

MARILANA GEIMBA DE LIMA

**INFLUÊNCIA DA ETNIA INDÍGENA E DO CÂNCER DE
MAMA NO PADRÃO DE DENSIDADE MAMOGRÁFICA**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

**UNICAMP
2006**

MARILANA GEIMBA DE LIMA

**INFLUÊNCIA DA ETNIA INDÍGENA E DO CÂNCER DE
MAMA NO PADRÃO DE DENSIDADE MAMOGRÁFICA**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

**UNICAMP
2006**

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

L628i Lima, Marilana Geimba de
Influência da etnia indígena e do câncer de mama no
padrão de densidade mamográfica. / Marilana Geimba
de Lima. Campinas, SP: [s.n.], 2006.

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

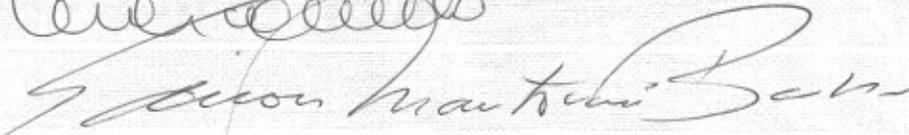
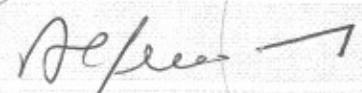
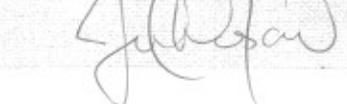
1. Neoplasias mamárias. 2. Interpretação de imagem
radiográfica assistida por computador/*MT. 3. Mamografia.
I. Santos, César Cabello dos. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: MARILANA GEIMBA DE LIMA

Orientador: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Membros:

1. 
2. 
3. 
4. 
5. 

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

Data: 17/02/2006

Dedico esta tese...

*Aos meus pais, Cleuza e Estrogildo,
minha gratidão, pelo amor, carinho e incentivo
dedicados à minha formação pessoal e profissional;*

*Ao Mário, meu querido esposo,
amigo e companheiro de todas as horas;*

*À Mulher indígena Terena,
pelo exemplo de mãe,
paciência, tranquilidade, trabalho e força.*

Agradecimentos

A realização desta pesquisa só foi possível pela participação e contribuição de inúmeras pessoas. Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para sua elaboração;

Ao Prof. César Cabello dos Santos, pelo incentivo, pela orientação, amizade e dedicação no decorrer deste trabalho;

Às colegas Maria Auxiliadora Budib e Tatiana Serra da Cruz pela parceria e amizade;

Ao Colega Walbert pela atenção e carinho dispensados;

À Dalva Mirian - Coordenadora do Projeto “Universidade Vai à Escola” - pelo exemplo de amor ao próximo e generosidade;

A todos os funcionários do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul pela acolhida generosa;

A todos os funcionários do Centro Especializado Municipal da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande-MS ;

À Lucinéia (Funai) pelo companheirismo durante toda a pesquisa;

Aos Colegas Luciana Maymone, Beatriz Maymone e Geraldo Barbieri, pela ajuda e colaboração para todas as revisões radiológicas;

Ao Eduardo Tinois, pela dedicação em todos os momentos desta tese, traduzindo a linguagem médica em física;

À Sirlei Siani Morais, do Serviço de Estatística do Departamento de Tocoginecologia/CAISM- Unicamp, pela amizade e dedicação nas análises estatísticas;

À Sueli Chaves, Cyrene, Márcia, Gilberto, Rosário, William, Neder, pelo árduo trabalho de correção e artefinal feitos com muito mais do que competência; com carinho, incentivo e amor;

À Margarete, por todos os momentos de carinho, paciência e atenção dispensados a mim;

Ao Dr. Sérgio Koifman e Dra. Rosalina Koifman pelo incentivo e exemplo de ser pesquisador;

Aos amigos Júlio e Círbia pelo carinho, paciência, compreensão e orientação durante o desenvolvimento da pesquisa.

ÍNDIA TERENA

**Filhas de nossa terra,
Mães legítimas de nossos ancestrais.
Irmãs da natureza,
Esposas, Avós e muito mais.
És Terena, Índia, Mulher.
Dona de segredos do passado,
Carregas no peito, nosso futuro.
Que teu peito protegido nos ilumine,
Que teu peito protegido nos ensine.**

Aderaldo

SÈNO KOPENÓTI TEREÑO'É

**Ihiné poké'exa yem,
Koati enó vòxunoé.
Mokexá koèxokey Ituko'oviti,
Muxonéti, vòxunoé, èno po'inu.
Iti Tereno'é, iti kopènoti, iti yeno.
Unaé kùxotihiko exóneti,
Yéxoa ya seànati yomíxone ne tumuné ùti.
Keuhapu'ikinávea, koane ihikéxavi,
Ya seànaoke yomíxone.**

**Aderaldo
Eliseu***

*Departamento de Educação da Funai-MS

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	ix
Resumo	x
Summary	xii
1. Introdução	14
2. Objetivos	23
2.1. Objetivo geral	23
2.2. Objetivos do Artigo 1	23
2.3. Objetivos do Artigo 2	24
3. Sujeitos e Métodos.....	25
3.1. Desenho do Estudo	25
3.2. Tamanho Amostral	25
3.3. Critérios e Procedimentos para Seleção dos Sujeitos	26
3.4. Variáveis	27
3.5. Coleta de Dados ou Amostras	29
3.6. Controle de Qualidade	30
3.7. Processamento e Análise dos Dados	31
3.8. Aspectos Éticos	31
4. Publicações.....	32
4.1. Artigo 1	33
4.2. Artigo 2	48
4.3. Artigo 3	65
5. Discussão.....	70
6. Conclusões	73
6.1. Conclusões do artigo 1	73
6.2. Conclusões do artigo 2.....	73
7. Referências Bibliográficas.....	74
8. Bibliografia de Normatizações	82
9. Anexos	83
9.1. Anexo 1 – Tamanho Amostral.....	83
9.2. Anexo 2 – Classificação de Wolfe.....	85
9.3. Anexo 3 – Distribuição segundo Wolfe	86
9.4. Anexo 4 – Método de digitalização	87
9.5. Anexo 5 – Processo de avaliação pelo MATLABR.....	88
9.6. Anexo 6 – Distribuição de variáveis	91
9.7. Anexo 7 – Ficha de coleta de dados	92
10. Apêndices	93
10.1. Apêndice 1 – Radiologia Mamária.....	93
10.2. Apêndice 2 – População Indígena no Mato Grosso do Sul.....	95

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEM	Centro Especializado Municipal da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande-Mato Grosso do Sul
DTG	Departamento de Tocoginecologia
DY	“Dysplasia” - Tipo de padrão mamográfico segundo Wolfe, 1976
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
IMC	Índice de massa corporal
IC95%	Intervalo de confiança em 95%
Kg	Quilograma(s)
Kg/M²	Quilograma(s) dividido(s) por metro(s) quadrado(s)
M²	Metro(s) quadrado(s)
Matlab4	Programa de computação para interpretação de imagens
N	Tamanho amostral
N1	“Normal Pattern” - Tipo de padrão mamográfico segundo Wolfe, 1976
P1	“Proeminent Ducts 1” - Tipo de padrão mamográfico segundo Wolfe, 1976
P2	“Proeminent Ducts 2” - Tipo de padrão mamográfico segundo Wolfe, 1976
Paintbrush^R	Programa de computação para edição de imagens
Pixel	<i>Picture element</i> - componentes de imagens
p-valor	Significância estatística
Scanner	Máquina captadora e digitadora de imagens
RX	Raios X
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

OBJETIVO: Comparar o padrão de densidade mamográfica em três grupos populacionais de mulheres (índigenas Terena e não indígenas, com ou sem câncer de mama). **SUJEITOS E MÉTODOS:** Foi realizado um estudo retrospectivo analítico para avaliar as densidades mamográficas de três grupos: indígenas Terena (índias); não indígenas sem câncer de mama (não-câncer) e não indígenas com câncer de mama (câncer), atendidas no Centro Especializado Municipal da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande -MS, no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2005. Foi analisada uma amostragem de 50 índias, 49 não-câncer e 52 com câncer de mama. As mamografias foram interpretadas segundo classificação de Wolfe - N1P1 (não densa) e P2DY (densa) e pelo método de digitalização indireta de imagens - percentual fibroglandular maior ou igual 19,4% (nível III). Os dados foram analisados através dos testes qui-quadrado, exato de Fisher, ANOVA (seguida de Tukey) ou Kruskal-Wallis (seguido de Wilcoxon) e *odds ratio* (IC95%). Para a análise multivariada utilizou-se regressão logística com critérios de seleção *stepwise*. **RESULTADOS:** Segundo a classificação de Wolfe, o risco de as mulheres com câncer terem mamas densas, quando

comparadas às índias, foi de 4,20 (1,81-9,73) e quando comparadas às sem câncer foi de 4,09 (1,76-9,49). Ao ser ajustado por faixa etária e menopausa, o risco passou para 5,77 (2,04-16,34) e para 1,62 (0,59-4,45) respectivamente. Ao ser ajustado por paridade, tempo de amamentação, faixa etária e menopausa, o risco das mulheres com câncer terem mamas mais densas do que as índias foi de 2,11 (0,5-8,9). Pela digitalização indireta de imagens, o risco de mama nível III (percentual fibroglandular maior ou igual a 19,4%) nas mulheres com câncer foi de 9,2 (3,48-24,33), quando comparadas às indígenas, e de 4,17 (1,71-10,19) quando comparadas às não-câncer. Ao ser ajustado por faixa etária e/ou menopausa, o risco da mulher com câncer passou para 1,94 (0,65-5,47) quando comparada às não-câncer, e para 9,50 (3,2-28,19) comparada às indígenas. Ao ser ajustado por menopausa, tempo de amamentação, paridade e índice de massa corporal (IMC), o risco de ter mamas densas da mulher com câncer passou para 5,30 (1,64-17,32) comparada às indígenas. **CONCLUSÕES:** As mulheres com câncer de mama apresentaram mamas mais densas que as dos outros dois grupos, de acordo com os dois métodos de avaliação de densidade. Segundo Wolfe, os três grupos teriam o mesmo risco de mamas densas (P2DY) se possuísem idade, menopausa, paridade e tempo de amamentação semelhantes. No entanto, ao serem avaliadas pela digitalização indireta das mamografias, as mulheres indígenas tiveram mamas menos densas, não somente devido ao seu padrão reprodutivo de muitos filhos e tempo de amamentação prolongado, mas talvez pela própria etnia indígena.

Palavras-chave: mamografia, índias, câncer de mama, Wolfe, digital.

Summary

OBJECTIVE: To compare mammographic density patterns in three population groups of women in Mato Grosso do Sul, southwestern Brazil (indigenous Terena, and non-indigenous women with or without breast cancer). **SUBJECTS AND METHODS:** An analytical retrospective study was conducted to evaluate three groups: non-indigenous women with and without breast cancer and cancer-free indigenous Terena women. Mammograms were evaluated according to Wolfe's criteria - N1P1 (no dense) and P2DY (dense) and by digital imaging - level III: percentage of fibroglandular superior or equal to 19.4%. Data analysis made use of the chi-squared test, Fisher's exact test, ANOVA (followed by Tukey's) or Kruskal-Wallis (followed by Wilcoxon's) and odds ratio estimation (95% CI). Stepwise logistic regression was used for multivariate analysis. **RESULTS:** As evaluated by Wolfe's criteria, the relative risk of dense breast occurrence in non-indigenous women with breast cancer was 4.20 (1.81-9.73) in relation to cancer-free indigenous women and 4.09 (1.76-9.49) in relation to cancer-free non-indigenous ones. When adjusted for age and menopause, these two values changed to 5.77 (2.04-16.34) and 1.62 (0.59-4.45), respectively. When adjusted

for parity, lactation, age and menopause, the relative risk of dense breast occurrence in non-indigenous women with breast cancer decreased to 2.11 (0.50-8.9) in relation to cancer-free indigenous women. As evaluated by digital imaging, the relative risk of level III breast occurrence in non-indigenous women with breast cancer was 9.20 (3.48-24.33) in comparison with cancer-free indigenous women and 4.17 (1.71-10.19) when compared with cancer-free non-indigenous ones. When adjusted for age and/or menopause, the relative risk of level III (percentage of fibroglandular superior or equal to 19.4%) breast occurrence in non-indigenous women with breast cancer changed to 1.94 (0.65-5.47) as compared with cancer-free non-indigenous women and to 9.50 (3.20-28.19) when compared with cancer-free indigenous ones. When adjusted for parity, lactation, menopause and BMI, the relative risk of dense breast occurrence in non-indigenous women with breast cancer changed to 5.30 (1.64-17.32) in relation to cancer-free indigenous women. **CONCLUSIONS:** Non-indigenous women with breast cancer had denser breasts than those in the other two groups, according to both density evaluation methods. Evaluation under Wolfe's criteria showed that all three groups would have similar mammographic densities if they were similar in age and menopausal, parity and lactation status. However, when evaluated by indirect digitalization of mammographies, indigenous women had less dense breasts, not only due to their reproductive pattern of having many children and breastfeeding for a prolonged period, but also because of their own Indigenous ethnic group.

Keywords: mammography, indigenous, Breast cancer, Wolfe, digital imaging

1.Introdução

O conceito de que o aumento da densidade mamográfica associa-se ao risco para câncer de mama tem sido reafirmado há várias décadas (Wolfe 1976; 1983; Kato et al., 1995; Mileusnic et al., 1995; Thomas et al., 2002; Brisson et al., 2003; MacCormack et al., 2003; Nagao et al., 2003; Dumitrescu e Cotarla 2005; Kerlikowske et al., 2005; Nagata et al., 2005; Nkodyock e Ghadirian, 2005; Torres-Mejia et al., 2005; Yaffe et al., 2005).

Wolfe, em 1976, foi o primeiro a propor um sistema para avaliar a densidade radiológica mamária. Ele desenvolveu uma classificação para as mamografias dividindo-as em quatro grupos, sendo N1, P1, P2 e DY, de acordo com o aumento crescente na densidade. A classe N1 foi definida como mama composta inteiramente por gordura e pouquíssimo componente ductal, P1 como padrão mamário com até um quarto do volume ocupado por padrão fibroglandular, P2 como volume de padrão fibroglandular ocupando mais de um quarto da mama e DY como padrão fibroglandular ocupando quase toda a mama (Wolfe 1976). O mesmo autor observou, na época, uma maior associação entre padrões mais

densos (DY e P2) com mulheres em idade abaixo de 49 anos, e com um alto risco para o câncer de mama, sendo 22 vezes maior para o padrão DY em comparação ao N1. Agrupando as categorias P2 e DY, e N1 e P1, os padrões mais densos apresentaram um risco seis vezes maior (Wolfe, 1976; 1983).

Esses dados pioneiros de Wolfe puderam ser reproduzidos por outros autores. Entre eles, Kato, em 1995, observou que mulheres na pré e na pós-menopausa apresentavam aumento do risco para câncer de mama quando existia aumento do percentual de áreas densas nas mamografias (Kato et al., 1995).

Em outro estudo com mulheres em idade superior a 50 anos, observou-se que o risco relativo de câncer de mama aumenta com o aumento da área densa à mamografia, e, ao serem divididas pelas classes de Wolfe, observou-se um risco relativo de 3,1 na classe P2 e um risco relativo de 5,6 na classe DY (Thomas et al., 2002).

Em um artigo de revisão de 15 estudos foram avaliadas 6.274 mulheres com câncer de mama e 11.638 controles, que demonstraram uma associação entre câncer de mama e mamas densas, usando-se diferentes métodos para avaliar a densidade mamográfica com diferentes ajustamentos às variáveis de influência na densidade mamária. Foram comparadas mulheres com 75% de densidade mamográfica com as que tinham entre 1% -10% e foi constatado que o risco relativo para desenvolver câncer estava entre 2,82 e 5,99. Observou-se quatro a cinco vezes mais câncer associado a mamas com 75% ou mais de densidade e três vezes mais câncer associado a mamas com 50% ou mais de densidade (Boyd et al., 2005).

Dentre as hipóteses fisiopatológicas que tentam explicar a associação entre densidade mamária aumentada e câncer de mama, pode-se destacar a proposta por Russo em 2005, que demonstrou que as mamas mais densas tendem a apresentar maior quantidade de tecido fibroglandular imaturo com células totipotentes do tipo 1 (*Stem cells 1*) que, quando estimuladas, associam-se a um maior risco de carcinogênese (Russo et al., 2005).

Além dessa relação com o risco para câncer de mama, a densidade interfere na sensibilidade e na especificidade mamográficas (Laya et al., 1996).

A sensibilidade e a especificidade mamográfica sofrem influência pelo aumento da densidade, pois as lesões mamárias ficam encobertas total ou parcialmente pelo tecido mamário radiodenso. A imagem mamográfica tem a capacidade de detectar as diferentes densidades características dos tecidos gorduroso e fibroglandular, resultantes dos comportamentos de atenuação do raio X desses tecidos. O tecido fibroglandular apresenta uma impressão radiológica mais radiopaca (esbranquiçada) e o tecido gorduroso é mais radiotransparente (escurecido). Quanto maior a proporção de tecido fibroglandular é maior a densidade mamográfica (Laya et al., 1995) (Apêndice 1).

Estudos demonstram que as mamas mais densas estão relacionadas à idade mais jovem, menor volume mamário, menor paridade, idade tardia ao primeiro filho, menor tempo de amamentação, menarca precoce, menor tempo de pós-menopausa, menor índice de massa corporal, maiores níveis de hormônio folículo-estimulante e uso de terapia de reposição hormonal (Beijerinck et

al., 1995; Thurfjell et al., 1996; Santos et al., 1998; Jeffreys et al., 2004; Siqueira et al., 2004; Riza et al., 2005). Com o aumento da paridade, a probabilidade de mamas densas diminui e torna-se cada vez menor à medida que aumenta o número de filhos (Jeffreys et al., 2004; Siqueira et al., 2004). Com relação à amamentação, observou-se que quanto maior o tempo de amamentação maior é o percentual de mamas lipossustituídas (Masala et al., 2005).

Esses fatores relacionam-se à cinética dos ductos, que corresponde aos processos de proliferação, diferenciação e, depois, de regressão, que se repetem mensalmente desde a menarca até a menopausa. Os fenômenos involutivos tornam-se mais prevalentes a partir dos 35 anos. Na menopausa observa-se uma rápida involução, sobretudo do componente lobular, que diminui acentuadamente, ao passo que os resíduos de ductos terminais podem persistir por maior período. O epitélio glandular e o conjuntivo frouxo que o circunda vão sendo progressivamente substituídos por tecido adiposo, tornando as mamas cada vez menos densas (Xavier 1997; MacCormack et al., 2003; Siqueira et al., 2004).

Esses fatores, associados à densidade mamográfica, assemelham-se aos relacionados ao risco para câncer de mama. Os fatores de risco para o câncer de mama compreendem os fatores internos, de predisposição hereditária ou dependente da constituição hormonal, e fatores externos ou ambientais, constituídos pelos agentes físico-químicos capazes de causar dano ao patrimônio genético. Esses últimos são ligados ao estilo de vida, à vida reprodutiva ou a tratamentos clínicos que possam favorecer o desenvolvimento do carcinoma de mama, alterando o equilíbrio dos hormônios e fatores de crescimento (Nkondjock e Ghadirian,

2005; Pinho et al., 2005). Cerca de 30% dos carcinomas de mama ocorrem em mulheres com antecedente familiar da doença. Desses, um terço está ligado à hereditariedade, ou seja, 10% de todos os cânceres de mama são induzidos por mutações herdadas (germinativas) dos pais. Cerca de 70% dos cânceres de mama são definidos como esporádicos, decorrentes de mutações adquiridas (somáticas) ao longo da vida, e estão relacionados a fatores não herdados pelos pais, ou seja, a fatores adquiridos durante a vida, sendo assim definidos como fatores de risco para o câncer de mama (Dumitrescu et al., 2005).

O sexo feminino é o principal fator de risco para o câncer de mama. Observam-se 100 casos de câncer de mama feminino para cada masculino (Bilimonia e Morrow, 1995).

Quanto maior a idade, maior a incidência da doença, que aumenta em seis vezes de 35 para 65 anos (Bilimonia e Morrow, 1995).

O sobrepeso mostra-se relacionado ao aumento do risco para câncer de mama nas mulheres na pós-menopausa, principalmente naquelas com obesidade abdominal (Berrino et al., 2002).

A atividade física associa-se à proteção ao desenvolvimento do câncer de mama na pré-menopausa (Berrino et al., 2002; Nkodyjock e Ghadirian 2005).

Entre os fatores reprodutivos, a menarca precoce (antes dos 14 anos), menopausa tardia (após os 50 anos), nuliparidade e idade tardia ao primeiro parto a termo (após os 30 anos) aumentam o risco para câncer de mama (Roubidoux et al.,

2003a; Nkodjock e Ghadirian, 2005; Russo et al., 2005). Ao contrário, a idade ao primeiro parto antes dos 24 anos, a multiparidade (principalmente com mais de quatro) e a amamentação são consideradas fatores associados à proteção (Zheng et al., 2001; Kuru et al., 2002; Lee et al., 2003; Roubidoux et al., 2003a; Russo et al., 2005).

As explicações para esses fatores relacionarem-se ao risco ou à proteção ao câncer de mama devem-se ao fato de que as mulheres com gestação a termo em idade inferior a 24 anos propiciam que as células imaturas da mama passem por um processo de maturação, tornando-se células totipotentes do tipo 2 (*Stem Cels 2*), que são pouco suscetíveis à carcinogênese (Russo et al., 2005); e também porque, com a menarca precoce, menopausa tardia, menor número de filhos e menor tempo de amamentação, a mama está sujeita a maior número de ciclos ovulatórios e, conseqüentemente, maior exposição aos hormônios ovulatórios, aumentando o risco de desenvolver o câncer de mama (Hardy et al., 1993; Marcus et al., 1999; Bernstein 2002).

Na mama, o controle do crescimento, desenvolvimento e função da glândula mamária são mediados pela ação integrada dos esteróides sexuais (estrogênio, progesterona), glicocorticóides, iodotironina, insulina, hormônios hipofisários e, durante a gravidez, pelos hormônios placentários. Ainda que os estrogênios sejam considerados importantes promotores do crescimento da mama, o controle global de tal função é mediado pelos hormônios da hipófise anterior (Secreto, 2002). Na mama, o epitélio e o estroma de sustentação comunicam-se entre si através de fatores de crescimento, alguns dotados de

atividades estimulantes e outras de atividades inibidoras, cuja síntese é regulada pelos esteróides sexuais estrogênio, progesterona e androgênio. Quando esse intercâmbio normal entre os compartimentos estromal e epitelial é alterado e interrompido, leva à anaplasia do epitélio ou do mesênquima, instalando-se o processo de carcinogênese (Sanmartin et al., 2005).

Outros fatores como o local de residência e a etnia também estão associados ao câncer de mama.

O câncer de mama é mais incidente nas mulheres que vivem nas grandes cidades, bem como entre aquelas de classe social mais elevada (Parkin et al., 2005). As mulheres brancas estão sob maior risco do que as negras, orientais ou índias (Partin e Slater 1997; Ursin et al., 2003; Chen et al., 2004; Maskarinec et al., 2005). Essas diferenças nas incidências de câncer de mama também são notadas em relação às densidades mamográficas. Mulheres de diferentes raças coabitando a mesma região geográfica podem apresentar diferentes incidências de câncer de mama, bem como diferentes comportamentos de densidade mamográfica. No estudo de Roubidoux et al., 2003a, que avalia as índias do sudoeste americano que possuem baixa incidência para câncer de mama (9,8/100.000), foram observadas mamas com menor densidade em 63%, com densidade intermediária em 35,4% e somente 2% com alta densidade. As variáveis associadas com mama densa foram: idade, peso, menopausa, terapia hormonal, idade ao primeiro filho e diabetes (Roubidoux et al., 2003a).

Hart, em 1989, destacou que as índias no Novo México têm mamas precocemente lipossubstituídas quando comparadas com brancas não-hispânicas e hispânicas, e também possuem menor incidência de câncer de mama que as demais (Hart et al., 1989; Adams-Cameron et al., 1999).

Em estudo comparando os diferentes grupos étnicos do Alasca (indígenas, aleutas e esquimós), foi observado que as mulheres indígenas e as aleutas possuem menor densidade do que as esquimós, tendo percentual denso em 24%, 24% e 30% respectivamente, apesar de todas apresentarem os mesmos fatores de risco estabelecidos para o câncer de mama (Roubidoux et al., 2003b).

No Havaí, as japonesas e chinesas têm menor incidência de câncer de mama do que as caucasianas e nativas, bem como apresentam menor área densa à mamografia, sendo 15% menor do que as caucasianas (Maskarinec et al., 2005).

Mulheres portadoras de gens BRCA1 e BRCA2, como as judias Ashkenazi, possuem alta incidência para câncer de mama e mamas mais densas do que as mulheres consideradas de baixo risco (Huo et al., 2002).

Em um estudo sobre indianas e paquistanesas morando nos Estados Unidos, observou-se menor incidência do câncer de mama do que nas demais populações residentes nesse local, e também menores níveis de hormônios como estradiol, estrona e dehidroepiandrosterona (Kamath et al., 1999).

No Brasil, foram estudadas as índias Xavante da reserva Sangradouro no Estado do Mato Grosso do Sul, onde não foram observados casos de câncer

de mama. Essas mulheres têm muitos filhos (média de nove), primeira gestação em idade jovem e amamentação prolongada. Além disso, possuem menores níveis séricos de estrogênio e progesterona e tipo sanguíneo O positivo. As mesmas realizam casamentos com descendentes da família da mãe, criando um padrão genético que pode estar relacionado à proteção ao câncer de mama (NUTEC, 2005). Já em outro estudo de índias Terena, da aldeia de Lalima no Mato Grosso do Sul, Brasil, observou-se ausência de câncer de mama bem como aumentos de FSH e estradiol em mulheres na pós-menopausa, paradoxalmente ao estudo anterior (Pontes, 2004). As mulheres de etnia Terena, da aldeia de Limão Verde, no Mato Grosso do Sul, também sem câncer de mama, têm muitos filhos (mais de quatro), amamentam por longos períodos (mais de dois anos) e possuem o primeiro filho em idade jovem (antes dos 20 anos) (Geimba de Lima et al., 2001) (Apêndice 2).

Nesse contexto, pensar-se-ia que as mulheres Terena teriam mamas menos densas do que as mulheres de etnia não indígena, o que poderia associar-se à proteção contra câncer de mama. O fato de não haverem estudos que avaliem essas questões, estimulou a realização de um trabalho para analisar o padrão mamográfico nesse grupo populacional, bem como a influência de aspectos reprodutivos nessas mamografias.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar o padrão de densidade mamográfica em três grupos populacionais de mulheres: indígenas de etnia Terena, não indígenas sem câncer de mama e não indígenas com câncer de mama, segundo a classificação de Wolfe e o método de digitalização indireta de imagem.

2.2. Objetivos do Artigo 1

- Correlacionar os padrões de densidade mamográfica segundo a classificação de Wolfe entre mulheres indígenas de etnia Terena e mulheres não indígenas com e sem câncer de mama;
- Avaliar a associação entre mama densa e câncer de mama, segundo a classificação de Wolfe e os fatores que possam influenciar essa associação.

2.3. Objetivos do Artigo 2

- Avaliar o percentual de área densa segundo a etnia (indígena e não indígena) e a presença de câncer, utilizando-se o método de digitalização indireta de imagem;
- Avaliar a influência da etnia na densidade mamográfica, utilizando-se o método de digitalização indireta de imagem.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do Estudo

Realizou-se um estudo retrospectivo analítico no qual foram avaliados três grupos populacionais: mulheres indígenas de etnia Terena (índias), mulheres não indígenas sem diagnóstico de câncer de mama (não-câncer) e mulheres não indígenas com câncer de mama (câncer), que consultaram no Centro Especializado Municipal da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande, no Mato Grosso do Sul, Brasil (CEM), no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2005.

3.2. Tamanho Amostral

O número mínimo (n) de pacientes para uma amostra significativa foi calculado através de um estudo-piloto, levando-se em conta o percentual de densidade mamária no grupo de mulheres indígenas de etnia Terena residentes em Lalima, no grupo de mulheres não indígenas com diagnóstico de câncer de mama do CEM e no grupo de mulheres não indígenas sem diagnóstico de câncer de mama da pesquisa de Siqueira et al., 2004. O valor calculado indicou

um mínimo de 32 pacientes por grupo (Anexo 1). Para o estudo foram avaliadas 50 mulheres no grupo índias, 49 no grupo não-câncer e 52 no grupo câncer.

3.3. Critérios e Procedimentos para Seleção dos Sujeitos

3.3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos três grupos:

1. **Índias:** mulheres indígenas de etnia Terena não miscigenadas, residentes na aldeia de Lalima, na cidade de Miranda, em Mato Grosso do Sul, com idade igual ou superior a 35 anos, que tenham participado do trabalho assistencial de conscientização sobre o câncer de mama do projeto de extensão “Universidade Vai à Escola”, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, realizado no ano de 2003 e que foram consultadas no ambulatório de mastologia do CEM;
2. **Não-câncer:** mulheres não indígenas sem diagnóstico de câncer de mama acompanhadas por no mínimo dois anos (janeiro de 2003 a janeiro de 2005) no ambulatório de mastologia do CEM, com idade igual ou superior a 35 anos;
3. **Câncer:** mulheres não indígenas com diagnóstico de câncer de mama acompanhadas no ambulatório de mastologia do CEM, com idade igual ou superior a 35 anos.

3.3.2. Critérios de exclusão

- Uso de terapia de reposição hormonal;
- Gestantes;
- Lactantes;
- Cirurgia e /ou radioterapia mamária prévia;

- Mamografias de qualidade ruim;
- Antecedente indígena para as não indígenas.

3.4. Variáveis

3.4.1. Variável dependente

- **Densidade mamográfica:** foram analisadas as mamografias na incidência médio-lateral. Para as mulheres com câncer foi avaliada a mamografia contralateral à que possuía lesão e para os grupos índias e não-câncer a mama esquerda, pois ambos possuíam ausência de lesão detectável à mamografia. A densidade mamográfica foi avaliada pela classificação de Wolfe e pelo método de digitalização indireta da imagem.

– **Método de avaliação pela Classificação de Wolfe** (Wolfe 1976; 1983)

As mamografias foram colocadas sobre um negatoscópio para visualização das imagens. Segundo a classificação de Wolfe, as imagens foram divididas em quatro classes, sendo elas:

N1: a mama é composta quase inteiramente por gordura (menor radiopacidade) (Figura 1- Anexo 2).

P1: padrão fibroductoglandular mamário ocupando até um quarto da área da mama (Figura 2- Anexo 2).

P2: padrão fibroductoglandular mamário ocupando mais que um quarto da área da mama (Figura 3 - Anexo 2).

DY: padrão fibroglandular mamário ocupando quase toda a mama (maior radiopacidade) (Figura 4 - Anexo 2).

Para o presente estudo as classes foram agrupadas em não densas e densas (Anexo 3).

N1 e P1	mamas não densas
P2 e DY	mamas densas

– **Método de avaliação pela digitalização indireta da imagem mamográfica** (Laya et al., 1995; Santos et al., 1998)

As mamografias foram colocadas sobre um negatoscópio para a visualização das imagens e sobrepostas por um papel transparente, os contornos das imagens correspondentes às porções fibroglandular e gordurosa foram desenhados por um especialista em mamografias, utilizando-se uma caneta azul para desenhos em transparências marca Faber^R 8. A área fibroglandular foi considerada a que apresentava a mesma densidade da faixa do músculo peitoral maior visível à mamografia, o restante foi considerado área gordurosa. Os desenhos foram digitalizados por um *Scanner* e coloridos através do *software Paintbrush^R Microsoft^R*, com cinza claro e preto correspondendo respectivamente aos padrões gorduroso e fibroglandular. A digitalização indireta fragmentou a figura em pequenas regiões denominadas *pixels (picture elements)* e a cada *pixel* foi atribuído um valor numérico. Nas imagens atribui-se o valor zero para o preto (correspondendo à porção fibroglandular) e o valor 100 para o cinza (correspondendo à porção gordurosa) (Anexo 4). Em seguida as imagens foram avaliadas através do *software Matlab^R* (Guedes 1997) (Anexo 5).

Pelo método de digitalização indireta da imagem foi possível identificar a área total, área gordurosa, área fibroglandular, percentual gorduroso e percentual fibroglandular das mamografias. Para este estudo foi avaliado o percentual fibroglandular por média, desvio-padrão e pelo terceiro quartil dividido em níveis equivalentes a 75% de tecido fibroglandular dos grupos de estudo. O nível I equivale a 75% de tecido fibroglandular das índias, o nível II equivale a 75% das não-câncer e o nível III percentual fibroglandular superior a 75% das não-câncer. Sendo nível I com percentual fibroglandular de 0 a 12,7%, nível II com percentual fibroglandular de 12,7% a 19,4% e nível III com percentual fibroglandular maior ou igual a 19,4%.

3.4.2. Variáveis

- Etnia: indígena, não indígena;
- Raça/cor: segundo avaliação do examinador na primeira consulta: oriental (amarelo), indígena (amarelo), caucasóide (branco), negra (preta), mestiça (parda) (Tabela 1- Anexo 6);
- Câncer: presença e ausência;
- Faixa etária: idade em anos;
- Idade à menarca: idade, em anos, referida pela paciente quando apresentou a primeira menstruação;
- Menopausa: presença e ausência;
- Idade à menopausa: idade, em anos, referida pela paciente quando apresentou a última menstruação;
- Paridade: número de partos a termo referido pela paciente (Tabela 2- Anexo 6);
- Idade ao primeiro filho: idade, em anos, referida pela paciente ao parto do primeiro filho;
- Tempo de amamentação: média dos meses de amamentação relacionada por filho nascido vivo, expresso em meses (Tabela 2- Anexo 6);
- Índice de massa corpórea (IMC): peso em kg/(altura em metros) ².

3.5. Coleta de Dados ou Amostras

Os dados coletados dos prontuários foram transcritos para uma ficha de coleta de dados, usando-se como fonte os prontuários do CEM, com suas respectivas mamografias (Anexo 7).

As pacientes foram analisadas segundo os critérios de inclusão e exclusão para obtenção do tamanho amostral. Dados referentes à etnia, raça; presença ou ausência de câncer; faixa etária, idade à menarca, menopausa, idade à menopausa, paridade, idade ao primeiro filho, tempo de amamentação, peso, altura; índice de massa corporal (IMC), foram coletados a partir das anotações médicas.

3.6. Controle de Qualidade

Os dados coletados dos prontuários e os laudos mamográficos foram transcritos para uma ficha pré-codificada e revisados antes de serem digitados em um banco de dados do *software Excel^R*.

Para assegurar a homogeneidade das técnicas, as mamografias foram classificadas segundo a classificação de Wolfe (N1, P1, P2 e DY) por dois examinadores independentes, e de forma cega quanto ao grupo populacional das mulheres. Os laudos não semelhantes foram avaliados por um terceiro radiologista, também de forma cega, sendo aceitos somente os casos com pelo menos duas opiniões concordantes.

O processo de desenho das imagens das mamografias para a digitalização indireta foi pré-testado em um universo de 21 imagens por duas vezes, em um intervalo de três semanas, de forma cega, desenhadas pelo mesmo examinador, avaliando a taxa de variação dos valores obtidos pelo método. Estas imagens, já classificadas pelos critérios de Wolfe, foram selecionadas por acaso, da seguinte

forma: sete casos de P1, P2 e DY. As variações de valores de densidade obtidos da mesma imagem foram menores que 2%.

3.7. Processamento e Análise dos Dados

Os dados foram analisados utilizando-se o pacote estatístico SAS versão 8.2 e através dos testes qui-quadrado, exato de Fisher, ANOVA (seguida de Tukey) ou Kruskall-Wallis (seguido de Wilcoxon) e *odds ratio* (IC95%). Para a análise multivariada utilizou-se regressão logística com critério de seleção *stepwise* (Altman, 1987).

3.8. Aspectos Éticos

O estudo foi realizado de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki, 2000 e da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996). O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia (DTG) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp.

O estudo foi realizado através de análise retrospectiva dos prontuários e mamografias arquivadas no CEM, não havendo qualquer interferência na conduta e no tratamento oferecido às pacientes. A ficha pré-codificada com os dados e as mamografias foram numeradas, mantendo em sigilo a identidade das pacientes e a cargo apenas do pesquisador principal.

4. Publicações

Artigo 1 – MAMMOGRAPHIC FILM DENSITY IN BRAZILIAN INDIGENOUS WOMEN IN COMPARISON TO NON-INDIGENOUS WOMEN WITH OR WITHOUT BREAST CANCER

Submetido para publicação- Breast Journal (TBJ-00009-2006)

Artigo 2 – DIGITIZED MAMMOGRAPHIC DENSITY IN BRAZILIAN INDIGENOUS WOMEN IN COMPARISON TO NON-INDIGENOUS WOMEN WITH OR WITHOUT BREAST CANCER

Submetido para publicação- Breast Journal (TBJ-00008-2006)

Artigo 3 – INFLUENCE OF INDIGENOUS ETHNIC GROUP AND BREAST CANCER ON MAMMOGRAPHIC DENSITY PATTERN

Submetido para publicação- Breast Journal (TBJ-00010-2006)

4.1. Artigo 1

MAMMOGRAPHIC FILM DENSITY IN BRAZILIAN INDIGENOUS WOMEN IN COMPARISON TO NON-INDIGENOUS WOMEN WITH OR WITHOUT BREAST CANCER

AUTHORS:

Marilana Geimba de Lima. MD. Institution: Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School-UNICAMP;

César Cabello MD, PhD, Institution: Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School-UNICAMP;

Sirlei Siani Morais. Statistics Service of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School-UNICAMP;

Beatriz Kondorfel Maymone. Radiology Center of Campo Grande;

Luciana Maymone. Radiology Center of Campo Grande;

Geraldo Antonio Barbieri. Institute of Diagnostic Imaging.

INSTITUTION: Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School-UNICAMP

CORRESPONDENCE:

Name: César Cabello dos Santos

Address: Rua Barão Geraldo de Resende 282, conjunto 61-Guanabara Cep: 13020-440, Campinas, São Paulo.

Phone: 55 19 3233 46 55

e-mail: cabello@correionet.com.br

Running Title: Mammographic density in Brazilian indigenous

Keywords: mammography, indigenous, Brazil, breast cancer.

SUMMARY

The purpose of this study was to compare mammographic density patterns in three population-based groups of women: Terena indigenous (indigenous); non-indigenous without breast cancer (no cancer) and non-indigenous with breast cancer (cancer) examined at the Municipal Specialized Center in the Municipal Healthcare Service of Campo Grande-Mato Grosso do Sul-Brazil (BR) from January 2003 to January 2005. A retrospective, analytical study was conducted to evaluate mammograms of 50 indigenous women, 49 non-indigenous women without cancer and 52 non-indigenous women with breast cancer. Mammograms were interpreted according to Wolfe's classification, 1976. N1 and P1 patterns were grouped as "non-dense" and P2 and DY as "dense" mammograms. Data was analyzed by the chi-square test, Fisher's exact test, ANOVA (followed by Tukey's test) or Kruskal-Wallis (followed by Wilcoxon's test) and odds ratio (95%CI). For multivariate analysis, logistic regression with criteria for stepwise selection was used. The risk of having dense breasts in women with cancer was 4.20 (1.81-9.73) compared to indigenous, and 4.09 (1.76-9.49) compared to women without cancer. After adjusting for age group and menopause, the risk above was 5.77 (2.04-16.34) and 1.62 (0.59-4.45), respectively. After adjusting for parity, duration of breastfeeding, age group and menopause, the risk of having denser breasts in women with cancer was 2.11 (0.50-8.90) compared to indigenous women. In conclusion, women with breast cancer had denser breasts than women in the remaining two groups, although no difference in mammographic densities was observed provided adjustment was made for age group, menopause, parity and duration of breastfeeding.

INTRODUCTION

The concept that increased mammographic density may be associated with breast cancer risk has been reasserted for many decades (1,2,3,4,5,6,7).

According to Russo et. al. 2005, dense breasts tend to contain a greater amount of immature fibroglandular tissue with type 1 stem cells. Stimulation of these cells is associated with a higher risk of carcinogenesis, leading to an increased risk for breast cancer. In women with full-term pregnancies under 24 years of age, these cells go through a maturation process and become type 2 stem cells which are less susceptible to carcinogenesis (8).

Breast density can be evaluated by mammographic analysis. Wolfe first proposed a qualitative classification system of density patterns in 1976. Mammograms were divided into four major groups: N1, P1, P2 and DY according to increase in mammographic density (1).

At the time, Wolfe observed a stronger association of denser patterns (DY and P2) with women aged less than 49 years, and a higher risk for breast cancer. The risk was 22 times higher for DY pattern in comparison to N1 pattern. (1,2). Wolfe's pioneering data was reproduced by other authors who also observed an association of dense breasts with factors such as younger age, lower parity, shorter period of breastfeeding, early menarche, less time since menopause, lower body mass index, higher levels of follicle-stimulating hormone and use of hormone replacement therapy (3,5,6,7,9,10).

The incidence of breast cancer varies worldwide. The Terena indigenous women residing in Limão Verde settlement in Mato Grosso do Sul, Brazil drew

attention because breast cancer had not been observed in that population. Cultural factors may play a role since Terena indigenous have many births and breastfeed for a prolonged period of time. Among these indigenous, 46% have four or more pregnancies, 65% give birth before age 20 and 66% breastfeed for more than two years, per child (11).

In this context, Terena indigenous women were believed to have liposubstituted breasts, which could be correlated with a low incidence of breast cancer. The lack of studies demonstrating this relationship encouraged us to conduct research to correlate patterns of mammographic density, according to Wolfe's classification, among indigenous women of the Terena ethnic group, non-indigenous women with breast cancer and non-indigenous women without breast cancer, as well as factors that may influence this association.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective, analytical study was conducted to evaluate three population-based groups of women aged 35 or more: non-miscegenated indigenous of the Terena ethnic group from the Lalima settlement (indigenous), non-indigenous women (no indigenous ancestors) without breast cancer (no cancer) and non-indigenous women (no indigenous ancestors) diagnosed with breast cancer (cancer) who sought care at the Mastology Outpatient facility of the Municipal Specializing Center at the Municipal Healthcare Service of Campo Grande, in Mato Grosso do Sul - Brazil (BR), from January 2003 to January 2005. We studied 50 women in the indigenous group, 49 in the group without cancer and 52 in the cancer group.

All women were required to present mammography of good quality. The exams were numbered, making it impossible for the examiner to identify the patient. Two independent radiologists blindly evaluated the group of women. Dissimilar results were evaluated by a third radiologist, also in a blinded fashion. Cases were accepted only when there was agreement between at least two opinions. In patients with cancer, the contralateral breast was analyzed. In the group of indigenous and group without cancer, the left breast was used.

Mammograms were analyzed in the mediolateral view and density was classified according to Wolfe (1976,1983) in N1: the breast is composed almost entirely of fat tissue (radiologically translucent); P1: breast fibroglandular pattern occupying up to one-fourth of the breast volume; P2: breast fibroglandular pattern occupying more than one-fourth of the breast volume and DY: fibroglandular pattern occupying almost the entire breast (radiologically dense). For analysis, N1 and P1 patterns were grouped into non-dense mammograms and P2 and DY patterns were grouped into dense mammograms (1,2).

Mammographic density was correlated with ethnic group (indigenous or non-indigenous), age group, age at menarche, menopause (yes or no), age at menopause, parity, age at first birth, mean months of breastfeeding per child (duration of breastfeeding), body mass index (BMI) and presence and/or absence of cancer.

Data analysis was performed with the SAS statistical software package, version 8.2 and the chi-square tests, Fisher's exact, ANOVA test (followed by Tukey's test) or Kruskal-Wallis test (followed by Wilcoxon's test) and odds ratio (95%CI). For multivariate analysis, a logistic regression with criteria for stepwise

selection (12) was used. The study had been approved by the Ethics Committee of the Medical School of the Campinas State University-UNICAMP.

RESULTS

Sample characteristics are expressed in Table 1.

Table 2 shows the distribution of mammographic density according to the study group.

The risk of having dense breasts (P2DY) in women with cancer was 4.20 (1.81-9.73) compared to indigenous women and 4.09 (1.76-9.49) compared to women without cancer. Indigenous women had the same risk of having dense breasts [1.03 (0.42-2.52)] when compared to women without cancer (Table 3).

On multivariate analysis with logistic regression, age under 42 years and/or absence of menopause were variables selected, using criteria for stepwise variable selection to identify variables associated with dense breasts in the three groups (Table 4).

After adjusting for age under 42 years and/or absence of menopause, it was observed that the risk for dense breasts rose from 4.20 (1.81-9.73) to 5.77 (2.04-16,34) in the group with cancer and in the indigenous group. The risk decreased from 4.09 (1.76-9.49) to 1.62 (0.59-4.45) in the groups with and without cancer. Both the indigenous group and the group without cancer had a similar risk for dense breasts (Table 3).

To identify the reasons for lower breast density in indigenous women compared to women with cancer, we performed logistic regression with criteria

for stepwise variable selection, indicating parity and duration of breastfeeding. After adjusting for variables selected, the likelihood of having dense breasts in the cancer group and in the indigenous group decreased from 4.20 (1.81-9.73) to 2.11 (0.50-8.9), becoming insignificant (Table 3).

DISCUSSION

In this study, it was observed that women with breast cancer had denser breasts than women without cancer, whether they were indigenous or not. Dense breasts (P2DY) were identified in 26% of indigenous, 27% of women without cancer and 60% of women with cancer. In a study by Wolfe in 1976, dense breasts were observed in 33% of control women and in 82.14% of women with cancer (1). In other studies, a similar association between dense breasts and breast cancer (4,6,7) was observed.

We observed that women with breast cancer had a fourfold increase in breast density than women without cancer, whether these women were indigenous or not.

The risk for breast cancer in women with dense breasts has ranged from 2.82 to 5.99 (OR), as has been described in a review article of 15 studies (7). In a study by Ursin et. al. 2003, adjusted for age, body mass index, menarche, family history, menopause, use of hormone replacement therapy and age at first birth, women with dense breasts had a fivefold increase in breast cancer than controls (OR 5.2 CI=1.7-16.1) (13). In a study by Maskarinec et. al. 2000, adjusted for menarche, menopause, age at first birth, family history, use of hormone therapy, women with dense breasts were 1.8 times more likely to develop breast

cancer than controls (14). It has been demonstrated that various factors can influence mammographic density, including age, breast volume, parity, menopause, body mass index and other less significant factors (3,5,6,7,9).

The increased density in the cancer group comparing to controls has been shown to be influenced by age group and menopause, whether women were indigenous or not. A possible explanation is that the potential for duct growth is maintained during the entire reproductive life. The phenomena of proliferation, differentiation and later regression are repeated each month from menarche to menopause, despite the prevalent phenomenon of involution occurring at the end of age 35. With menopause, rapid involution is observed, primarily of the sharply decreasing lobular component. Remnants of the terminal ducts may persist for a longer period of time. The glandular epithelium and its surrounding loose connective tissue are progressively replaced by fat tissue with age and presence of menopause (15,16,18).

After adjusting for variables influencing density (age group and menopause), non-indigenous women diagnosed with breast cancer and non-indigenous women without breast cancer were observed to have the same mammographic density providing their age group and menopausal status were matched. However, when comparing those two groups of women to indigenous women, the two groups continued to have a higher risk for dense breasts.

The higher risk of dense breasts in women with cancer comparing to indigenous women, became insignificant after adjusting for age group, menopause, parity and duration of breastfeeding, since indigenous had many children (a mean of 7) and a prolonged breastfeeding period (more than 12 months per child). These

factors influence mammographic density. It has been reported that the probability of dense breasts decreases (7.84 (1.67-36.8) with increasing parity (more than 2 deliveries), and probability is lower as parity increases, reaching 0.77 (0.61-0.99) per child (3,5,6,9). Regarding breastfeeding, it was observed that the longer women breastfed, the higher their percentage of liposubstituted breasts (17).

In conclusion, dense breasts are not only associated with a higher risk for breast cancer, but also correlate with factors that influence breast density. In the current study, age group and menopause were observed to have influence on breast density. Reproductive factors determined the difference between women with cancer and indigenous women. Indigenous women had less dense breasts (N1P1) due to their reproductive pattern. Having more births and breastfeeding for a prolonged period may provide this population with protection against breast cancer. In this case, the indigenous ethnic group was not an independent factor associated with mammographic density, and the same behavior is likely to be observed concerning breast cancer risk.

REFERENCES

1. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol*. 1976; 126:1130-9.
2. Wolfe JN. Breast parenchymal patterns and their relationship to risk for having or developing carcinoma. *Radiol Clin North Am*. 1983; 21:127-135.
3. Beijerinck D. Van Noord PA. Kemmeren JM. Seidell JC. Breast size as a determinant of breast cancer. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19(3):202-5.

4. Brisson J. Diorio C. Masse B. Wolfe's parenchymal pattern and percentage of breast with mammographic densities: redundant or complementary classifications? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12(8):728-32.
5. Jeffreys M. Warren R. Gunnell D. Mac Carron P. Smith GD. Life course breast cancer risk factors and adult breast density (United Kingdom). *Cancer Causes Control.* 2004; 15(9):947-55.
6. Thurfjell E. Hsieh CC. Lipworth L. *et al.* Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 1996;5:37-41.
7. Boyd NF. Rommens JM. Vogt K. *et al.* Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet oncol.* 2005; 6:798-808.
8. Russo J. Moral R. Balogh GA. Mailo D. Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2005; 7:131-142.
9. Siqueira RFCB. Sá DSB. Neto AMP. *et al.* Fatores associados à densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. *RBGO.* 2004;26:45-52.
10. Roubidoux MA. Kaur JS. Griffith KA. *et al.* Correlates of mammogram density in southwestern Native-American Women. *Cancer Epidemiol Biom Prev.* 2003;12:552-8.
11. Geimba de Lima M. Koifaman S. Scapulatempo IL. Peixoto M. Naomi S. Curado do Amaral M. Risk factors for breast cancer among rural Terena Indians women in the State of Mato Grosso do Sul. Brazil. *Cad Saude Publica* 2001; 17(6):1537-44.
12. Altman DG. Some common problems in medical research. In: Altman DG. *Statistics for medical research.* London: Chapman and Hall. 1987:409-18.

13. Ursin G. Ma H. Wu AH. *et al.* Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12(4):332-8.
14. Maskarinec G. Pagano I. Lurie G. Wilkens LR. Kolonel L N. Mammographic density and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2005;162(8):743-752.
15. Secreto G. *Fisiopatologia mamária.* In: Veronesi U. Mastologia Oncológica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002:1-17.
16. Xavier.NL. A evolução e a involução mamária. *Rev Bras mastologia.*1997; 7(1):35-41.
17. Masala G. Ambrogetti D. Assedi M. *et. al.* Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. *Int J Cancer* 2005; oct 17[Epub ahead of print].
18. MacCormack VA. Santos Silva I. Destavola BL. Perry N. Vinnicombe S. Swerdlow AJ. *et al.* Life-course body size and perimenopausal mammographic parenchymal patterns in the MRC 1946 British birth cohort. *Br J cancer.* 2003; 89(5):852-9.

Table 1: Distribution of variables according to study group

Variables	Group Studied						$p^{(a)}$
	Indigenous		No cancer		Cancer		
	M*	SD**	M	SD	M	SD	
Age group	46.9	9.3	53.6	8.3	49.5	12.5	0.0022
Age at menarche	12.4	2.9	13.5	2	12.8	1.6	0.0035
Age at menopause	44.1	7.8	48.2	4.9	49.1	4.2	0.0147
Parity	7	3.1	3	1.9	2.9	2.3	0.0001
Age at first birth	20.5	2.9	21.3	4.5	22.6	5.2	0.1899
Duration of breastfeeding	17	10.8	9.8	7.5	11.6	8.3	0.001
BMI	27.1	5.2	26.5	4.4	24.3	4.9	0.002

(a) *Kruskal-Wallis and Anova*

* *M – mean*

** *SD – Standard Deviation*

BMI-body mass index

Table 2: Distribution of mammographic density according to study group

Wolfe Classification	Indigenous		No cancer		Cancer	
	n	%	n	%	n	%
N1P1(non dense)	37	74	36	73.5	21	40.4
P2DY(dense)	13	26	13	26.5	31	59.6
Total	50		49		52	

Chi Square-p value <0.0001

Table 3: Evaluation of risk for dense breasts according to study group and several variables

Group	Crude OR (95%CI)	OR adjusted for: menopause(*)	OR adjusted for: age group and menopause(*)	OR adjusted for: parity, duration of breastfeeding, age group and menopause (**) and (*)
Índigenous x cancer	4.20 (1.81-9.73)		5.77 (2.04-16.34)	2.11 (0.50-8.90)
No cancer x cancer	4.09 (1.76-9.49)		1.62 (0.59-4.45)	
Índigenous x no cancer	1.03 (0.42-2.52)	1.77 (0.63-4.97)		

OR=Odds Ratio (95%CI)

*-Stepwise method for variable selection (mammographic density): age group and menopause.

** -Stepwise method for variable selection in cancer group and Indigenous women: parity and duration of breastfeeding with p value <0.0001.

Table 4: Risk for dense breasts according to variables selected

Variable	Class	Indigenous/ cancer n=102 crude OR 95%CI	cancer/no cancer n=101 crude OR 95%CI	Indigenous/no cancer n=99 crude OR 95%CI
Age group	<42	5.96 (2.36-15.03)	31.98 (4.03-253.51)	4.30 (1.44-12.82)
	≥ 42	ref	ref	ref
Parity	0	ref	ref	ref
	1-3	1.54 (0.35-6.73)	0.59 (0.16-2.23)	0.22 (0.03-1.39)
	3ou+	0.27 (0.06-1.16)	0.15 (0.03-0.68)	0.12 (0.02-0.76)
BMI	<25	ref	ref	ref
	≥ 25	0.54 (0.24-1.19)	0.51 (0.23-1.15)	0.63 (0.25-1.98)
Duration of breastfeeding	<12m	3.41 (1.50-7.75)	1.56 (0.66-3.65)	1.70 (0.69-4.21)
	≥ 12m	ref	ref	ref
Menopause	No	7.79 (2.85-21.28)	11.53 (4.42-30.10)	6.80 (2.42-19.15)
	Yes	ref	ref	ref
Age at Menarche	<13	0.67 (0.30-1.49)	1.14 (0.50-2.61)	0.80 (0.32-2.04)
	≥ 13	ref	ref	ref
Age at first birth	<20	0.74 (0.31-1.75)	0.97 (0.40-2.23)	1.08 (0.41-2.84)
	≥ 20	ref	ref	ref

Logistic regression with criteria for stepwise selection

BMI- body mass index

ref: reference

4.2. Artigo 2

DIGITIZED MAMMOGRAPHIC DENSITY IN BRAZILIAN INDIGENOUS WOMEN IN COMPARISON TO NON-INDIGENOUS WOMEN WITH OR WITHOUT BREAST CANCER

AUTHORS:

Marilana Geimba de Lima. MD. Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School-UNICAMP;

César Cabello. MD PhD. Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School-UNICAMP;

Sirlei Siani Morais. Statistics Service of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School-UNICAMP;

Eduardo Tinóis. Center of Biomedical Engineering/Unicamp;

Maria Auxiliadora Budib Pontes. Municipal Healthcare Service of Campo Grande-MS;

Tatiana Serra da Cruz. Municipal Healthcare Service of Campo Grande-MS.

INSTITUTION: Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School-UNICAMP

CORRESPONDENCE:

Name: César Cabello dos Santos

Address: Rua Barão Geraldo de Resende 282, conjunto 61-Guanabara Cep: 13020-440, Campinas, São Paulo.

Phone: 55 19 3233 46 55

e-mail: cabello@correionet.com.br

Keywords: mammography, digital, indigenous, breast cancer

Running Title: mammographic density in Brazilian indigenous women

SUMMARY

The aim of this study was to compare mammographic density patterns in three population-based groups of women: Terena indigenous (indigenous); non-indigenous without breast cancer (no cancer) and non-indigenous with breast cancer (cancer) examined at the Specialized Municipal Center of the Municipal Healthcare Service of Campo Grande - Mato Grosso do Sul – Brazil (BR). A retrospective, analytical study of mammograms was conducted from January 2003 to January 2005. A sample of 50 indigenous women, 49 non-indigenous women without cancer and 52 non-indigenous women with breast cancer was analyzed. Mammograms were digitized and analyzed by Matlab^R software, calculating the percentage of fibroglandular tissue in each case. After each phase, mammograms were divided according to percentage of fibroglandular tissue into level I (0-12.7%), level II (12.7% to 19.4%) and level III (\geq 19.4%). Data was analyzed by the ANOVA test (followed by Tukey's test) or Kruskal-Wallis test (followed by Wilcoxon's test), odds ratio (95%CI) and multivariate analysis using logistic regression with criteria for stepwise selection. The risk of level III breasts in women with cancer was 9.20 (3.48-24.33) when compared to indigenous women and 4.17 (1.71-10.19) comparing to women without cancer. After adjusting for age group and/or age at menopause, the risk of dense breasts in women with cancer was 1.94 (0.65-5.47) when compared to women without cancer and 9.50 (3.20-28.19) comparing to indigenous women. After adjusting for menopause, duration of breastfeeding, parity and body mass index (BMI), the risk of dense breasts in women with cancer was 5.30 (1.64-17.34) compared to indigenous women. Therefore, it was concluded that women with breast cancer have denser breasts than women in the remaining

two groups. indigenous women may have less dense breasts, not only because of their reproductive pattern of having more births and breastfeeding for a prolonged period of time, but also due to inherent indigenous ethnic group.

INTRODUCTION

Higher breast density (Wolfe's DY and P2 patterns) on mammography is associated with an increased risk for breast cancer (1,2,3). Other factors including place of residence and ethnic group also have this same behavior. There is an increased incidence of breast cancer in women living in large cities and those from a higher socioeconomic class (4). White women are at a higher risk than black, Asian or indigenous women (5,6,7,8). In Brazil, no cases of breast cancer were found among Terena indigenous from the settlement of Limão Verde-MS. In this settlement, indigenous give birth to many children (more than four), breastfeed for prolonged periods (over two years) and have their first child at an early age (before twenty years). Mortality data in the State of Mato Grosso do Sul have reported no breast cancer deaths in indigenous women (9).

In addition to differences in incidence of breast cancer worldwide, differences in mammographic density patterns have also been noticed among women of different ethnic groups (10). When comparing indigenous women, Aleuts and Eskimos from Alaska, it was observed that Eskimos had denser breasts and a higher breast cancer incidence than the remaining two groups (11). The Jewish Ashkenazi had a high incidence of breast cancer and high mammographic density (12).

Thus, it is possible that the Terena indigenous have more liposubstituted breasts, which could also be associated with protection against breast cancer in this ethnic group. Few mammographic studies have been conducted on indigenous populations.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective, analytical study was conducted to evaluate three population-based groups of women aged 35 or older: pure indigenous from the Terena ethnic group residents in the Lalima settlement (indigenous), non-indigenous women not diagnosed with breast cancer (without cancer) and non-indigenous women diagnosed with breast cancer (cancer) who sought care in the Mastology Outpatient Facility at the Municipal Specialized Healthcare Center of Campo Grande, in Mato Grosso do Sul, from January 2003 to January 2005, 50 of these women were in the indigenous group, 49 in the non cancer group and 52 in the cancer group.

All components of the groups were required to have high-quality mammograms, which were evaluated for grading, contrast and presence of artifacts preventing adequate image assessment. Mammograms were numbered, making it impossible for the examiner to identify the patient. For patients with cancer, the breast contralateral to the lesion site was analyzed. In the indigenous group and the group without cancer, the left breast was used.

Mammograms were analyzed in the mediolateral view by an indirect digitized imaging method (13). The mammogram films were put on a light box for image interpretation. A mammographer placed a piece of transparent paper over the images and traced the contours corresponding to fibroglandular and fat

tissue with a blue Faber^R 8 drawing pen. The fibroglandular area was considered to have the same density as the pectoralis major muscle visible on mammography, and the remaining breast area was considered fat tissue. A scanner digitized the drawings which were colored with *Microsoft^R. Paintbrush^R* software. Shades of light gray and black were used, corresponding to the fat and fibroglandular pattern, respectively. Digitization fragmented the figure into small regions named pixels (picture elements) and each pixel was assigned a numerical value. Images were assigned a value of zero for black (corresponding to fibroglandular tissue) and a value of 100 for gray (corresponding to fat tissue). The images were then analyzed by *Matlab^R software*.

By indirect digitized imaging, it was possible to identify the total area, fat area, fibroglandular area, percentage of fat and percentage of fibroglandular tissue on mammograms. In this study, the percentage of fibroglandular tissue was evaluated by the mean, standard deviation and third quartile divided into levels corresponding to 75% of the fibroglandular portion in the study groups. Level I corresponded to 75% of the fibroglandular portion in indigenous women, level II corresponded to 75% of the fibroglandular portion in women without cancer and level III corresponded to more than 75% of the fibroglandular portion in women without cancer. The percentage of fibroglandular tissue was 0 to 12.7% in Level I, 12.7% to 19.4% in level II and superior or equal to 19.4% in level III.

Mammographic density was correlated with ethnic group (indigenous or non-indigenous), age group, age at menarche, menopause, age at menopause, parity, age at first birth, mean months of breastfeeding per child, body mass index (BMI) and presence and/or absence of breast cancer.

Data analysis was performed with the SAS statistical software package, version 8.2 and the ANOVA (followed by Tukey's test) or Kruskal-Wallis tests (followed by Wilcoxon's test) and odds ratio (95%CI). For multivariate analysis, logistic regression with criteria for stepwise selection was used (14). The study had been previously approved by the Ethics Committee of the Medical School of the Campinas State University (UNICAMP).

RESULTS

The groups were not similar regarding all variables, with the exclusion of age at first birth (Table 1).

The percentage of fibroglandular tissue was distributed by levels, according to distribution in the three study groups (Graph 1).

The risk of level III breast in relation to level I breast in women with cancer was 9.20 (3.48-24.33) compared to indigenous women. In women with cancer, the risk above was 4.17 (1.71-10.19) compared to those without cancer and in the indigenous group, the risk was 2.21(0.81-6.04) compared to the group without cancer. Age below 42 years; duration of breastfeeding less than 12 months and absence of menopause were correlated with level III breasts in associated groups (Table 2).

After adjusting for variables such as age below 42 years and/or absence of menopause, the risk of level III breasts in women with cancer and in women without cancer became insignificant. However, the risk of level III breasts in women with cancer and in indigenous went from 9.20 (3.48-24.33) to 9.50 (3.20-

28.19) making this risk even more significant. In the indigenous group and in the group without cancer, the crude risk was not significant (Table 3).

To identify the reasons for lower breast density in indigenous women compared to women with cancer, a logistic regression was performed using criteria for stepwise variable selection. The duration of breastfeeding, parity and body mass index were indicated as variables determinants of this difference. Adjusting for the variables selected, the risk of having level III breasts for the cancer group and for the indigenous group went from 9.20 (3.48-24.33) to 5.30 (1.64-17.32), remaining significant (Table 3).

DISCUSSION

In this study, it was observed that women with breast cancer had denser breasts than women without cancer, whether women were indigenous or not. The mean percentage of fibroglandular tissue was 11% for indigenous, 15% for non-indigenous without cancer and 28% for non-indigenous with cancer. Women with breast cancer were nine times more likely than indigenous women and four times more likely than non-indigenous women without cancer to show images of fibroglandular tissue higher than 19.4%.

Several studies have demonstrated that dense breasts are related to breast cancer risk (3). These authors compared the risk in breasts with 75% or more density to breasts with 1-10% density. Adjustments were made for different factors that influence mammographic density. The risk for breast cancer in women diagnosed with dense breasts ranged from 2.82 to 5.99. In a study by Ursin et. al. 2003, after adjusting for age, body mass index, menarche, family history, menopause,

use of hormone therapy and age at first birth, women with dense breasts were 5 times more likely to develop breast cancer than controls (OR 5.2 CI=1.7-16.1) (7). In a study by Maskarinec et. al. 2000, after adjusting for menarche, menopause, age at first birth, family history, use of hormone therapy, women with dense breasts were 1.8 times more likely to develop breast cancer than controls (8). Thus, it was demonstrated that various factors can influence mammographic density, including age, breast volume, parity, menopause and body mass index (3,15).

In our series, mammographic density was influenced by age group, menopause, and indirectly by duration of breastfeeding, parity and BMI.

After adjusting for age group and menopause, no difference in mammographic density was observed in women with breast cancer and non-indigenous women without breast cancer, providing there was a similar distribution by age group and menopausal status. After making the same calculation for indigenous women, this difference became more evident at a risk of 9.50 (3.20-28.19). It was thus demonstrated that despite correcting the variables influencing breast density previously described, the risk of level III breasts in women with cancer was nine times higher than in indigenous women.

After adjusting for menopause, parity, duration of breastfeeding and body mass index, the indigenous group was compared to the non-indigenous group diagnosed with breast cancer, and the risk of level III breasts was five times higher in women with cancer than in indigenous. After making this last adjustment, the groups became homogeneous, although indigenous women continued to have more liposubstituted breasts than women with breast cancer.

There are striking differences in the incidence of breast cancer among indigenous, non-indigenous, white, black, and Asian women worldwide (4). Such differences have also been reported among women of different races living in the same geographic region. In a study evaluating Native indigenous from southwestern United States with a low incidence of breast cancer (9.8/100.000), different expressions of incidence and risk factors for breast cancer, as well as mammographic densities were described. Four hundred and fifty-five women (455) were evaluated to analyze mammographic density according to the BI-RADS category and factors associated. It was observed that 63% of indigenous were classified as BI-RADS 1 and 2, 35.4% were categorized as BI-RADS 3 and only 2% had high density breasts. Associated with dense breasts were age, weight, menopause, hormonal therapy, age at first birth and diabetes (16).

In 1989, Hart observed that indigenous from New Mexico have liposubstituted breasts at an earlier age when compared to non-Hispanic and Hispanic whites and also have a lower incidence of breast cancer than the remaining groups (10,17).

In a study comparing indigenous, Aleuts and Eskimos native of Alaska, it was observed that indigenous and Aleut women had a lower breast density than Eskimo women, and percent density was 24.4%, 23.8% and 29.8%, respectively, despite all having similar conventional risk factors for breast cancer (11).

In Hawaii, the incidence of breast cancer is lower in Japanese and Chinese women than in Caucasian and Native women. Japanese and Chinese women had less dense areas on mammography, and breast density in these women was 15% lower than in Caucasian women. It thus demonstrates that a 10% increase in mammographic density is related to a higher risk for developing breast cancer (8).

There is a high incidence of breast cancer in female carriers of the BRCA1 and BRCA2 genes, such as the Jewish Ashkenazi, who have denser breasts than women at low-risk for the disease (18).

In a study on Indians and Pakistani women who live in the United States, a lower incidence of breast cancer and also lower levels of hormones such as estradiol, estrone and dehydroepiandrosterone were observed in comparison to the remaining population living in this location (19).

In Brazil, Xavante indigenous women from the Sangradouro reservation in the State of Mato Grosso do Sul were evaluated and found to have no breast cancer. These women had many children (mean of 8.6), first pregnancy at a young age, prolonged breastfeeding and O positive blood type. These indigenous have lower serum levels of estrogen and progesterone. They are married to descendants of their mother's family, creating a genetic pattern which may be related to protection against breast cancer (20). In another study of the Terena indigenous from the Lalima settlement in Mato Grosso do Sul, absence of breast cancer as well as increased levels of FSH and estradiol were observed in postmenopausal women, in contrast to the previous study (21).

In our study, we observed that the Terena indigenous living in the settlement studied apparently were provided with protection against breast cancer, having less dense breasts than women with cancer. This situation occurred regardless of the typical reproductive behavior of these indigenous, recognized as an inducer of liposubstitution. Apart from the maturation process of the breast lobules, triggered by early pregnancies, duration of breastfeeding and early menopause also reduce the bombardment of the breast tissue with estradiol and progesterone during the

menstrual cycle. Breast tissue becomes more refractory to carcinogenesis and less dense on mammography (22). However, indigenous probably have an additional ethnic factor, which is genetically conditioned and may be independently linked to lower breast density as well as protection against breast cancer. Such knowledge makes it possible to evaluate the protective effect in these women by non-invasively assessing their digitized mammographic behavior.

REFERENCES

1. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976;126:1130-9.
2. Wolfe JN. Breast parenchymal patterns and their relationship to risk for having or developing carcinoma. *Radiol Clin North Am* 1983;21:127-135.
3. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, *et al.* Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet oncol* 2005;6:798-808.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferley J. Global cancer statistics. *CA - A Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
5. Partin MR, Slater JS. Questionable data and preconceptions: reconsidering the value of mammography for American Indians women. *American Journal of Health* 1997;87(7),1100-02.
6. Chen Z, Wu AH, Gauderman W J, *et al.* Does Mammographic density reflect ethnic differences in breast cancer incidence rates? *Am J Epidemiol* 2004;jan 15;159(2):140-7.
7. Ursin G, Ma H, Wu AH, *et al.* Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;Apr;12(4):332-8.

8. Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Wilkens LR, Kolonel L N. Mammographic density and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2005; 162(8):743-752.
9. Geimba de Lima M, Koifman S, Scapulatempo IL, Peixoto M, Naomi S, Curado do Amaral M. Risk factors for breast cancer among rural Terena Indians women in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Cad Saude Publica* 2001;Nov-dec;17(6):1537-44.
10. Hart BL, Steinbock RT, Mettler FA Jr, Pathak DR, Bartow SA. Age- and race-related changes in mammographic parenchymal patterns. *Cancer* 1989; jun15;63 (12):2537-9.
11. Roubidoux MA, Kaur JS, Griffith KA, Stillwater B, Novotny P, Sloan J. Relationship of mammographic parenchymal patterns to breast cancer risk factors and smoking in Alaska Native women. *CancerEpidemiol Biom Prev* 2003;12(10):1081-6.
12. Plon SE, Peterson LE, Friedman LC, Richards CS. Mammography behavior after receiving a negative BRCA1 mutation test result in the Ashkenazi: a community-based study. *Genet Med* 2000;Nov-Dec;2(6):307-11.
13. Santos CC, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LHS, Brenelli HB. Variação da densidade mamográfica em usuárias e não-usuárias de terapia de reposição hormonal. *RBGO* 1998; 20(6):303-8,jul.
14. Altman DG. Some common problems in medical research. In: Altman DG. *Statistics for medical research.* London: Chapman and Hall;1987:409-18.
15. Jeffreys M, Warren R, Gunnell D, Mac Carron P, Smith GD. Life course breast cancer risk factors and adult breast density (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 2004; nov 15(9):947-55.

16. Roubidoux MA, Kaur JS, Griffith KA, *et al.* Correlates of mammogram density in southwestern Native-American Women. *CancerEpidemiol Biom Prev.* 2003;12:552-8.
17. Adams-Cameron M, Gilliland F D, Hunt WC, Key CR. Trends in incidence na treatment for ductal carcinoma in situ in Hispanic, American Indians, and non-Hispanic White women in New Mexico. *Cancer* 1999;mar 1;85(5):1084-90.
18. Huo Z, Giger ML, Olopade OI, *et al.* Computerized analysis of digitized mammograms of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Radiology* 2002 Nov;225(2):519-26.
19. Kamath SK, Murillo G, Chatterton RT, *et al.* Breast cancer risk factors in two distinct ethnic groups: India and Paskistani vs. American preMenopausel women. *Nutr Cancer* 1999;35(1):16-26.
20. NUTEC-Núcleo de Terapia Especializada em Cancerologia.
<http://www.nutechsr.com.br/noticias/indiaseocancer.asp>, acessado em 25/12/2005 as 10horas.
21. Pontes MABD. *Perfil epidemiológico e clínico de indigenous Terena climatéricas.* São Paulo; 2004 [Tese – Mestrado – Escola Paulista de Medicina].
22. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The portective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2005; 7:131-142.

Table 1. Distribution of variables studied according to study group

Variables	Study Groups						$p^{(a)}$
	Indigenous		No cancer		Cancer		
	M*	SD**	M	SD	M	SD	
Age group	46.9	9.3	53.6	8.3	49.5	12.5	0.0022
Age at menarche	12.4	2.9	13.5	2	12.8	1.6	0.0035
Age at menopause	44.1	7.8	48.2	4.9	49.1	4.2	0.0147
Parity	7	3.1	3	1.9	2.9	2.3	0.0001
Age at 1st childbirth	20.5	2.9	21.3	4.5	22.6	5.2	0.1899
Duration of breastfeeding	17	10.8	9.8	7.5	11.6	8.3	0.001
BMI	27.1	5.2	26.5	4.4	24.3	4.9	0.002
Fibroglandular percentage	10.9	9.9	15.3	15.2	28.2	19.9	0.0001

(a) *Kruskall-Wallis and Anova*

* *M – mean*

** *SD – Standard Deviation*

BMI- Body Mass Index

Table 2. Risk for dense breasts (level III) according to variables selected

Variable	Class	Indigenous/cancer n=102 crude OR 95%CI	cancer/no cancer n=101 crude OR 95%CI	Indigenous/no cancer n=99 crude OR 95%CI
Study group	Indigenous	ref	4.17(1.71-10.19)	ref
	Cancer	9.20 (3.48-24.33)	ref	
	No cancer			2.21(0.81-6.04)
Age group	<42	3.71(1.49-9.25)	24.56(3.08-19.6)	1.75 (0.52-5.86)
	≥ 42	ref	ref	ref
Parity	0	ref	ref	
	1-3	1.57 (0.30-8.25)	0.65 (0.15-2.89)	
	3ou+	0.23 (0.04-1.15)	0.22 (0.04-1.12)	0.46(0.17-1.23)
BMI	<25	ref	ref	ref
	≥ 25	0.33 (0.14-0.78)	0.33 (0.14-0.78)	0.45(0.16-1.22)
Duration of breastfeeding	<12m	4.69(1.92-11.46)	1.55 (0.62-3.91)	2.84 (1.03-7.84)
	≥ 12m	ref	ref	ref
Menopause	No	4.17 (1.63-10.71)	9.07 (3.44-23.87)	2.50 (0.91-6.86)
	Yes	ref	ref	ref
Menarche	<13	0.50 (0.21-1.17)	1.11(0.46-2.70)	0.45(0.16-1.31)
	≥ 13	ref	ref	ref
Age at first birth	<20	0.79 (0.32-1.92)	1.26(0.50-3.15)	1.85(0.62-5.50)
	≥ 20	ref	ref	ref

Logistic regression with criteria for stepwise selection BMI- Body Mass Index ref: reference

Table 3. Risk evaluation for dense breasts (Level III) according to study group

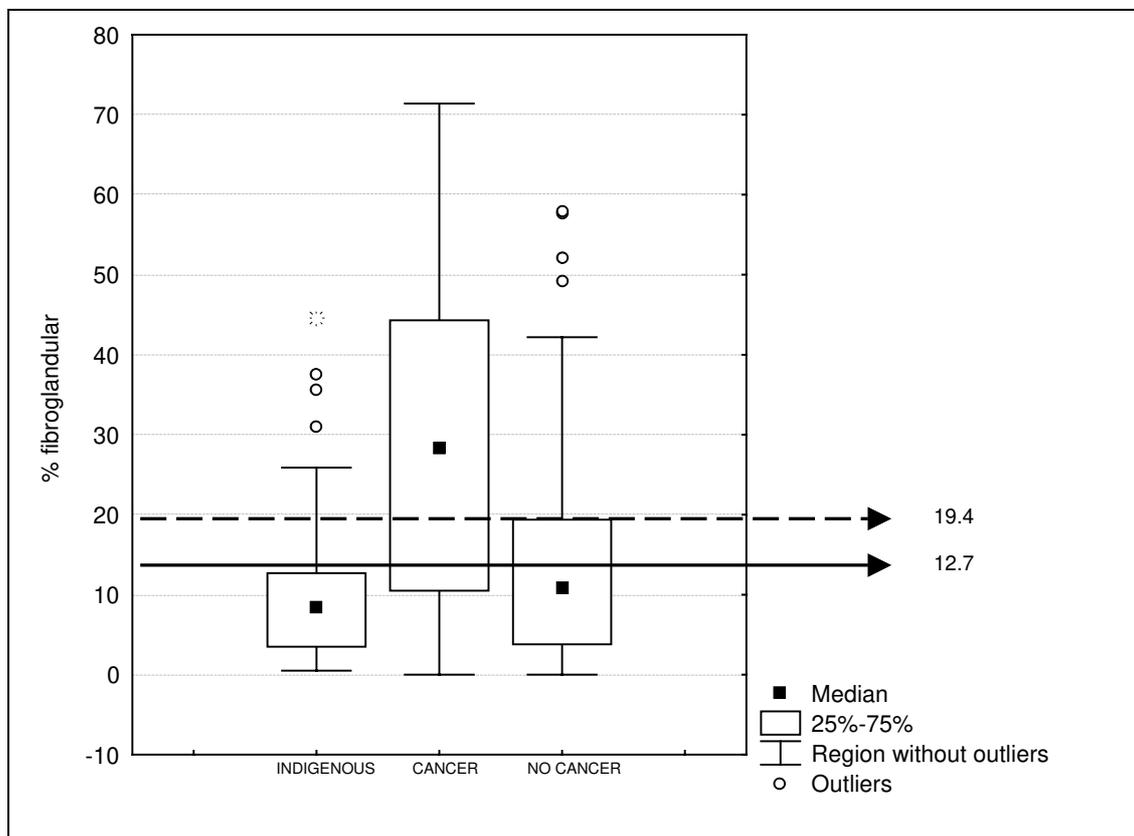
Study group	Crude OR 95%CI	OR adjusted for: menopause(*)	OR adjusted for: menopause, duration of breastfeeding, parity and BMI(**)	OR adjusted for: age group and menopause(*)
Indigenous x cancer	9.20 3.48-24.33	9.50 3.20-28.19	5.30 1.64-17.32	
Cancer x no cancer	4.17 1.71- 10.19			1.94 0.65-5.47
Indigenous x no cancer(***)	2.21 0.81-6.04			

Odds Ratio (95%CI)

*- control variable selected by logistic regression (for Level III) with criteria for stepwise variable selection

** - adjusted for menopause (control variables selected by logistic regression (Level III) with criteria for stepwise variable selection), duration of breastfeeding, parity and BMI (control variables selected by logistic regression (for differentiation between Indigenous and cancer) with criteria for stepwise variable selection)

***-without/ adjustment (no control variable selected by logistic regression (density) with criteria for stepwise variable selection)



Level I= 0-12.7 Level II= 12.7 -| 19.4 Level III= > 19.4

Graph 1: Distribution of fibroglandular percentage according to study group

4.3. Artigo 3

LETTER TO THE EDITOR

INFLUENCE OF INDIGENOUS ETHNIC GROUP AND BREAST CANCER ON MAMMOGRAPHIC DENSITY PATTERN

To the Editor:

An increase in mammographic density is indicative of risk factor for breast cancer (1; 2; 3; 4; 5).

When studying mammographic density, it is important to highlight factors of influence such as age, breast volume, weight, body mass index, parity, age at first child, breastfeeding, menarche, menopause, use of hormone replacement therapy and hysterectomy (6; 7;8;9;10; 11; 12; 13;14). All factors are based on a higher or lower influence on liposubstituted breasts or an increase in breast density, as occurs with the use of hormone replacement therapy (8; 15). In our data, age and menopause were the variables that had the greatest influence on mammographic density, both according to Wolfe's classification and by indirect method of digitized imaging.

The risk for breast cancer in women with dense breasts ranges from 2.82 to 5.99 in some studies, and is due to differences in methodology used to analyze density and adjustments for different variables (1). In both articles, women with breast cancer were four times more likely to have fibroglandular breast pattern of 25% or more and nine times more likely to have fibroglandular breast pattern of 19.4% or more, compared to indigenous women.

To evaluate images, Wolfe's method and indirect digitized imaging were used. In both methods, areas of each component were analyzed (fat or fibroglandular), not providing evaluation of the volume of fibroglandular pattern or radiodensity scores for each pattern. Radiodense images were classified as those with density equal to or superior to the pectoralis muscle and radiotranslucent as the remaining images.

There is no histologic analysis allowing the objective quantification of breast tissue in each mammographic image. Both methods are subjective and observer-dependent. By Wolfe's method, delimitation of area and quantification of percentage of fibroglandular tissue are completely subjective. By indirect digitized imaging, area delimitation is a subjective method. However, quantification and calculation of percentage of fibroglandular tissue are objective methods.

According to digitizing, the Terena indigenous women had a mean fibroglandular pattern of 10% and 75% of these women are in the 12.7% range. The risk of fibroglandular percentage above 19.4% was nine times higher in women with cancer. Such risk, after adjusting for variables influencing density, became five times higher in women with cancer than in indigenous women. According to Wolfe's method, we can identify that 74% of indigenous women had fibroglandular pattern up to 25% and the risk of dense breasts was four times higher in women with cancer than in indigenous women, but after adjustments, this risk was similar in both groups.

It is important to highlight that Wolfe's method, which used pre-established percentages of breast densities, would not provide analyses performed by indirect digitized method. This alternative method of evaluation enabled us to study mammographies redefining new ranges for fibroglandular pattern.

It is concluded that indigenous women actually have lower mammographic density than women with cancer, even after adjustment for variables influencing density. Indigenous women might have some factor, probably genetically conditioned and not evaluated to date, which provided them with liposubstituted breasts, independent of factors analyzed in this study.

AUTHORS:

Marilana Geimba de Lima. MD, Institution: Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School of the Campinas State University –UNICAMP;
César Cabello. MD , PhD, Institution: Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School of the Campinas State University-UNICAMP;
Giuliano Mendes Duarte. MD; Institution: Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School of the Campinas State Univeristy-UNICAMP.

INSTITUTION: Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical School of the Campinas State University –UNICAMP

CORRESPONDENCE:

Name: César Cabello dos Santos

Address: Rua Barão Geraldo de Resende 282, conjunto 61-Guanabara Cep:
13020-440, Campinas, São Paulo.

Phone: 55 19 3233 46 55

e-mail: cabello@correionet.com.br

References

1. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hooper JH, Yaffe MJ, Paterson AD. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. **Lancet oncol.** 2005;6:798-808.
2. Nkondjock A, Ghadirian P. Risk factors and risk reduction of breast cancer. **Med Sci.** (Paris) 2005; feb 21(2):175-80.
3. Thomas DB, Carter RA, Bush WH, Ray RM, Stanford JL, Lehman CD. et al. Risk of subsequent breast cancer in relation to characteristics of screening mammograms from women less than 50 years of age. **Cancer Epidemiol Biom Prev.** 2002; 11:565-71.
4. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. **Am J Roentgenol.** 1976; 126:1130-9.
5. Wolfe JN. Breast parenchymal patterns and their relationship to risk for having or developing carcinoma. **Radiol Clin North Am.** 1983; 21:127-135.
6. Beijerinck D, Van Noord PA, Kemmeren JM, Seidell JC. Breast size as a determinant of breast cancer. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 1995; 19(3):202-5.
7. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA. et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age and menopause status. **J Natl Cancer Inst.** 1995; 87(21):1622-9.
8. Jeffreys M, Warren R, Gunnell D, Mac Carron P, Smith GD. Life course breast cancer risk factors and adult breast density (United Kingdom). **Cancer Causes Control.** 2004; nov 15(9): 947-55.

9. Masala G, Ambrogetti D, Assedi M, *et. al.* Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. **Int J Cancer** 2005; oct 17[Epub ahead of print].
10. Riza E, dos Santos Silva I, De Stavola B, Perry N, Karadedou-zafiriadou E, Linos D, Remoundos DD, Linos A . Correlates of high-density mammographic parenchymal patterns by menopausal status in rural population in Northern Greece. **Eur J Cancer**. 2005; Mar 41(4):590-600.
11. Roubidoux MA, Kaur JS, Griffith KA, Sloan J, Wilson C, Novotny P. *et al.* Correlates of mammogram density in southwestern Native-American Women. **Cancer Epidemiol Biom Prev**. 2003; 12:552-8.
12. Roubidoux MA, Kaur JS, Griffith KA, Stillwater B, Novotny P, Sloan J. Relationship of mammographic parenchymal patterns to breast cancer risk factors and smoking in Alaska Native women. **Cancer Epidemiol Biom Prev**. 2003; 12(10):1081-6.
13. Thurfjell E, Hsieh CC, Lipworth L, Ekblom A, Adami HO, Thichopoulos D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. **Eur J Cancer Prev**. 1996; 5:37-41.
14. Siqueira RFCB, Sá DSB, Neto AMP, Cabello C, Conde DM, Paiva LHSC. *et al.* Fatores associados à mammographic density de mulheres na pós-menopausa. **RBGO**. 2004; 26:45-52.
15. Santos CC, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LHS, Brenelli HB. Variação da mammographic density em usuárias e não- usuárias de terapia de reposição hormonal.**RBGO** 1998; 20(6):303-8.

5. Discussão

O aumento da densidade mamográfica é um indicativo de fator de risco para o câncer de mama (Wolfe 1976; 1983; Thomas et al., 2002; Boyd et al., 2005; Nkondjock e Ghadirian, 2005).

Quando se estuda densidade mamográfica, é importante salientar os fatores que a influenciam como idade, volume mamário, peso, índice de massa corporal, paridade, idade ao primeiro filho, amamentação, menarca, menopausa, uso de terapia de reposição hormonal e histerectomia (Beijerinck et al., 1995; Byrne et al., 1995; Thurfjell et al., 1996; Roubidoux et al., 2003b; Jeffreys et al., 2004; Siqueira et al., 2004; Masala et al., 2005; Riza et al., 2005). Todos os fatores são baseados na maior ou menor influência que o mesmo impõe à mama de lipossustituir ou de aumentar a densidade, como é o caso de uso de terapia de reposição hormonal (Santos et al., 1998; Jeffreys et al., 2004). Nos dados deste estudo, a idade e a menopausa foram as variáveis que mais influenciaram a densidade mamográfica, tanto pela classificação de Wolfe, como pelo método de digitalização indireta da imagem.

O risco para câncer de mama nas mulheres com mamas densas pode variar de 2,82 a 5,99. Isso se deve a diferenças metodológicas para análise de densidade e de ajustes por variáveis distintas nos estudos (Boyd et al., 2005). Nos dois artigos, as mulheres com câncer apresentaram quatro vezes mais mamas com padrão fibroglandular maior ou igual a 25% e nove vezes mais com padrão fibroglandular maior ou igual a 19,4%, quando comparadas às das índias.

Para avaliação das imagens foram usados os métodos de Wolfe e de digitalização indireta de imagem. Em ambos os métodos foram avaliadas as áreas de cada componente (gorduroso ou fibroglandular), não propiciando avaliação de volume do padrão fibroglandular e também das escalas de radiodensidade de cada padrão, sendo classificadas como radiopacas as imagens com densidade igual ou maior do que as do músculo peitoral e radiotransparentes as imagem restantes.

Não se tem análise histológica que permita de forma objetiva quantificar os tecidos mamários para cada imagem mamográfica. Os dois métodos são subjetivos e observador-dependentes. Pelo método de Wolfe, a delimitação da área e a quantificação do percentual fibroglandular são totalmente subjetivos. Na digitalização indireta da imagem, a delimitação da área é subjetiva; no entanto a quantificação e o cálculo do percentual fibroglandular são objetivos.

Segundo a digitalização, identificou-se que as índias Terena possuem padrão fibroglandular médio de 10% e que 75% delas estão na faixa de até 12,7%. As mulheres com câncer apresentaram nove vezes mais risco de mamas com percentual fibroglandular acima de 19,4%. Esse risco, ao ser

ajustado pelas variáveis de influência na densidade, passou para cinco vezes mais para as mulheres com câncer do que as indígenas.

Pelo método de Wolfe, podemos identificar que 74% das índias têm padrão fibroglandular até 25% e que o risco de mamas densas é quatro vezes maior nas mulheres com câncer do que nas indígenas. No entanto, após o ajustamento pelas variáveis (faixa etária, menopausa, paridade e tempo de amamentação), esse risco tornou-se semelhante nos dois grupos.

É importante salientar que o método de Wolfe, por ser com percentuais de densidades preestabelecidos, não propiciaria essas análises que puderam ser realizadas pelo método de digitalização indireta. Essa forma alternativa de avaliar permitiu estudar as mamografias, redefinindo-se novas faixas de corte para o padrão fibroglandular.

Concluiu-se que as índias possuem realmente menor densidade mamográfica do que as mulheres com câncer, mesmo após ajustamento por variáveis que influenciaram na densidade. As índias devem apresentar algum fator, não avaliado até o momento, que propiciou mamas lipossustituídas, de forma independente aos fatores analisados neste estudo, provavelmente geneticamente condicionados.

6. Conclusões

6.1. Conclusões do artigo 1

As mulheres com câncer de mama tiveram mamografias mais densas do que as dos outros dois grupos.

Observou-se quatro vezes mais risco de mamas densas em mulheres com câncer do que nos grupos não indígena sem câncer e indígena. As variáveis de influência na determinação da densidade mamográfica foram faixa etária, menopausa e tempo de amamentação. O ajustamento da distribuição destas variáveis, além da paridade, entre indígenas Terena e não indígenas - com ou sem câncer -, tornou o risco para mamas densas semelhante nos três grupos.

6.2. Conclusões do artigo 2

As mulheres com câncer de mama tiveram mamografias mais densas que os controles indígenas ou não indígenas sem câncer.

As mulheres indígenas apresentaram mamografias menos densas, de forma independente ao padrão reprodutivo.

7. Referências Bibliográficas

Adams-Cameron M, Gilliland F D, Hunt WC, Key CR. Trends in incidence na treatment for ductal carcinoma in situ in Hispanic, American Indian, and non-Hispanic White women in New Mexcio. **Cancer** 1999; 85(5):1084-90.

Altman DG. Some common problems in medical research. In: Altman DG. **Statistics for medical research**. London: Chapman and Hall; 1987. p.409-18.

Alvarenga M. Anatomia patológica e imunohistoquímica: importância do patologista na mastologia atual. In: Dias EN; Caleffi M; Silva HMS; Figueira Filho ASS. **Mastologia atual**. Rio de Janeiro (BR): Revinter; 1994. p.127-53.

Azevedo CM. Anatomia Radiológica da mama feminina. In: Duarte DL. **Radiologia da mama**. Rio de Janeiro: Medsi; 1994. p.1-12.

Beijerinck D, Van Noord PA, Kemmeren JM, Seidell JC. Breast size as a determinant of breast câncer. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1995; 19(3):202-5.

Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. **J Mammary Gland Boil Neoplasia** 2002; 7(1):3-15.

Berrino FA, Micheli MCA, Bellati MC. Epidemiologia analítica. In: Veronesi U. **Mastologia oncológica**. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p.24-43.

Bilimonia MM, Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. **Ca J Clin** 1995; 45:263-8.

Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hooper JH, Yaffe MJ, Paterson AD. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. **Lancet Oncol** 2005; 6:798-808.

Brasil. Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde/ Conselho Nacional de **Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos**. *Bioética* 1996; 4(Suppl):15-25.

Brasil. Ministério da Saúde. Funasa. **Comuns quantitativos de Lalima**. Mato Grosso do Sul, 2003.

Brisson J, Diorio C, Masse B. Wolfe's parenchymal pattern and percentage of breast with mammographic densities: redundant or complementary classifications? **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2003; 12(8):728-32.

Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA. et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age and menopause status. **J Natl Cancer Inst** 1995; 87(21):1622-9.

Carvalho F. **Xamanismo e cura entre os Terena**. Araraquara; 1987. [Monografia-Universidade Estadual de São Paulo].

Chen Z, Wu AH, Gauderman W J, Bernstein L, Ma H, Pike MC, Ursin G. Does Mammographic density reflect ethnic differences in breast cancer incidence rates? **Am J Epidemiol** 2004; 159(2):140-7.

Declaração de Helsinque III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Avaliável na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>.

Denevan WM. The aboriginal population of Amazonia. In: Denevan WM. **The native population of the americas**. University of Wisconsin Press: Madison; 1974. p.205-34.

Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk- where do we stand **J Cell Mol Med** 2005; 9(1):208-21.

Geimba de Lima M, Koifman S, Scapulatempo IL, Peixoto M, Naomi S, Curado do Amaral M. Risk factors for breast cancer among rural Terena Indian women in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Cad Saude Publica** 2001; 17(6):1537-44.

Guedes GP. **Aplicação de algoritmo de segmentação de imagem para detecção de bordas e quantificação de estruturas em medicina nuclear**. Ribeirão Preto; 1997. [Dissertação – Mestrado - Física Médica - Faculdade de Filosofia e Letras/USP-RB].

Hardy EE, Pinotti JA, Osis MJD. Variáveis reprodutivas e risco para câncer de mama: estudo caso-controle desenvolvido no Brasil. **Bol Sanit Panam** 1993; 115(2):93-102.

Hart BL, Steinbock RT, Mettler FA Jr, Pathak DR, Bartow SA. Age and race related changes in mammographic parenchymal patterns. **Cancer** 1989; 63(12):2537-9.

Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Breast anatomy and physiology. In: Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. **Benign disorders and diseases of the breast: concepts and clinical management**. London (UK): Baillière Tindall;1989. p.5-14.

Huo Z, Giger ML, Olopade OI, Wolverton DE, Weber BL, Metz CE, *et al*. Computerized analysis of digitized mammograms of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. **Radiology** 2002; 225(2):519-26.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- Sistema IBGE de Recuperação automática – SIDRA. **Contagem Nacional da População**, 2002.

Jeffreys M, Warren R, Gunnell D, Mac Carron P, Smith GD. Life course breast cancer risk factors and adult breast density (United Kingdom). **Cancer Causes Control** 2004; 15(9):947-55.

Kamath SK, Murillo G, Chatterton RT, Hussain EA, Amin D, Mortillaro E, Peterson CT, Alekel DL. Breast cancer risk factors in two distinct ethnic groups: India and Paskistani vs.American premenopausal women. **Nutr Cancer** 1999; 35(1):16-26.

Kato I, Beinart C, Bleich A, Su S, Kim M, Toniolo PG. A nested Case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer.(New York City, NY. United States). **Cancer Causes Control** 1995; 6(5):431-6.

Kerlikowske K, Shepherd J, Creasman J, Tice JA, Ziv E, Cummings SR. Are breast density and bone mineral density independent risk factors for breast cancer? **J Natl Cancer Inst** 2005; 97(5):368-74.

Kuru B, Ozaslan C, Ozdemir P, Dinc S, Camlibel M, Alagol H. Risk factors for breast cancer in Turkish women with early pregnancies and long-lasting lactation--a case-control study. **Acta Oncol** 2002; 41(6):556-61.

Laya MB, Gallagher JC, Schereiman JS, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. **Radiology** 1995; 196:433-7.

Laya MB, Larbon EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. **J Natl Cancer Inst** 1996; 88(10):643-9.

Lee Sy, Kim Mt, Kim SW, Song MS, Yoon SJ. Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women's cohort study. **Int J Cancer** 2003; 105(3):390-3.

MacCormack VA, Santos Silva I, Destavola BL, Perry N, Vinnicombe S, Swerdlow AJ, et al. Life-course body size and perimenopausal mamographic parenchymal patterns in the MRC 1946 British birth cohort. **Br J Cancer** 2003; 89(5):852-9.

Mangolin O. **Povos indígenas no Mato Grosso do Sul: viveremos por mais 500 anos**. Campo Grande. Conselho Indigenista Missionário; 1993.

Marcus PM, Baird DD, Millikan RC. Adolescent reproductive events and subsequent breast cancer risk. **Am J Public Health** 1999; 89(8):1244-7.

Masala G, Ambrogetti D, Assedi M, et al., Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. **Int J Cancer** 2005; oct 17[Epub ahead of print].

Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Wilkens LR, Kolonel L N. Mammographic density and breast cancer risk. **Am J Epidemiol** 2005; 162(8):743-52.

Mileusnic D, Radosavljevic B, Namov B. Mammographic structure of breast parenchyma and the manifestations of breast cancer. **Med Pregl** 1995; 48:71-4.

Nagao Y, Kawaguchi Y, Sugiyama Y, Saji S, Kashiki Y. Relationship between mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women: a case-control study. **Breast Cancer** 2003; 10:228-33.

Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, kashiki Y, Shimizu H. Mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women. **Br J Cancer** 2005; 92(12):2102-6.

Nkondjock A, Ghadirian P. Risk factors and risk reduction of breast cancer. **Med Sci** 2005; 21(2):175-80.

NUTEC- Núcleo de Terapia Especializada em Cancerologia.

<http://www.nutechsr.com.br/noticias/indiaseocancer.asp>, acessado em 25/12/2005 as 10horas.

Oberg K. The Terena and caduveo of southern Mato Grosso, Brasil. Washington: **Institute of Social Antropology**; 1949.

Oliveira RC. **Urbanização e tribalismo. A integração dos índios Terena numa sociedade de classes**. Rio de Janeiro: Zahar; 1968.

Parkin DM, Pisani P, Ferley J. Global câncer statistics. **Cancer J Clin** 2005; 55:74-108.

Partin MR, Slater JS. Questionable data and preconceptions: reconsidering the value of mamography for american Indian women. **Am J Health** 1997; 87(7):1100-2.

Pinho VF, Coutinho ED. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. **Cad Saúde Pública** 2005; 21(2):351-60.

Pontes MABD. **Perfil epidemiológico e clínico de índias Terena climatéricas**. São Paulo; 2004 [Tese – Mestrado – Escola Paulista de Medicina].

Ribas DLM. **Saúde e nutrição de crianças Terenas**. Mato Grosso do Sul, Brasil, 2001. [Monografia-Universidade de São Paulo].

Ribeiro D. **Os índios e a civilização** – A integração das populações indígenas no Brasil moderno. São Paulo: Companhia de letras; 1996.

Riza E, dos Santos Silva I, De Stavola B, Perry N, Karadedou-zafiriadou E, Linos D, Remoundos DD, Linos A . Correlates of high-density mammographic parenchymal patterns by menopausal status in rural population in Northern Greece. **Eur J Cancer** 2005; 41(4):590-600.

Roubidoux MA, Kaur JS, Griffith KA, Sloan J, Wilson C, Novotny P. et al. Correlates of mammogram density in southwestern Native-American Women. **Cancer Epidemiol Biom Prev** 2003a; 12:552-8.

Roubidoux MA, Kaur JS, Griffith KA, Stillwater B, Novotny P, Sloan J. Relationship of mammographic parenchymal patterns to breast cancer risk factors and smoking in Alaska Native women. **Cancer Epidemiol Biom Prev** 2003b; 12(10):1081-6.

Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. **Breast Cancer Research** 2005; 7:131-42.

Sanmartin C, Echeverria M, Mendivil B, Cordeu L, Cubedo E, Garcia-Foncillas J, et al. Synthesis and biological evaluation of new symmetrical derivatives as cytotoxic agents and apoptosis inducers. **Bioorg Med Chem** 2005; 13(6):2031-44.

Santos CC, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LHS, Brenelli HB. Variação da densidade mamográfica em usuárias e não- usuárias de terapia de reposição hormonal. **RBGO** 1998; 20(6):303-8.

Secreto G. Fisiopatologia mamaria. In: Veronesi U. **Mastologia oncológica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.1-17.

Silva FA. Mudança cultural dos Terena. **Rev Museu Paulista** 1949; 3:271-80.

Siqueira RFCB, Sá DSB, Neto AMP, Cabello C, Conde DM, Paiva LHSC. et al. Fatores associados à densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. **RBGO**. 2004; 26:45-52.

Thomas DB, Carter RA, Bush WH, Ray RM, Stanford JL, Lehman CD. et al. Risk of subsequent breast cancer in relation to characteristics of screening mammograms from women less than 50 years of age. **Cancer Epidemiol Biom Prev** 2002; 11:565-71.

Thurfjell E, Hsieh CC, Lipworth L, Ekblom A, Adami HO, Thichopoulos D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. ***Eur J Cancer Prev*** 1996; 5:37-41.

Torres-Mejia G, De Satavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, Dos Santos Silva I. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. ***Cancer Epidemiol Biom Prev*** 2005; 14(5):1052-9.

Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, Astrahan M, Siozon CC, Pike MC. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. ***Cancer Epidemiol Biom Prev*** 2003; 12(4):332-8.

Xavier, NL. A evolução e a involução mamária. ***Rev Bras Mastologia*** 1997; 7(1):35-41.

Yaffe M, Boyd N. Mammographic breast density and cancer risk: The radiological view. ***Gynecol Endocrinol*** 2005; 21(suppl 1):6-11.

Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. ***Am J Roentgenol*** 1976; 126:1130-9.

Wolfe JN. Breast parenchymal patterns and their relationship to risk for having or developing carcinoma. ***Radiol Clin North Am*** 1983; 21:127-35.

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang Y, Zhang B, Boyle P, Zahm SH. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. ***BR J Cancer*** 2001; 84(11):1472-6.

8. Bibliografia de Normatizações

França JL, Borges SM, Vasconcellos AC, Magalhães MHA. **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^aed., Belo Horizonte: Editora UFMG; 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2005).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 – Tamanho Amostral

Estudo-piloto: Foi realizado para avaliar o percentual de mulheres com mamas densas segundo o critério de Wolfe.

Grupo 1: Mulheres indígenas de etnia Terena: foram selecionadas, de forma aleatória, 20 mulheres residentes na aldeia de Lalima que haviam sido submetidas ao trabalho assistencial de conscientização sobre câncer de mama do projeto de extensão “Universidade Vai à Escola”, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, realizado no ano de 2003, e atendidas no ambulatório de mastologia do Centro Especializado Municipal da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande-MS (CEM). Resultado de mamas densas (P2DY) em 18% dos casos.

Grupo 2: Mulheres não indígenas com diagnóstico de câncer de mama: foram selecionadas 20 mulheres que consultaram no ambulatório de mastologia do Centro Especializado Municipal da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande-MS (CEM), nos meses de maio e junho de 2004, com diagnóstico de câncer de mama. Resultado de mamas densas em 65%.

Grupo 3: Mulheres não indígenas sem diagnóstico de câncer de mama: foi utilizada uma pesquisa que identifica mamas densas em 45% (Siqueira et al., 2004).

O tamanho amostral (n) foi calculado para um estudo clínico, com uma variável qualitativa principal, os valores esperados foram: p1 = proporção de mulheres indígenas com idade igual ou superior a 35 anos e com mamas densas=18% (segundo a amostra-piloto).

Levando-se em conta o padrão mamográfico denso em mulheres não indígenas sem câncer ser de 45% (Siqueira et al., 2004) e em mulheres não indígenas com câncer de mama ser de 65% (amostra-piloto), portanto:

p2 = proporção de mulheres não indígenas, sem câncer de mama e com mamas densas =45%.

p3 = proporção de mulheres não indígenas com câncer de mama e com mamas densas = 65% (estudo-piloto).

Foi assumido um nível de significância de 5%, poder do teste de 80% e assumiu-se a distribuição multinomial (três ou mais populações distintas) para cálculo de tamanho de amostra, sendo calculado para todos as diferenças e assumindo o maior valor do tamanho da amostra.

Assim, obteve-se o número mínimo de 32 pacientes por grupo.

m= número de população a ser estudada

Z2= valor da distribuição normal padrão ($\alpha/2m$)

d= diferença entre proporções (duas a duas)

$$m = \text{MAX} \frac{Z^2 (1/m) [1-(1/m)]}{d^2}$$

9.2. Anexo 2 – Classificação de Wolfe



N1 de Wolfe



P1 de Wolfe



P2 de Wolfe



DY de Wolfe

9.3. Anexo 3 – Distribuição segundo Wolfe

**Distribuição de densidade mamográfica
conforme a classificação de Wolfe**

Wolfe	Índias	Não-Câncer	Câncer
	%	%	%
N1	64	30,6	15,4
P1	10	42,9	25
Não densa	74	73,5	40,4
P2	22	20,4	34,6
DY	4	6,1	25
Densa	26	26,5	59,6

9.4. Anexo 4 – Método de digitalização



Imagem 1



Imagem 2

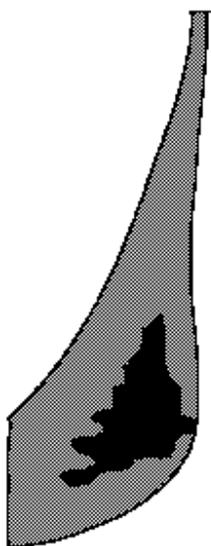


Imagem 3

1- Mamografia a ser desenhada

2- Desenho da mamografia após digitalizado pelo "scanner"

3- Desenho da mamografia pintado pelo "Paintbrush^R"

9.5. Anexo 5 – Processo de avaliação pelo MATLABR

Para avaliar o percentual de cada tecido presente na mama, contabilizou-se a quantidade de pixels de cada tom, e foram efetuados os seguintes cálculos:

$$\begin{aligned} \text{Mama (100\%)} &= \text{número de pixels pretos} + \text{número de pixels cinzas} \\ \% \text{ de tecido fibroglandular} &= (\text{número de pixels pretos}) / (\text{Mama}) \\ \% \text{ de tecido gorduroso} &= (\text{número de pixels cinzas}) / (\text{Mama}) \end{aligned}$$

Considerando que os pixels pretos correspondem ao tecido fibroglandular e os pixels cinzas correspondem ao tecido gorduroso.

A determinação da área pressupõe uma calibração do digitalizador de imagens que efetivamente consiste em calcular a área de um pixel. Para tanto, desenhou-se um quadrado preto de 10 cm de lado, portanto com 100 cm², e o mesmo foi digitalizado com os mesmos parâmetros utilizados para as mamografias. Utilizando o mesmo programa, contabilizou-se o número de pixels pretos, e com uma regra de três simples determinou-se a área de um pixel:

$$\begin{aligned} \text{Número de pixels pretos} & \quad \text{_____} \quad 100 \text{ cm}^2 \\ \text{Um pixel} & \quad \text{_____} \quad \text{área de um pixel} \end{aligned}$$

Tendo em mãos este valor, calculou-se a superfície de cada tecido por uma regra de três simples:

$$\begin{aligned} \text{Superfície glandular} &= n.^\circ \text{ de pixels pretos} \times \text{área de um pixel} \\ \text{Superfície gordurosa} &= n.^\circ \text{ de pixels cinzas} \times \text{área de um pixel} \\ \text{Superfície total} &= \text{Mama} \times \text{área de um pixel} \end{aligned}$$

Para identificar a quantidade de cada tipo de tecido presente, e realizar os cálculos, desenvolveu-se um programa no MATLAB4^R o qual contabiliza quantos pixels de cada tom (portanto de cada tipo de tecido) estão presentes na imagem.

Abaixo, o programa empregado para o processamento das imagens e abaixo de cada linha de comando, sua função, precedidas por hífen. A descrição de cada rotina é precedida por “%”.

```
% Este programa tem como objetivo separar tecido glandular
% do tecido adiposo em mamografias.
% ---- Leitura da imagem Médio-Lateral ----
clear all;
clear global;
- as duas linhas acima limpam todos os espaços da memória RAM
destinados às variáveis utilizadas.
[im,gray]=bmpread('c:\gmn\tinois\caism\cais159l.bmp');
- esta linha realiza a leitura da imagem localizada no disco-rígido pelo
endereço entre ( ), colocando-a na variável im.
%---- Determinando o tamanho da imagem ----
[m,n]=size(im);
- este comando fornece as dimensões da imagem digital (número de
linhas e de colunas).
% ---- Contabilização do número de pixels de cada tom ----
% intgl = número de pixels de tecido glandular
% intgo = número de pixels de tecido gorduroso
intgl =0;
intgo =0;
- estas duas linhas atribuem valor inicial zero para as variáveis que
armazenarão o número de pixels de cada tom.
for i=1:m;
for j=1:n;
- estes comandos servem para percorrer todos os pixels da imagem e
identificar o tom de cada ponto.
if im(i,j)<10;
intgl=intgl+1;
- o preto corresponde ao valor zero. Assim, toda vez que o valor do pixel
for zero, é adicionado 1 ao número de pixels correspondente ao tecido
glandular.
```

```
else if(i,j)<200;
```

```
    intgo=intgo+1;
```

- o cinza corresponde ao valor 100. Assim, toda vez que o valor do pixel for 100, é adicionado 1 ao número de pixels correspondente ao tecido gorduroso.

```
End;
```

```
End;
```

```
End;
```

```
End;
```

- finaliza a leitura de cada ponto de imagem e inicia os calculus.

```
%---- Relação área glandular/área da mama ----
```

```
pergl=intgl/(intgl+intgo);
```

- aqui calcula-se o percentual de tecido glandular na mama.

```
%---- Relação área gorduroso/área da mama ----
```

```
pergo=intgo/(intgl+intgo);
```

- aqui se calcula o percentual de tecido gorduroso na mama.

```
%---- Área do Pixel (cm^2) ----
```

```
spixel=0.0025;
```

- nesta linha atribui-se a área de um pixel;

```
%---- Calculando a Área da Mama ----
```

```
smama=(intgl+intgo)*spixel;
```

- smama corresponde à área da mama.

```
sgl=intgl*spixel;
```

- sgl é a variável correspondente à superfície glandular.

```
sgo=intgo*spixel;
```

- sgo é a variável correspondente à superfície gordurosa.

```
%---- Mostrando a Imagem ----
```

```
imshow (im1,gray);
```

a imagem analisada é mostrada ao usuário.

9.6. Anexo 6 – Distribuição de variáveis

Tabela 1- Distribuição de raça nos grupos de estudo

Raça	Índias n	Não-câncer n	Câncer n
Oriental	0	2	2
Indígena	50	0	0
Caucasóide	0	36	41
Negra	0	1	2
Mestiça	0	10	7
Total	50	49	52

Tabela 2- Distribuição da paridade e tempo de amamentação nos grupos de estudo

Variável	Classe	Índia		Câncer	
		n	%	n	%
Paridade	0	2	4	7	13,5
	1-3	5	10	33	63,5
	3 ou +	43	86	12	23,1
Tempo de amamentação	0-12 meses	11	22	39	75
	≤ 12 meses	39	78	13	25

9.7. Anexo 7 – Ficha de coleta de dados

Iniciais: _____

Etnia () indígena () não indígena

Raça/cor () oriental/amarelo, () indígena/amarelo,

() caucasóide/ branco, () negro/ preto, () mestiço/ pardo;

Idade: _____ anos

Menarca: _____ anos

Menopausa: _____ anos

Número de gestações: _____ () Abortos

Número de partos: _____

Idade da mãe ao primeiro filho: _____ anos

Idade da mãe ao último filho: _____ anos

Tempo de amamentação em meses por filho: _____

Peso: _____ quilos

Altura: _____ metros

Câncer de mama () presente () ausente

Interpretação mamográfica:

Segundo Wolfe: () N1 () P1 () P2 () DY

Segundo a digitalização indireta da Imagem:

Área gordurosa=

Área fibroglandular=

Área total=

Porcentagem de área fibroglandular=

Porcentagem de área gordurosa=

10. Apêndices

10.1. Apêndice 1 – Radiologia Mamária

A mama é um órgão posicionado na parede torácica anterior e recoberto por pele. Externamente, em sua porção central, apresenta o complexo aréolo-papilar. Internamente, é formada por 15 a 20 ductos principais que desembocam de forma independente na papila. Estes ductos ramificam-se em ductos secundários (segmentares e subsegmentares) até atingirem os lóbulos, que são ductos terminais, também denominados “unidade ducto-lobulares terminais”. Os ductos e lóbulos são recobertos por duas camadas de células: uma superficial e outra basal. Entre estas, apresentam-se as células mioepiteliais, responsáveis pela ejeção do leite. Sustentando a porção epitelial existem tecido adiposo, tecido conjuntivo fibroso, vasos e nervos (Russo et al., 2005; Hughes et al., 1989; Alvarenga 1994).

A imagem radiológica da mama é resultado da absorção variada da radiação pelos diversos elementos teciduais que a constituem e pelas suas relações quantitativas e espaciais. Nessa imagem, a pele que envolve a glândula mamária, externamente, mede entre 0,1mm 0,5mm de espessura, com ampla maioria até 0,3mm. Abaixo da pele, e separando-a dos prolongamentos superiores do tecido fibroadiposo, está uma fina camada lucente, que é o tecido celular subcutâneo. O mamilo e a aréola, ou complexo mamiloareolar, são sempre bem visualizados

na incidência de perfil. Junto à região retroareolar, o espaço mede entre 0,1mm e 0,2mm, sendo bem evidenciado na incidência em crânio-caudal. As cristas de Duret, perpendiculares ao eixo da glândula mamária, são melhor visualizadas na incidência em perfil e na incidência médiolateral. Os ligamentos de Cooper são mais densos que as cristas de Duret e são melhor observados em adultas quando já existe predominância de tecido adiposo, e podem ser vistos em todas as incidências. As fossetas ou lojas de gordura localizam-se mais superficialmente ao tecido fibroadiposo do interior dos lobos, são menos densas e mais lucentes por serem estruturas de tecido adiposo areolar frouxo. O parênquima é denso, e essa densidade resulta da superposição dos elementos que o constituem, ou seja, dos ductos, lobos, lóbulos e unidade acinar, que produzem várias opacidades difusas no interior da matriz conjuntivo-adiposa. A bolsa adiposa de Schassagnac separa o parênquima do plano muscular (Azevedo, 1994).

O tecido conjuntivo, o adiposo e o tecido epitelial são os componentes que participam da formação da imagem. O tecido conjuntivo, devido à sua alta absorção das radiações, aparece como uma opacidade mais ou menos intensa. O tecido adiposo, que envolve a glândula e que se distribui na mama de forma variável, representa a parte radiotransparente do radiograma. O tecido epitelial não tem influência nos efeitos da formação da imagem mamográfica devido à sua mínima participação em volume. A imagem mamográfica é formada na prática pela estrutura conjuntiva de sustentação, radiopaca, e pelo tecido adiposo, que constitui o contraste natural. Nas mulheres jovens, o componente epitelial representa 15% do volume mamário e constitui apenas 5% da mama de uma mulher de 60 anos. A substituição crescente por tecido adiposo das estruturas glandulares favorece a visualização mamográfica da mama senil (Secreto, 2005).

10.2. Apêndice 2 – População Indígena no Mato Grosso do Sul

A população indígena do Brasil foi estimada em cerca de quatro milhões no ano de 1500. Em 1970, os seus descendentes diretos totalizavam menos de 100 mil índios, uma redução da ordem de 90% (Denevan, 1974).

No ano de 2000, a população era de 734.127 índios, distribuídos 383.298 na zona urbana e 350.829 na zona rural. O Estado de Mato Grosso do Sul possui a quarta maior população indígena do Brasil, sendo precedido por Amazonas, Bahia e São Paulo, somando o total de 53.900 índios, dos quais 42.227 estão localizados na zona rural. A mortalidade por câncer registrada no Mato Grosso do Sul demonstra ausência de óbitos por câncer de mama (Tabelas 1 e 2) (IBGE, 2002).

A cidade de Miranda, em Mato Grosso do Sul, possui a segunda maior população indígena do Estado com 5.938 índios, apenas precedida pela cidade de Aquidauana, com 6.011 índios. Em Miranda, encontram-se várias aldeias indígenas, sendo uma delas a aldeia de Lalima com população total de 1.416 índios de etnia Terena (Brasil, 2003).

No Mato Grosso do Sul, os índios estão distribuídos em várias etnias indígenas, sendo: Guarani, Kadwéu, Terena, Kaiapó, Paiaguá, Guató, Ofaye, Kamba, Atiku, Kinikinawa entre outras (Tabela 3) (Mangolin, 1993).

A população Terena pertence ao subgrupo Guaná-Txané, remanescente da família Aruak (Tabela 4). Foi através do Rio Negro que os povos Aruak entraram em território brasileiro, originários das planícies colombianas e venezuelanas (Carvalho, 1987); há ainda indicação de que são também originários dos varjões equatorianos (Mangolin, 1993).

Dados sobre a migração inicial dos Terena para o sul do então Estado de Mato Grosso datam o ano de 1649, quando os Mbayá-Guaycururí dominaram o território pantaneiro (Oliveira, 1968). No início da ocupação do território matogrossense pelos brancos, os índios tinham raríssimos contatos com a sociedade local, esse contato intensificou-se por volta da Guerra do Paraguai. Os Terena participaram nesse conflito como aliados das Forças Imperiais e, nesse momento, deu-se a percepção e a consciência política de que eles pertenciam compulsoriamente à nação brasileira (Mangolin, 1993).

Notícias da primeira metade do século XIX indicam que alguns grupos foram aldeados junto ao Paraguai, outros junto ao Rio Miranda. Finda a Guerra do Paraguai, voltaram a instalar-se em seus antigos territórios, entrando em conflito com agropecuaristas que, nesse período, começavam a ocupar a região (Ribeiro, 1996). Ainda hoje perdura a imagem na memória do povo Terena, de que lutavam contra os “colorados” (paraguaios) usando apenas “varas de pau”. Essa imagem é reproduzida em festas comemorativas com a dança do “Bate-Pau” (Mangolin, 1993).

As aldeias Terena, originalmente, estavam situadas em áreas de planícies ribeirinhas, cada uma delas com aproximadamente 20 casas de teto arqueado e mobiliário rudimentar, distribuídas ao redor de uma praça central (Silva, 1949). Os grupos domésticos são formados por um casal e seus filhos ou os idosos morando junto aos seus filhos e netos. Os laços de parentesco dão coesão à aldeia Terena. O casamento é monogâmico, sendo proibida a união entre parentes (Oliveira, 1968).

Cada aldeia possui um líder, denominado cacique, que é o representante formal da comunidade, mas sem poderes punitivos, limitando-se a aconselhar e, quando necessário, advertir. A autoridade do cacique é exercida como um serviço benéfico sem ônus, levando em consideração a coletividade. A sucessão é controlada pela vontade dos integrantes e as decisões são tomadas pelo “Conselho de Homens”. Em muitas aldeias as mulheres não são elegíveis para a Chefia e para o Conselho, apenas opinando nas decisões coletivas (Ribas, 2001).

A atividade econômica era plantio de roças, caça, pesca e coleta de raízes. Na agricultura, os Terenas cultivavam arroz, feijão, mandioca e milho, sendo esta a base de sua alimentação até os dias atuais (Obergh, 1949).

A divisão do trabalho reservava às mulheres o preparo dos alimentos, a coleta de raízes e frutos, o trabalho na cerâmica, a confecção de cestos e fiação, deixando aos homens a pesca, a caça e a guerra (Silva, 1949).

No passado, o vestuário feminino Terena consistia em saiotos de algodão conhecidos como “xiripá”. Hoje os “xiripás” são usados somente em rituais (Silva, 1949).

A religião Terena consiste em uma mistura de credos e práticas. Em Lalima há clara evidência do cristianismo, com instalações de igrejas evangélicas e católicas em seu território. Junto ao cristianismo, há também o xamanismo e o culto aos antepassados. As mulheres podem tornar-se rezadeiras, conhecedoras de plantas medicinais e de orações terapêuticas, mas nunca “xamãs”. Em Lalima estas rezadeiras são conhecidas como “Vovó-Tronco” (Ribas, 2001).

Tabela 1- População indígena segundo a situação de domicílio – rural ou urbana-Brasil, IBGE 2002. Fonte: Censo Demográfico 2000

Estado	Total	Urbana	Rural
Rondônia	10.683	4.223	6.460
Acre	8.009	1.098	6.911
Amazonas	11.3391	18.783	94.608
Roraima	28.128	5.797	22.331
Pará	37.681	11.718	25.962
Amapá	4.972	1.258	3.714
Tocantins	10.581	3.428	7.153
Maranhão	27.571	8.036	19.535
Piauí	2.664	1.799	864
Ceará	12.198	8.303	3.895
Rio Grande do Norte	3.168	2.853	315
Paraíba	10.088	5.384	4.704
Pernambuco	34.669	23.553	11.117
Alagoas	9.074	4.202	4.873
Sergipe	6.717	5.322	1.395
Bahia	64.240	46.276	17.964
Minas Gerais	48.720	37.760	10.960
Espírito Santo	12.746	9.601	3.145
Rio de Janeiro	35.934	34.441	1.493
São Paulo	63.789	58.842	4.946
Paraná	31.488	20.135	11.352
Santa Catarina	14.542	8.149	6.392
Rio Grande do Sul	38.718	23.963	14.755
Mato Grosso do Sul	53.900	11.672	42.227
Mato Grosso	29.196	7.348	21.848
Goiás	14.110	12.474	1.636
Distrito Federal	7.154	6.880	274

Tabela 2- População indígena segundo a situação de domicílio e os grupos de idade- Mato Grosso do Sul-Brasil, IBGE 2002. Fonte: Censo Demográfico 2000

Grupos de Idade	População Indígena Total	População Indígena Urbana	População Indígena Rural
25-29	3.921	985	2.936
30-39	5.878	1.900	3.978
40-49	3.707	1.410	2.297
50-59	2.619	939	1.680
60-69	2.163	585	1.578
70-79	1.127	317	810
80 ou mais	839	196	643
Total	53.900	11.672	42.227

Tabela 3- População indígena feminina segundo a situação de domicílio e os grupos de idade- Aldeia de Lalima- Miranda- Mato Grosso do Sul-Brasil. Fonte: MS/FNS

Grupos de Idade	População Indígena Feminina
0-9	220
10-15	95
16-34	212
35-49	82
50 ou mais	53
Total	662

Tabela 4- População indígena segundo Etnia em MS (Mangolim, 1993)

Povo	População
Guarani	29.377
Guató	700
Kadiwéu	1.265
Camba	400
Ofaié	87
Terena	19.379
Total	51.208

Tabela 5- Classificação dos povos indígenas no Mato Grosso do Sul por tronco lingüístico ou por família lingüística (Mangolin 1993)

Tronco Lingüístico	Família	Língua
Macro-Jê	Línguas não-classificadas em família	Guató
		Ofaié
		Xavante
Tupi	Tupi-Guarani	Guarani
Línguas não-classificadas em tronco	Aruak	Terena
	Guaicuru	Kadiwéu