

# NOMOGRAMA COM LÓGICA FUZZY PARA O CÂNCER DE PRÓSTATA - NFCP

Graciele Paraguaia Silveira

Doutoranda em Matemática Aplicada no IMECC/UNICAMP  
gracimat@gmail.com

Laércio Luis Vendite

Professor do DMA, IMECC - UNICAMP  
vendite@ime.unicamp.br

Laécio Carvalho de Barros

Professor do DMA, IMECC - UNICAMP  
laeciocb@ime.unicamp.br

## Resumo

Em nosso trabalho inicialmente desenvolvemos um modelo matemático fuzzy com o objetivo de prever o estadiamento patológico do câncer de próstata (SILVEIRA-2007). O modelo (também chamado *nomograma*) consiste em um sistema baseado em regras fuzzy, que combina os dados pré-cirúrgicos do paciente - estado clínico, nível de PSA e grau de Gleason - levando-se em conta um conjunto de regras linguísticas, elaboradas a partir dos nomogramas de Kattan *et al* já existentes (STEPHENSON-2006). A saída do sistema fornece a chance de o indivíduo estar em cada estágio de extensão do tumor: localizado, localmente avançado e metastático. Foram feitas simulações com dados reais de pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP e os resultados foram comparados com as probabilidades de Kattan. Em seguida, buscamos a validação dos resultados obtidos por meio da análise da Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), utilizando uma base de dados do referido hospital. Um artigo científico sobre a construção da Curva Roc foi escrito e encontra-se em processo de publicação na Revista Brasileira de Engenharia Biomédica. Um software, denominado *NFCP - Nomograma com Lógica Fuzzy para o Câncer de Próstata*, foi desenvolvido a partir deste modelo. O programa escrito em **JAVA** consiste em uma interface gráfica que faz a interação com as sub-rotinas que efetuam os cálculos. Tal programa encontra-se em processo de registro no Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI.

**Palavras chaves:** Câncer de Próstata, Modelo Matemático, Lógica Fuzzy, Software, Biomatemática.

## Abstract

We begin developing a fuzzy model aiming to predict the pathologic staging of prostate cancer (SILVEIRA-2007). The model (also known as cancer nomogram) is composed

of a fuzzy rule-based system that combines the pre-surgery data of the patient - clinic stat, PSA level, Gleason score - keeping in mind a set of linguistic rules based on the already known cancer nomograms of Kattan (STEPHENSON-2006). The output is the odds of the patient to be in each one of the extension stages of the tumor. Several simulations were done with data from patients of UNICAMP's Hospital das Clínicas and the results have been compared with the Kattan probabilities. Next, we validate our results analysing the (*Receiver Operating Characteristic*) curve, using the database of the same hospital. A paper about the construction of the ROC curve was written and will be on the Revista Brasileira de Engenharia Biomédica. A software, named *NFCP - Nomograma com Lógica Fuzzy para o Câncer de Próstata*, was developed using this model. It was written in **JAVA** and has a GUI (graphic user interface) that can interact with the calculating sub-routines. This software is in process of acquiring the patent in the Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI.

**Keywords:** Prostate Cancer, Mathematical Model, Fuzzy Logic, Software, Biomathematics.

## 1 Introdução

A prevenção e controle de câncer, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, constitui-se num dos mais importantes desafios, científicos e de saúde pública, da nossa época (INCA-2010).

O termo *câncer* é utilizado genericamente para representar uma classe de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células anormais do organismo, incluindo tumores malignos de diferentes localizações.

O Instituto Nacional do Câncer - INCA - localizado na cidade do Rio de Janeiro, é o órgão do Ministério da Saúde responsável pelas ações de prevenção e controle da doença no Brasil. Segundo estimativas do INCA para 2010, em nosso país surgirão 489.270 novos casos de câncer, sendo 236.240 entre os homens e 253.030 entre as mulheres (INCA-2010).

O câncer de próstata, à exceção do câncer de pele não melanoma, é o mais frequente nas regiões Sul, Sudeste, Nordeste e Norte, e o mais incidente na região Centro-Oeste. São esperados 52.350 novos casos, o que representa um risco de 54/100 *mil* homens.

A próstata é uma glândula do sistema urogenital masculino e se localiza abaixo da bexiga. Produz parte do líquido seminal e também o PSA (Antígeno Prostático Específico).

O câncer de próstata é o sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, cerca de 10% do total de câncer (INCA-2010). No Brasil, constitui-se numa das principais causas de morte por doença maligna (FERREIRA-1999). Para a tentativa de se obter um diagnóstico precoce são indicados o exame clínico (toque retal) e a dosagem sérica do PSA. Os resultados podem sugerir a realização da biópsia prostática.

O toque retal é usado para avaliar a extensão local do tumor. No entanto, algumas lesões benignas podem simular o câncer, sendo que o toque normal também não exclui a presença da doença.

O PSA é um marcador tumoral desde 1986 e na classificação clássica, presente na litera-

tura, o nível de PSA é considerado normal de 0 a 4 ng/ml; levemente elevado entre 4 e 10 ng/ml; moderadamente elevado entre 10 e 20 ng/ml e altamente elevado para valores acima de 20 ng/ml.

Quanto maior o índice de PSA, maiores são as possibilidades de doença extra-prostática. Entretanto, somente o nível de PSA não é suficiente para determinar o estágio do tumor, pois há pacientes com mesmo PSA em estádios diferentes.

Embora o nível de PSA seja considerado normal de 0 a 4 ng/ml, estudos já mostraram que 22% dos homens com câncer de próstata frequentemente têm PSA entre 2,6 e 4 ng/ml (CHUN-2006).

Com a realização da biópsia prostática o patologista pode distinguir tumor benigno de maligno e identificar o grau de diferenciação celular. O sistema de Gleason, que classifica a arquitetura glandular, atualmente é o mais utilizado. Nesse sistema os tumores são separados em 5 graus, sendo que o grau 1 representa as lesões menos agressivas e o grau 5 as mais agressivas.

A avaliação do estado clínico visa determinar a extensão da doença, a partir dos exames que descrevemos anteriormente. O sistema TNM (tumor, nodo e metástase) é utilizado pelos especialistas para indicar o estado clínico dos pacientes. A Tabela 1 descreve parte da classificação TNM, presente na edição publicada pelo INCA em 2004, que usamos no modelo.

Tabela 1: Estado Clínico do Câncer de Próstata - Tabela TNM.

Estágio	Descrição
T1a	Não palpável; 5% maligno
T1b	Não palpável; mais de 5% maligno
T1c	Identificado por biópsia
T2a	Palpável; envolve metade de um lobo
T2b	Palpável; envolve mais da metade de um lobo
T2c	Envolve ambos os lobos
T3a	Extensão extra-prostática

O estadiamento patológico avalia a extensão do tumor, que os especialistas classificam como: *Localizado* (câncer confinado na glândula); *Localmente Avançado* (câncer já além da próstata) e *Metastático* (tumor se espalhando pelo organismo).

## 1.1 Nomogramas para o Câncer de Próstata

O julgamento clínico, tradicionalmente, tem formado a base para as estimativas de riscos, aconselhamento de pacientes e tomadas de decisões. Entretanto, as pessoas têm dificuldades para prever resultados, devido às linhas e tendências que existem, para todos os estágios do processo de predição (STEPHENSON-2006).

Dessa forma, os clínicos podem não tratar igualmente todos os casos e assim, determinados casos podem permanecer latentes ou exercer, impropriamente, uma larga influência em

futuras predições.

Na tentativa de se alcançar maior precisão, os pesquisadores têm desenvolvido ferramentas preditivas, baseadas em modelos estatísticos. Stephenson e Kattan (2006) ressaltam que esses modelos têm mostrado performance semelhante ou, em muitos casos, até melhor do que o julgamento clínico.

No caso do câncer de próstata, um dos problemas que o especialista enfrenta, após o diagnóstico, é estabelecer o estágio em que este se encontra para que possa administrar a terapia apropriada. O processo de tomada de decisão ocorre com base nos resultados dos exames que já citamos e, quando necessário, também com o auxílio dos nomogramas estatísticos de Stephenson e Kattan *et al.*

No entanto, existem dificuldades em se detectar e determinar o estágio da doença, uma vez que o exame clínico auxilia na identificação de áreas suspeitas, mas depende fundamentalmente da experiência do médico.

Já as dosagens séricas de PSA, que podem até auxiliar na detecção da doença, não permitem a descoberta precoce de todos os casos de câncer. Da mesma forma, as biópsias podem não revelar a presença de tumores na glândula, retardando o diagnóstico e sendo realizadas muitas vezes desnecessariamente.

Uma alternativa que vem sendo utilizada, nos últimos anos, é o desenvolvimento de modelos multivariáveis contínuos, chamados *nomogramas*. Stephenson e Kattan (2006), definem um nomograma como sendo uma representação gráfica, de uma fórmula matemática ou algoritmo, que incorpora diferentes preditores, modelados como variáveis contínuas, para prever um resultado particular.

Partin e colaboradores (PARTIN-1997, PARTIN-2001), construíram tabelas de probabilidades, baseadas no estado clínico do tumor, PSA e grau de Gleason, pré-cirúrgicos. Esses autores utilizaram informações precisas do estágio patológico, de um grande número de pacientes submetidos à prostatectomia radical e, por meio de uma regressão multinomial log-linear, foi encontrada a probabilidade de a doença estar em um dos seguintes estágios: câncer localizado na próstata, localmente avançado ou metastático - com envolvimento das vesículas seminais e/ou dos linfonodos pélvicos.

É importante observar que Partin *et al* consideraram os estágios do câncer de próstata mutuamente exclusivos, ou seja, a probabilidade de a doença estar em um determinado estágio foi calculada, desconsiderando o fato de que é possível já ter atingido outras partes, encaixando-se assim em outros estágios simultaneamente.

Kattan e colaboradores (?), também desenvolveram nomogramas - baseados no estado clínico do tumor, nível de PSA e grau de Gleason - que fornecem as probabilidades, para os diferentes estágios do tumor de próstata. O modelo estatístico de Kattan *et al* foi construído a partir da análise de regressão logística modificada, restrita a splines cúbicos.

Segundo os autores, a aplicação de splines cúbicos possibilitou a flexibilidade do nomograma, permitindo considerar os estágios da doença não mutuamente exclusivos, ou seja, foram levados em conta as sobreposições dos estágios.

Contudo, existe o problema de se recorrer a nomogramas construídos em outros países.

Os nomogramas são elaborados de acordo com as características de uma determinada população, como localização geográfica, hábitos alimentares, fatores ambientais aos quais estão submetidos, além do próprio fator genético e da época em que vivem ou viveram.

Um outro fato importante é que as variáveis utilizadas, por Kattan *et al* e por Partin *et al*, são variáveis incertas. Como vimos anteriormente, o estado clínico é obtido pelo exame do toque retal, que depende da experiência e percepção do especialista. Algumas vezes, a ultrasonografia transretal é indicada, como exame complementar, pois pode auxiliar na identificação de áreas suspeitas. Porém, esse procedimento também detecta nódulos intra-prostáticos de outra natureza, como: infarto prostático, cistos e áreas de fibrose (FERREIRA-1999).

Também já comentamos anteriormente que, embora o nível de PSA seja considerado normal de 0 a 4 ng/ml, há estudos que mostram que 22% dos homens com câncer de próstata frequentemente têm PSA entre 2,6 e 4 ng/ml (CHUN-2006). Além disso, nos dois nomogramas que descrevemos, os níveis de PSA são considerados nos intervalos  $< 4$ ,  $(4, 10]$ ,  $(10, 20]$ ,  $> 20$  e, dessa forma, dois pacientes com níveis de PSA iguais a 10 e 10,1 ng/ml, com mesmo estado clínico e mesmo escore de Gleason, têm diferentes probabilidades de estar em um determinado estágio patológico. Já um paciente com nível de PSA igual a 20 ng/ml, tem a mesma probabilidade daquele com 10,1 ng/ml.

O grau de Gleason é atribuído por um patologista, após a análise de uma amostra do tumor, que pode ser bastante heterogêneo. Tem-se, portanto, um valor numérico preciso representando uma situação subjetiva.

É de vital importância determinar o estadiamento do tumor precocemente, pois uma taxa de cura de mais de 85% é estimada, pela Sociedade Americana de Câncer, se o tumor estiver confinado na próstata e a glândula for removida através da prostatectomia radical (WANG-2006). Quando a doença apresenta metástase, o objetivo passa a ser o alívio dos sintomas e, portanto, outras terapias serão administradas.

Diante de todos esses fatores, ressaltamos a importância de se desenvolver um modelo matemático - e um software para apoiar os profissionais de urologia brasileiros - que combine os dados fornecidos pelos exames, para prever o estágio patológico do câncer de próstata. A Lógica Fuzzy foi escolhida devido a sua capacidade de lidar com as incertezas envolvidas e atenuar a transição entre as classificações das variáveis do problema. Nossa modelagem teve como referência os estudos iniciais realizados por Castanho (CASTANHO-2005).

## 2 O Sistema Baseado em Regras Fuzzy - SBRF

Um sistema baseado em regras fuzzy - SBRF - é formado por quatro módulos principais: um módulo de fuzzificação, que representa as variáveis de entrada e saída do sistema, por conjuntos fuzzy; um módulo de inferência; uma base de regras e um módulo de defuzzificação, que transforma a saída em um valor numérico (BARROS-2006).

No modelo fuzzy, as variáveis de entrada consideradas foram:

- *Estado Clínico*, linguisticamente classificado como T1, T2a, T2b, T2c e T3a, de acordo

com o sistema TNM;

- *Nível de PSA* considerado Normal (até 4 ng/ml), Levemente Elevado (4-10 ng/ml), Moderadamente Elevado (10-20 ng/ml) e Altamente Elevado (acima de 20 ng/ml);
- *Escore de Gleason* classificado em Bem Diferenciado (graus 2, 3 e 4), Médio Diferenciado (grau 5), Médio-Baixo Diferenciado (grau 6), Pouco Diferenciado (grau 7) e Indiferenciado (graus 8, 9 e 10).

Nas Figuras 1, 2 e 3 são mostradas as funções de pertinência para as variáveis de entrada.

Para a variável de saída *Estágio da Doença* foram atribuídos os termos linguísticos: Localizado, Localmente Avançado e Metastático. Trata-se de uma variável qualitativa e por isso foi escolhida uma escala de 0 a 1 para indicar a extensão da doença. Inicialmente, numa espécie de “chute”, construímos suas funções de pertinência triangulares (ver Figura 4).

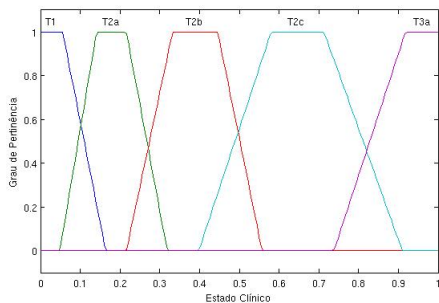


Figura 1: Estado Clínico.

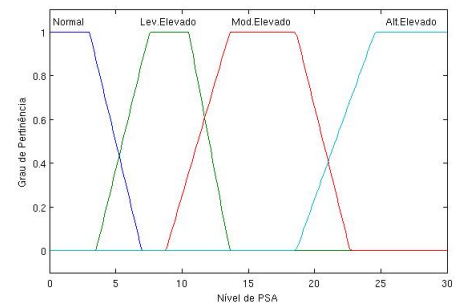


Figura 2: Nível de PSA.

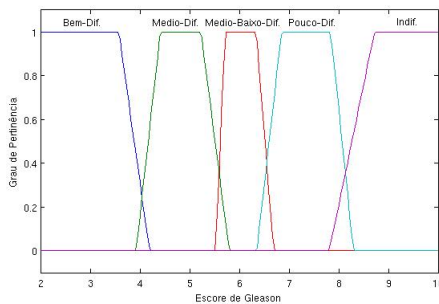


Figura 3: Estado Clínico.

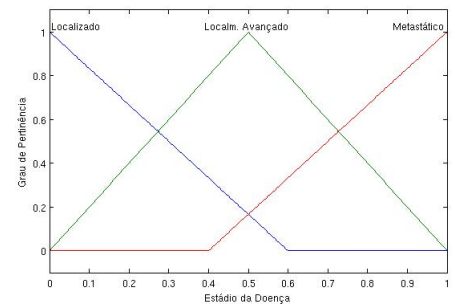


Figura 4: Nível de PSA.

A base de regras foi elaborada a partir de todas as diferentes combinações entre estado clínico, nível de PSA e escore de Gleason. Levamos em conta todos os termos linguísticos

atribuídos às variáveis e todas as probabilidades presentes nos nomogramas de Stephenson e Kattan ( ) - para os diferentes estádios da doença.

A seguir apresentamos um exemplo de construção de uma das regras.

Para um paciente com estado clínico T2a, nível de PSA está entre 4-10 e escore de Gleason 6, constam nos nomogramas as probabilidades: 51% para câncer localizado, 44% para doença localmente avançada e 5% para metastástase. Com essas informações construímos as regras números 103, 104 e 105 da Tabela 2.

103) “Se *Estado Clínico* é T2a, *Nível de PSA* é Levemente Elevado e *Escore de Gleason* é Médio-Baixo Diferenciado, então *Estágio da Doença* é Localizado (0,51)”.

104) “Se *Estado Clínico* é T2a, *Nível de PSA* é Levemente Elevado e *Escore de Gleason* é Médio-Baixo Diferenciado, então *Estágio da Doença* é Localmente Avançado (0,44)”.

105) “Se *Estado Clínico* é T2a, *Nível de PSA* é Levemente Elevado e *Escore de Gleason* é Médio-Baixo Diferenciado, então *Estágio da Doença* é Metastático (0,05)”.

Tabela 2: Algumas das 285 regras da Base de Regras.

N	Est.Clín.	PSA	Gleason	Estágio	Peso
01	T1	Normal	Bem Dif.	Localizado	0,80
02	T1	Normal	Bem Dif.	Loc.Avan.	0,19
03	T1	Normal	Bem Dif.	Metast.	0,01
103	T2a	Lev.Elev.	Med-B Dif.	Localizado	0,51
104	T2a	Lev.Elev.	Med-B Dif.	Loc.Avan.	0,44
105	T2a	Lev.Elev.	Med-B Dif.	Metast.	0,05
124	T2c	Lev.Elev.	Pouco Dif.	Localizado	0,25
125	T2c	Lev.Elev.	Pouco Dif.	Loc.Avan.	0,48
126	T2c	Lev.Elev.	Pouco Dif.	Metast.	0,27

Os pesos que ponderaram as regras foram atribuídos conforme as probabilidades de ocorrência dos estádios.

O processo de inferência foi feito pelo Método de Mamdani e a defuzzificação pelo Método do Centro de Gravidade.

Simulações do modelo foram realizadas, com dados reais de pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP, utilizando as funções de pertinência da saída triangulares. Os resultados obtidos pelo SBRF representam a possibilidade de o paciente estar em cada um dos estágios do câncer.

Ao efetuarmos uma primeira análise dos resultados, juntamente com um especialista - prof. Dr. Ubirajara Ferreira, da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP - foi constatado que estes estavam mais próximos dos apresentados nos nomogramas estrangeiros, do que da realidade clínica dos pacientes.

Diante disso, adaptamos as funções de pertinência que descrevem a saída do sistema, a partir da probabilidade de ocorrência de cada estágio. O método usado foi ajuste de curvas - método dos mínimos quadrados - nos pontos que representam as probabilidades de cada estágio, para várias amostras de pacientes. As funções ajustadas foram normalizadas e concentradas.

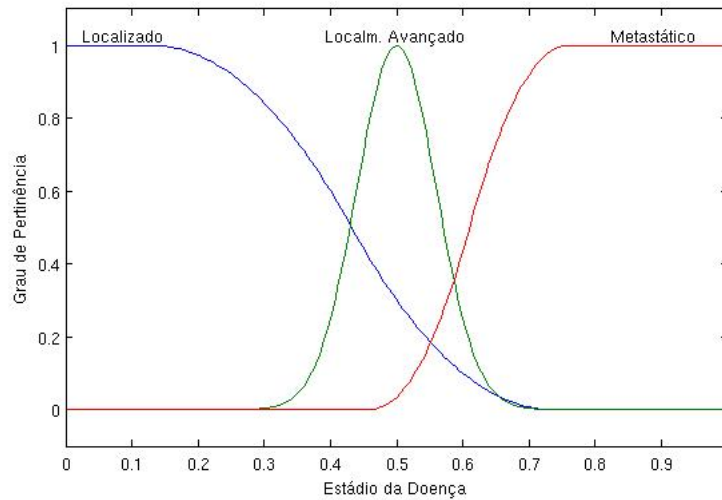


Figura 5: Funções de pertinência ajustadas, assumidas pela variável Estádio da Doença.

Na Figura 5 estão representadas as funções encontradas.

Outras simulações de pacientes foram realizadas, utilizando as novas funções de pertinência da saída do sistema. Os dados também são de pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Alguns resultados que obtivemos encontram-se na Tabela 2. A coluna *Probab.* é a transformação da possibilidade encontrada em probabilidade.

Seja, por exemplo, um paciente com estado clínico T2a, nível de PSA 4 (Normal) e grau de Gleason 6 (Médio-Baixo Diferenciado). As probabilidades determinadas pelo SBRF, de que o câncer de próstata esteja localizado, localmente avançado e metastático são, respectivamente, 75%, 25%, e 0%.

Já nos nomogramas de Kattan *et al*, referentes a esse quadro clínico, constam respectivamente as seguintes probabilidades: 64%, 34%, e 2%.

Podemos observar que a probabilidade para o estágio localizado se elevou, enquanto que a probabilidade de estar localmente avançado decresceu e a de metástase foi reduzida a zero.

Para um outro paciente com estado clínico T2a, nível de PSA 15 (Moderadamente Elevado) e grau de Gleason 6 (Médio-Baixo Diferenciado), as probabilidades, segundo o SBRF, são 32% (doença localizada), 68% (doença localmente avançada) e 0% (metástase). Neste caso, nos nomogramas de Kattan *et al* encontramos 38%, 52%, e 10% respectivamente.

Embora tenha havido uma redução na probabilidade de que tumor esteja localizado na glândula, os resultados do SBRF foram mais otimistas em relação à doença estar espalhada pelo organismo, isto é, haver metástase.



Tabela 3: Comparação dos resultados com as probabilidades de Kattan.

Paciente.	Estádio	SBRF		Kattan
		Possib.	Probab.	Nomograma.
T2a	Localizado	0,62	75%	64%
PSA 4	Loc. Avançado	0,20	25%	34%
Gleason 6	Metastático	0	0%	2%
T2b	Localizado	0,29	22%	22%
PSA 10	Loc. Avançado	0,99	75%	54%
Gleason 7	Metastático	0,04	3%	24%
T2a	Localizado	0,40	32%	38%
PSA 15	Loc. Avançado	0,84	68%	52%
Gleason 6	Metastático	0	0%	10%
T3a	Localizado	0,23	19%	6%
PSA 10	Loc. Avançado	0,90	73%	34%
Gleason 8	Metastático	0,10	8%	60%
T1	Localizado	0,63	78%	61%
PSA 3,5	Loc. Avançado	0,18	22%	35%
Gleason 6	Metastático	0	0%	4%

Na avaliação do especialista, os resultados obtidos com as funções de pertinência da saída do sistema adaptadas, mostraram-se de modo geral mais otimistas em relação ao estágio do câncer de próstata. Portanto, foram considerados mais coerentes com a realidade clínica enfrentada pelos pacientes brasileiros, quando comparados aos resultados fornecidos pelos nomogramas estrangeiros.

O modelo é mais abrangente, no sentido de que o médico pode avaliar, numa escala contínua, a variável Estado Clínico e a saída Estádio da Doença. Isso permite uma transição gradual entre os estádios e não uma transição abrupta, como ocorre se observarmos os nomogramas tradicionais.

Para analisar o poder discriminatório do modelo fuzzy, como um teste de diagnóstico, foi construída, a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e calculada a área total sob a curva, como medida de desempenho. Além disso, calculamos os pontos de corte mais “adequados”, isto é, um limiar de decisão entre a doença estar totalmente localizada no interior da glândula prostática ou não. Dados reais de pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP foram usados nos cálculos e a cirurgia - Prostatectomia Radical - foi adotada como padrão-ouro. Os resultados alcançados são mostrados em um artigo científico que foi aceito para publicação na Revista Brasileira de Engenharia Biomédica. A previsão é de que a publicação ocorra em 2010.

### 3 O Software NFCP

Com o objetivo de auxiliar os especialistas no processo de tomada de decisão, em relação ao estadiamento patológico do câncer de próstata, um software foi desenvolvido a partir do

modelo de predição (nomograma) que descrevemos.

O software consiste em uma interface gráfica que faz a interação com as sub-rotinas que efetuam os cálculos. Essas sub-rotinas contêm a teoria que descreve o modelo matemático fuzzy para o o câncer de próstata (SILVEIRA-2007).

A Figura 6 mostra uma ilustração da interface gráfica do software.

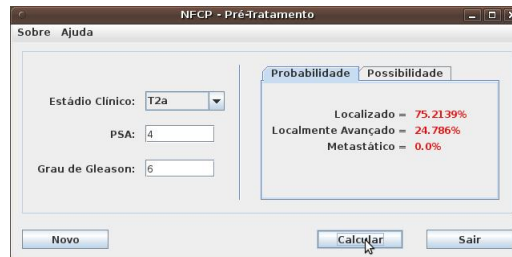


Figura 6: Interface gráfica do software desenvolvido.

O usuário entra com os dados pré-cirúrgicos do paciente - estado clínico, valor do nível de PSA e o grau de Gleason - e o programa mostra na interface gráfica, a possibilidade (e esta transformada em probabilidade) de que tal paciente esteja em um dos estádios de extensão do câncer de próstata.

O programa foi desenvolvido em **JAVA** e para executá-lo é preciso ter instalado no computador, pelo menos a versão 1.6 da plataforma Java SE, conveniente ao sistema operacional do computador. Com as devidas instalações, o software construído foi testado no Linux/GNU, Windows XP e Vista.

Em agosto de 2009 teve início o processo de registro do programa no Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI. O pedido de registro junto ao Instituto foi efetuado pela Agência de Inovação da UNICAMP - INOVA. A expectativa é que o registro definitivo seja obtido em 2 anos.

## Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao auxílio de Raphael de Oliveira Garcia (doutorando em Matemática Aplicada, IMECC/UNICAMP) na elaboração do programa para o desenvolvimento do software e à Alexandre de Oliveira Garcia (desenvolvedor de sistemas, São Paulo - SP) pelo suporte na construção da interface gráfica em JAVA.

Agradecemos ainda aos médicos especialistas da Faculdade de Ciências Médicas e Hospital das Clínicas da UNICAMP, Dr. Ubirajara Ferreira e Dr. Athanase Billis, pelo fornecimento do banco de dados e pelo auxílio na análise dos resultados obtidos.

O terceiro autor agradece à FAPESP, processo n<sup>o</sup> 06/05920-7 e ao CNPq, processo n<sup>o</sup> 306872/2009-9.

## Referências

- [BARROS-2006] BARROS, L.C.; Bassanezi R.C. **Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática**, UNICAMP/IMECC, Campinas - SP, 2006.
- [FERREIRA-1999] FERREIRA, U.; NARDI, A. C. **Câncer de Próstata**, Urologia Prática, Atheneu, São Paulo, 1999.
- [CASTANHO-2005] Castanho, M.J.P. **Construção e Avaliação de um Modelo Matemático para predizer a evolução do Câncer de Próstata e descrever seu crescimento utilizando a Teoria de Conjuntos Fuzzy**. 2005. Tese (Doutorado em Matemática Aplicada), FEEC – UNICAMP, Campinas/SP.
- [SILVEIRA-2007] SILVEIRA, G.P. **Aplicação da Teoria de Conjuntos Fuzzy na predição do estadiamento patológico do Câncer de Próstata**. 2007. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada) IMECC – UNICAMP, Campinas/SP.
- [STEPHENSON-2006] STEPHENSON, A.J.; Kattan, M.W. Nomograms for prostate cancer. **Journal Urological Oncology**, volume 98, p.39–46, 2006
- [PARTIN-1997] PARTIN, A.W. et al., Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer, **JAMA**, volume 277, número 18, p.1445–1451, 1997.
- [PARTIN-2001] PARTIN, A.W. et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millenium, **Journal Urology**, volume 58, p.843–848, 2001.
- [INCA-2010] INCA - Instituto Nacional do Câncer, **Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil**, Disponível em [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Acesso em julho de 2010.
- [CHUN-2006] CHUN, F.K.H. et al. Prostate specific-antigen distribution in asymptomatic Canadian men with no clinical evidence of prostate cancer, **British Journal of Urology**, volume 98, p.50–53, 2006.
- [WANG-2006] WANG, L. et al. Prediction of Organ-confined Prostate Cancer: Incremental Value of MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging to Staging Nomograms. **Journal Radiology**, volume 238, número 2 p.597–603, 2006.
- [ZHU-2005] ZHU, H. et al. Biopsy of Men with PSA level of 2.6 to 4.0 *ng/ml* associated with favorable pathologic features and PSA progression rate: A Preliminary Analysis. **Journal Urology**, volume 66, p.547–551, 2005.