

ARTIGO ORIGINAL

Inteligência computacional aplicada à detecção de câncer de mama

Leomar Santos Marques¹, Ricardo Rodrigues Magalhães² and Danton Diego Ferreira²

¹Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Sistemas e Automação (PPGESISA), UFLA, Campus Lavras – Lavras (MG) – Brasil

*leomar.marques@engenharia.ufjf.br; ricardorm@deg.ufla.br; danton@deg.ufla.br

Recebido: 05/10/2018. Revisado: 17/01/2019. Aceito: 30/01/2019.

Resumo

O câncer de mama apresenta elevado índice de mortalidade em todo o mundo, sendo o mais incidente em mulheres. Seu diagnóstico tendo sido realizado por meio de rastreamento, ecografias mamárias e mamografias. Este trabalho tem como objetivo desenvolver um classificador para identificar o câncer de mama utilizando dados antropométricos e parâmetros de exame sanguíneo de rotina que são os biomarcadores. Redes-Neurais do tipo Perceptron Multi-Camadas (MLP) e as redes Neuro-Fuzzy (ANFIS) empregados a um comitê de decisão, trazendo como resultado uma classificação do câncer de mama, com acurácia de 97%, um valor superior apresentado comparado aos trabalhos dos últimos anos que utilizaram biomarcadores semelhantes no período de 2013 ao início do ano de 2018.

Palavras-Chave: Câncer de Mama; Neuro-Fuzzy; Redes Neurais

Abstract

Breast cancer has a high death rate worldwide, and the most frequent in women, its diagnosis having been performed through screening, breast ultrasound and mammograms. This work aims to develop a classifier to identify breast cancer using only anthropometric data and some parameters of a simple routine blood test that are the biomarkers. The MLP Neural Networks and Neuro-Fuzzy Networks (ANFIS) were used for a decision committee. This work demonstrates a breakthrough in the area of computational intelligence due to the good result of its classification of breast cancer, which was 97% accurate, a higher value presented compared to the works of the last years that used similar biomarkers in the period of 2013 to the start of the year 2018.

Key words: Breast Cancer; Neuro-Fuzzy; Neural Networks

1 Introdução

O câncer de mama representa um elevado índice de morte nas mulheres em todo o mundo. No geral é considerado como o segundo maior causador de mortes em países desenvolvidos, e o primeiro causador em países subdesenvolvidos, sendo o segundo tipo mais frequente e o mais incidente em mulheres (Araújo da Silva and da Silva Riul, 2011).

O diagnóstico do câncer de mama tem sido

realizado por meio de exames de rastreamento, ecografia mamária e mamografia (Fernandes et al.; 2012). Estudos vêm sendo realizados para acelerar e melhorar o processo de detecção. Recentemente foi apresentado um estudo que visa detectar imagens térmicas de regiões cancerígenas, através do aumento de fluxo sanguíneo, detectar a elevação da temperatura, utilizando sistemas fuzzy e complementos estáticos para este fim (Resmini et al.; 2012), métodos que analisam os marcadores

moleculares de predisposição do câncer de mama também são empregados em pesquisas com a finalidade de se realizar uma detecção precoce (Cardoso et al.; 2016). Diversos estudos sustentam que a obesidade está positivamente associada a vários outros tipos de câncer (Dalamaga; 2013; Cohen and LeRoith; 2012) incluindo o câncer de mama. Mas recentemente foi desenvolvido, uma análise estatística que descreve a utilização de parâmetros antropométricos de Índice de Massa Corporal (IMC) associados a análises sanguíneas, como um biomarcador de câncer de mama (Crisóstomo et al.; 2016). Estes parâmetros foram usados para detecção do câncer mamário utilizando Árvores de Decisão (DA) e posteriormente Máquina de Vetores de Suporte (SVM) no procedimento de validação cruzada, no entanto o procedimento não utilizou a mesclagem entre os métodos DA e SVM e nem mesmo um conselho de preditores, com a finalidade de melhorar os resultados (Patrício et al.; 2018).

As análises do presente trabalho estão baseadas em um conjunto de dados observados na Universidade de Coimbra, através de parâmetros antropométricos e uma análise de sangue de rotina, conforme sugerido por (Crisóstomo et al.; 2016).

Assim o objetivo neste trabalho, será implementar um classificador para verificar se uma pessoa é portadora ou não de câncer de mama, comparando duas metodologias Redes-Neurais Perceptron Adaptada (MLP) e Neuro-Fuzzy (ANFIS) a partir do desenvolvimento de um preditor formado por um conjunto de votos majoritários com a finalidade de se obter maior acurácia, agilizando o processo de detecção e tratamento do Câncer de Mama.

2 Metodologia

2.1 Caracterização e Seleção dos Dados

Os dados utilizados para a execução do presente trabalho foram adquiridos na UCL - Machine Learning Repository (da Califórnia Irvine; 2018), banco online contendo datasets open source voltados à diversas áreas do conhecimento.

O banco consiste em arquivos divididos entre treino e teste. Os arquivos de treino e teste foram produzidos por meio de informações clínicas e sanguínea de 116 mulheres que se encontram na pré-menopausa e pós-menopausa, que são portadoras ou não do câncer de mama. De cada paciente, um conjunto de 9 parâmetros, sendo: idade dos pacientes, índice de massa corporal (IMC), insulina, homeostase de resistência à insulina (HOMA), Leptina, Adiponectina, resistina e Proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) (Crisóstomo et al.; 2016).

Os diagnósticos das mulheres com câncer de mama foram angariados no Departamento de Ginecologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra no período de 2009 a 2013 em que para cada doente, o diagnóstico foi aferido por uma mamografia positiva e confirmado histologicamente. Os dados foram obtidos por meio de voluntárias saudáveis do sexo feminino livres de qualquer infecção ou doenças que inviabiliza-se o estudo. Estes dados foram aprovados pelo Comitê de ética do Departamento de Ginecologia do Centro Hospitalar Universitário de

Coimbra (Crisóstomo et al.; 2016).

2.2 Classificadores

O Neuro-Fuzzy ANFIS, também conhecido como fuzzy Sugeno, se fundamenta na equivalência funcional, sob algumas restrições, entre a rede neural de função de base radial e os sistemas fuzzy do tipo Takagi e Sugeno (Takagi and Sugeno; 1993; Sugeno and Kang; 1988). O método usa um procedimento de aprendizado híbrido podendo ser empregado para modelar funções não-lineares e identificar componentes não-lineares (Resmini et al.; 2012).

O ANFIS é implementado por meio de regras conforme Equação 1:

$$\begin{aligned} &\text{Se } x_1 \text{ é } A_{j1}^{(1)} \dots x_n \text{ é } A_{jn}^{(n)} \\ &\text{então } y = \alpha_0^{(r)} x_1 + \alpha_r^{(r)} x_r + \dots + \alpha_n^{(n)} x_n \end{aligned} \quad (1)$$

Onde: $x_1 \dots x_n$ são entradas, $A_i \dots A_j$ modificadores: "muito", "mais ou menos", "não", $y_1 \dots y_n$ saídas e α instâncias apresentada.

O modelo ANFIS tende a ajustar apenas as funções de pertinência dos parâmetros antecedentes e consequentes, contém unidades de entrada na camada U_0 e outras camadas denotadas como: (U_1, \dots, U_5) em que as unidades internas U_1 a U_4 são usadas pra processar os dados, enquanto a unidade externa de saída U_5 calcula a saída final por meio da somatória de todas as saídas (Jang; 1993), conforme figura 1.

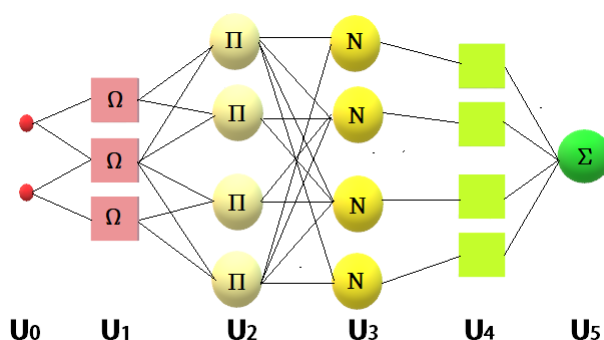


Figura 1: Estrutura ANFIS

O modelo neural MLP, é geralmente usado em trabalhos que envolvem classificação, projeção, interpretação e generalização. Entre as principais aplicações destacam-se a análise de séries temporais e classificação médicas. Sua arquitetura é composta pela camada de entrada, uma ou mais camadas ocultas onde ocorre o processamento dos dados e transformam problemas não linearmente separáveis em problemas separáveis e por fim a camada de saída (De Azevedo et al.; 2000), conforme figura 2.

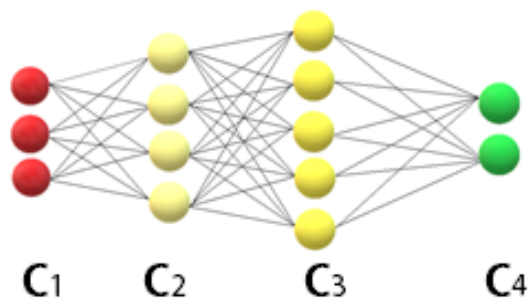


Figura 2: rede MLP com duas camadas ocultas

2.3 Seleção de Parâmetros

No intuito de aumentar a eficácia do processo de classificação, informações pouco ou nada importantes contidas nos dados obtidos – tais como índices de pacientes (nomes) – foram omitidas e não fizeram parte das entradas fornecidas à rede neural desenvolvida. A coluna relativa à condição de saúde do paciente em questão – preenchida com 0 para pacientes saudáveis e 1 para pacientes portadores da doença – foi utilizada como alvo nos procedimentos de treino. Nos testes realizados neste trabalho, não foi determinado o grau da evolução do câncer, mas sim se a pessoa possui ou não o câncer, uma vez que trata-se de um parâmetro não presente entre os dados testados e inicialmente não relacionado ao paciente em si, mas a um diagnóstico médico posterior.

2.4 Extração das Características

O método de normalização, em conjunto com o Principal Component Analysis (PCA) foi empregado no intuito de aferir o peso de cada dimensão rotacionada no processo final da classificação, de forma a possibilitar uma possível redução de dimensionalidade. A análise das informações obtidas mostrou a importância de cada coluna para o treinamento e como está compreendido a variância dos dados, de modo a concluir que os elementos constituídos possuem importância para o processo de classificação não sendo viável a eliminação de entradas.

2.5 Metodologia de Classificação

A técnica escolhida para realizar a classificação dos dados foi a MLP e a ANFIS sob diversas configurações, de forma a comparar a eficácia de cada escolha no que diz respeito ao número de dados classificados corretamente. Na divisão de Dados limitou-se 70% para treinamento, 15% para validação e 15% para teste tanto para RNA quanto a ANFIS.

As configurações propostas para RNA foram:

- Quantidades de camadas: variando de 1 a 3;
- Número neurônios: mínima de 3 máxima de 15;
- Estilos de treino: Levenberg-Marquardt, Quasi-Newton, Retropropagação Resiliente, Gradiente Conjugado em Escala, Polar Ribière e Taxa de Aprendizagem Variável.

As configurações propostas para ANFIS foram:

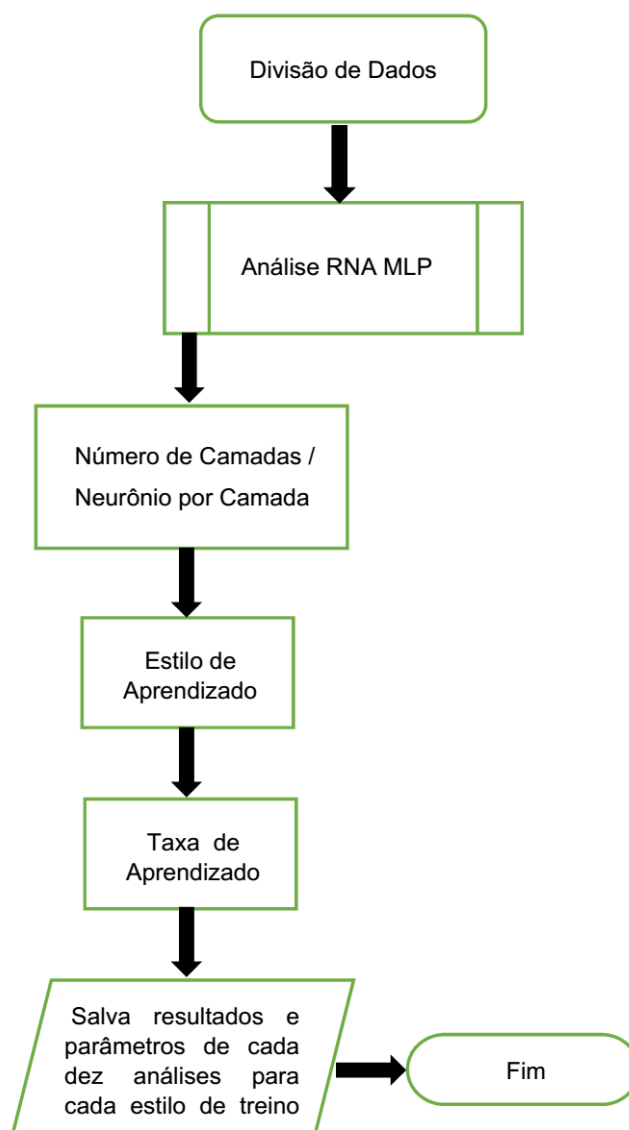
- Range influencia entre 0.1 a 0.8;
- Taxa de Acertação/Rejeição: entre 0.05 a 0.8;
- Número de clusters 7 a 25.
- Método de Otimização Híbrido e Backpropagation.

Para avaliar a eficácia do procedimento, ajustaram-se os parâmetros de parada máximo em 500 iterações ou parâmetro de erro de 0.1, evitando assim overfitting. Foram realizadas dentre as diversas iterações com cada configuração proposta para a rede neural e o sistema Fuzzy, em que a média da porcentagem de acertos foi obtida, bem como seu desvio padrão e a melhor porcentagem de acertos.

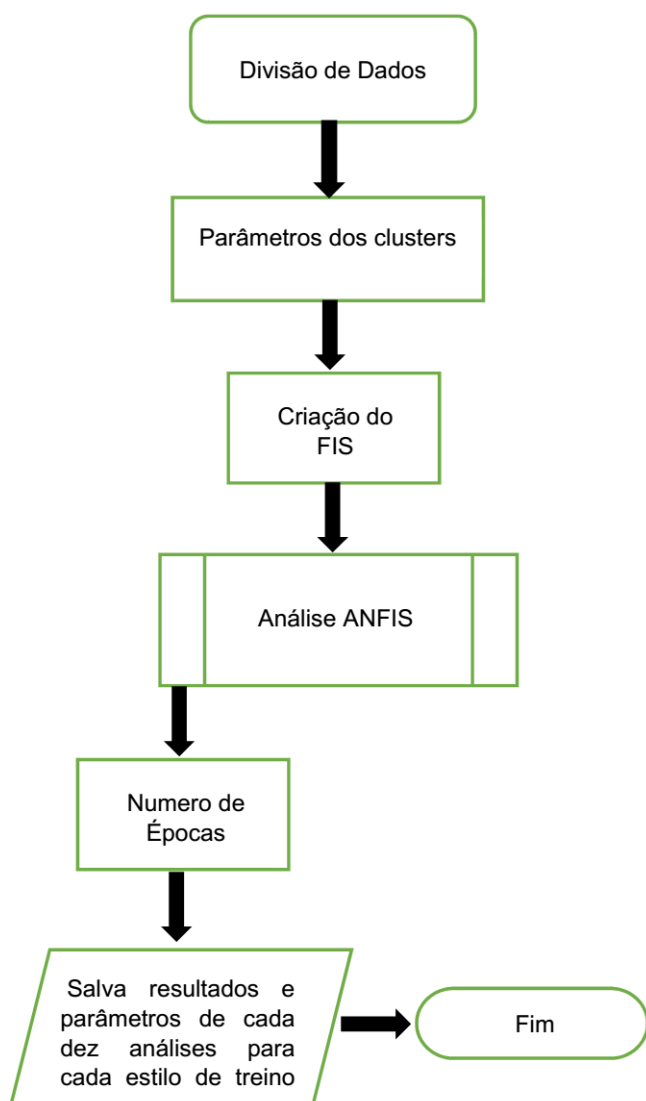
Outro aspecto analisado foi a influência da função de treinamento da rede neural e a ANFIS sob a eficiência de classificação dos dados. Para tanto, duas funções distintas foram testadas para os mesmos formatos de rede.

Os fluxogramas de execução dos testes e análise dos classificadores podem ser observados nas figuras 3 e 4.

Figura 3: Fluxograma RNA MLP



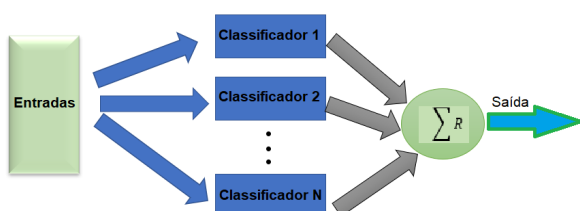
Fonte: autoria própria

Figura 4: Fluxograma ANFIS

Fonte: autoria própria

2.6 DC-Comitê de Decisão (Voto majoritário)

O modelo de decisão adotado foi o majoritário, o qual corresponde a um dos mais simples e intuitivos modelos, em que basicamente, se escolhe a classe pela maioria dos votos do conjunto, que caso exista alguma razão para acreditar que certos classificadores são melhores ou piores que outros utiliza-se uma votação ponderada (Stepenosky et al.; 2006), a Figura 5 demonstra seu funcionamento.

**Figura 5:** Fluxograma Comitê Decisão

No caso deste trabalho, os modelos de decisão foram desenvolvidos com intuito de se combinar suportes individuais de dados por três ANFIS e duas MLPs, em que o método detalhado das regras de combinação pode ser encontrado em (Kuncheva; 2004).

Para verificar a eficácia do comitê, utilizou-se várias combinações entre as redes e sistemas fuzzy condicionados aos melhores resultados obtidos no procedimento anterior, com a finalidade de reduzir a quantidade de testes a serem realizados, em que buscou-se também obter a média da porcentagem de acertos e seu desvio padrão em vários conjuntos de testes.

2.7 Método de Comparação

Utilizou-se dois principais métodos de comparação visual para se analisar individualmente os resultados, que são eles: a matriz de confusão e a curva ROC, com a finalidade de padronizar as avaliações, entre as redes MLPs, ANFIS e o comitê de decisão.

O método da matriz confusão consiste em armazenar os resultados em uma matriz realizando o cálculo da sensibilidade da qualidade alcançada por cada um dos preditores. A sensibilidade consiste na probabilidade de um teste apresentar um resultado positivo em um indivíduo acometido por uma doença (Lopes et al.; 2014), Conforme equação 2 e sua representação em forma matricial pode ser observada através da figura 6.

$$S = \frac{VC}{VC + VFN} \quad (2)$$

Onde: VP Verdadeiro Positivo e VFN Valores de casos falso negativos.

		Classes Preditas	
		C1	C2
Classes Reais	C1	Verdadeiro Positivo	Falsos Negativos
	C2	Falsos Positivos	Verdadeiro Negativos

Figura 6: Análise matriz confusão

Por fim, utilizou-se os conceitos de sensibilidade da qualidade associado a especificidade para descrever de forma gráfica a acurácia de um teste diagnóstico por meio da construção de sua respectiva curva ROC. A Especificidade consiste na probabilidade do teste aferir resultados negativo em pacientes sem a doença, sendo calculada através da 3 e sua representação em forma gráfica pode ser observada na figura 7.

$$S = \frac{VN}{FP + VN} \quad (3)$$

Onde FP é o Falso Positivo e VN são casos verdadeiros negativos.

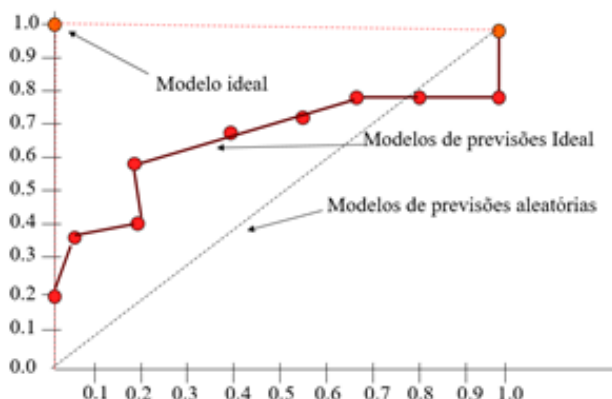


Figura 7: Análise Curva ROC

3 Resultados e Discussão

As principais configurações e seus respectivos resultados podem ser vistos nas Tabelas 1 e 2, onde foi eliminado todas as funções e configurações de treinamentos e Redes que apresentaram resultados consideravelmente inferior.

Tabela 1: principais configurações treinadas que obtiveram melhores resultados nos testes

ESTILO	Configuração neurônios por camada / quantidade de clusters	Estilo Treino
MLP1	5-3-2	Gradiente Conjugado
MLP2	9-4-2	Levenberg- Marquardt
ANFIS1	19,sugeno,relação 0,5	Backpropagation
ANFIS2	13,sugeno,relação 0,3	Backpropagation
MLP3	7-5	Levenberg- Marquardt
MLP4	7-3-4	Levenberg- Marquardt
ANFIS3	23,sugeno,relação 0,4	Backpropagation
ANFIS4	15,sugeno,relação 0,3	Híbrido

Tabela 2: Porcentagem de acerto e e desvio padrão para o teste das principais configurações treinadas

ESTILO	Média Acertos	Desvio Padrão	Melhor Classificação
MLP1	62.28%	10.23%	77.14%
MLP2	86.95%	7.82%	94.30%
ANFIS1	76.95%	5.72%	84.78%
ANFIS2	80.35%	3.75%	86.90%
MLP3	67.17%	8.13%	81.73%
MLP4	66.52%	11.14%	80.43%
ANFIS3	82.15%	4.54%	88.17%
ANFIS4	70.18%	7.29%	82.17%

Nota-se por meio da Tabela 1 que a melhor classificação foi obtida através das simulações com

a Rede Neural do tipo MLP2 e a rede Neuro-Fuzzy do tipo AFINS3. Se comparados os resultados, nota-se que, a MLP2 apresenta um melhor resultado de acertos, todavia, a ANFIS possui uma variância menor. O resultado dessas duas redes pode ser considerado melhor dentre as redes utilizadas neste trabalho.

O gráfico das Figuras 8 e 10 apresenta a análise da curva ROC juntamente com os seus percentuais da matriz de confusão Figuras 9 e 11, expressos de uma curva aleatória pertencente a ambos classificadores selecionados como melhores da Tabela 2 que são eles MLP2 e ANFIS3.

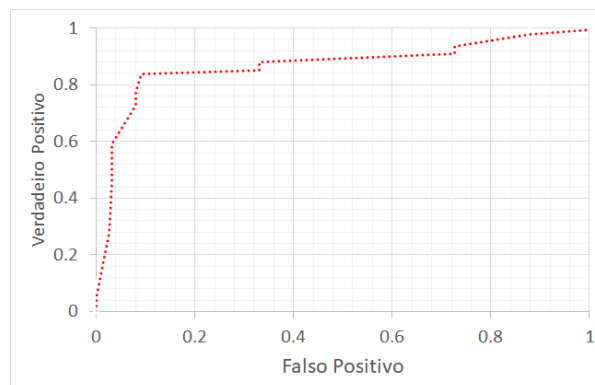


Figura 8: Curva ROC MLP2 (AUC = 0.88)

Classe Entrada	9 39.1%	2 8.7%	81.8% 18.2%
	1 4.3%	9 39.1%	91.7% 8.3%
	90.0% 10.0%	84.6% 15.4%	87.0% 13.0%
Classe Saída			

Figura 9: Matriz Confusão MLP2

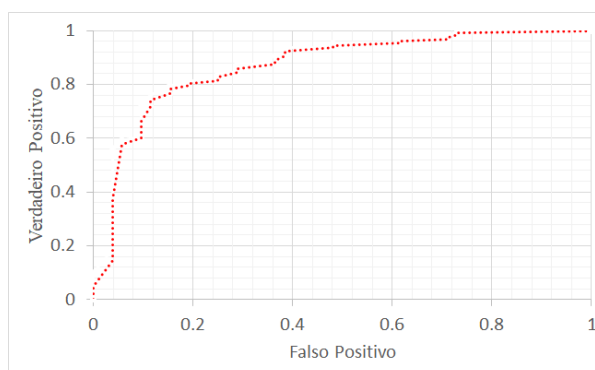


Figura 10: Curva ROC ANFIS3 (AUC = 0.82)

Classe Entrada	8	3	72.7%
	34.8%	13.0%	27.3%
	1	9	91.7%
	4.3%	39.1%	8.3%
	88.9%	78.6%	82.6%
	11.1%	21.4%	17.4%
Classe Saída			

Figura 11: Matriz Confusão ANFIS

Através dos treinos de algoritmos das redes ANFIS3 e MLP2 foi possível extrair delas alguns dos classificadores obtidos, nos quais foram selecionados os melhores para montar um comitê de decisão entre redes, para classificar os casos de câncer de mama, de acordo com os dados de entrada. Para cada configuração, o comitê realizou um total de dez testes utilizando diferentes valores de entrada. Após os testes, foi possível obter a assertividade do comitê de decisão, juntamente com o desvio padrão e a matriz de confusão média. As configurações utilizadas pelo comitê estão descritas na tabela 3.

Tabela 3: Principais resultados dos treinos

Quant. de MLP	Quant. de ANFIS	Média Classificação	Desvio Padrão
1	1	81.15%	10.17%
2	1	79.13%	8.17%
2	2	85.03%	6.74%
3	2	88.53%	8.17%
2	3	97.82%	2.52%
3	3	90.18%	5.93%

Por se tratar de uma busca por um diagnóstico de câncer de mama, para que o método seja realmente valido é aconselhável como resultados relevantes próximos a modelo de referência (van der Ploeg et al.; 2014), e o classificador que melhor se qualifica foi a combinação entre duas mutações de MLP2 e três mutações de ANFIS3, formando um comitê de decisão especialistas em que seu gráfico ROC e sua matriz de confusão pode ser observado nas figuras 12 e 13.

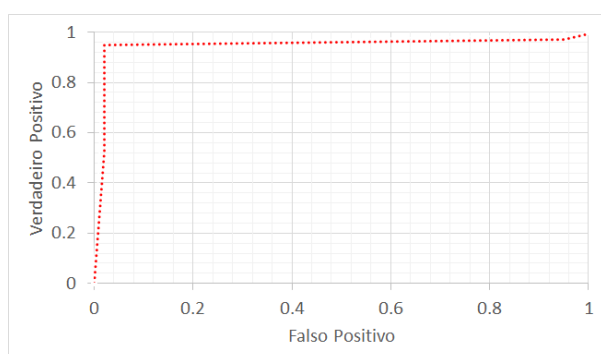


Figura 12: Curva ROC DC (AUC=0.97)

Classe Entrada	21	1	95.5%
	45.7%	2.2%	4.5%
	0	24	100.0%
	0.0%	52.2%	0.0%
	100.0%	96.0%	97.8%
	0.0%	4.0%	2.2%
Classe Saída			

Figura 13: Matriz da Confusão do DC

Comprando a técnica de conselho de decisão aplicada no presente trabalho, verifica-se vantagens considerável defrontando com outros modelos aplicados anteriormente e neste estudo para resolver o problema proposto. Dentre os métodos estão os algoritmo evolucionário (Função Logística), SVM, árvore de decisão, MLP e Neuro-Fuzzy, que utilizam simplesmente técnicas separadas e preditores sem nenhuma forma de mesclagem entre modelos, o conselho de decisão usado apresenta um melhor resultado e um menor desvio padrão, levando em consideração os diversos estilos de preditores até então utilizados, melhorando assim os resultados do classificador em todos os casos verificados, como mostra a figura 14 representa a comparação entre resultados obtidos através dos diversos classificadores até então usados comparados com o conselhos de decisão onde observa-se a melhoria considerável da configuração do conselho de decisão constituído por 2 MLP e 3 ANFIS perante as diversas outras configurações, validando o quão bom o método está das configurações simples.

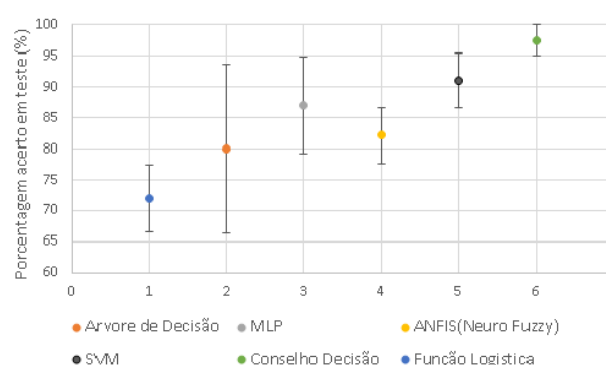


Figura 14: Comparador Resultados e Desvio padrão entre MLP, ANFIS, SVM, Função Logística, Arvore de Decisão e Conselho de Decisão

Assim a evolução no histórico de diagnóstico de câncer de mama, considerados os últimos anos pode ser observado a seguir: em Hwa et al. (2008) conseguiu através da curva ROC, utilizando o índice de resistina obteve ACU de 72% de exatidão em casos de câncer de mama pós-menopausa, sendo que 67% dos acertos foram obtidos na detecção da doença

em estágio avançado. Provatopoulou et al. (2015) constatou que a írisina foi indicada como menores em pacientes com câncer de mama com ACU de 67%, seguido por Patrício and Caramelo (2016) que conseguiram a exatidão de 64–80% em sua curva ROC utilizando a leptina e resistina como biomarcador de câncer. Patrício et al. (2018) usaram Resistina, glucose, idade e índice de massa corporal obterão a ACU entre 87% a 91%, este trabalho vem contribuir para a detecção do câncer de mama, utilizando o comitê de decisão especialistas entre ANFIS e MLP, obtendo uma taxa de ACU em sua curva ROC de 97% com um desvio padrão de 2,5% que revela um ganho significativo van der Ploeg et al. (2014) diferenças em ACU maiores que 1% são consideradas relevantes para o propósito de detecção de doenças, aumentando a chance de cura da doença. Na Tabela 4 apresenta de forma resumida a evolução na detecção precoce desta patologia.

Tabela 4: Evolução na detecção do câncer de mama utilizando biomarcadores semelhantes

Ano	Pesquisador	Resultado
2008	Hwa et al	Entre 67% -72% ACU
2015	Provatopoulou	67% ACU
2016	Patricio e Caramelo	Entre 64%-80% ACU
2017/2018	Patrício et al	Entre 87%-91% ACU

4 Conclusão e Trabalhos Futuros

4.1 Conclusão

O presente artigo propôs o desenvolvimento de um classificador e análise entre duas técnicas MLP e AFINS com intuito de auxiliar na detecção de câncer de mama, utilizado apenas alguns biomarcadores de fácil aquisição. Para tanto utilizou-se como biomarcadores a idade dos pacientes, índice de massa corporal(IMC), insulina, homeostase de resistência à insulina, HOMA, Glicose, Leptina, Adiponectina, resistina e Proteína quimioatraente de monócitos-1(MCP-1).

O estudo versou realizar as interações para cada cenário analisado, foram estabelecidos os parâmetros, para se testar os resultados de cada classificador, além de diversas combinações para RNA e ANFIS. Foram também testados várias funções de treinamento MLP ('trainbfg', 'traincgb', 'traincgf', 'traincgo', 'trainoss'e 'traingdx') e ANFIS ('Hybrid'), porém retornaram condições para classificação em que obtiveram-se acertos consideravelmente inferiores em relação aos resultados, quando utilizadas a função de treinamento 'trainlm' para a MLP e 'backpropagation' para ANFIS, os testes foram realizados com o auxílio do software MATLAB, utilizando o comitê de decisão entre ANFIS e MLP, obtendo uma taxa de ACU de 97% com desvio padrão de 2,5%.

Este resultados, associados ao histórico de pesquisas computacionais na área das patologias humanas, demonstra a importância do papel da

inteligência computacional no progresso da sociedade, como importante ferramenta na detecção do câncer de mama.

Se faz necessário salientar que este método de classificação não substituindo o papel do médico na identificação do câncer de mama, mas contribui no reconhecimento precoce dessa patologia.

4.2 Trabalhos Futuros

Através da análise deste trabalho, foram levantadas duas variáveis para serem utilizados em trabalhos futuros para novas análises, que podem garantir a generalização dos resultados.

Assim verificou-se pelo presente estudo que os dados de IMC apresentam características regionais com isso sugere-se verificar suas implicações na análise e consideradas a inclusão no processo de detecção.

Outro fator observado que pode auxiliar na detecção precoce e por isso acrescido em próximos trabalhos será o histórico familiar.

Estas duas características atreladas ao presente estudo podem aprimorando a qualidade dos resultados.

5 Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências

- Araújo da Silva, P. and da Silva Riul, S. (2011). Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce, *Revista Brasileira de Enfermagem* 64(6).
- Cardoso, M., Faganello, T. and Frizzo, M. N. (2016). Avaliação dos marcadores moleculares de pacientes com carcinoma mamário: Uma revisão, *REVISTA SAÚDE INTEGRADA* 8(15-16).
- Cohen, D. H. and LeRoith, D. (2012). Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and igf connection, *Endocrine-related cancer* 19(5): F27–F45.
- Crisóstomo, J., Matafome, P., Santos-Silva, D., Gomes, A. L., Gomes, M., Patrício, M., Letra, L., Sarmiento-Ribeiro, A. B., Santos, L. and Seica, R. (2016). Hyperresistinemia and metabolic dysregulation: a risky crosstalk in obese breast cancer, *Endocrine* 53(2): 433–442.
- da Califórnia Irvine, U. (2018). Breast cancer coimbra data set. Available at <https://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/Breast+Cancer+Coimbra#> (Acessado em: 20 Maio 2018).
- Dalamaga, M. (2013). Obesity, insulin resistance, adipocytokines and breast cancer: New biomarkers and attractive therapeutic targets, *World journal of experimental medicine* 3(3): 34.

- De Azevedo, F. M., Brasil, L. M. and de Oliveira, R. C. L. (2000). *Redes neurais com aplicações em controle e em sistemas especialistas*, Visual Books.
- Fernandes, F., Bonifácio, R., Brasil, L., Guadagnin, R. and Lamas, J. (2012). Midas–mammographic image database for automated analysis, *Mammography-Recent Advances*, InTech.
- Hwa, H.-L., Kuo, W.-H., Chang, L.-Y., Wang, M.-Y., Tung, T.-H., Chang, K.-J. and Hsieh, F.-J. (2008). Prediction of breast cancer and lymph node metastatic status with tumour markers using logistic regression models, *Journal of evaluation in clinical practice* **14**(2): 275–280.
- Jang, J.-S. (1993). Anfis: adaptive-network-based fuzzy inference system, *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics* **23**(3): 665–685.
- Kuncheva, L. I. (2004). *Combining pattern classifiers: methods and algorithms*, John Wiley & Sons.
- Lopes, B., Ramos, I. C. d. O., Ribeiro, G., Correa, R., Valbon, B. d. F., Luz, A. C. d., Salomão, M., Lyra, J. M. and Ambrósio Junior, R. (2014). Biostatistics: fundamental concepts and practical applications, *Revista Brasileira de Oftalmologia* **73**(1): 16–22.
- Patrício, M. and Caramelo, F. (2016). Comment on evaluation of diagnostic and predictive value of serum adipokines: Leptin, resistin and vistafin in postmenopausal breast cancer, *Obesity research & clinical practice* **10**(1): 94–95.
- Patrício, M., Pereira, J., Crisóstomo, J., Matafome, P., Gomes, M., Seica, R. and Caramelo, F. (2018). Using resistin, glucose, age and bmi to predict the presence of breast cancer, *BMC cancer* **18**(1): 29.
- Provatopoulou, X., Georgiou, G. P., Kalogera, E., Kalles, V., Matiatou, M. A., Papapanagiotou, I., Sagkriotis, A., Zografos, G. C. and Gounaris, A. (2015). Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics, *BMC cancer* **15**(1): 898.
- Resmini, R., Conci, A., Borchardt, T. B., de Lima, R. d. C. F., Montenegro, A. A. and Pantaleão, C. A. (2012). Diagnóstico precoce de doenças mamárias usando imagens térmicas e aprendizado de máquina, *REAVI-Revista Eletrônica do Alto Vale do Itajaí* **1**(1): 55–67.
- Stepenosky, N., Green, D., Kounios, J., Clark, C. M. and Polikar, R. (2006). Majority vote and decision template based ensemble classifiers trained on event related potentials for early diagnosis of alzheimer's disease, *Acoustics, Speech and Signal Processing, 2006. ICASSP 2006 Proceedings. 2006 IEEE International Conference on*, Vol. 5, IEEE, pp. V–V.
- Sugeno, M. and Kang, G. (1988). Structure identification of fuzzy model, *Fuzzy sets and systems* **28**(1): 15–33.
- Takagi, T. and Sugeno, M. (1993). Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control, *Readings in Fuzzy Sets for Intelligent Systems*, Elsevier, pp. 387–403.
- van der Ploeg, T., Austin, P. C. and Steyerberg, E. W. (2014). Modern modelling techniques are data hungry: a simulation study for predicting dichotomous endpoints, *BMC medical research methodology* **14**(1): 137.