

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA PARA A SUSTENTABILIDADE
DEPARTAMENTO DE FÍSICA, QUÍMICA E MATEMÁTICA

**UM ESTUDO SOBRE O CÂNCER DE MAMA E A TERAPIA POR
CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO UTILIZANDO MODELAGEM
FUZZY**

Ellen Vilarinho da Silva

SOROCABA-SP
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA PARA A SUSTENTABILIDADE
DEPARTAMENTO DE FÍSICA, QUÍMICA E MATEMÁTICA

**UM ESTUDO SOBRE O CÂNCER DE MAMA E A TERAPIA POR
CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO UTILIZANDO MODELAGEM
FUZZY**

Ellen Vilarinho da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Física, Química e
Matemática (DFQM) da Universidade Federal
de São Carlos (UFSCar), como requisito para
a obtenção do título de Licenciatura em Física.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Graciele P. Silveira.

SOROCABA-SP
2022

Vilarinho da Silva, Ellen

Um estudo sobre o Câncer de Mama e a Terapia por
Captura de Nêutrons pelo Boro utilizando Modelagem
Fuzzy / Ellen Vilarinho da Silva -- 2022.
70f.

TCC (Graduação) - Universidade Federal de São Carlos,
campus Sorocaba, Sorocaba
Orientador (a): Graciele Paraguaia Silveira
Banca Examinadora: Johnny Vilcarromero López,
Luciana Takata Gomes
Bibliografia

1. Câncer de Mama. 2. Lógica Fuzzy. 3. Terapia por
Captura de Nêutrons pelo Boro. I. Vilarinho da Silva,
Ellen. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática
(SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Maria Aparecida de Lourdes Mariano -
CRB/8 6979



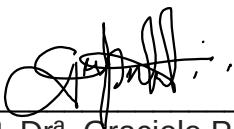
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS - *Campus Sorocaba*
Coordenação do Curso de Licenciatura em Física


Trabalho de Conclusão de Curso

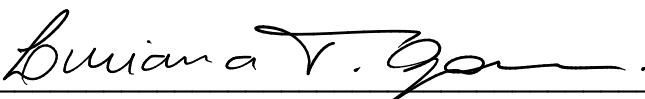
Folha de aprovação

Ellen Vilarinho da Silva

**“UM ESTUDO SOBRE O CÂNCER DE MAMA E A TERAPIA POR
CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO UTILIZANDO
MODELAGEM FUZZY”**

Orientador 
Prof.^a. Dr.^a. Graciele P. Silveira

Membro 1 
Prof. Dr. Johnny Vilcarromero López

Membro 2 
Prof.^a. Dr.^a. Luciana Takata Gomes

Sorocaba, 26 de abril de 2022.

*Aos meus familiares, pelo apoio, carinho e
por acreditarem em mim sempre.*

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço imensamente a minha família, meus pais Elio da Silva e Angela Vilarinho da Silva, meu irmão Gabriel Vilarinho da Silva e ao meu companheiro Victor Lemos Felix, por todo apoio durante esta jornada, carinho, paciência e por estarem comigo nos momentos mais difíceis.

Sou imensamente grata à Prof.^a Dr.^a Graciele P. Silveira que foi minha grande inspiração e, que esteve presente em todas as etapas da minha vida acadêmica. Agradeço pela paciência, dedicação e por me instruir ao longo da graduação, visando o melhor para a minha formação como física, e pela amizade que construímos ao longo de vários trabalhos juntas.

Agradeço a todos os professores que contribuíram para a minha formação, que sempre lecionaram com boa vontade e paciência, buscando sempre o melhor para os alunos.

Aos meus colegas de turma e aos amigos que fiz durante a graduação. Agradeço em especial ao Gustavo Henrique de França, à Juliana Mendes Nogueira e ao Vinicius de Queirós Pereira, que estiveram comigo desde o início da graduação, sempre dando apoio e assistência em várias disciplinas que fizemos juntos.

Aos prezados Prof. Dr. Johnny Vilcarromero López e Prof.^a Dr.^a Luciana Takata Gomes, que aceitaram compor a banca de monografia contribuindo nesse processo.

Por fim, agradeço à UFSCar - Campus Sorocaba, pois tive a oportunidade de aprender muito e realizar meu sonho de ser física. Agradeço ao conjunto de funcionários e docentes que fazem parte da instituição.

RESUMO

Este Trabalho de Conclusão de Curso aborda o câncer, que é atualmente um dos principais problemas de saúde pública no mundo, como tema principal. O câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres, sendo responsável por 2,1 milhões de casos no ano de 2018. Atendendo a urgência que o tema traz, o objetivo deste estudo foi desenvolver dois modelos matemáticos utilizando a Teoria dos Conjuntos Fuzzy. O primeiro busca contribuir para uma classificação acurada do Breast Imaging Reporting Data System (BI-RADS), considerando o tempo de duplicação do tumor e outras características como o formato, contorno e densidade. O segundo modelo refere-se à Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT), que consiste em um tratamento promissor para o câncer. A BNCT utiliza radiação direcionada, onde feixes de nêutrons são irradiados, e devido à alta seletividade do ^{10}B , apenas células tumorais são destruídas. Nesta modelagem, aspectos importantes relacionados à doença foram incorporados, como a profundidade, distância até o coração e também o volume da mama, para predizer a concentração de ^{10}B no tumor. Sistemas baseados em regras fuzzy (SBRF) permitem considerar termos subjetivos intrínsecos aos exames e procedimentos médicos, fornecendo dados compreensíveis para os especialistas e que auxiliam no processo de tomada de decisão. Os resultados alcançados neste estudo mostram que ambos os modelos podem ser úteis, vindo a contribuir para o diagnóstico e tratamento de tumores mamários malignos.

Palavras-chave: Câncer de Mama. Modelagem Matemática. Lógica Fuzzy. Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro.

ABSTRACT

This Course Conclusion Paper brings cancer, which is currently one of the biggest public health problems in the world, as the main theme. Breast cancer is the most frequent among women, accounting for 2,1 million cases in 2018. Due to the urgency that the topic brings, the objective of this work was to develop two mathematical models using the Fuzzy Set Theory. The first model contributes to an accurate classification of the Breast Imaging Data Reporting System (BI-RADS), considering tumor doubling time and other characteristics such as shape, contour and density. The second model refers to Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), which is a promising treatment for cancer treatment. BNCT uses targeted radiation with irradiated neutron beams, and due to the high selectivity of the ^{10}B , only tumor cells are destroyed. In this model, usual characteristics of the tumor, such as the depth, distance to heart and also breast volume are used to announce the concentration of ^{10}B . In this modeling, important aspects related to the disease were incorporated, such as depth, distance to the heart and also the volume of the breast, to predict the concentration of ^{10}B in the tumor. Systems based on fuzzy rules (SBRF) allow the consideration of subjective terms intrinsic to examinations and medical procedures, providing comprehensible data for specialists and assisting in the decision-making process. The results achieved in this study show that both models can be useful, contributing to the diagnosis and treatment of malignant breast tumors.

Key-words: Breast Cancer. Mathematical Modeling. Fuzzy Logic. Boron Neutron Capture Therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração do câncer de mama.....	21
Figura 2. Esquema de reação de captura de nêutron pelo ^{10}B	26
Figura 3. Função de pertinência de $\varphi_F(x)$	33
Figura 4. Conjuntos Fuzzy A e B	34
Figura 5. União com subconjuntos	34
Figura 6. Intersecção com subconjuntos fuzzy	35
Figura 7. Complementar do subconjunto fuzzy A.....	36
Figura 8. Função de pertinência triangular.....	39
Figura 9. Função de pertinência trapezoidal.....	40
Figura 10. Função de pertinência forma de sino.....	41
Figura 11. Saídas Parciais do método de Mamdani.....	44
Figura 12. Saída final do controlador Fuzzy de Mamdani.....	45
Figura 13. Representação do defuzzificador centro de Gravidade G(B).....	45
Figura 14. Representação de um SBRF.....	46
Figura 15. Funções de pertinência para a variável Velocidade de crescimento.....	49
Figura 16. Funções de pertinência para a variável Coeficiente de Formato.....	49
Figura 17. Funções de pertinência para a variável Coeficiente de Contorno.....	50
Figura 18. Funções de pertinência para a variável Coeficiente de Densidade.....	50
Figura 19. Funções de pertinência para a variável de saída BI-RADS.....	51
Figura 20. Esquema geral do SBRF construído.....	52
Figura 21. Funções de pertinência para a variável Tempo de Duplicação (Dias).....	53
Figura 22. Ilustração das regiões da mama.....	57
Figura 23. Funções de pertinência para a Profundidade do Tumor.....	58

Figura 24. Funções de pertinência para o Volume da Mama.....	59
Figura 25. Distâncias atribuídas ao tórax feminino.....	60
Figura 26. Ilustração das distâncias máximas até o coração.....	60
Figura 27. Funções de pertinência para a variável Distância até o Coração.....	61
Figura 28. Funções de pertinência para a variável de saída Concentração De ¹⁰ B.....	62
Figura 29. Esquema geral do SBRF construído.....	63

LISTA DE NOMENCLATURAS

BI-RADS	Breast Imaging Reporting Data System
BNCT	Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro
INCA	Instituto Nacional de Câncer
SBRF	Sistema Baseado em Regras Fuzzy
PSA	Antígeno Prostático Específico
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
WHO	Organização Mundial da Saúde
HPV	papilomavirus humano
GBCI	Iniciativa Global de Câncer de Mama
ABNS	Fontes de Nêutrons Baseadas em Aceleradores
NTC	Terapia por Captura de Nêutrons
MCNP	Transporte de partículas N de Monte Carlo
MIT	Instituto de Tecnologia de Massachusetts
BPA	p-borofenilalanina
SENAI	Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1. O CÂNCER.....	16
1.1.O CÂNCER DE MAMA	19
1.1.1. Estadiamento do Câncer de Mama.....	22
2. A TERAPIA POR CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO (BNCT)	25
2.1. CONCEITOS BÁSICOS.....	25
2.2. BREVE HISTÓRICO	27
3. A TEORIA DE CONJUNTOS FUZZY	30
3.1. CONJUNTO CLÁSSICO	30
3.2. SUBCONJUNTOS FUZZY	31
3.3. OPERAÇÕES ENTRE CONJUNTOS FUZZY.....	33
3.4. CONCEITO DE α -NÍVEL.....	37
3.5.NÚMERO FUZZY.....	38
3.6. LÓGICA FUZZY	41
3.7. SISTEMAS BASEADOS EM REGRAS FUZZY	43
4. MODELAGEM FUZZY PARA A CLASSIFICAÇÃO DO BI-RADS.....	47
5. MODELO FUZZY PARA PREDIZER A CONCENTRAÇÃO DE ¹⁰B.....	56
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
REFERÊNCIAS	67

INTRODUÇÃO

O presente Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) aborda conceitos de modelagem matemática que, junto à Teoria dos Conjuntos Fuzzy, consegue projetar e compreender problemas da vida real, como o câncer. O tema principal desse estudo foi o câncer de mama, onde foram elaborados dois modelos matemáticos, o primeiro para a classificação do Breast Imaging Reporting Data System (BI-RADS) e o segundo para prever a concentração de ^{10}B utilizado para a Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT).

O câncer é um importante problema de saúde pública mundial. A doença é caracterizada pelo crescimento desordenado de células anormais no organismo. Sua incidência e taxa de mortalidade têm aumentado consideravelmente ao redor do mundo, devido a diversos fatores, incluindo os fatores de risco associados ao desenvolvimento socioeconômico.

Segundo a estimativa mais recente trazida pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), no ano de 2018 ocorreram no mundo 18 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de óbitos. O câncer de mama, que será a doença estudada nesse trabalho, ocupa o segundo lugar entre as neoplasias mais incidentes no mundo e o estudo aponta que em 2018 ocorreram 2,1 milhões de novos casos ao redor do globo, o que equivale a 11,6% de todos os cânceres estimados. Nas mulheres, o câncer de mama representa a maior incidência.

A modelagem de fenômenos do mundo real é uma alternativa importante para estudo em diversas áreas do conhecimento. É uma forma acessível e de baixo custo para prever, reproduzir e controlar tais situações. De acordo com Bassanezi (2002), a modelagem se inicia com a formulação de um problema, que deve ser interpretado para elaboração de um modelo que apresente uma solução aproximada da solução exata. As fases da modelagem matemática incluem: Situação inicial (interação), matematização, resolução, interpretação dos resultados e validação, e por fim, solução final (solução para a situação final). Dependendo do resultado para a solução final, pode-se voltar nas etapas anteriores para aperfeiçoar o modelo.

Para aprimorar o diagnóstico, os prognósticos e a avaliação da progressão de tumores, a modelagem matemática vem sendo considerada uma ferramenta muito significativa, pois permite descrever acontecimentos do mundo real e suas tendências, no decorrer do tempo. Portanto, é necessário considerar as propriedades exclusivas dos procedimentos médicos, biológicos e das variáveis presentes. As doenças, assim como o câncer, são geralmente descritas por termos linguísticos como “aproximadamente”, “muito”, “pouco” que são incertos e não favorecem uma abordagem matemática tradicional.

Para lidar com a incerteza não-estatística, surgiu então a Teoria de Conjuntos Fuzzy, introduzida por Zadeh em 1965, com objetivo de fornecer um tratamento matemático para tais termos linguísticos. Esta teoria disponibiliza ferramentas para lidar com a incerteza pertencente aos dados e a opinião do médico, uma vez que qualifica termos como “alto”, “médio”, “baixo” em conjuntos fuzzy, onde cada elemento do conjunto possui um grau de pertinência. Assim, surgem os modelos matemáticos baseados na Teoria de Conjuntos Fuzzy, que desde 1970, vêm sendo amplamente utilizados em várias aplicações médicas, incluindo diagnósticos (BARROS E BASSANEZI, 2012).

Desse modo, a modelagem matemática junto à Teoria de Conjuntos Fuzzy se torna uma forte aliada na medicina, possibilitando a compreensão dos fenômenos médicos, incluindo doenças como o câncer. Em busca de contribuir para um diagnóstico que permita identificar o tipo de tumor ovariano antes da cirurgia, Alonso (2007) desenvolveu um modelo matemático que combina as informações dadas pelos exames médicos, que contém incertezas, utilizando a teoria dos conjuntos fuzzy.

Silveira (2007) elaborou um sistema baseado em regras fuzzy que combina os dados clínicos, nível de PSA e escore de Gleason para prever o estágio patológico do câncer de próstata. O modelo matemático foi capaz de considerar as incertezas envolvidas no problema para formular respostas coerentes com a realidade dos pacientes.

Com apoio da Teoria de Conjuntos Fuzzy, Silva e Silveira (2020) construíram um modelo matemático para analisar o risco de malignidade de tumores de ovário,

que leva em conta um novo biomarcador. O sistema se mostrou eficiente para distinguir tumores benignos e malignos em situações de dúvidas.

Savergnini (2009) utilizou os conceitos de modelagem matemática e da Lógica Fuzzy em seu trabalho, para prever os riscos de recidiva e progressão de tumores superficiais de bexiga. Pode-se citar também Sacilotto (2017), que estudou o risco de desenvolvimento de metástase e o risco de morte em pacientes que apresentam tumor de rim para células claras.

Com o objetivo de diminuir o distanciamento observado entre os métodos automatizados e os resultados esperados pelos médicos para a classificação do BI-RADS, Pereira (2017) reproduziu e complementou o trabalho proposto por Miranda *et al.* (2009), introduzindo a variável de entrada *Velocidade de Crescimento* do tumor. A autora destaca que quanto maior for a velocidade de crescimento do nódulo de mama, maior o risco do mesmo ser maligno. Assim, a Velocidade de Crescimento do tumor é considerada relevante para uma classificação adequada do BI-RADS, possibilitando um tratamento mais eficaz. O trabalho de Pereira (2017), intitulado de *Um estudo quantitativo sobre o câncer de mama*, foi a referência principal para o desenvolvimento do primeiro modelo fuzzy proposto neste TCC, para a classificação do BI-RADS. Uma mudança no modelo matemático foi efetuada e será detalhada mais adiante.

Os tratamentos convencionais para o câncer são a cirurgia, quimioterapia e radioterapia, porém, muitas vezes o sucesso de um tratamento utilizando tais métodos não é alcançado por diversos motivos. Há situações, por exemplo, onde o tumor pode não responder à radiação, pode estar localizado em alguma região anatomicamente inacessível, ou pode até mesmo não responder adequadamente a um tratamento químico. Assim, uma nova alternativa tem sido desenvolvida, conhecida por Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT), proposta em 1936 por Locker

De acordo com Bruno-Machado (2010), a BNCT ainda está em fase experimental em diversos países. A técnica envolve o uso de um composto intravenoso de ^{10}B que possui maior capacidade de se acumular em células cancerígenas. Esse componente é ingerido pelo paciente que posteriormente é

submetido à irradiação por um feixe de nêutrons. Ao ser irradiado por nêutrons, o átomo de Boro captura o nêutron, tornando-se um isótopo instável do Boro, porém radioativo. O isótopo decai em duas partículas, uma carregada e com maior poder de ionização, e outra neutra, mas com energia cinética de recuo suficiente para ionizar as moléculas. Essas partículas possuem um alcance de aproximadamente o diâmetro de uma célula e energia suficiente para matar o tumor por interações atômicas, como por exemplo, por ionização. As células saudáveis não são destruídas, pois possuem uma pequena ou nenhuma quantidade desse composto, e o alcance das partículas produzidas pela interação é curto.

Os objetivos deste trabalho são:

- Estudar o fenômeno do câncer e o câncer de mama, como suas características, fatores de risco, exames disponíveis, diagnóstico e alternativas de tratamentos;
- Compreender como a modelagem matemática, a Lógica Fuzzy e a física podem auxiliar neste problema complexo que é o câncer;
- Desenvolver um sistema baseado em regras fuzzy (SBRF) para fornecer a classificação do BI-RADS do câncer de mama e realizar simulações;
- Elaborar um SBRF para prever a concentração de ^{10}B utilizada na Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT).

Este texto é composto por 5 capítulos, onde no Capítulo 1 serão apresentadas as características gerais do câncer e do câncer de mama, assim como seus estágios e tratamentos atualmente utilizados. No Capítulo 2 está uma breve apresentação dos conceitos que caracterizam a Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro. O Capítulo 3 é destinado para a Teoria dos Conjuntos Fuzzy e a Lógica Fuzzy. No Capítulo 4 será apresentado o SBRF construído para o câncer de mama, com base no trabalho de Pereira (2017). No Capítulo 5, está exposto o SBRF elaborado para prever a concentração de ^{10}B utilizada na BNCT para o tratamento do câncer de mama. Simulações com pacientes hipotéticas foram realizadas e os resultados foram discutidos nos dois modelos, assim como seus benefícios foram comparados em relação a métodos tradicionais. As conclusões e perspectivas para

trabalhos futuros estão no Capítulo 6. Por fim, tem-se as referências consultadas e citadas ao longo do texto.

1. O CÂNCER

As mudanças tecnológicas do mundo atual interferiram diretamente na vida do ser humano. O processo de industrialização reduziu taxas de natalidade e mortalidade, aumentou a expectativa de vida da população e expôs a sociedade a um grande número de fatores de riscos ambientais, o que faz com que doenças como o câncer sejam recorrentes.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer - INCA (2022), câncer é o nome genérico dado a mais de 100 doenças, que se caracterizam pelo crescimento desordenado das células e acabam invadindo órgãos e tecidos. Essas células se dividem rapidamente e de forma descontrolada, o que as torna agressivas ao corpo humano, resultando na formação de tumores que também podem se espalhar para outras regiões do corpo.

De acordo com os dados mais recentes trazidos pelo INCA (2019), o câncer é o principal problema de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de morte prematura, ou seja, antes dos 70 anos de idade e sua incidência e mortalidade vêm crescendo ao longo dos anos, tanto em países desenvolvidos como naqueles em processo de desenvolvimento.

A estimativa mundial atual mostra que, em 2018, ocorreram no mundo 18 milhões de novos casos de câncer e 9.6 milhões de óbitos. O câncer mais incidente no mundo é o de pulmão, representando 2,1 milhões de casos, seguido pelo câncer de mama, que apresenta também 2,1 milhões de casos. Os tipos de câncer mais frequentes nos homens foram o câncer de pulmão e de próstata. Nas mulheres, o câncer de mama foi o mais incidente seguido pelo câncer de cólon e reto (INCA, 2019).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) prevê que a mortalidade por câncer nas Américas aumente para 2,1 milhões até 2030. Um terço de todos os casos de câncer poderiam ser evitados considerando os principais fatores de risco, como tabagismo, abuso de álcool, dieta inadequada e inatividade física. Muitos tumores têm uma grande chance de serem curados se detectados precocemente e tratados adequadamente (OPAS, 2022). Para o Brasil, estima-se que o triênio 2020-

2022 terá a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer, para cada ano (INCA, 2019).

Não existe uma causa única para o câncer. As causas podem ser externas (fatores ambientais) ou internas como os hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas. Estudos mostram que apesar de não haver uma origem, entre 80% e 90% dos casos da doença são de causas externas e cerca de um terço das mortes de câncer são ocasionadas por cinco principais riscos comportamentais e alimentares: alto índice de massa corporal, baixo consumo de frutas e vegetais, falta de atividade física e uso de álcool e tabaco. O tabagismo é o principal fator de risco para o câncer, responsável por 22% das mortes de câncer mundialmente (OPAS, 2022). Pessoas que são mais velhas são mais suscetíveis à desenvolver a doença, já que foram expostas por mais tempo aos fatores de risco e o intrínseco processo de envelhecimento do ser humano traz mudanças às células. Essas considerações podem explicar parcialmente o motivo da doença ser mais frequente em pessoas mais velhas.

Conforme aponta a OPAS, entre 30% e 50% dos cânceres podem ser prevenidos por meio da criação de estratégias baseadas em evidências para a prevenção, detecção precoce e tratamento de pacientes com a doença. Se detectados em estágio inicial, os cânceres podem ser tratados adequadamente e apresentam alta chance de cura.

Há dois tipos de tumores: o tumor benigno, que é caracterizado por células que se multiplicam lentamente e formam uma massa de células semelhantes às do tecido original, e o tumor maligno, onde uma célula defeituosa se divide inapropriadamente e, devido à sua rápida divisão, forma uma massa que vai progressivamente invadindo o organismo e adoecendo o corpo.

O processo de formação de tumor, ou seja, para que uma única célula forme um tecido visível leva anos, uma vez que ocorre lentamente. A evolução pode ser caracterizada em vários estágios:

- **Estágio de iniciação:** os genes sofrem ações de agentes externos (cancerígenos), provocando a alteração. As células não podem ser

detectadas clinicamente, mas já se encontram “preparadas” para a ação de um segundo grupo de agentes que atuarão no estágio de promoção.

- **Estágio de promoção:** as células que foram alteradas geneticamente sofrem o efeito de agentes cancerígenos chamados de oncopromotores. A partir da ação dos oncopromotores, a célula alterada se transforma em maligna. Para que isso ocorra, é necessário uma longa exposição ao agente cancerígeno promotor. Geralmente, a suspensão do contato com os agentes promotores interrompe o processo.
- **Estágio de progressão:** é dado pela reprodução descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesse estágio, o câncer já está instalado e podem surgir até as primeiras manifestações clínicas da doença no organismo.

As células malignas possuem a capacidade de se desprender do tumor e podem se deslocar para tecidos vizinhos, podendo chegar ao vaso sanguíneo e disseminar-se por todo o corpo. Esse processo é chamado de *metástase* e é a principal causa de morte por câncer.

Uma das maiores dificuldades no tratamento de câncer é identificar as células malignas e destruí-las, mantendo as células saudáveis e os tecidos adjacentes intactos. Células doentes que não forem eliminadas do organismo podem desenvolver um novo tumor, chamado de *recidiva*.

Atualmente, os tratamentos mais utilizados para o câncer são cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Em muitos casos é necessário combinar mais de um tratamento para que seja alcançado o resultado esperado.

- **Cirurgia:** tem como objetivo remover a maior quantidade de tecido doente, com menor dano possível aos tecidos saudáveis e sem comprometer a funcionalidade do órgão. Contudo, podem haver células tumorais espalhadas pelo organismo que não podem ser detectadas clinicamente.

- **Radioterapia:** possui a finalidade destruir células doentes. É utilizada em tumores localizados, que não podem ser ressecados totalmente ou para tumores que costumam reaparecer. O uso desta terapia pode causar diversos efeitos colaterais localizados e deve ser usada com muita precisão para não causar lesões nos tecidos vizinhos.
- **Quimioterapia:** é caracterizada pelo uso de medicamentos que possuem ação citóxica, ou seja, causam danos às células. Pode ser utilizada para remover ou diminuir o tumor antes da cirurgia, mas é usualmente utilizada após a cirurgia ou radioterapia.

Algumas substâncias no organismo podem surgir ou ter suas concentrações alteradas quando há presença de tumores malignos. Essas substâncias são chamadas de *marcadores tumorais*.

1.1 O Câncer de mama

Segundo o INCA (2019), em 2018 o câncer de mama foi o segundo câncer mais incidente no mundo, responsável por mais de 2,1 milhões de casos, o equivalente a 11,6% de todos os cânceres estimados. Esse valor corresponde a um risco de 55,2/100 mil. Entre as mulheres, este é o câncer de maior incidência, independentemente do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). A World Health Organization (WHO, 2022) aponta que em 2020 houve aproximadamente 2,3 milhões de mulheres no mundo diagnosticadas com câncer de mama e 685 mil mortes. Ao fim de 2020, existiam no mundo 7,8 milhões de mulheres vivas que foram diagnosticadas com câncer de mama nos últimos 5 anos. Devido à pandemia do novo Coronavírus, os dados referentes ao ano de 2020 podem estar subnotificados.

A estimativa mais recente do INCA (2019) indica que no triênio 2020-2022 ocorrerão 66.280 mil novos casos de câncer de mama no Brasil. Esse valor corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres. Em 2017 ocorreram 16.724 óbitos por câncer de mama feminina, o que equivale a um risco de 16,16 por 100 mil.

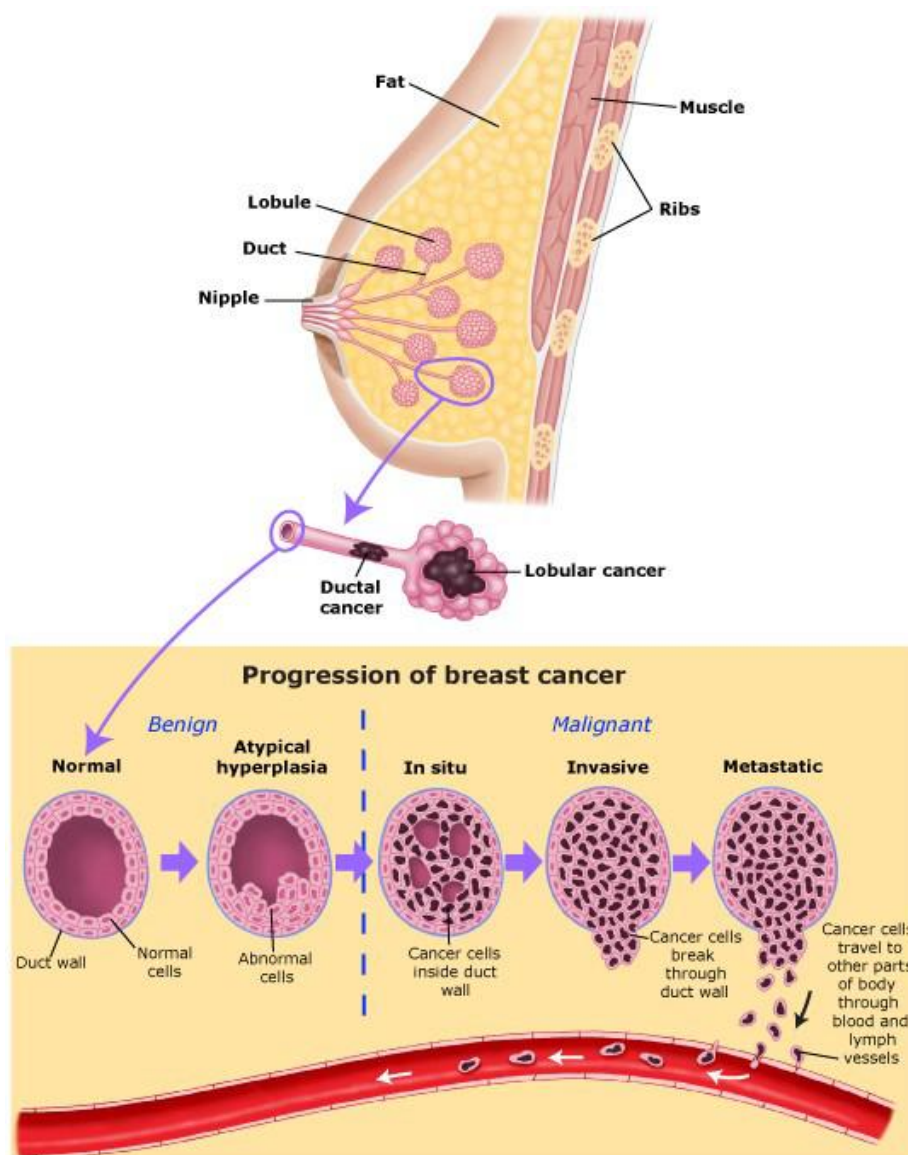
A partir da década de 1930 até a década de 1970 não houveram melhorias na sobrevivência das pacientes. As taxas de mortalidade começaram a mudar a partir de 1980, com a detecção precoce e o uso de diferentes tratamentos para erradicar a doença invasiva (WHO, 2022).

Ao contrário do câncer do colo do útero, que tem causa relacionada ao papilomavírus humano (HPV), o câncer de mama não é uma doença infecciosa ou transmissível. De acordo com o INCA (2019), não existe um único fator de risco para o câncer de mama, contudo, a idade acima dos 50 anos é considerada o fator mais importante. Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença são as mutações dos genes BRCA1 e BRCA2. Fatores hereditários, menopausa tardia, obesidade, sedentarismo e exposições frequentes a radiações ionizantes também aumentam o risco de desenvolver a doença (INCA, 2019).

Há algumas escolhas e fatores que podem reduzir o risco de câncer de mama, que incluem a amamentação prolongada, atividade física regular, controle de peso, evitar uso de bebidas alcoólicas e exposição ao tabaco, evitar uso prolongado de hormônios e a exposição excessiva à radiação (WHO, 2022).

O câncer de mama frequentemente se apresenta como um nódulo indolor ou como espessamento na mama. É recomendável para as mulheres que ao perceber um nódulo anormal na mama consultem um profissional da saúde rapidamente, entre 1 e 2 meses, havendo dor ou não. Alguns dos sintomas do câncer de mama são: alteração no tamanho, forma ou aparência da mama; ondulações, vermelhidão, depressões ou outras alterações na pele; mudança na aparência do mamilo ou alteração na pele ao redor do mesmo; secreção mamilar anormal. A Figura 1 ilustra a progressão do câncer de mama até a metástase.

Figura 1: Ilustração do câncer de mama.



Fonte: Saint John's Cancer Institute (2022)¹.

A investigação inicial do câncer de mama ocorre através da ultrassonografia e da mamografia. Contudo, a maior parte dos cânceres de mama é descoberto pelas próprias mulheres, ao perceberem alterações na mama (INCA, 2019). Para detecção precoce do câncer de mama, uma das estratégias é rastrear a doença em mulheres jovens (abaixo de 50 anos). A mamografia de rastreamento permite um tratamento menos agressivo, já que o tumor será tratado nos estágios iniciais, logo, o tratamento tem maior potencial curativo e reduz a mortalidade por câncer de mama.

¹ Disponível em: <<https://bityli.com/luRAQ>>. Acesso em 24 mar. 2022.

A confirmação da doença só é feita por meio da amostragem de tecido ou biópsia. A biópsia é uma técnica que consiste na retirada de um fragmento do nódulo ou da lesão suspeita por meio de punções, para ser analisado pelo patologista. Cânceres em estágios avançados podem corroer a pele e causar feridas abertas (úlceras), podendo causar ou não dores. Mulheres que possuem anormalidades persistentes ou com feridas que não cicatrizam devem ser submetidas ao exame completo, incluindo imagem da mama e biópsia para determinar se é uma massa maligna ou benigna (WHO, 2022).

1.1.1. Estadiamento do Câncer de Mama

Após a confirmação do tumor maligno a paciente passará por um tratamento, e este varia de acordo com o estadiamento da doença, as características do tumor e as condições da paciente.

- **Estádio I:** Tumores ≤ 2 cm que não se espalhou pelos linfonodos.

- **Estádio IIA:** Deve apresentar qualquer uma das condições a seguir:
 - Não apresenta tumor na mama, mas existe metástase em linfonodos auxiliares, homolaterais e móveis;
 - Tumor é ≤ 2 cm e que se espalhou pelos linfonodos auxiliares;
 - Tumor entre 2 e 5 centímetros que não sofreu metástase.

- **Estádio IIB:** Tumor entre 2 e 5 cm que possui metástase nos linfonodos auxiliares ou tumor ≥ 5 cm que não sofreu metástase.

- **Estádio III:** Deve apresentar qualquer uma das condições a seguir:
 - Tumor ≤ 5 cm que se espalhou pelos linfonodos auxiliares que estão aderidos uns aos outros ou a outras estruturas vizinhas;
 - Tumor ≥ 5 cm que atinge linfonodos auxiliares os quais podem ou não estar aderidos uns aos outros ou a outras estruturas vizinhas.

- **Estádio IV:** Tumor de qualquer tamanho que tenha sofrido metástase para outros órgãos.

O câncer de mama pode sofrer metástase e desencadear outros sintomas. O primeiro local de disseminação mais comum são os gânglios linfáticos, localizados em baixo do braço. As células cancerosas podem se espalhar para os demais órgãos como pulmões, fígado, cérebro e ossos. Os sintomas relacionados ao câncer, quando as células tumorais atingem esses locais incluem dor óssea ou dores de cabeça (WHO, 2022).

Após o diagnóstico do câncer de mama, a sobrevivência por pelo menos 5 anos em países de alta renda é mais de 90%. Na Índia, a sobrevivência para esse período após o diagnóstico é de 66% e para a África do Sul é 40%. A Organização Mundial da Saúde (WHO) estabeleceu em 2021 a Iniciativa Global de Câncer de Mama (GBCI), com objetivo de reduzir a mortalidade mundial por tumor mamário em 2,5% ao ano, evitando 2,5 milhões de mortes por ano entre 2020 e 2040.

No tratamento do câncer, a erradicação total da doença é essencial para a cura. As principais modalidades de tratamento do câncer de mama são cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A remoção do tumor primário cirurgicamente pode ser útil quando os tumores mamários são grandes e acessíveis, porém, por meio da cirurgia, não é possível remover todas as células cancerígenas. A quimioterapia consiste no uso de fármacos para combater o câncer que são administrados para circular no organismo e eliminar as células doentes que se reproduzem rapidamente. O uso das drogas trazem efeitos colaterais consideráveis devido à sua alta toxicidade para células saudáveis. Por sua vez, a radioterapia busca eliminar as células doentes que restaram após a remoção cirúrgica, mas há o risco de atingir tecidos saudáveis, o que pode ser altamente prejudicial para o organismo. Assim, ao longo dos anos, os cientistas e médicos buscam alternativas para o tratamento de câncer que amenizem os danos secundários.

Utilizando princípios da física nuclear, a Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT) surge como um tratamento inovador, capaz de selecionar as células cancerígenas e destruí-las, sem grandes efeitos colaterais nos tecidos e órgãos

adjacentes. Devido à alta seletividade do ^{10}B , a BNCT vem sendo amplamente estudada pelos centros de pesquisa para diversos tipos de tumores. A física envolvida no tratamento e alguns dos estudos realizados serão apresentados no Capítulo 2.

2. A TERAPIA POR CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO (BNCT)

A Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT) vem como uma alternativa capaz de destruir as células tumorais sem alterar o tecido saudável, utilizando um composto de ^{10}B . O primeiro a propor o princípio da BNCT foi Gordon Locher (1904-1964) em 1936, logo após a descoberta dos nêutrons realizada por James Chadwick (1891-1974) em 1932. Gordon descobriu que o Boro pode se concentrar seletivamente nas células tumorais e que, ao bombardeá-las por meio de nêutrons térmicos, a radiação produto da reação é concentrada majoritariamente nas células cancerígenas em relação às células saudáveis (BARTH, 1990).

2.1 Conceitos Básicos

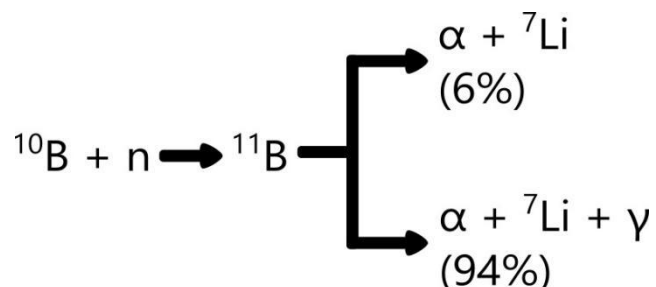
A Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro se inicia quando o paciente recebe um composto de ^{10}B administrado de forma intravenosa e após um determinado tempo, o paciente é submetido à irradiação por um feixe de nêutrons de baixa energia. Para a reação nuclear da BNCT utiliza-se o isótopo de Boro com número de massa 10, ou seja, possui 5 prótons e 5 nêutrons (^{10}B). O nuclídeo ^{10}B é encontrado na natureza em sua forma estável com concentração isotópica de 19,9%, mas pode-se encontrar enriquecido facilmente no mercado. O ^{10}B é escolhido devido à sua alta seção de choque de captura com nêutrons térmicos de baixa energia (<0,5 eV) e alta propensão a se acumular nas células doentes.

O nuclídeo de ^{10}B quando submetido aos nêutrons térmicos, leva à reação de captura do nêutron formando o nuclídeo ^{11}B que, por sua vez, é instável. Por ser instável, o ^{11}B decairá para seu estado fundamental liberando energia e duas partículas: uma partícula alfa (^4He) e um núcleo de lítio (^7Li) (BRUNO-MACHADO, 2010).

Em 94% das reações, grande parte da energia é liberada na forma de radiação gama de grandeza 477 keV, responsável por gerar excitações no interior da célula cancerígena. Nos outros 6% das fissões, as duas partículas produtos da reação carregam toda a energia liberada na reação, sendo de 2,73 MeV na forma de energia cinética, não havendo então, emissão de raios gama. Portanto, a partícula

alfa (^4He) carrega 1,74 MeV e o núcleo de lítio (^7Li) possui 0,84 MeV de energia de recuo. Tais partículas, ao colidirem com as células tumorais, levam as mesmas à apoptose, que é uma forma de morte celular programada (SIQUEIRA, 2019). Na Figura 2 é possível observar o esquema da reação.

Figura 2: Esquema de reação de captura de nêutron pelo ^{10}B .



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

As partículas resultantes do decaimento nuclear são altamente energéticas, porém seu alcance se limita a 10 mm, ou seja, ao diâmetro de uma única célula. O ^{10}B possui maior propensão a se acumular apenas nas células neoplásicas, logo somente tais células serão eliminadas após a irradiação de nêutrons térmicos (NEVES *et al.*, 2021).

O feixe de nêutrons térmicos pode ser gerado a partir de reatores nucleares ou Fontes de Nêutrons Baseadas em Aceleradores (ABNS) e deve ser devidamente filtrado, colimado e ter contaminantes mínimos (NEDUNCHEZHIAN, 2016). Para se atingir os resultados esperados pela BNCT, é necessário que o fluxo de nêutrons na região à ser tratada seja superior a $10^9 \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$ para atingir a fluência de $10^{12} \text{ n.cm}^{-2}$ em menos de uma hora (SIQUEIRA, 2019). Para tumores mais profundos, devido à dificuldade de penetração na pele e nos demais tecidos, adota-se a exposição direta da região à ser tratada aos nêutrons térmicos de baixa energia (0,025 eV) ou o uso de nêutrons epitérmicos (10 keV), pois a medida que penetram no tecido se termalizam (BARTH, 2018).

2.2 Breve Histórico

O primeiro paciente a ser submetido à Terapia por Captura de Nêutrons (NTC) foi em 1951 no Laboratório Nacional de Brookhaven, no Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), diagnosticado com glioma maligno. Nos testes, foi utilizado o tetraborato de sódio ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) como carreador de ^{10}B , mas não foram obtidos resultados promissores devido a falta de seletividade do composto, ocasionando altas concentrações de ^{10}B no sangue e em células saudáveis, provocando efeitos colaterais graves como radiodermatites no couro cabeludo e falhas no sistema vascular cerebral (SLATKIN, 1991). Outros compostos foram utilizados nos Estados Unidos, como o pentaborato de sódio ($\text{Na}_2\text{O} \cdot (^{10}\text{B}_2\text{O}_3)_5 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) e o dissódio de hidrocarboneto ($\text{Na}_2^{10}\text{B}_{10}\text{H}_{10}$) porém os resultados apresentados não eram adequados e a execução da BNCT no país foi descontinuada.

Em 1960 no Japão, Dr. Hiroshi Hatanaka retomou os estudos que abordavam os princípios da BNCT utilizando o borocaptato de sódio ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) e aplicou em 140 pacientes que apresentavam tumores cerebrais. O tratamento apresentou resultados satisfatórios, com taxa de sobrevivência de 60% após 5 anos de tratamento e de 10% após 10 anos (HATANAKA, 1990). Graças aos resultados de Hatanaka, pesquisadores dos EUA e da Europa retomaram os estudos acerca da aplicação da BNCT.

O Japão é um país que possui a melhor infraestrutura disponível para aplicação da BNCT e o país que mais submete pacientes ao tratamento onde mais de 400 doentes já foram tratados. O principal tumor tratado no Japão é o glioma maligno, todavia, ainda são realizados estudos clínicos para o uso da BNCT em outros cânceres como câncer pulmonar, câncer hepático recorrente e câncer gastrointestinal recorrente (MOSS, 2014).

Em 1988, o Centro Médico de New England (Harvard) fez parceria com o MIT para desenvolver uma série de pesquisas para a BNCT. Aos poucos, a Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro adquiriu espaço entre os cientistas, no entanto, os estudos estavam limitados a países com instalações de reatores destinados à

pesquisa e que fossem adequados para fornecer feixes de nêutrons epitérmicos, uma vez que tinham maior penetração nos tecidos (NEDUNCHEZHIAN, 2016).

Um outro composto de Boro chamado p-borofenilalanina ($C_9H_{12}BNO_4$) ou BPA estreou nos estudos clínicos e motivou o uso da BNCT no tratamento de tumores fora do sistema nervoso central. A BPA possui baixa toxicidade, é similar a um aminoácido, possui afinidade pelas células tumorais e apresenta razão de concentração tumor/sangue de 3,4-4,0. Um feixe de nêutrons epitérmicos passou a ser utilizado em função da sua capacidade de atravessar o crânio e atingir regiões profundas (NEVES *et al.*, 2021).

A partir de 1990, a BNCT se restabelece nos Estados Unidos primariamente em Brookhaven e posteriormente em Cambridge, ambos lugares com a utilização de feixes epitérmicos. No começo do século XXI diversos países do mundo iniciam protocolos clínicos para Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro. A Holanda tratou seu primeiro paciente empregando a técnica de BNCT em 1997. A Finlândia conseguiu resultados promissores a partir do programa ativo em BNCT que se manteve entre os anos 1999 e 2012. Ao todo, 249 pacientes foram submetidos ao tratamento e as doenças eram gliomas de alto grau, câncer de cabeça, câncer de pescoço, meningioma, melanoma e linfoma (SIQUEIRA, 2019). Outros países como Suécia, República Tcheca, Japão, Canadá, Argentina e Taiwan realizaram e/ou estão realizando estudos clínicos em BNCT (NEDUNCHEZHIAN, 2016).

No Brasil, os estudos experimentais em BNCT se iniciaram na década de 1990 no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear em São Paulo (Ipen-CNEN/SP). A instalação foi concluída nos anos 2000, sendo capaz de projetar irradiações com feixes de nêutrons com fluxos de nêutrons térmicos com valores entre 10^8 n.cm⁻².s⁻¹ e 10^9 n.cm⁻².s⁻¹ (SIQUEIRA, 2019).

Após ser resgatada na década de 90 como método de tratamento promissor para tumores, o uso da BNCT no tratamento para o câncer de mama tem sido amplamente estudado por vários países do mundo. Nos Estados Unidos, Mundy *et al.* (2004) propôs um modelo computacional para a aplicação da Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro para o câncer de mama, utilizando o método de transporte de

partículas N de Monte Carlo (MCNP). Na Argentina, Gadan *et al.* (2015) em sua pesquisa estuda a aplicação da BNCT no tratamento de recidivas de cânceres mamários promovidos pela proteína HER2. Estudos sobre a aplicação da terapia no câncer de mama estão sendo realizados na Indonésia, pela Universidade Gadjah Mada. Segundo Poedjomartono *et al.* (2019), a implementação da BNCT para o tratamento de câncer de mama é uma grande evolução para promover maior expectativa de vida, capaz de reduzir a morbidade e mortalidade. Para fornecer uma concentração de ^{10}B adequada para ser usada no tratamento, a Teoria dos Conjuntos Fuzzy se torna uma ferramenta válida, pois considera as indefinições que estão presentes na linguagem utilizada para descrever a situação do tumor mamário.

3. A TEORIA DE CONJUNTOS FUZZY

Para elaborar modelos matemáticos em medicina (modelos estocásticos), é necessário fazer uma modelagem que considere tanto as propriedades exclusivas aos procedimentos médicos quanto das variáveis presentes. O conhecimento médico geralmente é descrito por termos linguísticos, que são estatisticamente incertos e vagos, o que gera dificuldades para a elaboração de modelos matemáticos.

Para dar um tratamento matemático às incertezas, que viabilizasse a representação dos termos imprecisos, Lotfali Askar-Zadeh (1921-2017), em 1965, introduziu a Teoria de Conjuntos Fuzzy, que possibilitou trabalhar com tais termos linguísticos subjetivos. Ao utilizar a Teoria dos Conjuntos Fuzzy, a incerteza pertencente aos dados e a opinião do médico são incorporadas aos modelos matemáticos, pois torna termos como “alto”, “médio”, “baixo” em conjuntos fuzzy, onde cada elemento do conjunto terá um respectivo grau de pertinência. Assim, surgem os modelos matemáticos baseados na Teoria de Conjuntos Fuzzy, que desde 1970, vem sendo amplamente utilizados em várias aplicações médicas, incluindo diagnósticos (BARROS E BASSANEZI, 2012).

A palavra “fuzzy” possui origem inglesa e tem como significado vago, impreciso, subjetivo, nebuloso, difuso, etc. Porém, a palavra “fuzzy” não é traduzida para o português.

3.1 Conjunto clássico

Para descrever um conjunto fuzzy através da formalização matemática, Zadeh considerou o fato que qualquer conjunto clássico, também chamado de conjunto “crisp”, pode ser descrito por uma função característica.

Temos que a partir de um conjunto U , tem-se um subconjunto A de U e um elemento x que pode pertencer ou não ao conjunto A . Logo, pode-se escrever a função característica de A por:

$$\mu_A = \begin{cases} 1, x \in A \\ 0, x \notin A \end{cases}, \text{ para todo } x \in U.$$

Para ilustrar, seja μ_A uma função cujo domínio é U , onde U é o conjunto dos números inteiros e A o conjunto dos números ímpares. Tem-se então que:

- $\mu_A(1) = 1$, pois $1 \in A$
- $\mu_A(2) = 0$, pois $2 \notin A$.

Porém, os fenômenos da natureza nem sempre pertencem ou não totalmente a um conjunto (ZADEH, 1965). Por exemplo, ao considerar o clima de um dia pode-se descrevê-lo como *dia frio* ou *dia quente*, contudo, os dias nublados poderão ser mais quentes ou mais frios e dificuldades serão encontradas ao tentar classificar o clima de forma precisa nos conjuntos *dia frio* e *dia quente*. Por conta da incerteza que se encontra em classificar tais situações, Zadeh introduziu a Teoria dos Conjuntos Fuzzy (BARROS E BASSANEZI, 2012).

3.2 Subconjuntos Fuzzy

Os subconjuntos Fuzzy surgem ao fornecer uma flexibilização no contradomínio da função característica, ou seja, o conjunto $\{0,1\}$ passa a ser o intervalo $[0,1]$. Sendo U um conjunto clássico, um subconjunto fuzzy pode ser descrito pela função:

$$\varphi_F : U \rightarrow [0, 1].$$

Assim,

$$\varphi_F(x) \in [0, 1],$$

onde esta função é chamada de *função de pertinência* do subconjunto fuzzy F e indica o grau de pertinência com que o elemento x de U pertence ao conjunto fuzzy

F . A não pertinência do conjunto é indicada por $\varphi_F(x) = 0$ e a total pertinência de x ao conjunto fuzzy F é indicada por $\varphi_F(x) = 1$.

Um subconjunto fuzzy F é formado por elementos x de um conjunto clássico que possuem um determinado grau de pertinência a F . Escreve-se um subconjunto fuzzy F de U como um conjunto (clássico) de pares ordenados:

$$F = \{(x, \varphi_F(x)), \text{ com } x \in U\}.$$

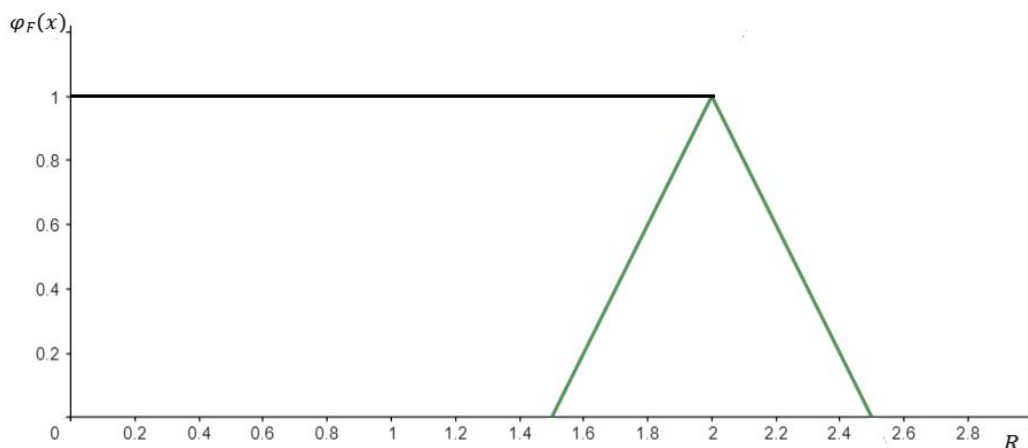
Dessa forma, pode-se dizer que o conjunto clássico é um caso particular do conjunto fuzzy que tem como função de pertinência o intervalo $[0, 1]$. Por exemplo, considere um subconjunto F dos números reais *próximos* de 2:

$$F = \{x \in \mathbb{R} \mid x \text{ é próximo de } 2\}.$$

Uma função de pertinência nesse contexto pode ser:

$$\varphi_F(x) = \begin{cases} 2x - 3 & \text{se } 1,5 \leq x < 2 \\ -2x + 5 & \text{se } 2 \leq x < 2,5 \\ 0 & \text{se } x < 1,5 \text{ ou } x > 2,5 \end{cases}.$$

No plano cartesiano, pode-se representar esta função de pertinência pela Figura 3.

Figura 3: Função de pertinência de $\varphi_F(x)$.

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Conforme apresentado pela Figura 3, valores que se aproximam de 2 possuem um grau de pertinência mais alto ao subconjunto fuzzy F . Tem-se que o ponto $x = 1,8$ possui grau de proximidade 0,6, ou seja, $\varphi_F(1,8) = 0,6$. Já o valor $x = 2,05$ apresenta grau de proximidade 0,9. Para $x = 3$, $\varphi_F(3) = 0$, logo, não é próximo de 2 (BARROS E BASSANEZI, 2012).

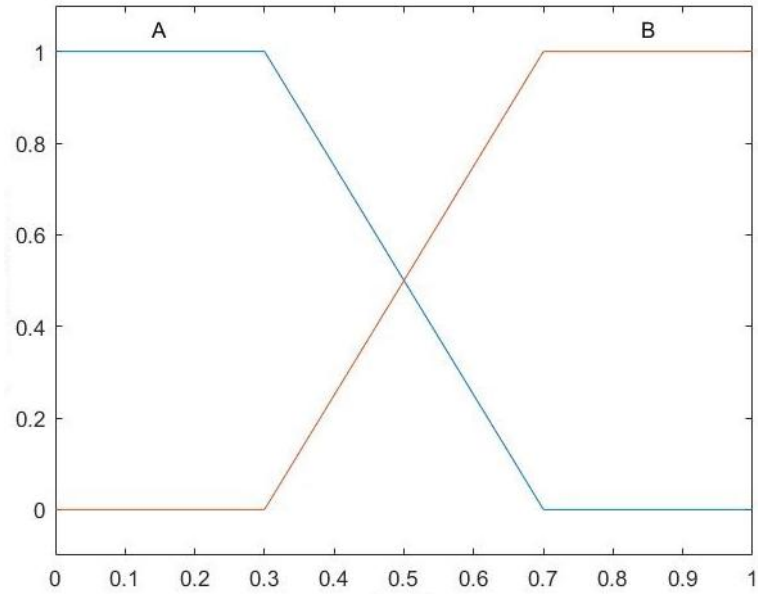
3.3 Operações entre Conjuntos Fuzzy

Se A é um subconjunto fuzzy de B , escreve-se $A \subset B$ se $\varphi_A(x) \leq \varphi_B(x)$ para todo $x \in U$.

A função de pertinência do conjunto vazio (\emptyset) é dada por $\varphi_{\emptyset}(x) = 0$, enquanto que o conjunto universo (U) possui função de pertinência $\varphi_U(x) = 1$ para todo $x \in U$. Logo, pode-se dizer que $\emptyset \subset A$ e que $A \subset U$ para todo A .

As operações presentes nos conjuntos clássicos também podem ser realizadas nos conjuntos fuzzy, como união, intersecção e complementação. Sejam A e B subconjuntos fuzzy de U onde $\varphi_A(x)$ e $\varphi_B(x)$ são, respectivamente, as funções de pertinência de A e B (BARROS E BASSANEZI, 2012). A Figura 4 ilustra graficamente os conjuntos fuzzy A e B .

Figura 4: Conjuntos Fuzzy A e B.



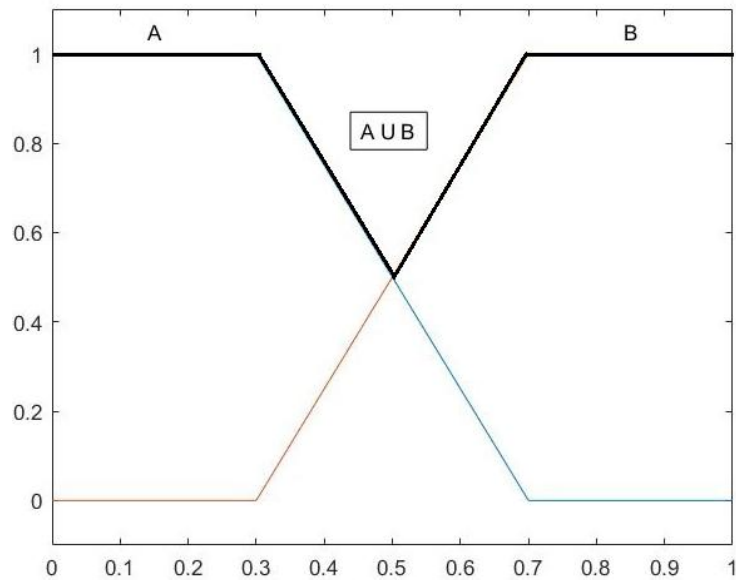
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Definição 3.1 (União). A *união* entre A e B é o subconjunto fuzzy de U cuja função de pertinência é dada por

$$\varphi_{A \cup B}(x) = \max\{\varphi_A(x), \varphi_B(x)\}, x \in U.$$

Pode-se representar a união de A com B graficamente pela Figura 5.

Figura 5: União com subconjuntos fuzzy.



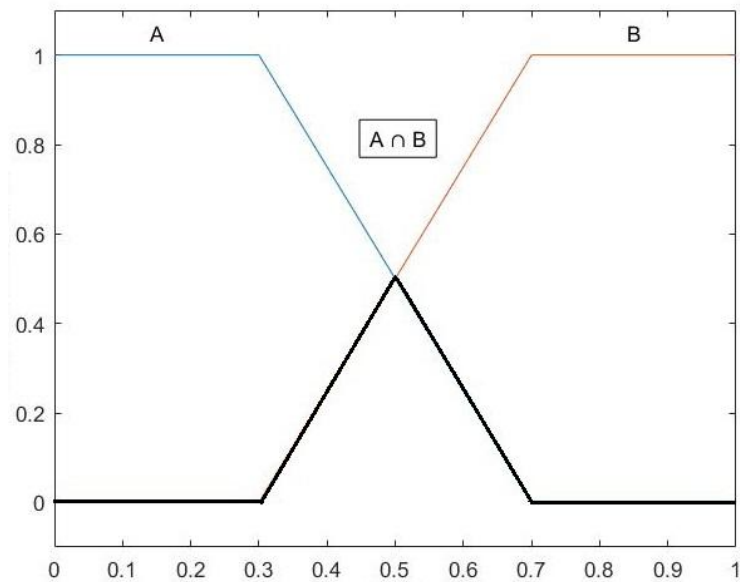
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Definição 3.2 (Intersecção). A *intersecção* entre A e B é o subconjunto fuzzy de U cuja função de pertinência é dada por

$$\varphi_{(A \cap B)}(x) = \min\{\varphi_A(x), \varphi_B(x)\}, x \in U.$$

Pode-se representar a intersecção de A com B graficamente pela Figura 6.

Figura 6: Intersecção com subconjuntos fuzzy.



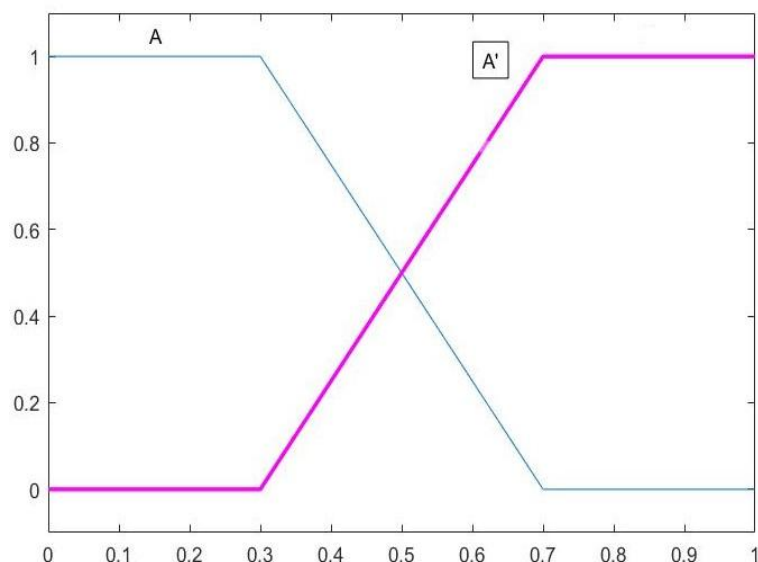
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Definição 3.3 (Complementar de subconjuntos fuzzy). O *complementar* de A é o subconjunto A' de U cuja função de pertinência é dada por

$$\varphi_{A'}(x) = 1 - \varphi_A(x), x \in U.$$

Pode-se representar o complementar do subconjunto A graficamente pela Figura 3.5.

Figura 7: Complementar do subconjunto fuzzy A.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

As operações de união e intersecção possuem algumas propriedades importantes que se aplicam aos subconjuntos fuzzy.

Proposição 3.1. As operações entre subconjuntos fuzzy satisfazem as seguintes propriedades:

- $A \cup B = B \cup A$
- $A \cap B = B \cap A$
- $A \cup (B \cap C) = (A \cup B) \cap (A \cup C)$
- $A \cap (B \cup C) = (A \cap B) \cup (A \cap C)$
- $A \cup A = A$
- $A \cap A = A$
- $A \cup (B \cap C) = (A \cup B) \cap (A \cup C)$
- $A \cap (B \cup C) = (A \cap B) \cup (A \cap C)$
- $A \cup B \cup C = A \cup (B \cup C)$
- $A \cap \emptyset = \emptyset$ e $A \cup \emptyset = A$
- $A \cap U = A$ e $A \cup U = U$
- $(A \cup B)' = A' \cap B'$ e $(A \cap B)' = A' \cup B'$

Definição 3.4. O Suporte de um conjunto fuzzy A é o conjunto clássico de U é escrito por:

$$\text{supp}(A) = \{x \in U \mid \mu_A(x) > 0\}.$$

Definição 3.5. O núcleo (core) de um conjunto fuzzy A é o conjunto clássico de U é dado por:

$$\text{core}(A) = \{x \in U \mid \mu_A(x) > 1\}.$$

Definição 3.6. A altura de um conjunto fuzzy A é o maior grau de pertinência que qualquer elemento no conjunto pode obter, ou seja:

$$\text{hgt}(A) = \sup_{x \in U} \mu_A(x).$$

Definição 3.7. Os subconjuntos fuzzy A e B de U são iguais se suas funções de pertinência coincidem, isto é, se $\varphi_A(x) = \varphi_B(x)$ para todo $x \in U$.

3.4 Conceito de α -nível

Os elementos de U em um subconjunto fuzzy A possuem certa hierarquia (ordem) que pode ser dada pela classificação por graus. Um elemento x de U está em uma classe se seu grau de pertinência é maior que um determinado nível $\alpha \in [0, 1]$ que define aquela classe. O conjunto clássico de tais elementos é denominado α -*nível* de A , que pode ser escrito por $[A]^\alpha$ (BARROS E BASSANEZI, 2012).

Definição 3.8 (α -nível). Seja A um subconjunto fuzzy de U e $\alpha \in [0, 1]$. O α -*nível* de A é o conjunto clássico de U definido por

$$[A]^\alpha = \{x \in U : \varphi_A(x) \geq \alpha\} \text{ para } 0 < \alpha \leq 1.$$

Quando o nível zero de um subconjunto fuzzy A , ou seja, o nível é $\alpha = 0$, tem-se o menor subconjunto (clássico) fechado de U que contém o conjunto suporte de A . Assim:

$$[A]^\alpha = \overline{\text{supp}} A.$$

O conjunto $\{x \in U : \mu_A(x) \geq 0\} = U$ não é necessariamente igual a $[A]^0 = \overline{\text{supp}} A$.

3.5 Número Fuzzy

Definição 3.7. Diz-se que um subconjunto fuzzy é um número fuzzy se φ_A é o conjunto dos números reais \mathbb{R} e satisfaz às condições:

- i) todos os α -níveis de A são não vazios, com $0 \leq \alpha \leq 1$;
- ii) todos os α -níveis de A são intervalos fechados de \mathbb{R} ;
- iii) $\text{supp } A = \{x \in \mathbb{R} : \varphi_A(x) > 0\}$ é limitado.

Pode-se denotar os α -níveis dos números fuzzy A por

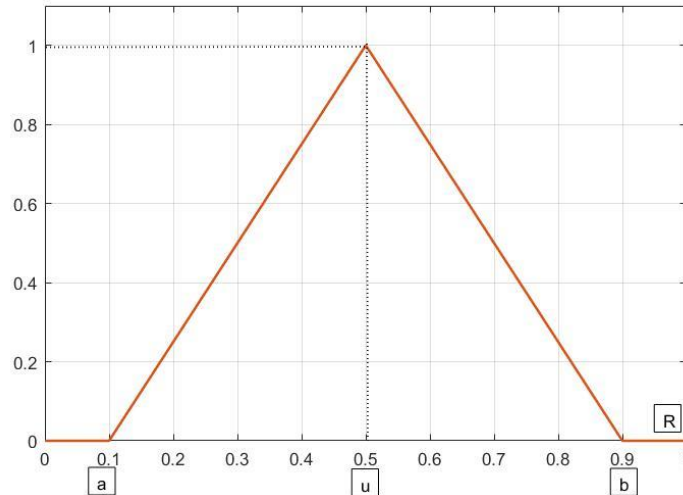
$$[A]^\alpha = [\alpha_1^\alpha, \alpha_2^\alpha].$$

As funções de pertinência podem variar com o fenômeno a ser estudado e o contexto em que está inserido, porém, as funções de pertinência mais utilizadas são as de forma triangular, trapezoidal, Gaussiana e forma de sino.

- **Números fuzzy triangulares:** possuem a função de pertinência da forma

$$\varphi_A(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } x \leq a \\ \frac{x-a}{u-a} & \text{se } a < x \leq u \\ \frac{b-x}{u-x} & \text{se } u < x \leq b \\ 0 & \text{se } x > b \end{cases} .$$

Figura 8: Função de pertinência triangular.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Os α -níveis dos números fuzzy triangulares podem ser representados simplificadaamente por

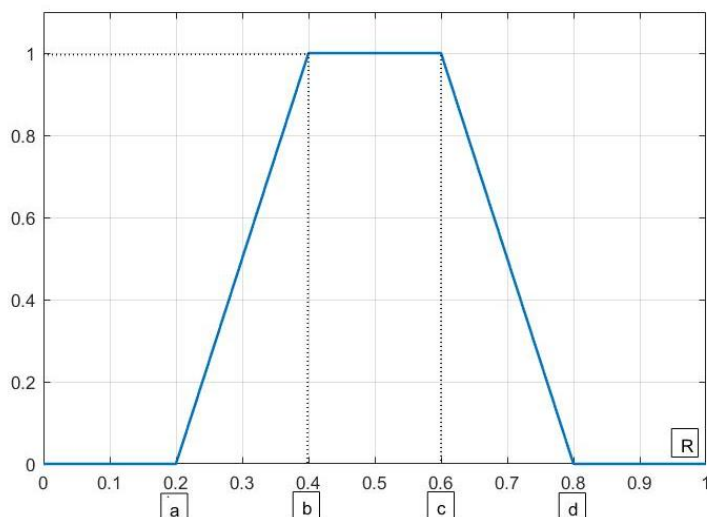
$$[\alpha_1^\alpha, \alpha_2^\alpha] = [(u - a)\alpha + a, (u - b)\alpha + b]$$

para todo $\alpha \in [0, 1]$.

- **Número Fuzzy Trapezoidal:** possuem a função de pertinência na forma

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } x \leq a \\ \frac{x-a}{m-a} & \text{se } x \in [a, m] \\ 1, & \text{se } x \in [m, n] \\ \frac{b-x}{b-n} & \text{se } x \in [n, b] \\ 0 & \text{se } x \geq b \end{cases} .$$

Figura 9: Função de pertinência trapezoidal.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

O conjunto fuzzy trapezoidal possui α -níveis com o intervalo

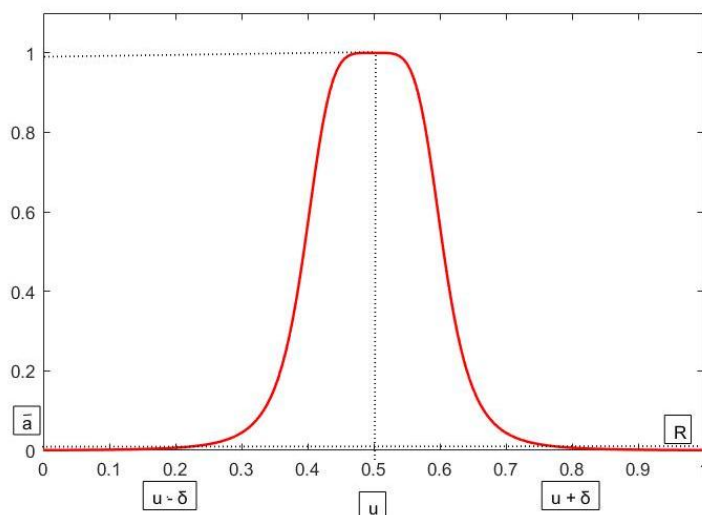
$$[\alpha_1^\alpha, \alpha_2^\alpha] = [(b - a)\alpha + a, (c - d)\alpha + d]$$

para todo $\alpha \in [0, 1]$.

- **Número fuzzy em forma de sino:** é quando um número fuzzy possui função de pertinência simétrica em relação a um número real. Dado os valores de u , a e δ , pode ser escrita por

$$\varphi_A(x) = \begin{cases} \exp\left(\frac{-(x-u)^2}{a}\right) & \text{se } u - \delta \leq x \leq u + \delta \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} .$$

Figura 10: Função de pertinência forma de sino



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

O conjunto fuzzy em forma de sino dão representados pelo intervalo

$$[\alpha_1^\alpha, \alpha_2^\alpha] = \begin{cases} \left[u - \sqrt{\ln\left(\frac{1}{\alpha^\alpha}\right)}, u + \sqrt{\ln\left(\frac{1}{\alpha^\alpha}\right)} \right] & \text{se } \alpha \geq \bar{\alpha} = e^{-\frac{\delta}{\alpha}} \\ [u - \delta, u + \delta] & \text{se } \alpha < \bar{\alpha} = e^{-\frac{\delta}{\alpha}} \end{cases}$$

3.6 Lógica Fuzzy

De acordo com Barros e Bassanezi (2012), a lógica fuzzy se tornou uma alternativa importante quando se necessita lidar com informações imprecisas, pois mesmo através de aproximações, consegue ser efetiva para descrever o comportamento de sistemas complexos, como os fenômenos do cotidiano. Somente com a lógica convencional, encontra-se grande dificuldade em lidar com tais situações.

O princípio da lógica fuzzy baseia-se no uso de proposições, que são incertas, mas que ao serem combinadas, fornecem conclusões satisfatórias sem limites brutos, ou seja, fornece graus de pertinência de elementos a determinados grupos.

Para avaliar logicamente uma expressão do tipo “Se a está em A e b está em B ” utiliza-se da teoria de conjuntos clássica, onde a mesma só poderia assumir

valores 0 ou 1 (BARROS E BASSANEZI, 2012). Como pode-se avaliar tal expressão admitindo que seus conjuntos podem ser fuzzy?

Primeiramente, deve-se atribuir um valor que indique o quanto a proposição “*a está em A*” é verdadeira, sendo *A* um conjunto fuzzy e sabendo que o elemento *a* pode pertencer a *A* com valores no intervalo $[0, 1]$. Para avaliar logicamente os conectivos admitindo conjuntos fuzzy utiliza-se extensões que são obtidas por meio das *t-normas* e *t-conormas* triangulares.

Definição 3.8 (t-norma). O operador $\Delta : [0, 1] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1]$, $\Delta(x, y) = x\Delta y$, é uma *t-norma* se satisfaz as seguintes condições:

1. elemento neutro: $\Delta(1, x) = 1\Delta x = x$;
2. comutativa: $\Delta(x, y) = x\Delta y = y\Delta x = \Delta(y, x)$;
3. associativa: $x\Delta(y\Delta z) = (x\Delta y)\Delta z$;
4. monotonicidade: se $x \leq u$ e $y \leq v$, então $x\Delta y \leq u\Delta v$.

A operação t-norma estende o operador \wedge que modela o conectivo “**e**”.

Definição 3.9 (t-conorma). O operador $\nabla(x, y) = x\nabla y$ é uma *t-conorma* se satisfaz as seguintes condições:

1. elemento neutro: $\nabla(0, x) = 0\nabla x = x$;
2. comutativa: $\nabla(x, y) = x\nabla y = y\nabla x = \nabla(y, x)$;
3. associativa: $x\nabla(y\nabla z) = (x\nabla y)\nabla z$;
4. monotonicidade: se $x \leq u$ e $y \leq v$, então $x\nabla y \leq u\nabla v$.

O operador t-conorma $\nabla : [0, 1] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ estende o operador \vee que modela o conectivo “**ou**”.

3.7 Sistemas Baseados em Regras Fuzzy

As diferentes ações do homem controlam os mais diversos sistemas do mundo real por meio de informações indefinidas, pois em cada indivíduo, as informações recebidas são interpretadas de acordo com seus princípios que vão influenciar nas atitudes à serem tomadas. No entanto, para o controle e execução de tarefas deve-se seguir uma sequência de “ordens” linguísticas, traduzidas por um conjunto de regras, capazes de serem codificadas por um controlador. Nesta seção os conceitos apresentados foram escritos com base na referência Barros e Bassanezi (2012).

Os controladores fuzzy funcionam de forma semelhante ao controlador humano. Com esse princípio o Sistema Baseado em Regras Fuzzy (SBRF) é criado, utilizando a lógica fuzzy para produzir saídas para cada entrada fuzzy. As tarefas presentes nos controladores fuzzy são elaboradas por termos linguísticos comuns, que são traduzidas para conjuntos fuzzy. A base de conhecimento é transcrevida através de várias regras fuzzy para que seja possível obter uma relação fuzzy e uma saída para cada entrada.

Os componentes de um sistema baseado em regras fuzzy são: módulo de fuzzificação, módulo da base de regras, módulo de inferência fuzzy e módulo de saída ou defuzzificador, que irá gerar um número crisp como saída.

No **módulo de fuzzificação** ocorre a modelação das entradas do sistema para conjuntos fuzzy com seus respectivos domínios. É nesse módulo que se destaca a importância do especialista do fenômeno a ser modelado, pois participam da formulação das funções de pertinência para cada conjunto fuzzy envolvido. As entradas crisp são fuzzificadas por meio de sua função característica.

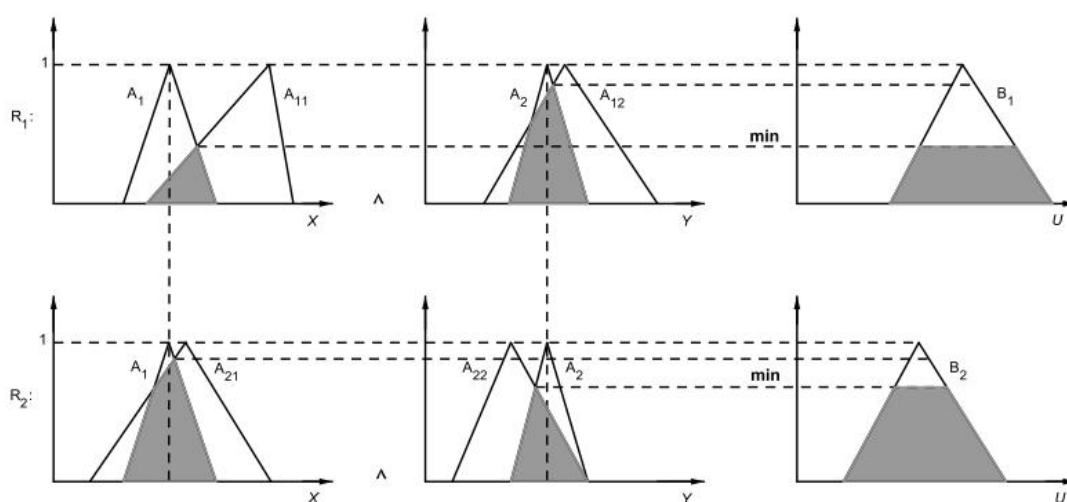
O **módulo da base de regras** é considerado como “núcleo” do controlador fuzzy. Ele é composto por proposições fuzzy do tipo “**Se** x_1 é A_1 e x_2 é A_2 **então** u_1 é B_1 e u_2 é B_2 ” onde cada proposição é descrita por termos linguísticos conforme as informações do especialista. Para cada regra pode ser atribuído um peso, que vai determinar a sua influência na saída do sistema.

No **módulo de inferência fuzzy** cada preposição é “traduzida” matematicamente por meio das técnicas da lógica fuzzy. É nesse módulo que serão definidas as t-normas, t-conormas e regras inferências utilizadas para obter a relação fuzzy que modela a base de regras. O controlador fuzzy dependerá diretamente do módulo de inferência, pois ele irá fornecer a saída fuzzy que será adotada pelo controlador. Nesse trabalho, o método de inferência utilizado para a classificação do BI-RADS e para prever a concentração de ^{10}B foi o de Mamdani.

O módulo de inferência de Mamdani propõe uma relação binária M entre o antecedente (x) e o consequente (u) da regra para modelar a base de regras. Esse método está representado graficamente na Figura 11 e a saída final se baseia na regra de decomposição max - min (Figura 12), conforme o procedimento:

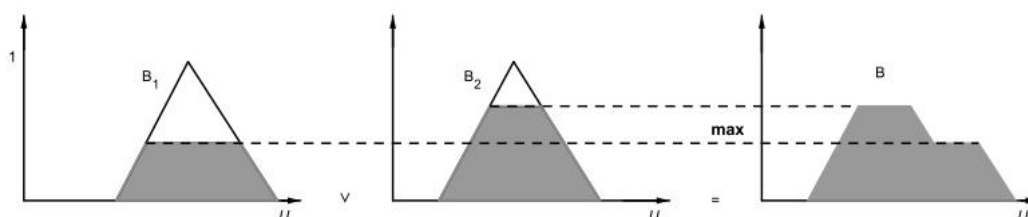
- Em cada regra R_j da base de regras fuzzy, a condicional “se x é A_j então u é B_j ” é modelada pela aplicação \wedge (mínimo);
- Adota-se a t-norma \wedge (mínimo) para o conectivo lógico “e”
- Adota-se a t-conorma \vee (máximo) para o conectivo lógico “ou”, que conecta as regras fuzzy da base de regras.

Figura 11: Saídas parciais do método de Mamdani.



Fonte: Barros e Bassanezi (2012).

Figura 12: Saída final do controlador Fuzzy de Mamdani.



Fonte: Barros e Bassanezi (2012).

O **módulo de defuzzificação** permite representar um conjunto fuzzy por um valor crisp, ou seja, um número real. Neste trabalho, o método de fuzzificação escolhido foi o Centro de Gravidade. É o método mais utilizado na literatura e é semelhante a média ponderada para distribuição de dados, com diferença que os pesos serão os valores $\varphi_B(u_i)$, que indicam o grau de compatibilidade do valor u_i com o conceito modelado pelo conjunto fuzzy B.

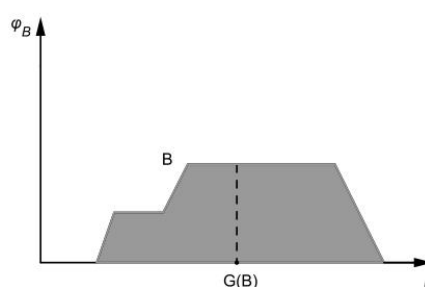
O método Centro de Gravidade fornece a média das áreas de todas as figuras que representam os graus de pertinência de um subconjunto fuzzy. Para o domínio contínuo, tem-se:

$$G(B) = \frac{\int_R u\varphi_B(u)du}{\int_R \varphi_B(u)du}.$$

onde R é a região de integração.

A Figura 13 apresenta o gráfico do defuzzificador Centro de Gravidade.

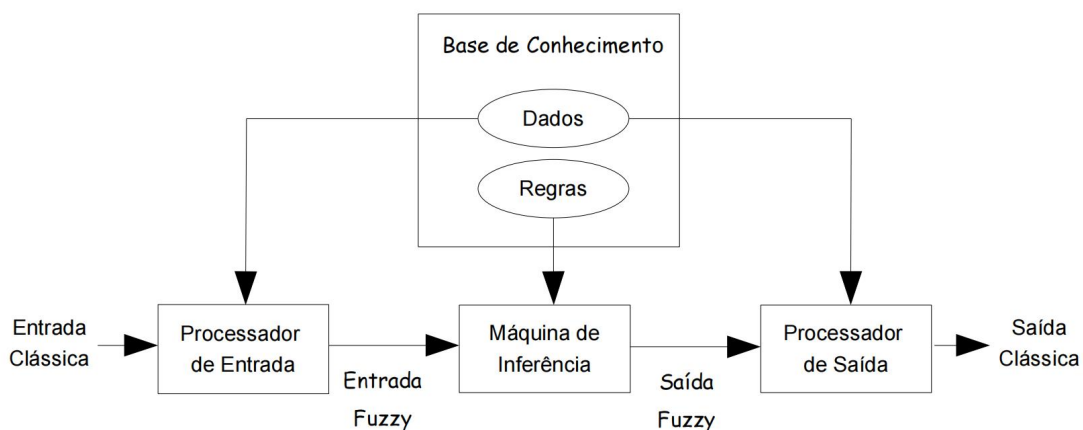
Figura 13: Representação do defuzzificador Centro de Gravidade G(B).



Fonte: Barros e Bassanezi (2012).

A Figura 14 ilustra o esquema de construção de um SBRF.

Figura 14: Representação de um SBRF.



Fonte: Silveira (2007).

O SBRF possui alta capacidade de modelar situações presentes na natureza e doenças como o câncer de mama, devido à imprecisão trazida pelos termos linguísticos empregados para caracterizar a situação do tumor, que muitas vezes são vagos e inconsistentes.

No próximo capítulo serão explicitados os detalhes da construção do modelo fuzzy para auxiliar na tomada de decisão sobre a classificação de tumores da mama.

4. MODELAGEM FUZZY PARA A CLASSIFICAÇÃO DO BI-RADS

Neste capítulo serão abordados os procedimentos adotados para a construção do modelo matemático fuzzy para a classificação do BI-RADS. Conforme já mencionado anteriormente, a referência principal nesta parte foi Pereira (2017).

No Capítulo 5 de seu trabalho, a autora apresenta o estudo de Miranda *et al.* (2009), que buscou classificar o BI-RADS (Breast Imaging Reporting Data System) de nódulos de mama utilizando a lógica fuzzy. O BI-RADS é um padrão de classificação utilizado para guiar médicos e radiologistas acerca da lesão observada no exame de mamografia. No laudo, o médico radiologista vai descrever o achado, se houver, em nódulos, cistos, linfonodos, calcificações etc. No fim do laudo, se encontra a classificação do BI-RADS, dada pelo médico radiologista após analisar o exame. Para caracterizar a lesão, os profissionais observam as categorias de avaliação do BI-RADS, que são numeradas de 0 a 5, onde:

- **0** : indica que é necessário uma avaliação adicional da imagem, isso ocorre em situação de acompanhamento.
- **1** : não há calcificações suspeitas ou presença de massas, caracterizando uma mamografia negativa.
- **2** : apresenta achados benignos, sem indicação de malignidade.
- **3** : apresenta alto grau de malignidade, porém menor do que o grau da categoria 2 e uma pequena probabilidade de malignidade (menor que 2%), recomendando-se o pedido de uma nova mamografia após seis meses.
- **4** : há lesões com alta probabilidade de malignidade, porém elas não apresentam características morfológicas de câncer de mama, devendo ser realizado um estudo histológico da lesão.
- **5** : apresenta lesões com alta probabilidade de ser câncer.

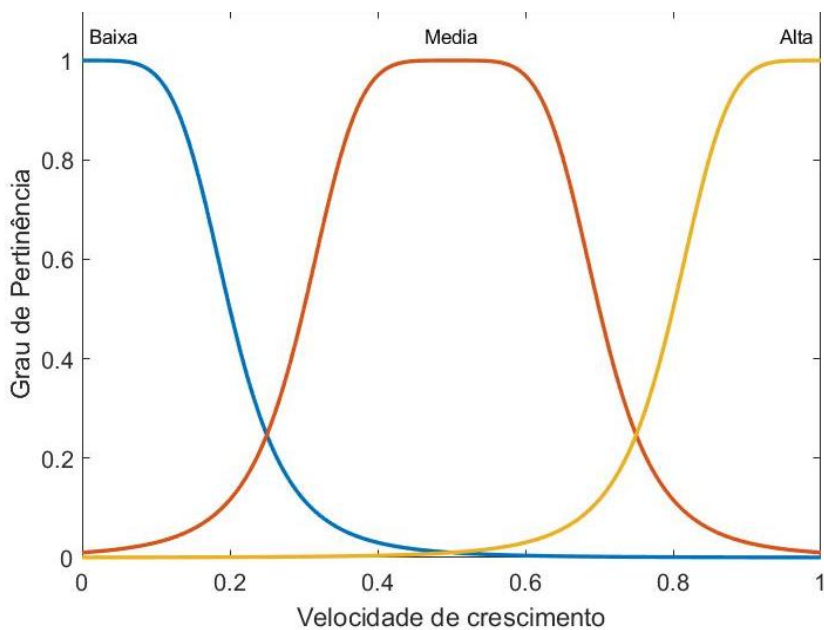
O objetivo principal foi reduzir a distância entre os resultados esperados pelos médicos e radiologistas, onde o modelo matemático pudesse fornecer uma maior precisão quando usada pelos profissionais. Pereira (2017) reproduziu e acrescentou mais uma variável ao sistema, utilizando a ferramenta “Toolbox Fuzzy”, do MATLAB.

A entrada do sistema fuzzy era inicialmente composta por três coeficientes, que foram elaborados por Miranda *et al.* (2009): *Coefficiente de Formato* classificado nos termos linguísticos *Baixo*, *Médio* e *Alto*; *Coefficiente de Contorno*, nos conjuntos *Muito Baixo*, *Baixo*, *Médio* e *Alto*, e *Coefficiente de Densidade*, classificado em *Baixo*, *Médio* e *Alto*. Para todos os conjuntos fuzzy dos coeficientes, foi adotado como domínio valores entre 0 e 1, e segundo Miranda *et al.* (2009), quanto mais alto for o coeficiente, maior influência sobre a malignidade da lesão. A variável de saída do sistema foi o padrão de classificação BI-RADS, que foi dividido em quatro subconjuntos fuzzy, representativos das seguintes categorias do BI-RADS: 2, 3, 4 e 5. Segundo Miranda *et al.* (2009), as funções de pertinência são em forma de sino para apresentar uma transição tênue entre os subconjuntos fuzzy, o que é coeso com o tema em questão.

Durante a construção do modelo fuzzy, Pereira (2017) acrescentou mais uma variável de entrada ao sistema. A variável escolhida foi a *Velocidade de Crescimento*, pois, segundo a autora, quanto maior for a velocidade de crescimento do nódulo de mama, maior o risco do mesmo sofrer metástase, ou seja, ser maligno. A variável de entrada foi dividida em três subconjuntos fuzzy, assumindo os termos linguísticos: *Baixo*, *Médio* e *Alto*. A saída do sistema foi a mesma adotada por Miranda *et al.* (2009), porém contemplando a velocidade de crescimento do tumor. As considerações para formar a nova base de regras foram: quando a velocidade de crescimento do tumor for média, a classificação da categoria BI-RADS será igual a regra do sistema criado em Miranda *et al.* (2009). Se a velocidade de crescimento do tumor for baixa, a classificação da categoria BI-RADS será menor em uma unidade que a do sistema anterior. Finalmente, se a velocidade de crescimento for maior, a classificação será uma unidade acima do valor considerado no sistema anterior. Com a combinação das quatro variáveis de entrada e saída do sistema, 108 possibilidades foram consideradas na base de regras.

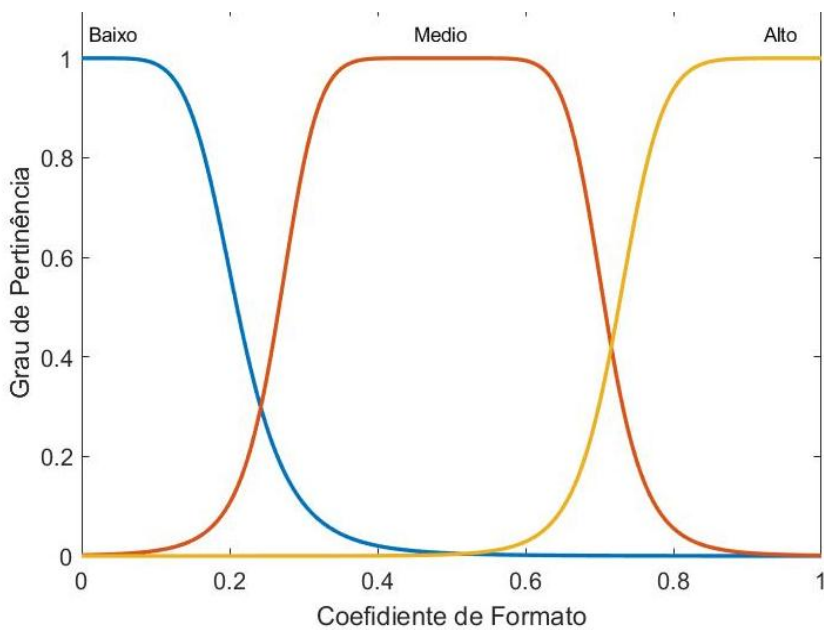
As Figuras 15, 16, 17 e 18 apresentam, respectivamente, as funções de pertinência para as variáveis de entrada *Velocidade de Crescimento*, *Coefficiente de Formato*, *Coefficiente de Contorno* e *Coefficiente de Densidade*.

Figura 15: Funções de pertinência para a variável Velocidade de crescimento.



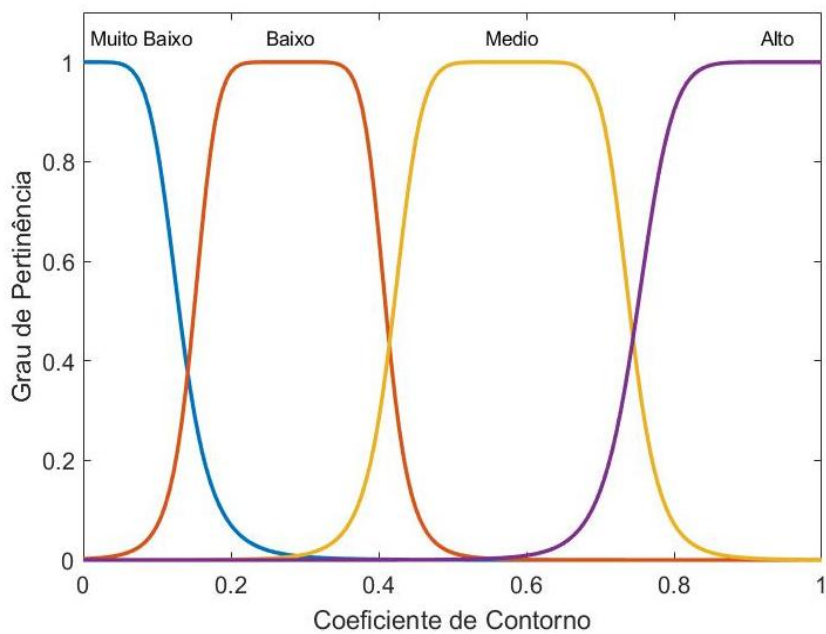
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Figura 16: Funções de pertinência para a variável Coeficiente de Formato.



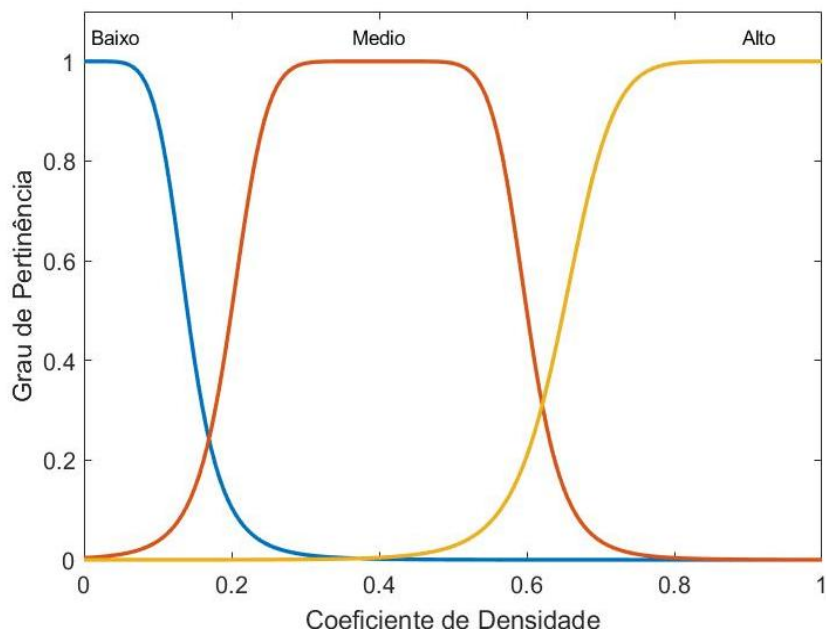
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Figura 17: Funções de pertinência para a variável Coeficiente de Contorno.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

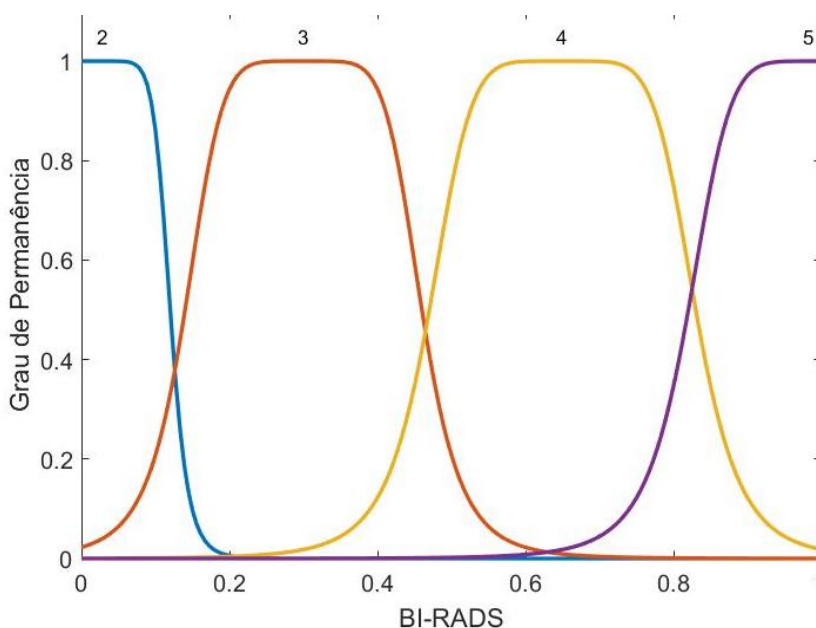
Figura 18: Funções de Pertinência para a variável Coeficiente de Densidade.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A saída foi dada pela classificação do BI-RADS e está apresentada na Figura 19:

Figura 19: Funções de pertinência para a variável de saída BI-RADS.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Nesta pesquisa, ao estudar a modelagem feita por Pereira (2017), verificou-se que a variável linguística *Velocidade de Crescimento*, que havia sido incrementada, não trazia valores para os intervalos nos seus subconjuntos. A autora considerou uma escala gradual entre 0 e 1 no domínio da variável, o que não permite saber quais valores seriam considerados alto ou baixo para a velocidade de crescimento. Dessa forma, a busca inicial foi por intervalos que poderiam ser escolhidos para a velocidade de crescimento do tumor.

Após uma pesquisa bibliográfica, foi encontrado o artigo de MacInnes *et al.* (2020), que estima o crescimento de tumores em termos do tempo de duplicação das células com base em diversos fatores.

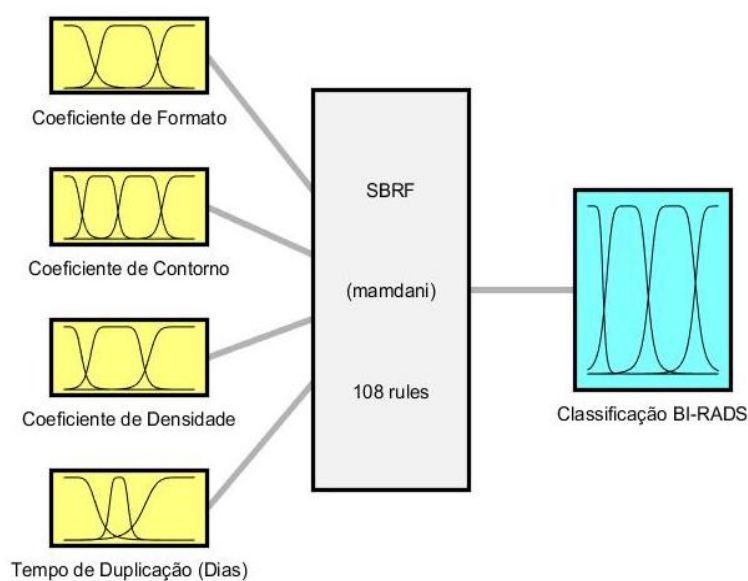
Segundo MacInnes *et al.* (2020), uma neoplasia mamária de grau histológico 1 tem seu tamanho duplicado, em média, após 294 dias. Com grau histológico 2, tem seu tamanho duplicado com média de 164 dias, e para um tumor com grau histológico 3, leva em média, 128 dias para duplicação. Portanto, quanto mais tempo uma neoplasia leva para dobrar de tamanho, menos agressivo é, e se levar

menos dias para duplicar, mais agressivo é o tumor. Utilizando essas informações como base, foram feitas alterações no modelo matemático proposto por Pereira (2017).

A variável de entrada *Velocidade de Crescimento* foi substituída por *Tempo de Duplicação (Dias)*, pois agora o domínio dos subconjuntos fuzzy trazem o tempo que o tumor leva para dobrar de tamanho, em dias. Com os valores indicados por MacInnes *et al.*, foram atribuídos os termos linguísticos *Curto*, *Médio* e *Longo*. Para o tempo de duplicação *Curto*, considerou-se até 128 dias para duplicação. Para o tempo *Médio*, foram considerados valores entre 128 dias a 164 dias para o tumor dobrar de tamanho. Para o tempo de duplicação *Longo*, estimou-se valores acima de 164 dias.

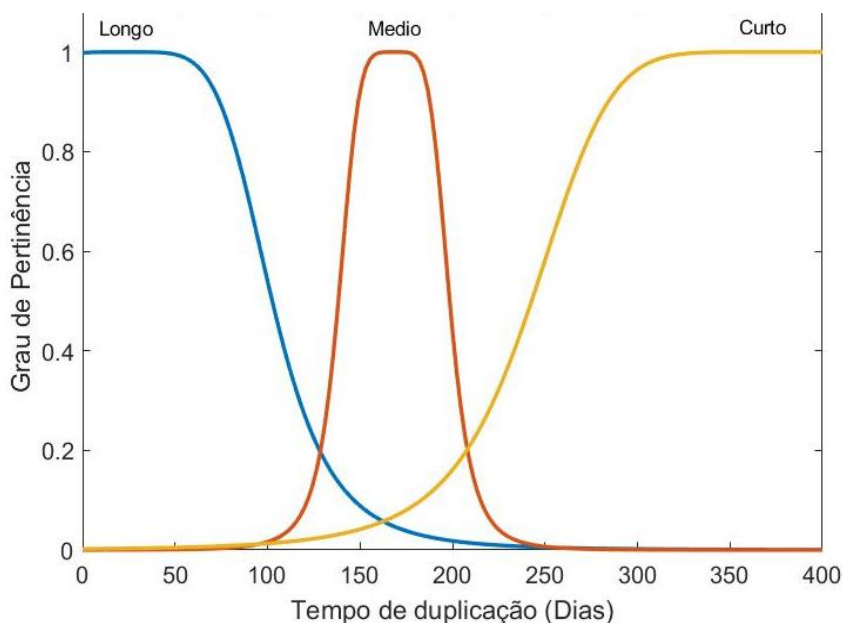
A Figura 20 mostra o esquema geral do SBRF construído, incluindo a nova variável de entrada denominada *Tempo de Duplicação (Dias)*. A Figura 21 apresenta as funções de pertinência para a nova variável de entrada *Tempo de Duplicação (Dias)* do SBRF.

Figura 20: Esquema geral do SBRF construído.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

.Figura 21: Funções de pertinência para a variável Tempo de Duplicação (Dias).



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

As demais variáveis de entrada e a variável de saída presentes no modelo proposto por Pereira (2017) foram mantidas. Ao todo, foram construídas 108 regras para a base de regras fuzzy. A Tabela 1 apresenta algumas das regras elaboradas.

Tabela 1: Regras fuzzy para a classificação do BI-RADS.

Regra	Tempo de duplicação	Coefficiente de formato	Coefficiente de contorno	Coefficiente de densidade	BI-RADS	Peso
3	Longo	Baixo	Muito Baixo	Alto	4	1
16	Longo	Médio	Baixo	Baixo	4	1
21	Longo	Médio	Médio	Alto	5	1
24	Longo	Médio	Alto	Alto	5	1
30	Longo	Alto	Baixo	Alto	5	1
37	Médio	Baixo	Muito Baixo	Baixo	2	1
38	Médio	Baixo	Muito Baixo	Médio	3	1
45	Médio	Baixo	Médio	Alto	4	1
52	Médio	Médio	Baixo	Baixo	3	1

66	Médio	Alto	Baixo	Alto	4	1
75	Curto	Baixo	Muito Baixo	Alto	2	1
84	Curto	Baixo	Alto	Alto	3	1
85	Curto	Médio	Muito Baixo	Baixo	2	1
96	Curto	Médio	Alto	Alto	4	1
106	Curto	Alto	Alto	Baixo	3	1

Ao acionar as condições de entrada para cada subconjunto fuzzy, uma determinada regra vai ser ativada. Ao acionar a regra 38, por exemplo, tem-se:

R₃₈ **Se** o tempo de duplicação do tumor for *Médio* e coeficiente de formato *Baixo* e coeficiente de contorno *Muito Baixo* e coeficiente de densidade *Médio* **então** a classificação do BI-RADS é 3 (1).

Todas as regras possuem a forma do exemplo anterior.

Simulações foram realizadas via MATLAB/Octave. Após a defuzzificação, o sistema fuzzy fornece um número real e a partir deste foi calculada a pertinência à cada conjunto da saída do sistema. Esta etapa foi feita com pacientes hipotéticas, pois até o presente momento, não se obteve dados reais para comparar com o modelo.

Exemplo 1) Suponha uma paciente que em sua tomografia, o radiologista atribuiu os valores de Coeficiente de Formato equivalente a 0,8 (*Alto*), Coeficiente de Contorno igual a 0,7 (*Médio*) e seu Coeficiente de Densidade com valor de 0,6 (*Médio*). Sabendo que o tumor duplicou de tamanho em 100 dias (*Curto*), o sistema forneceu que a neoplasia possui pertinência de 31% para a categoria 4 do BI-RADS e 69% de pertinência para a categoria 5, indicando que o tumor possui lesões suspeitas e que a probabilidade de ser câncer maligno é maior em relação à chance de ser um tumor incerto.

Exemplo 2) Uma paciente possui Coeficiente de Formato igual a 0,5 (*Médio*), Coeficiente de Contorno equivalente a 0,8 (*Alto*) e Coeficiente de Densidade igual a 0,3 (*Médio*). Após 80 dias (*Longo*) foi constatado que o tumor dobrou de tamanho, logo, para essa paciente o sistema forneceu 98% para a categoria 3 do BI-RADS e

2% para a categoria 4, apontando que o tumor apresenta um nível de malignidade considerável e deve ser observado.

O modelo matemático desenvolvido com os fundamentos da lógica fuzzy pode ser útil para médicos especialistas que possuem dados dos exames da paciente, pois uma classificação adequada do BI-RADS favorece um tratamento efetivo. Por ser um estudo inicial, é possível que as fronteiras dos subconjuntos fuzzy para a variável *Tempo de Duplicação* precise de correções e/ou alterações, já que não houve um banco de dados para comparar os resultados e a presença de um especialista para auxiliar na elaboração dos subconjuntos.

Após os exames clínicos e a classificação da neoplasia na escala do BI-RADS, a paciente é submetida, se conveniente, ao tratamento do tumor que pode incluir cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia. O sucesso do tratamento é caracterizado pela taxa de sobrevivência e a erradicação total da doença, contudo, este último nem sempre é alcançado. Muitas vezes, o tumor se encontra em regiões de difícil acesso, que não pode ser retirado sem afetar os tecidos saudáveis. Pensando na dificuldade de eliminar totalmente a doença, um outro modelo matemático foi elaborado, considerando um tratamento complementar para o câncer de mama, a BNCT.

5. MODELO FUZZY PARA PREDIZER A CONCENTRAÇÃO DE ^{10}B

Neste capítulo, será detalhado o modelo fuzzy elaborado para prever a concentração de ^{10}B na Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT), que é um tratamento para o câncer de mama.

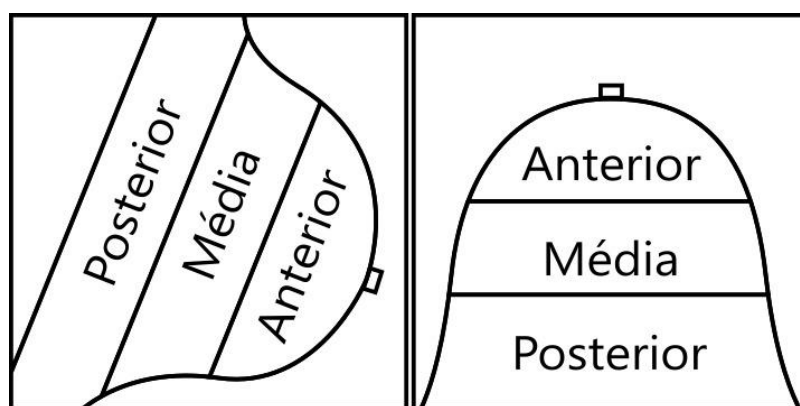
Nas intervenções relacionadas a câncer, o foco é a eliminação total das células cancerígenas, o que é essencial para a cura. Os meios de tratamento clássicos, muitas vezes não conseguem erradicar completamente a doença, ou se o conseguem, deixam efeitos colaterais intensos. Baseado nesse princípio, Locher desenvolveu a BNCT.

A Terapia por Captura de Nêutrons pelo Boro (BNCT) surge como um tratamento inovador, capaz de selecionar as células cancerígenas e destruí-las, sem grandes efeitos colaterais nos tecidos e órgãos adjacentes. A BNCT mostra-se como uma terapia complementar, capaz de matar as células tumorais residuais sem comprometer órgãos e tecidos saudáveis, utilizando um composto de ^{10}B .

Para construir o sistema baseado em regras fuzzy foi utilizado o software MATLAB/OCTAVE. A entrada do SBRF foi constituída por três variáveis sendo: *Profundidade do tumor*, *Volume da mama* e *Distância até o coração*. A variável de saída foi denominada *Concentração de ^{10}B* . Funções de pertinência na forma trapezoidal foram consideradas para todas as variáveis.

A variável de entrada *Profundidade do tumor* foi escolhida com base no tratamento realizado com radioterapia, pois a profundidade onde o tumor se encontra vai impactar diretamente na quantidade de radiação que deverá ser incidida no local (INCA, 2001). Segundo Jankovic *et al.* (2013), a profundidade do tumor se dá pela distância do mesmo até o mamilo, sendo quanto mais distante, mais profundo o tumor está. Quanto mais profundo o tumor, maior é a proximidade com órgãos saudáveis que devem ser preservados, portanto, a quantidade de radiação deverá ser menor, para diminuir a toxicidade do tratamento. Para o tratamento do câncer de mama com radioterapia, há uma classificação para determinar em que região da mama o tumor se encontra, conforme a imagem a seguir (Figura 22).

Figura 22: Ilustração das regiões da mama.



Fonte: Adaptado de Jankovic (2013).

Tem-se pela Figura 22 que a região posterior está mais profunda, a região média se encontra no meio da mama e a região anterior pertence à região próxima ao mamilo. Com base nessas circunstâncias, adotou-se que o modelo para prever a concentração de ^{10}B também deveria considerar a profundidade do tumor em relação ao mamilo, pois um dos produtos da BNCT é a energia cinética que as partículas adquirem no decaimento do nuclídeo. Essa energia cinética possui alcance de uma célula, logo, por mais que os danos prejudiciais sejam mínimos, também devem ser evitados na BNCT.

Segundo a literatura, a mama pode ser considerada uma semi-esfera e cada região pertence à $\frac{1}{3}$ da distância do raio da mama até o mamilo, sendo esse cálculo realizado individualmente para cada paciente antes de realizar o tratamento. Para atribuir valores à variável *Profundidade do Tumor*, pesquisas foram feitas com o intuito de se obter o raio da mama de mulheres brasileiras, porém dados não foram encontrados. Assim, uma forma de conseguir atribuir um raio médio para a mama das mulheres brasileiras foi calculando o volume.

Por falta de referências formais, para calcular o volume adotou-se como parâmetro uma pesquisa realizada em 2013 pelo SENAI (Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial) e publicada na *internet* como matéria jornalística (BOM DIA BRASIL, 2013). A reportagem fornece que a média do busto de mulheres brasileiras é de 97 cm, remetendo aos tamanhos 44 e 46 de sutiã (INTIMISSI, 2022), o que corresponde aos tamanhos 44A, 44B, 46A e 46B de sutiãs usados no Brasil. Segundo Gehrke (2022), o tamanho 44A corresponde a uma massa de 320 g. Os

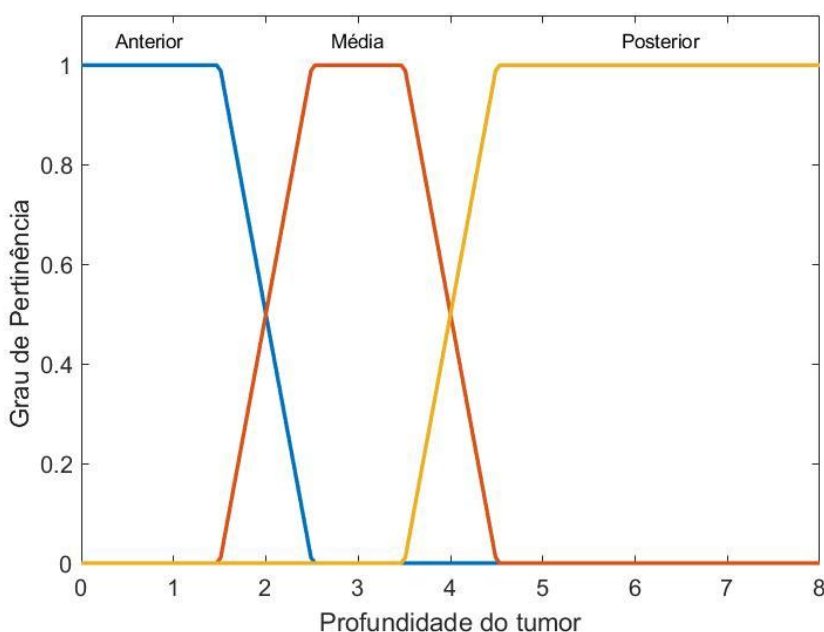
tamanhos 44B e 46A correspondem a 410 g e o tamanho 46B equivale a uma mama de 540 g.

Sabendo que a densidade do corpo humano é aproximadamente $1,07 \text{ g/cm}^3$, tem-se que o tamanho 44A equivale a um volume de 299 cm^3 , para o tamanho 44B e 46A o volume encontrado é de 383 cm^3 e o tamanho 46B corresponde a $504,67 \text{ cm}^3$.

Ao calcular uma média simples onde foram considerados o volumes das quatro numerações, o volume médio foi de aproximadamente 392 cm^3 , sendo esse então, o volume médio da mama das brasileiras, fazendo tais considerações. A partir da fórmula do volume da esfera, encontra-se o raio médio da mama como $5,70 \text{ cm}$. Atribuindo $\frac{1}{3}$ do volume para cada parte da mama, tem-se que cada região (anterior, média e posterior) possui aproximadamente $1,90 \text{ cm}$.

A variável linguística *Profundidade do Tumor* foi classificada em *Anterior*, *Média* e *Posterior*, variando de 0 a 8 cm e está representada na Figura 23.

Figura 23: Funções de pertinência para a Profundidade do Tumor.



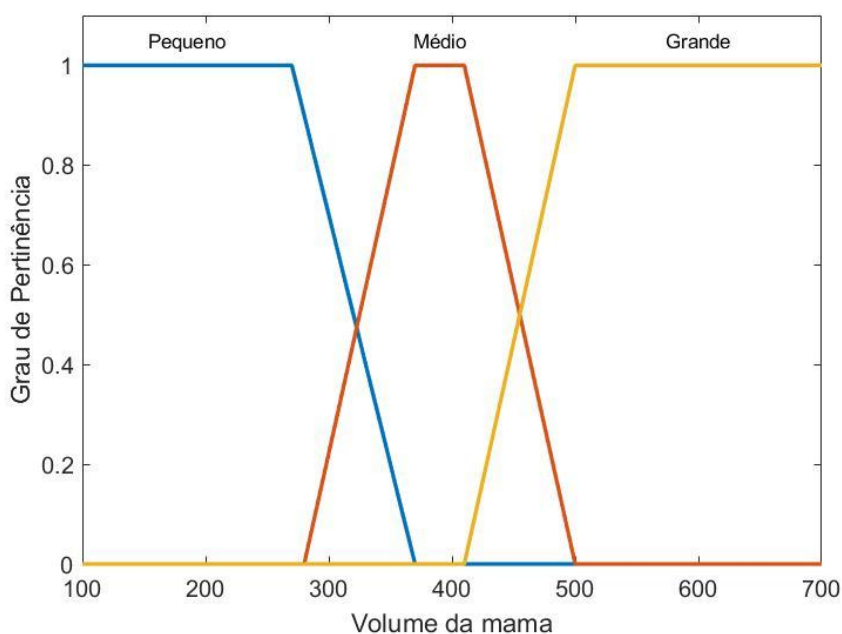
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A próxima variável de entrada escolhida para o sistema de inferências fuzzy foi o *Volume da Mama*, pois segundo Butler-Xu *et al.* (2013), o volume da mama influencia significativamente na toxicidade do tratamento por radioterapia. A BNCT é

uma modalidade de radioterapia binária, ou seja, emprega determinadas substâncias para direcionar a radiação ionizante para um alvo, portanto o volume da mama vai influenciar diretamente na concentração de ^{10}B .

O volume médio da mama das mulheres brasileiras obtido foi de 392 cm^3 e os conjuntos fuzzy foram classificados em *Pequeno*, *Médio* e *Grande*, variando no intervalo de 100 a 700 cm^3 (Figura 24).

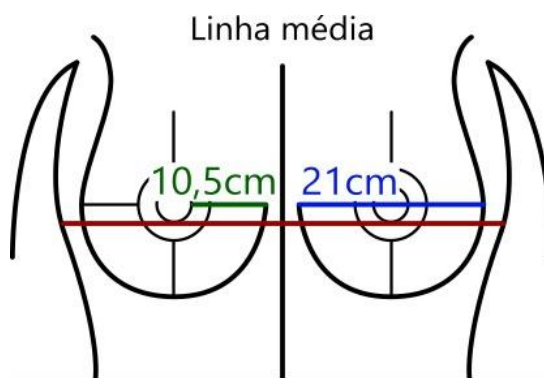
Figura 24: Funções de pertinência para o Volume da Mama.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

De acordo com Biazús *et al.* (2012), cada mamilo feminino se encontra de 10 a 10,5 cm da linha média do corpo humano. Assumindo que a distância do mamilo até a outra extremidade da mama possui a distância citada, tem-se que da linha média até o outro lado da mama, a distância é de aproximadamente 21 cm. Assim, a distância de uma extremidade da mama até a extremidade da outra é de aproximadamente 44 cm, sendo esse o tamanho do tórax feminino indo de uma axila à outra. As aproximações para determinar o tamanho do tórax estão ilustradas na Figura 25.

Figura 25: Distâncias atribuídas ao tórax feminino.

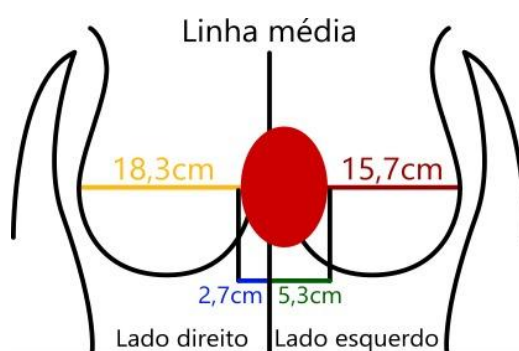


Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Para Yanagie (2012), um dos fatores mais importantes para o tratamento com radioterapia é a distância em que o tumor se encontra em relação ao coração, por ser este um órgão sensível e essencial para a sobrevivência humana. Desse modo, busca-se no tratamento amenizar quaisquer danos ao mesmo. Diante desse fato, a distância do tumor até o coração foi considerada como uma variável importante para a determinação da concentração de ^{10}B .

Segundo Siqueira *et al.* (2019), a BNCT possui como produtos da reação a liberação de energia cinética de 2,79 MeV, partículas alpha e um núcleo de ^7Li . Levando em conta a distância até o coração é fundamental para que tais produtos não afetem o órgão, evitando danos no pericárdio e complicações cardiovasculares.

Figura 26: Ilustração das distâncias máximas até o coração.



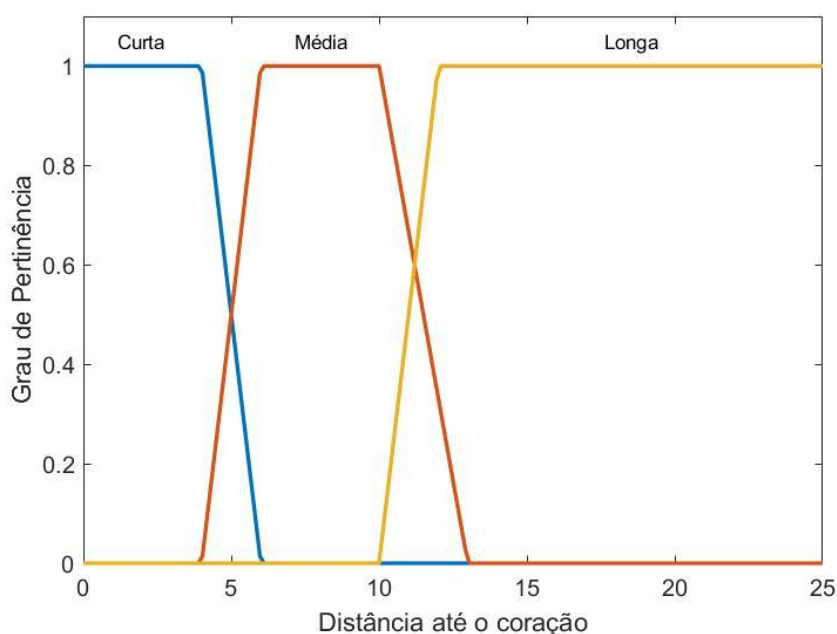
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

O coração encontra-se $\frac{2}{3}$ do lado esquerdo da caixa torácica, $\frac{1}{3}$ do lado direito e possui comprimento de aproximadamente 8 cm (NETTER, 2008). Tem-se

que $\frac{2}{3}$ de 8 cm equivale a aproximadamente 5,3 cm e $\frac{1}{3}$ equivale a 2,7 cm. Considerando que a caixa torácica possui 44 cm de comprimento e cada lado a partir da linha média do corpo possui 21 cm, tem-se que a mama direita possui distância máxima até o coração de aproximadamente 18,3 cm e a mama esquerda possui 15,7 cm. A Figura 26 descreve a relação entre as distâncias do coração em relação às mamas.

Com base nos valores citados, construiu-se as funções de pertinência para a variável *Distância até o coração*, representada pela Figura 27. Seus conjuntos foram classificados em *Curta*, *Média* e *Longa* variando no intervalo de 0 a 25 cm. Não foram encontradas referências na literatura para o que seria considerado uma distância 'média' ou 'baixa', assim, os valores foram atribuídos de forma homogênea entre os conjuntos.

Figura 27: Funções de pertinência para a variável Distância até o Coração.

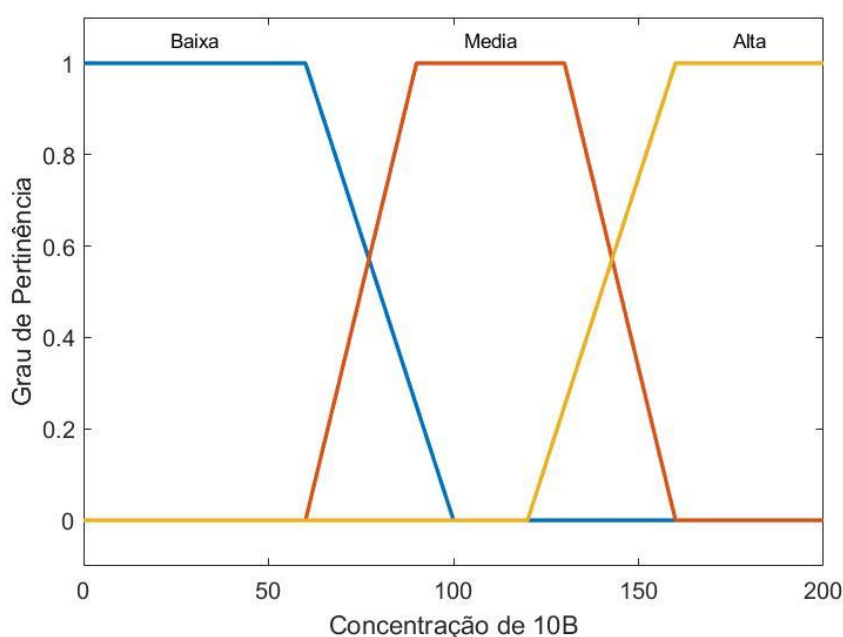


Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A variável de saída foi denominada *Concentração de ¹⁰B*. Sua unidade é dada por $\mu\text{g/g}$ que representa a quantidade de Boro em cada grama de tumor. Esse valor também é encontrado na literatura em partes por milhão (ppm), que indica quantas partes de Boro, em microgramas, existem em 1 grama de tumor. O único estudo

encontrado que aponta valores consideráveis da concentração do ^{10}B , para o uso da BNCT no tratamento do câncer de mama, foi o de Pramusinta *et al.* em 2019. É um modelo computacional para determinar a relação entre a distribuição de dose e o tempo de irradiação, começando com valores de $70 \mu\text{g/g}$ de ^{10}B até $150 \mu\text{g/g}$, utilizando nêutrons epitérmicos com um fluxo de $8,05 \times 10^8$ nêutron/ cm^2s . Assim, a *Concentração de ^{10}B* foi classificada em subconjuntos fuzzy *Baixa*, *Média* e *Alta*, variando no intervalo de 0 a $200 \mu\text{g/g}$. As respectivas funções de pertinência estão representadas na Figura 28.

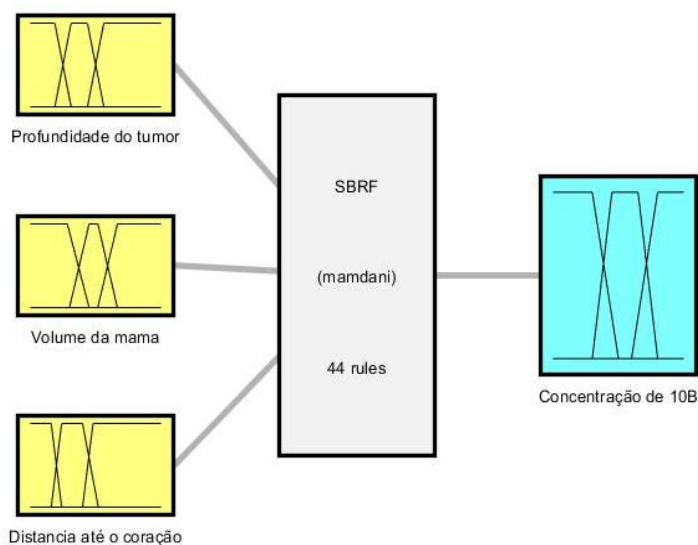
Figura 28: Funções de pertinência para a variável de saída Concentração de ^{10}B .



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A Figura 29 apresenta o esquema geral do SBRF construído para prever a concentração de ^{10}B para BNCT.

Figura 29: Esquema geral do SBRF construído.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

O método de inferência utilizado foi o de Mamdani e a defuzzificação foi realizada pelo método Centro de Gravidade. A base de regras foi elaborada considerando a variável *Distância até o Coração* como o fator mais decisivo, pois na literatura de estudos radiológicos, há uma grande preocupação em relação ao órgão. Ao combinar as variáveis de entrada e de saída do sistema obteve-se ao todo 44 regras. A Tabela 2 apresenta algumas das regras estabelecidas.

Tabela 2: Base de Regras Fuzzy.

Regra	Profundidade do tumor	Volume da mama	Distância até o coração	Concentração de 10B	Peso
3	Anterior	Pequeno	Curta	Alta	0.6
4	Anterior	Pequeno	Curta	Média	0.4
8	Anterior	Médio	Curta	Média	1
11	Anterior	Grande	Média	Média	0.9
12	Anterior	Grande	Média	Baixa	0.1
17	Média	Pequeno	Média	Alta	0.6
18	Média	Pequeno	Média	Média	0.4

23	Média	Médio	Média	Média	1
24	Média	Médio	Curta	Média	0.2
25	Média	Médio	Curta	Baixa	0.8
36	Posterior	Médio	Longa	Média	0.7
37	Posterior	Médio	Longa	Baixo	0.3
41	Posterior	Grande	Longa	Média	0.2
42	Posterior	Grande	Longa	Baixa	0.8
43	Posterior	Grande	Média	Baixa	1

Neste modelo fuzzy, algumas regras possuem as mesmas variáveis de entrada e apresentam saídas distintas para a concentração de ¹⁰B. Para essas regras, o peso atribuído vai indicar qual a chance de pertencer a determinado subconjunto fuzzy para a concentração de ¹⁰B.

As simulações do sistema baseado em regras fuzzy foram implementadas utilizando casos hipotéticos. A partir do número real fornecido pelo sistema após a defuzzificação, foi calculada a pertinência à cada conjunto da saída do sistema fuzzy.

Exemplo 1) Uma paciente hipotética possui um tumor maligno na mama com 3,5 cm de profundidade (*Média*) em relação ao mamilo, volume mamário de 440 cm³ (*Médio*). Sabendo que o tumor está localizado à 7 cm do coração (*Média*), o sistema forneceu como saída 4% para concentração de ¹⁰B baixa e 96% para concentração média. Portanto, para o tumor com tais características a concentração média é a mais adequada para a BNCT em relação à concentração baixa.

Exemplo 2) Em uma outra situação, suponha que após realizar os exames, uma paciente descobriu que sua mama de 300 cm³ (*Pequeno*) possui um tumor de 5 cm de profundidade (*Posterior*), à uma distância de 13 cm do coração (*Longa*). Para esse caso, o SBRF apresentou como resultado, 13% para concentração baixa de Boro 10 e 87% para concentração média. Logo, a concentração média é a mais coerente com a situação, capaz de produzir resultados satisfatórios sem trazer

maiores adversidades para o organismo. Contudo, por se encontrar na região posterior, ainda pode-se considerar a concentração baixa para o tratamento.

Exemplo 3) Considere uma situação fictícia onde a paciente possui mama com volume igual a 400 cm^3 (*Média*) e foi diagnosticada com neoplasia na região média da mama (2 cm), situada à 8 cm do coração (*Média*). Neste caso, o sistema fornece probabilidade de 67% para concentração de ^{10}B média e 33% alta. Portanto, a concentração média de ^{10}B pode ser mais adequada em relação à concentração alta, por possuir maior proximidade com o coração, ainda que o tumor esteja localizado na região média da mama.

Ao observar as simulações, pode-se dizer que os resultados obtidos estão de acordo com o esperado. O modelo matemático fuzzy foi eficiente em prever a concentração de ^{10}B à ser aplicado na BNCT para o câncer de mama. O SBRF construído foi capaz de responder às mudanças na distância do tumor até o coração de forma satisfatória, pois entende que é uma variável que trará maior impacto na classificação final. Ao mesmo tempo, quando se alterou ligeiramente os valores de entrada, o modelo se manteve gradual sem apresentar mudanças bruscas, o que é coerente com a realidade de doenças como o câncer.

Por se tratar de um estudo inicial, seria ideal ter acesso à um banco de dados para comparação dos resultados e validação do modelo.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo deste trabalho, foi possível compreender a importância dos modelos matemáticos. A Teoria de Conjuntos Fuzzy possui alta capacidade de modelar situações presentes na natureza e doenças como o câncer de mama, devido à imprecisão trazida pelos termos linguísticos vagos e incertos empregados para caracterizar a situação do tumor.

O uso de SBRF permite combinar as variáveis linguísticas associadas às características do tumor mamário e obter uma classificação favorável para o BI-RADS. As simulações mostraram que o sistema é útil para tal classificação, visto que fornece uma representação do mundo real, uma vez que reconhece a multitude de valores, definindo o grau de pertinência à diferentes conjuntos. Para validar o modelo, é necessário comparar os resultados com dados reais, fazendo-se esta etapa uma perspectiva para trabalhos futuros.

O ^{10}B possui alta seletividade no meio celular, o que tem impulsionado diversas pesquisas em vários países. Neste trabalho, a modelagem matemática com Lógica Fuzzy para prever a concentração de ^{10}B utilizada na BNCT se mostrou apropriada e pode auxiliar os especialistas no processo de tomada de decisão. A BNCT combinada com a cirurgia proporciona um aumento significativo na sobrevivência das pacientes ou até mesmo, a cura completa de neoplasias malignas. As simulações e os resultados revelaram que é possível encontrar a concentração de ^{10}B aproximada, considerando algumas características do câncer de mama.

A BNCT ainda está em fase experimental em diversos países, portanto, os resultados não foram comparados com dados reais, mas conforme os estudos avancem, esta etapa pode estar presente em trabalhos futuros.

REFERÊNCIAS

- ALONSO, A. C. R. **Um modelo matemático para o índice de risco de malignidade de tumores do ovário utilizando a teoria dos conjuntos fuzzy**. 2007. 73p. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, Campinas, 2007.
- BARROS, L. C.; BASSANEZI, R. C. **Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática**. 2. ed. Campinas: IMECC/UNICAMP, 2012.
- BARTH, R. F., MI, P., YANG, W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. **Cancer Communications**, Ohio, v. 38, p. 1-15. dez. 2018. DOI: 10.1186/s40880-018-0299-7
- BARTH, R. F., SOLOWAY, A. H., FAIRCHILD, R. G. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer. **Cancer Research**, Ohio, v. 50, p. 1061-1070, fev. 1990.
- BASSANEZI, R. C. **Ensino-aprendizagem com modelagem matemática**. Contexto, São Paulo, 2002.
- BIAZUS, J. V. ; MELO, M. P. ; ZUCATTO, A. E. . **Cirurgia da Mama**. 2. ed. Porto Alegre: **Artmed Editora**, v. 1. 2012.
- BRUNO-MACHADO, A.C.; FORTES, E.C.F.S.; TIJERO, M.C.. A física da terapia de captura de nêutrons pelo boro. **Rev. Bras. Ensino Fís.**, São Paulo , v. 32, n. 4, p. 4303-1-4303-7, dez. 2010 . Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-11172010000400003&lng=pt &nrm=iso. Acesso em 12 abr. 2022.
- BUTLER-XU, Y. S., MARIETTA, M., ZAHRA, A., *et al.* The effect of breast volume on toxicity using hypofractionated regimens for early stage breast cancer for patients. **Advances in Radiation Oncology**. v. 4, p. 261-267. 2019.
- GADAN, M. A., GONZÁLEZ, S. J., BATALLA, M., OLIVERA, M. S., POLICASTRO, L., SZTEJNBERG, M. L., Application of BNCT to the treatment of HER2+ breast cancer recurrences: Research and developments in Argentina. **Applied Radiation and Isotopes**. v. 104, p. 155-159. 2015.
- GEHRKE, S. Como pesar seus seios. **WIKIHOW**. Disponível em: <https://pt.wikihow.com/Pesar-Seus-Seios>. Acesso em: 5 abr. 2022.
- HATANAKA, H. Clinical Results of Boron Neutron Capture Therapy. **Basic Life Sciences**, Boston, v. 54, p. 15-21. 1990. DOI: 10.1007/978-1-4684-5802-2_2
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Como se comportam as células cancerosas?** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-se-comportam-celulas-cancerosas>. Acesso em: 5 abr. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2020** – Incidência de câncer no Brasil. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa>. Acesso em: 12 abr. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Manual para Técnicos em Radioterapia**. Rio de Janeiro. 2001. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//pqrt_man_tec_r_dtrp.pdf. Acesso em: 12 abr. 2022.

INTIMISSI. **Descubra seu tamanho de Sutiã**. Disponível em: <https://www.intimissimi.com.br/descubra-seu-tamanho>. Acesso em: 5 abr. 2022.

JANKOVIC A., NADRLJANSKI M., KARAPANDZIC V. S., IANOVIC N., RADOJICIC Z., MILOSEVIC Z. Posterior breast cancer - mammographic and ultrasonographic features. **Vojnosanitetski pregled**, v. 70, p. 1034-1038. 2013. DOI: 10.2298/VSP120726032J

MACINNES, E. G., DUFFY, S. W., SIMPSON, J. A. et al., Radiological audit of interval breast cancers: Estimation of tumour growth rates. **The Breast**, 2020.

MIRANDA, G. H. B., MARQUES, P. M. A., & FELIPE, J. C. Aplicação de conceitos da lógica nebulosa à classificação BI-RADS de nódulos de mama. **Journal of Health Informatics**, 2009.

MOSS, R. L., Critical Review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). **Applied Radiation and Isotopes**, v. 88, p. 2-11. jun. 2014. DOI: 10.1016/j.apradiso.2013.11.109

MUNDY, D. W., GHANDOURAH, E., JEVREMOVIC, T. Preliminary Computational Model for BNCT for Breast Cancer. **Fifth Yugoslav Nuclear Society Conference**, Indiana. 2004.

NEDUNCHEZHIAN, K., ASWATH, N., THIRUPPATHY, M., THIRUGNANAMURTHY, S. Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, Chennai, v. 10, p. ZE01-ZE04. dez. 2016. DOI: 10.7860/JCDR/2016/19890.9024

NETTER, F. H. Atlas de Anatomia Humana. 4 ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2008.

NEVES, D. D., BELIAN, M. F., SILVA, W. E., VILELA, E. C. Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro: uma Nova Visão sobre o Tratamento do Câncer. **Revista Virtual de Química**, v. 13. fev. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Câncer** - Folha informativa atualizada em outubro de 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 5 abr. 2022.

PEREIRA, Naara Karolyne Morais. **Um estudo quantitativo sobre o câncer de mama**. Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual de Campinas,

Instituto de Matemática Estatística e Computação Científica, Campinas: IMECC/UNICAMP, SP, 2017.

Pesquisa do Senai define os padrões de medidas do corpo dos brasileiros. **Bom dia Brasil**, 15 jul. 2013. Disponível em: <https://g1.globo.com/bom-dia-brasil/noticia/2013/07/pesquisa-do-senai-define-os-padroes-de-medidas-do-corpo-dos-brasileiros.html>. Acesso em: 16 fev. 2022.

POEDJOMARTONO, B., SARDJONO, Y., MEIYANTO, E., WINARNO, H. The Role of BNCT in Breast Cancer Treatment. **Atom Indonesia**. v. 45, p. 139-146. 2019.

PRAMUSINTA, R., ZAILANI, R., SARDJONO, Y., Dose Analysis in Boron Neutron-capture Cancer Therapy (BNCT) Neutron Generator Based for Breast Cancer. **Indonesian Journal of Physics and Nuclear Application**. v. 4. 2019.

SACILOTTO, C. **Modelagem fuzzy para prever os riscos de recidiva em câncer de rim. Dissertação** (Mestrado em Matemática Aplicada) - Universidade Estadual de Campinas, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. 2017.

SAVERGNINI, K. D. ; Vendite, L. L. ; Matheus, W. E. . **Modelagem Fuzzy para Prever os Riscos de Recidiva e Progressão de Tumores Superficiais de Bexiga**. 2009 (Dissertação de mestrado).

SILVA, E. V., SILVEIRA, G. P. Um modelo fuzzy para análise do risco de malignidade de tumores do ovário considerando o biomarcador HE4. **Biomatemática**, Campinas-SP, IMECC/UNICAMP, v. 30, p. 271-286. 2020.

SILVEIRA, G. P., **Aplicação da Teoria de Conjuntos Fuzzy na predição do estadiamento patológico do Câncer de Próstata**. 2007. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, Campinas, 2007.

SIQUEIRA, P. T. D., YORIYAZ, H., SHORTO, J.M. B., CAVALIERI, T. A. Princípios de Aplicações da Terapia por Captura de Nêutrons por Boro. **Revista Brasileira de Física Médica**, São Paulo, v. 13, p. 116-121. 2019.

SLATKIN, D. N., A history of boron neutron capture therapy of brain. Postulation of a brain radiation dose tolerance limit. **Brain: a journal of neurology**, Oxford, v. 114, p. 1609-1626. ago. 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Breast Cancer**. mar. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em 5 abr. 2022.

YANAGIE, H., KUMADA, H., SAKURAI, Y., NAKAMURA, T., et al. Dosimetric evolution of neutron capture therapy for local advanced breast cancer. **Applied Radiation and Isotopes**. v. 67, p. 63-66. 2009.

ZADEH, L. A., Fuzzy sets. **Information and Control**, v. 8, p. 338-353. 1965.