
20. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol.* 2002; 3(10):611-9.
21. Freedman AN, Seminara D, Gail MH, Hartge P, Colditz GA, Ballard-Barbash R, et al. Cancer Risk Prediction Models: A Workshop on development, Evaluation, and Application. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(10):715-23.
22. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projection individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(24):1879-86.
23. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(18):1541-8.
24. Clauss EB, Risch N, Thompson, WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer.* 1994; 73(3):643-51.

25. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. The breast cancer Linkage Consortium. Risk of cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Lancet*. 1994; 343(8899):692-5.
26. Tyrer JP, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004; 23(7):1111-30.
27. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WN, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP of tamoxifen and raloxifene (STAR-P2) trial. *JAMA* 2006; 295(23):2727-41.
28. Shen Y, Costantino JP, Qin J. Tamoxifen chemoprevention treatment and time to first diagnosis of estrogen receptor negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2008; 100(20):1448–53.
29. Cotterchio M, Kreiger N, Theis B, Sloan M, Bahl S. Hormonal factors and the risk of breast cancer according to estrogen and progesterone-receptor subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12(10):1053-60.
30. Hines LM, Risendal B, Slattery ML, Baumgartner KB, Giuliano AR, Byers T. Differences in estrogen receptor subtype according to family history of breast cancer among hispanic, but not non-hispanic white women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(10):2700-06.
31. Key TJA, Pike MC. The role of estrogen and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin Oncol*. 1988; 24(1):29-34.

32. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor–defined breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(10):1558-68.
33. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research.* 2006; 8(4):1-11.
34. Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Nat Cancer Inst.* 2007; 99(22):1695-705.
35. Nakashima T, Schaefer G, Yokota Y, Zhu SY, Ishibuchi H. Weighted fuzzy classification with integrated learning method for medical diagnosis. In: Annual International Conference of the IEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference, 2005. Shanghai/China. IEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference; 2005, p.5623.
36. Sahan S, Polat K, Kodaz H, Gunes S. A new hybrid method based on fuzzy-artificial immune system and k-nn algorithm for breast cancer diagnosis. *Comput Biol Med.* 2008; 37(3):415-23.
37. Ghazavi SN, Liao TW. Medical data mining by fuzzy modeling with selected features. *Artif Intell Med.* 2008; 43(3):195-206.

38. Castanho MJP, Barros LC, Yamakamo A, Vendite LL. Fuzzy Receiver Operating Characteristic Curve: An Option to Evaluate Diagnostic Tests. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2007; 11(3):244-50.
39. Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, Fisher P, Greenberg J, Gunawardena R, et al. Prediction of breast cancer using volatile biomarkers in the breath. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 99(1):19-21.
40. Younesi F, Alam NR, Zoroofi RA, Ahmadian A, Guiti M. Computer-Aided Mass Detection on Digitized Mammograms Using Adaptive Thresholding and Fuzzy Entropy Proceedings. Annual International Conference of the IEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference, 2007. Lyon/France. IEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference; 2007, p.23.
41. Vinies P. Methodological insights: fuzzy sets in medicine. *J Epidemiol Community Health.* 2008; 62(3):273-8.
42. Barros LC, Bassanezi RC. *Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática.* Campinas: UNICAMP/IMECC; 2006. 344p. v. 5.
43. Sivanandam SN, Deepa SN, Sumathi S. Introduction to fuzzy logic using MATLAB. In: Springer, New York, 2007:11-155.
44. Almeida PEM, Evsukoff AG. Sistemas Fuzzy. In: Rezende SO (org.). *Sistemas Inteligentes Fundamentos e Aplicações.* Barueri: Manole; 2003: 169-200p.
45. Zadeh LA. Fuzzy sets. *Inform Control.* 1965; 8:338-53.

46. Mamdani EH, Assilian, S. An experiment in linguistic synthesis with a fuzzy logic controller, *Int. J. Man-Machine Studies*. 1975; 7:1-13.
47. Guo Y, Cheng HD, Huang J, Tian J, Zhao W, Sun L et al. Breast ultrasound image enhancement using fuzzy logic. *Ultrasound Med Biol*. 2006; 32(2):237-47.
48. Bayran B, Acar U. An Approach to the Detection of Lesions in Mammograms Using Fuzzy Image Processing. *J Int Med Res*. 2007; 35(6):790–95.
49. Mauriac L, Debled M, MacGrogan G. When will more useful predictive factors be ready for use? *The Breast*. 2005; 14(6):617-23.
50. Bondy ML, Newman LA. Assessing Breast Cancer Risk Evolution of the Gail Model *J Nat Cancer Inst*. 2006; 98(17):1172-3.
51. Chen WY, Colditz GA. Risk factors and hormone-receptor status: epidemiology, risk-prediction models and treatment implications for breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4(7):415-23.
52. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the italian randomized tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(9):727-37.
53. Gail MH, Anderson WF, Garcia-Closas M, Sherman ME. Absolute risk models for subtypes of breast cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2007; 99(22):1657-9.

54. Gorla SR, Hou N, Acharya S, Rademaker A, Khan S, Staradub V et al. A predictive model for hormone-response breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12(1):48-56.
55. MATLAB: The Language of Technical Computing [computer program]. Version 6.5. Massachusetts (US): The Mathworks Inc; 1984.
56. Zubia JG. Educational Software for Digital Electronics: BOOLE-DEUSTO [computer program]. In: International Conference on Microelectronic Systems Education 2003.

8. Anexos

8.1. Carta de aprovação na comissão de pesquisa do CAISM



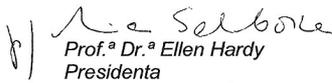
Comissão de Pesquisa DTG / CAISM

Campinas, 21 de maio de 2.007

Protocolo n^o: 025/2007

O protocolo de pesquisa "*Modelos de avaliação do escore de risco para câncer de mama em mulheres brasileiras: Gail e lógica fuzzy – uma nova proposta*" da pesquisadora Sirlei Siani Morais, sob a orientação do Prof. Dr. César Cabello dos Santos, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM.

Atenciosamente,


Prof.^a Dr.^a Ellen Hardy
Presidenta

8.2. Carta de aprovação no comitê de ética e pesquisa da FCM - Unicamp

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP: 26/06/07.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 350/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0263.0.146.000-07

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "MODELOS DE AVALIAÇÃO DO ESCORE DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA EM MULHERES BARSILEIRAS: GAIL E LÓGICA FUZZY - UMA NOVA PROPOSTA".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sirlei Siani Morais

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 05/06/2007

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/06/08 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

GERAL:

Avaliar o escore de Gail em mulheres com câncer de mama e comparar com escores obtidos através de desenvolvimentos baseados em lógica fuzzy (ou nebulosa).

ESPECÍFICOS:

1. Estimar, em mulheres com diagnóstico estabelecido de câncer de mama a prevalência de alto risco segundo o escore de Gail;
2. Desenvolver, com lógica fuzzy, modelos de escore preditivo de câncer de mama: considerando somente os critérios do escore de Gail, e incorporando outras variáveis;
3. Comparar a prevalência de alto risco de câncer de mama segundo o escore de Gail e diferentes modelos por lógica fuzzy;
4. Descrever a prevalência de receptores hormonais positivos dentre as pacientes com alto risco segundo os modelos (estimativa de boa resposta a tratamentos preventivos);
5. Comparar a concordância entre a classificação dada pelos clínicos e pelos modelos.

III - SUMÁRIO

RESUMO - Modelos preditivos de risco para câncer de mama têm sido utilizados como rastreamento diferenciado, quimio-prevenção e cirurgia profilática. Um dos modelos mais utilizados é o desenvolvido por Gail (lógica tradicional ou crispy). No Brasil esta é uma prática ainda pouco utilizada e o modelo de Gail ainda não foi avaliado em mulheres com câncer de mama. Estudos recentes têm utilizado a metodologia de lógica fuzzy (ou nebulosa), onde o uso da mesma em modelos preditivos parece trazer resultados mais eficazes aos modelos com metodologias estatísticas convencionais. A lógica fuzzy difere da lógica tradicional por tratar de variáveis lingüísticas e atribuir uma certa chance de pertencer a cada diferente categoria de cada variável, trazendo às características a serem avaliadas maior proximidade com o cotidiano clínico. Objetivo: Avaliar, através da prevalência de alto risco, o escore de Gail em mulheres

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

com câncer de mama e comparar com escores de modelos desenvolvidos baseados em lógica fuzzy. Sujeitos e métodos: Serão incluídas 400 mulheres com diagnóstico de câncer de mama, coletados dados do prontuário referentes à idade, idade na menarca, idade ao primeiro filho, raça, antecedentes familiares de câncer de mama, amamentação, quantidade de biópsias prévias, retrospectivamente cinco anos ao diagnóstico, para cálculo do escore de risco de Gail. Outras variáveis como estado menopausal, antecedentes familiares de câncer de mama e índice de massa corpórea, serão coletadas para o desenvolvimento do modelo por lógica fuzzy (método de Mandani), classificados em alto e baixo risco. A percepção clínica de dois diferentes profissionais será obtida e comparada com os resultados dos modelos. Análise estatística: O percentual de mulheres diagnosticadas como alto risco em cada um dos escores será avaliado através de qui-quadrado de Pearson. A concordância entre a percepção clínica e o escore dos modelos será comparada através de kappa e seu intervalo de confiança. O nível de significância será de 5%.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística muito bem embasados por cálculos estatísticos. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto. Considero o projeto adequado a esse tipo de estudo.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de junho de 2007.


Profa. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP

CEP, 27/11/07.
(PARECER CEP: N° 350/2007)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “MODELOS DE AVALIAÇÃO DO ESCORE DE RISCO PARA
CÂNCER DE MAMA EM MULHERES BARSILEIRAS: GAIL E LÓGICA FUZZY
- UMA NOVA PROPOSTA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sirlei Siani Morais

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a Emenda que altera o Item Variáveis, a Idade no primeiro parto, Antecedentes pessoais de câncer (exceto mama), Antecedentes familiares de câncer (exceto mama), Tabagismo e Item critério de inclusão, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de novembro de 2.007.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

8.3. Ficha de Coleta de dados

FICHA Nº / HC _____ / _____ - _____

1. Idade na menarca (anos completos): _____ anos
2. Data de Nascimento ____/____/____
3. Data do 1º Diagnóstico de Câncer de Mama: ____/____/____
(consulta – necessário para calcular a idade ao diagnóstico)
4. Número de filhos vivos: _____
5. Existe histórico de câncer de mama na família?
(1) Sim (2) Não (passe para questão 7) (3) Não referido
- 6.1 Se “sim”, qual o grau? (pode ser marcada mais de uma opção)
(1) 1º Grau (2) 2º Grau (3) 3º Grau ou mais (4) Não referido
- 6.2 Quantidade de parentes com câncer de mama: _____
6. Número de biópsias prévias realizadas: _____
7. Presença de hiperplasia atípica em alguma biópsia?
(1) Sim: _____(qtde) (2) Não (3) Não realizou
8. Etnia: (1) Branca (2) Não branca (3) NR
9. Amamentou por mais de 3 meses?
(1) Sim (2) Não (3) Não teve filhos vivos (4) Não referido
10. Menopausa? (1) Pré-Menopausa (2) Pós-Menopausa (3) NR
11. IMC: _____ kg/m²
- 12. Receptor hormonal positivo:**
(1) estrógeno (2) progesterona (3) ambos (4) não informado

8.4. Aviso de recebimento do artigo

From: info@asoeditorial.org

To: sirleisiani@gmail.com,sirlei@unicamp.br

CC:

Subject: Annals of Surgical Oncology - Manuscript ID ASO-2009-04-0386

Body: 02-Apr-2009

Dear Miss Morais:

Your manuscript entitled "Hormonal Receptors and predictive models for breast cancer: An introduction to fuzzy logic" has been successfully submitted online and is presently being given consideration for publication in the Annals of Surgical Oncology.

Your manuscript ID is ASO-2009-04-0386.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/aso> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/aso> .

Thank you for submitting your manuscript to the Annals of Surgical Oncology.

Sincerely,
Annals of Surgical Oncology Editorial Office

Date Sent: 02-Apr-2009



[Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)



[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → [Submission Confirmation](#)

You are logged in as Sirlei Morais

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Annals of Surgical Oncology*.

Manuscript ID: ASO-2009-04-0386
Title: Hormonal Receptors and predictive models for breast cancer: An introduction to fuzzy logic
Authors: Morais, Sirlei
Duarte, Giuliano
Torresan, Renato
Cabello, Cesar
Date Submitted: 02-Apr-2009

Print Return to Dashboard

Manuscript Central™ v4.1.2 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2009. All Rights Reserved.
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)