



NATHÁLIA CAROLINE DE SOUZA LIMA

**RELATION BETWEEN DIGIT RATIO (2D:4D) AND MALIGNANT
AND BENIGN BREAST LESIONS**

**RELAÇÃO ENTRE PROPORÇÃO DIGITAL (2D:4D) E LESÕES
MALIGNAS E BENIGNAS DE MAMA**

PIRACICABA

2014



Universidade Estadual De Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba

NATHÁLIA CAROLINE DE SOUZA LIMA

**RELATION BETWEEN DIGIT RATIO (2D:4D) AND MALIGNANT
AND BENIGN BREAST LESIONS**

**RELAÇÃO ENTRE PROPORÇÃO DIGITAL (2D:4D) E LESÕES
MALIGNAS E BENIGNAS DE MAMA**

Master thesis presented to the Piracicaba School of Dentistry of the University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Stomatopathology, in the Stmatology area.

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Estomatopatologia, na Área de Estomatologia.

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida por Nathália Caroline de Souza Lima e orientada pelo Prof. Dr. Jacks Jorge.

Orientador: Prof. Dr. Jacks Jorge

Assinatura do Orientador

PIRACICABA

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

So89r Souza Lima, Nathália Caroline de, 1989-
Relação entre proporção digital (2D:4D) e lesões malignas e benignas de mama / Nathália Caroline de Souza Lima. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Jacks Jorge Junior.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Neoplasias da mama. I. Jorge Junior, Jacks, 1962-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Relation between digit ratio (2D:4D) and malignant and benign breast lesions

Palavras-chave em inglês:

Breast cancer

Área de concentração: Estomatologia

Titulação: Mestra em Estomatopatologia

Banca examinadora:

Jacks Jorge Junior [Orientador]

Vanessa Rocha Shcaira

Pablo Agustin Vargas

Data de defesa: 26-03-2014

Programa de Pós-Graduação: Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 26 de Março de 2014, considerou a candidata NATHÁLIA CAROLINE DE SOUZA LIMA aprovada.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Jacks Jorge Junior", written over a horizontal line.

Prof. Dr. JACKS JORGE JUNIOR

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Vanessa Rocha Lima Shcaira", written over a horizontal line.

Profa. Dra. VANESSA ROCHA LIMA SHCAIRA

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Pablo Agustin Vargas", written over a horizontal line.

Prof. Dr. PABLO AGUSTIN VARGAS

RESUMO

Exposição a hormônios sexuais no início da vida pode influenciar a susceptibilidade às doenças relacionadas às diferenças de sexo. A proporção 2D:4D tem sido considerada um marcador putativo de exposição e sensibilidade pré-natal a hormônios sexuais, assim como à expressão de genes relacionados ao câncer. Dessa maneira, essa dissertação propôs-se a investigar a proporção 2D:4D de mulheres com câncer de mama, mulheres com lesão benigna de mama e mulheres controle; e associar 2D:4D com diagnóstico histológico, receptores hormonais, expressão de HER-2 e estadiamento clínico tumoral. No total, 810 mulheres foram recrutadas e classificadas em três grupos: câncer de mama (CM); lesões benignas de mama (LBM); e controle (CON). Mulheres com histórico de injúria nos dedos indicador ou anelar foram excluídas. Todas as mulheres tiveram as palmas das mãos fotografadas utilizando câmera digital acoplada a uma estativa. As imagens foram transferidas para computador e analisadas utilizando o software Adobe Photoshop®, e a distância entre a depressão primária da superfície ventral e a ponta dos dedos indicador (2D) e anelar (4D) das mãos foram medidas duas vezes e registradas. Aos dados foram aplicados os testes de Coeficiente de Correlação Intraclassa, ANOVA, Teste t de Student e teste χ^2 . Os resultados mostraram que CM relatou amamentar mais ($p=0,0043$) e apresentou maior diferença entre as proporções digitais das mão direita e esquerda (Δ_{D-E}) em comparação ao CON ($p=0,0320$). Os grupos CM e CON relataram maior paridade em comparação ao grupo LBM ($p=0,0157$ e $p=0,0439$, respectivamente). Não houve relação entre 2D:4D e diagnóstico histológico, receptores hormonais, expressão de HER-2 ou estadiamento clínico tumoral. A análise da diferença entre 2D:4D das mãos direita e esquerda (Δ_{D-E}) sugere que a exposição aos hormônios sexuais intra útero possa influenciar o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres adultas.

Palavras-chave: Câncer de mama. Lesão benigna de mama. 2D:4D. Proporção digital.

ABSTRACT

Exposure to sex hormones in early life may influence susceptibility to diseases related to sex differences. The ratio 2D:4D has been considered a putative marker of prenatal exposure and sensitivity to sex hormones, as well as the expression of genes related to cancer. Thus, this dissertation aimed to investigate the ratio 2D:4D in breast cancer women, benign breast lesion women and healthy women, and to associate 2D:4D with histological diagnosis, hormone receptor status, HER-2 expression and tumor clinical staging. Overall, 810 women were recruited and classified into three groups: breast cancer (BC), benign breast lesion (LBM) and control (CON). Subjects with history of injury in the index or ring finger were excluded. All women had their palms of the hands photographed, using a digital camera attached to a stand. The images were transferred to a computer and analyzed using Adobe Photoshop® software, and the distance between primary depression of the ventral surface and the tip of the index finger (2D) and ring finger (4D) were measured twice and recorded. Intraclass correlation coefficient, ANOVA, Student's t test, and χ^2 test were applied to the data. The results showed that CM reported more breastfeeding habits ($p=0.0043$) and showed higher Δ_{R-L} ($p=0.0320$) compared to CON. The CM and CON groups reported higher parity compared to LBM group ($p=0.0157$ and $p=0.0439$, respectively). Histological diagnosis, hormone receptor status, HER-2 expression, and tumor clinical staging were not associated to 2D:4D. The results of the difference between 2D:4D of the right and left hands (Δ_{R-L}) suggests that exposure to prenatal sex hormones may influence the development of breast cancer in adult women.

Keywords: Breast cancer. Benign breast lesion. 2D: 4D. Digit ratio.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	xiii
AGRADECIMENTOS.....	xv
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO ÚNICO.....	5
Digit Ratio (2D:4D), Breast Cancer and Benign Breast Lesions in Women.....	5
CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS*	16
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	19
APÊNDICE 2	20
Questionário	20
ANEXO 1	21
Certificado Comitê de Ética em Pesquisa FOP-UNICAMP	21
ANEXO 2	22
Folha de rosto CONEP	22
ANEXO 3	23
Aprovação da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM-UNICAMP	23
ANEXO 4	24
Parecer Comitê de Ética em Pesquisa FCM-UNICAMP	24
ANEXO 5	25
Autorização Secretária Municipal de Saúde de Campinas.....	25
ANEXO 6	26
Comprovante de submissão do artigo à revista The Breast.....	26

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, pela formação que me proporcionaram; aos meus irmãos, para que seja exemplo de que com carinho e dedicação é possível alcançar os sonhos; e à minha avó, que é minha fortaleza. Dedico, também, a todos os meus familiares e amigos, pelos momentos de compreensão e alegria que garantiram a construção de uma mestra mais humana e mais forte.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Magnífico Reitor, Professor Doutor José Tadeu Jorge.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa de seu Diretor, Professor Jacks Jorge e Diretor Associado, Professor Doutor Alexandre Augusto Zaia.

À Professora Doutora Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia, Coordenadora Geral da Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, e ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia Professor Doutor Alan Roger dos Santos Silva.

Aos Professores Doutores das Áreas de Semiologia e Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Alan Roger dos Santos Silva, Edgard Graner, Jacks Jorge, Márcio Ajudarte Lopes, Oslei Paes de Almeida, Pablo Agustín Vargas, e Ricardo Della Coletta.

Deus, meu companheiro, que sempre providenciou o melhor para mim, por toda saúde, coragem e fé que possibilitaram a execução do trabalho e conclusão do mestrado.

À minha família, pela confiança depositada em mim, pelo cuidado em cada retorno para casa, por todo o acolhimento e orações.

Aos meus grandes amigos Nyanne de Lima Malta, Narayana Felix de Sousa Pickering, Rafael Matos Machado e Victor de Melo Freitas, que mesmo distantes me deram carinho, estiveram atentos aos meus passos e apoiaram as minhas decisões.

Aos meus amigos de graduação que deram força, esperança e foram exemplos de dedicação à Odontologia: Alervi Alves Ferreira Neto, Deyse Rebouças Freire, Renata Ferreira Lopes, Karine Peixoto Leal e Túlio Eduardo Nogueira.

Aos Professores que me inspiraram a procurar e seguir a carreira acadêmica: Aline Carvalho Batista, Carlos Estrela, Danilo Rocha Dias, Julio Almeida Silva, Luciana Pimenta Machado, e Nádia do Lago Costa.

À minha querida Professora Rejane Faria Ribeiro-Rotta que sempre foi minha maior inspiração, meu melhor exemplo de Mestra. Sempre dedicada e disposta ao ensino, ao cuidado do paciente, ao carinho com os colegas de profissão e aos funcionários.

A todos os meus colegas de Pós-Graduação, especialmente aos meus queridos colegas Marcondes Sena Filho, Karina Moraes Faria, Rodrigo Neves Silva, Vinicius Rabelo Torregrossa e Raiza Meira Vieira.

À minha turma de mestrado: Harim Tavares dos Santos, Fernanda dos Santos Moreira, e Juscelino de Feitas Jardim por compartilharem comigo angústias e alegrias.

Ao meu grande amigo de mestrado, José Laurentino Ferreira Filho, pela amizade e colaboração imprescindíveis para a conclusão desse belo trabalho.

Ao Professor Doutor Renato Nicolás Hopp, pela participação no desenvolvimento do projeto. Suas sugestões e considerações foram de grande valor para o meu desenvolvimento crítico.

Ao Professor Doutor Jacks Jorge, meu mestre, pela confiança depositada e por todas as oportunidades oferecidas. Pelo seu bom senso e

simplicidade. Grande exemplo de profissionalismo. Minha mais sincera gratidão.

Ao Professor Doutor Rogério da Silva Jorge por todo conhecimento clínico compartilhado, pela confiança, entusiasmo ao ensino e amizade.

À Professora Doutora Carmen Silvia Passos Lima, ao Professor Doutor José Barreto Campero Carvalheira, ao Professor Doutor Luiz Carlos Teixeira, ao Doutor Giuliano Mendes Duarte, ao Doutor Carlos Alberto Menossi e à Professora Doutora Maria Elvira Pizzigatti Correa, pela confiança e disposição ao ensino.

A todas as pacientes, mulheres que mesmo na doença não se deixaram abater, mostraram-se fortes, dispostas a viver, cheias de boas histórias para contar, exemplos de otimismo, e que colaboraram confiantes da importância das pesquisas científicas.

A todos os funcionários do CAISM – Unicamp que me acolheram tão bem e estiveram sempre dispostos a ajudar.

A todos os funcionários da Policlínica II – Prefeitura de Campinas, que se mostraram colaborativos, dispostos e que reforçaram a importância do tratamento humanizado, ao serem receptivos e cuidadosos com os pacientes.

INTRODUÇÃO

A hipótese organizacional sugere que a exposição à testosterona no início da vida masculiniza permanentemente o cérebro e comportamentos (Breedlove, 2010). No entanto, eticamente, é inviável manipular hormônios em humanos e os testes da hipótese baseiam-se em correlações entre andrógenos pré-natais e comportamentos ou traços em adultos.

Evidências levaram à sugestão de um possível marcador para exposição a hormônios sexuais intrauterino: (1) – observação de que indivíduos afetados com Hiperplasia Adrenal Congênita, expostos a excesso de andrógeno durante o desenvolvimento fetal, apresentam proporção digital 2D:4D mais masculinizada (Brown *et al.*, 2002); (2) – níveis de hormônios sexuais obtidos em amniocentese de fetos e relacionados com proporção digital 2D:4D das crianças aos dois anos de idade mostrou relação inversa com os níveis de testosterona pré-natal e relação inversa com a proporção dos níveis de testosterona pré-natal/estrógeno pré-natal (Lutchmaya *et al.*, 2004); e (3) – observação de que homens afetados com a Síndrome da Insensibilidade a Andrógeno, ou Síndrome de Reifstein, apresentam proporção digital 2D:4D mais feminizada (Berenbaum *et al.*, 2009).

Proporção digital, a relação entre o comprimento do segundo e o quarto dedo das mãos (2D:4D), tem sido sugerida como um indicador de atividade pré-natal de hormônios sexuais, com baixa 2D:4D refletindo maior exposição a testosterona *in utero*, ou seja, homens apresentam menor proporção digital 2D:4D quando comparados às mulheres (Manning, 2002; Peeters & Claesseeens, 2012).

Os trabalhos envolvendo proporção digital têm avaliado as proporções das mãos direita e esquerda. Sendo que a proporção digital da mão direita (D2D:4D) indica maior responsividade aos hormônios sexuais, enquanto que a proporção digital da mão esquerda (E2D:4D) menos responsiva a ação dos hormônios, indica maior responsividade às características genéticas

(Manning *et al.*, 1998; Manning *et al.*, 2003). A diferença entre as proporções digitais das mãos direita e esquerda ($\Delta_{D-E}2D:4D$), pode ser considerada um marcador para a sensibilidade aos hormônios sexuais.

O dimorfismo sexual da proporção digital é estabelecido *in utero* e parece não apresentar alterações durante a puberdade (Manning *et al.*, 1998; Muller *et al.*, 2011). Há indicações de que receptores de andrógeno são necessários para o desenvolvimento de uma proporção 2D:4D menor ou mais masculinizada, enquanto receptores de estrógeno são necessários para o desenvolvimento de uma proporção 2D:4D maior ou mais feminizada (Zheng & Cohn, 2011).

O gene do receptor de andrógeno, herança ligada ao cromossomo X, codifica proteína que apresenta três domínios funcionais. O domínio terminal tem sequência CAG altamente polimórfica, que não altera a ligação do receptor hormonal, mas é negativamente relacionada à sensibilidade a testosterona. Dessa maneira, o grau de masculinização do feto depende da estrutura do receptor de andrógeno e da quantidade de testosterona pré-natal (Manning *et al.*, 2003).

Um estudo de Zheng & Cohn (2011) observou maior número de receptores de andrógeno e estrógeno em 4D quando comparado a 2D, e a atividade desses receptores influenciam a proporção digital pela modulação da expressão dos genes envolvidos no desenvolvimento esquelético.

Entre os 19 genes esqueletogênicos relacionados com a proporção digital, estão os genes Wnts e Fgfs que são necessários para induzir e manter a expressão dos genes Tbx, responsáveis pelo início do desenvolvimento das glândulas mamárias (Eblaghie *et al.*, 2004).

O desenvolvimento dos dedos das mãos e dos pés, assim como do sistema urogenital, é influenciado por genes da família HOX, especificamente os grupos de genes HOXA e HOXD. Defeitos digitais ou urogenitais podem resultar de mutações nesses grupos de genes. Por exemplo, a síndrome mão-pé-genital em humanos é resultado de mutações no gene HOXA13. Da mesma

maneira a desregulação na expressão do gene HOXD13 resulta em sindactilia e má formações genitais em camundongos e humanos (Manning *et al.*, 2003).

Os genes HOX, são genes regulatórios, que codificam proteínas nucleares que agem como fatores de transcrição durante o crescimento normal das células, mas desregulados estão envolvidos em eventos de carcinogênese. Superexpressão de genes HOX pode ser observada em tumores do trato genital, rins, pele e intestino (Cillo *et al.*, 1999). Perda da expressão de HOXA5 pode levar a perda de expressão do importante gene supressor tumoral p53 em tumores de mama (Raman *et al.*, 2000).

Além disso, existem evidências substanciais implicando hormônios sexuais na etiologia do câncer de mama. Altos níveis de estrógeno estão associados ao risco de câncer de mama. Adicionalmente, fatores de risco como idade da menarca, idade da menopausa, reposição hormonal, e duração da lactação podem ser considerados medidas da exposição cumulativa da mama ao estrógeno (Henderson & Feigelson, 2000; Key *et al.*, 2002). A importância da exposição aos hormônios sexuais, estrógeno e progesterona, tem levado a consideração de que o nível hormonal pré-natal possa influenciar o risco tardio de câncer de mama (Muller *et al.*, 2012).

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres do mundo todo (GLOBOCAN, 2012) e para o Brasil são previstos aproximadamente 56 mil novos casos para o ano de 2014 (INCA, 2013). Entre os fatores de risco inclui-se menarca precoce, menopausa tardia, baixa adesão à lactação, baixa paridade, história familiar de câncer de mama e ingestão regular de bebida alcoólica (Parkin *et al.*, 2001; Pergola & Silvestris, 2013; Warren Andersen *et al.*, 2013; Yalcin, 2013). Pode ser categorizado em três grandes grupos: (1) – os tumores receptores hormonais positivos, aqueles que expressam receptores de estrógeno (RE+) ou receptor de progesterona (RP+) e que respondem à terapia hormonal; (2) - os tumores que apresentam amplificação de HER-2, um protooncogene associado à agressividade tumoral, que não respondem à terapia hormonal, mas respondem à quimioterapia com Trastuzumabe; e (3) - os tumores triplo negativos de prognóstico reservado e

tratamento baseado em quimioterapia combinada (Williams & Lim, 2013; Suba, 2014).

A detecção precoce do câncer de mama pode ser alcançada através do rastreamento mamográfico. A mamografia é recomendada a cada dois anos para todas as mulheres a partir de cinquenta anos (INCA, 2013) e é o recurso, complementar ao exame clínico, que permite a detecção de câncer da mama e lesões benignas da mama.

As lesões benignas incluem todas as condições não malignas da mama, tipicamente não indicam um risco aumentado de malignidade, mas despertam ansiedade nas mulheres, pois muitas lesões requerem um tratamento expectante, com mamografias repetidas durante até 2 anos para confirmação de benignidade (Amin *et al.*, 2013).

Sendo assim, concluímos que seria interessante estudar a relação de 2D:4D com o câncer de mama, pois a proporção digital é considerada um marcador para a exposição de estrógeno intrauterino, e é considerada, também, um marcador para a ação de genes envolvidos com o desenvolvimento do câncer de mama. Dessa maneira, partimos da hipótese de que as mulheres com câncer de mama apresentariam maior proporção digital 2D:4D quando comparadas às outras mulheres, indicando influência do estrógeno pré-natal sobre o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres adultas.

Esse estudo propôs-se, então, a investigar a proporção 2D:4D de mulheres com câncer de mama, mulheres com lesão benigna de mama e mulheres controle (sem alteração de normalidade nas mamas); e relacionar 2D:4D com diagnóstico histológico, receptores hormonais, expressão de HER-2, e estadiamento clínico tumoral.

CAPÍTULO ÚNICO

Digit Ratio (2D:4D), Breast Cancer and Benign Breast Lesions in Women

SUMMARY

This study aims to investigate 2D:4D of breast cancer women (BC), benign breast lesions women (BBL) and healthy women (CON); and to associate 2D:4D with histological diagnosis, hormone receptor status, HER-2 expression and tumor clinical staging. Women in the BC group reported more breastfeeding habits ($p=0.0043$) and higher Δ_{r-l} ($p=0.0320$) than control (CON) group. The BC and CON group reported more parity than LBM group, $p=0.0157$ and $p=0.0439$, respectively. Histological diagnosis, hormone receptor status, HER-2 expression and tumor clinical staging were not associated to 2D:4D. The difference between 2D:4D of right and left hands (Δ_{r-l}) suggests that exposure to prenatal sex hormones may influence the development of breast cancer in adult women.

KEYWORDS: Breast cancer; Digit ratio; Benign breast lesion; Prenatal sexual hormone; 2D:4D.

INTRODUCTION

Androgens and estrogens have been associated with breast cancer risk in postmenopausal and premenopausal women^{1,2,3}. The major risk factors for breast cancer include early menarche, late menopause, alcohol consumption, breastfeeding, and number of children^{4,5,6}. These factors lead to a cumulative exposure of the breast to estrogen⁷. This correlation has led to the

consideration that prenatal exposure and sensitivity to sex steroids may influence the later risk of breast cancer⁸.

The ratio between the lengths of the second and fourth fingers (2D:4D) or digit ratio has been suggested as proxy marker of prenatal sex hormone activity; low 2D:4D reflects greater exposure and sensitivity to testosterone and lower exposure to estrogen in utero^{9,10}. This balance between exposure and sensitivity to testosterone and estrogen is modulated by approximately 19 skeletal genes¹¹. Furthermore, the development of fingers, toes and genitalia is influenced by genes of the Homeobox family (HOX), specifically the gene groups A and D¹².

There is evidence that sex hormones and genes related with the establishment of 2D:4D can also be involved in mammary gland initiation¹³. Raman *et al.* (2000) showed that the loss of HOXA5 expression can reduce the expression of tumor suppressor gene p53 in breast tumors. Additionally, there is some evidence about HOXA1 contributing to breast cancer tumorigenicity and overexpression of HOXD3 correlating with poor prognosis of breast cancer^{15,16}. Thus, digit ratio could act as a possible proxy marker for disease susceptibility.

The purpose of this study was to investigate 2D:4D of breast cancer women (BC), benign breast lesions women (BBL) and healthy women (CON); and to associate 2D:4D with histological diagnosis, hormone receptor status, HER-2 expression and tumor clinical staging.

PATIENTS AND METHODS

This research was approved by the local ethics committee and written informed consents were obtained from all subjects. Women were recruited when attending follow-ups of cancer treatment and/or gynecological appointments. Volunteers responded to a questionnaire regarding alcohol consumption in the last ten years (yes/no), first and second degree breast cancer familial history (yes/no), number of children, breastfeeding habits (≥ 6 months, < 6 months,

never), age at menarche and age at menopause. Histological diagnostic, expression of HER-2, hormonal receptor status and clinical staging were obtained from medical records. Females aged 18-80 were selected for this study. Those with history of index or ring finger injury were excluded. Subsequently, all subjects had their right and left palm photographed. Image analysis was performed using Adobe Photoshop CS5® (Adobe Systems, USA) measuring tool (mm). Index and ring fingers were measured twice from the tip to the basal crease according to the methodology proposed by Hopp & Jorge (2011). Index finger length was divided by ring finger length to obtain 2D:4D and Δ_{r-l} was calculated subtracting left 2D:4D from right 2D:4D.

Overall, 810 women were arranged into the following groups: (a) BC group – 270 women diagnosed with breast cancer confirmed by histological examination; (b) CON group – 270 women with clinical and mammographic examinations showing no normality alterations – age-matched to the BC group; (c) BBL group – 270 women with altered mammography and clinical exam, with diagnosis complemented by ultrasound and / or FNA or core biopsy, and followed up by two years confirming stable benign breast lesions (fibroadenoma, cysts, adenosis or ductal hyperplasia typical), from the gynecology outpatient clinic.

Histological diagnosis, clinical staging (I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV), estrogen (ER) and progesterone (PR) receptor status, and HER-2 expression were obtained from medical records.

Data were analyzed by Intraclass Correlation Coefficient for finger measurements; ANOVA, Student's T test, and chi-square test for comparisons between the groups using the R statistical software.

RESULTS

Most women reported no familial history of breast cancer (601; 77.95%), no alcohol consumption in last 10 years (450; 58.88%), and breastfeeding for at

least 6 months (589; 72.71%). Most breast cancer cases were invasive ductal carcinoma (89.63%), followed by invasive lobular carcinoma (4.07%). From all BC cases, 64.94% were ER+/PR+ and 23.90% were ER-/PR-. Most common clinical staging of BC cases were 21% of IIA, 16.89% of I, and 16.44% of IIIA. HER-2 expression was negative for 55% of breast cancer cases.

The main characteristics of the study population are shown in Table 1.

Table 1 – Characteristics of the 810 women: breast cancer risk factors, and 2D:4D

	BC Women (n = 270)	CON Women (n = 270)	BBL Women (n = 270)
Age at baseline (mean, SD)	53.60±11.28	53.17±11.29	46.81 ±12.16
Age at menarche (mean, SD)	13.02±2.65	12.89±1.95	12.98±1.88
Age at menopause (mean, SD)	46.07±6.20	47.52±5.96	48.06± 5.90
Number of children (mean, SD)	2.54±1.98	2.48±2.04	2.10±1.48
Breastfeeding n (%)	209 (77%)	187 (69.78%)	193 (71.75%)
Alcohol consumption n (%)	106 (39.26%)	108 (40%)	119 (44.07%)
R2D:4D (mean, SD)	0.954±0.038	0.951±0.037	0.952±0.037
L2D:4D (mean, SD)	0.951±0.037	0.956±0.038	0.953±0.036
Δ_{r-l} 2D:4D (mean, SD)	0.003±0.036	-0.005±0.032	-0.002±0.034

Intraclass correlation coefficient was 0.99 between measurements for right hand and left hand indicating that differences in 2D:4D between individuals were greater than the measurement error. When R2D:4D were compared there was no statistical difference between BC and CON ($p=0.6583$), nor between BBL and CON ($p=0.9982$), nor between BC and BBL ($p=0.6943$). When L2D:4D were compared there was no statistical difference between BC and CON ($p=0.3199$), nor between BBL and CON ($p=0.6999$), and nor between BC and BBL ($p=0.7997$). When Δ_{r-l} were compared there was statistical difference between BC and CON ($p=0.0320$), however there was no statistical difference between BBL and CON ($p=0.6180$), and nor between BC and BBL ($p=0.2533$).

Regarding age at menarche between BC and CON ($p=0.7813$), or BBL and CON ($p=0.8753$), or BC and BBL ($p=0.9828$) there was no statistical difference. Age at menopause between BC and CON ($p=0.0682$), or BBL and CON ($p=0.9873$), or BC and BBL ($p=0.0880$) there was no statistical difference. Number of children between BC and CON ($p=0.9263$) did not show any statistical difference, but showed between BBL and CON ($p=0.0439$) and BC and BBL ($p=0.0157$). Breastfeeding between BC and CON showed statistical difference ($p=0.0043$), but did not show any statistical difference between BBL and CON ($p=0.1983$) nor BC and BBL ($p=0.1479$). Alcohol consumption between BC and CON ($p=1$), or BBL and CON ($p=0.2928$), or BC and BBL ($p=0.2781$) there was no statistical difference.

Digit ratio was not related to histological diagnosis [R2D:4D ($F=1.4737$, $p=0.1414$), L2D:4D ($F=0.7515$, $p=0.6882$), Δ_{r-l} ($F=1.4798$, $p=0.1390$)], nor to hormonal receptor status [R2D:4D ($F=0.9259$, $p=0.4289$), L2D:4D ($F=0.2251$, $p=0.8789$), Δ_{r-l} ($F=0.3947$, $p=0.757$)], nor to HER-2 expression [R2D:4D ($p=0.4838$), L2D:4D ($p=0.6746$), Δ_{r-l} ($p=0.4601$)], and nor to tumor clinical staging [R2D:4D ($F=1.2909$, $p=0.2483$), L2D:4D ($F=1.8338$, $p=0.0710$), Δ_{r-l} ($F=0.8017$, $p=0.6016$)].

DISCUSSION

This study data point towards lower influence of prenatal testosterone and suggest the higher prenatal estrogen activity as evidenced by the higher Δ_{r-l} for the BC group as compared to CON group. It is consistent with the prediction that prenatal exposure to sex hormones may influence the later risk for breast cancer in adult women. This pattern is not similar to that recently described by Muller et al. 2012⁸, who found an inverse association between Δ_{r-l} and risk of breast cancer, beyond a direct association between L2D:4D and no association between R2D:4D. However, this same study involved Caucasian women and used photocopies for measuring fingers lengths.

It seems that finger lengths are influenced by ethnic background and Caucasians show higher 2D:4D than Blacks^{18,19,20}. Brazilian population is strongly multiracial and controlling ethnicity is not viable²¹. It also should be noted that intraobserver reliability and measurement precision for 2D:4D obtained by photocopies or physical measurement is not better than computer assisted image analysis^{22,23}.

The 2D:4D correlates negatively with prenatal testosterone and positively with prenatal estrogen, and this correlation is stronger for the right than left hand^{18,19}. Moreover, the difference between right hand 2D:4D and left hand 2D:4D (Δ_{r-l}) has a stronger correlation with exposure and/or sensitive to prenatal testosterone than right hand 2D:4D^{19,24}.

Our findings for 2D:4D indicate lower influence of prenatal testosterone in breast cancer women, and suggest a higher influence of prenatal estrogen. The exposure to high levels of estrogen prenatal has been considered a possible risk factor for subsequent breast cancer²⁵, while the testosterone is not associated with breast cancer risk⁴.

It is estimated that breast cancer risk reduce 4.5% per 12 months of breastfeeding²⁶. However, in the present study 77% BC women reported breastfeeding as opposed to 69.78% of CON women, a statistically significant difference ($p=0.0043$). The present study also showed a statistical difference in parity with BBL group reporting lower number of children than BC and CON (2.10, 2.54 and 2.48, respectively). The number of children reduces the relative risk by 7% per each birth²⁶. Besides the number of children, the age at first full term pregnancy of the woman, information which was not assessed in the survey should be taken into account²⁶.

Breast cancer is considered as a hormone-dependent cancer, as are endometrial cancer and prostate cancer. It is known that estrogen plays an important role in the carcinogenesis of the breast cancer²⁷. The digit ratio has been suggested to be a positive correlate of prenatal estrogen^{9,28}. This makes

2D:4D a candidate to putative marker to disease related to sex differences such as breast cancer.

CONCLUSION

Breast cancer women showed higher Δ_{R-L} compared to control healthy women. This indicate lower exposure and/or prenatal sensitivity to testosterone and suggest a greater prenatal estrogen activity, which is consistent with the prediction that prenatal exposure to sex hormones might influence the later risk for breast cancer in adult women.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to express our gratitude to the many women who participated in the study. We would like to thank all the staff of CAISM-UNICAMP and Polyclinic II of Campinas.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ROLE OF THE FUNDING SOURCE

None.

REFERENCES

1. Secreto G, Venturelli E, Meneghini E et al. Androgen receptors and serum testosterone levels identify different subsets of postmenopausal breast cancers. BMC Cancer 2012; 12: 599.

2. Zeleniuch-Jacquotte A, Afanasyeva Y, Kaaks R et al. Premenopausal serum androgens and breast cancer risk: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 2012; 14: R32.
3. Schernhammer ES, Sperati F, Razavi P et al. Endogenous sex steroids in premenopausal women and risk of breast cancer: the ORDET cohort. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R46.
4. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology* 2001; 2: 133-140.
5. Althuis MD, Fergebaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2004; 13: 1558-1568.
6. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R43.
7. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 427-433.
8. Muller DC, Baglietto L, Manning JT et al. Second to fourth digit ratio (2D:4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 2012; 107: 1631-1636.
9. Manning JT. Digit ratio: a pointer to fertility, behavior, and health. 2001. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press.
10. Peeters MW, Claessens AL. The left hand second to fourth digit ratio (2D:4D) does not discriminate world-class female gymnasts from age matched sedentary girls. *PLoS One* 2012; 7: e40270.
11. Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108: 16289-16294.
12. Manning JT, Callow M, Bundred PE. Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes. *Med Hypotheses* 2003; 60: 340-343.

13. Eblaghie MC, Song SJ, Kim JY, Akita K, Tickle C, Jung HS. Interactions between FGF and Wnt signals and Tbx3 gene expression in mammary gland initiation in mouse embryos. *J Anat* 2004; 205: 1-13.
14. Raman V, Martensen SA, Reisman D et al. Compromised HOXA5 function can limit p53 expression in human breast tumours. *Nature* 2000; 405: 974-978.
15. Zhang X, Zhu T, Chen Y, Mertani HC, Kok-Onn L, Lobie PE. Human Growth hormone-regulated HOXA1 is a human mammary epithelial oncogene. *J Bio Chem* 2003; 278: 7580-7590.
16. Shaqiang C, Yue Z, Yang L, Hong Z, Lina Z, Da p, Qingyuan Z. Expression of HOXD3 correlates with shorter survival in patients with invasive breast cancer. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30: 155-163.
17. Hopp RN, Jorge J. Right hand digit ratio (2D:4D) is associated with oral cancer. *Am Hum Biol* 2011; 23: 423-425.
18. Manning JT, Barley L, Walton J et al. The 2nd :4th digit ratio, sexual dimorphism, population differences, and reproductive success: evidence for sexually antagonistic genes? *Evol Hum Behav* 2000; 21: 153-183.
19. Manning JT, Bundred PE, Newton DJ, Flanagan BF. The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evol Hum Behav* 2003; 24: 399-405.
20. Manning JT, Stewart A, Bundred PE, Trivers RL. Sex and ethnic differences in 2nd to 4th digit ratio of children. *Early Hum Dev* 2004; 80: 161-168.
21. Hopp RN, Lima NCS, Filho JL, Filho MS, Lima CSP, Jorge J. Digit ratio (2D:4D) is associated with gastric cancer. *Early Hum Dev* 2013; 89: 327-329.
22. Allaway HC, Bloski TG, Pierson RA, Lujan ME. Digit ratios (2D:4D) determined by computer assisted analysis are more reliable than those using physical measurements, photocopies, and printed scans. *Am J Hum Biol* 2009; 21: 365-370.
23. Kemper CJ, Schwerdtfeger A. Comparing indirect methods of digit ratio (2D:4D) measurement. *Am J Hum Biol* 2009; 21: 188-191.

24. Hurd PL, Vaillancourt KL, Dinsdale NL. Aggression, digit ratio and variation in androgen receptor and monoamine oxidase genes in men. *Behav Genet* 2011; 41: 543-556.
25. Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990;335: 939-940.
26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-195.
27. Martin RM, Middleton N, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and cancer: the Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1446-1457.
28. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod* 1998; 13: 3000-3004.

CONCLUSÃO

As mulheres do grupo câncer de mama apresentaram maior diferença entre as proporções digitais das mãos direita e esquerda (Δ_{D-E}) quando comparadas ao grupo de mulheres controle (sem histórico de lesão maligna ou benigna de mama). Esse resultado indica menor exposição e sensibilidade à testosterona pré-natal e sugere maior influência do estrógeno pré-natal, o que é consistente com a previsão de que a exposição intra útero a hormônios sexuais pode influenciar o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres adultas. No entanto, são necessários mais estudos para investigar a relação entre câncer de mama e os fatores genéticos e hormonais que podem ser representados pela proporção digital 2D:4D.

REFERÊNCIAS*

Amin AL, Purdy AC, Mattingly JD, Kong AL. Benign breast disease. Surg Clin North Am. 2013; 93(2): 299-308.

Andersen SW, Trentham-Dietz A, Gangnon RE, Hampton JM, Skinner HG, Engelman CD *et al.* Breast cancer susceptibility loci in association with age at menarche, age at natural menopause and the reproductive lifespan. Cancer Epidemiol. 2013; doi: 10.1016/j.canep.2013.12.001.

Berenbaum SA, Brvk KK, Nowak N, Quigley CA, Moffat S. Finger as a marker of prenatal androgen exposure. Endocrinology. 2009; 150: 5119-5124.

Breedlove SM. Minireview: Organizational hypothesis: Instances of the fingerpost. Endocrinology. 2010; 151: 4116-22.

Brown WM, Hines M, Fane BA, Breedlove SM. Masculinized finger length patterns in human males and females with congenital adrenal hyperplasia. Horm Behav. 2002; 42: 380-6.

Cillo C, Faiella SA, Cantile M, Boncinelli E. Homeobox genes and cancer. Exp Cell Res. 1999; 248(1): 1-9.

Eblaghie MC, Song S, Kim J, Akita K, Tickle C, Jung H. Interactions between FGF and Wnt signals and Tbx3 gene expression in mammary gland initiation in mouse embryos. J Anat. 2004; 205: 1-13.

GLOBOCAN 2012. International Agency of Research on Cancer. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [acesso 2014 Fev 14] Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

*De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos de acordo com o Medline.

Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000; 21(3): 427-33.

Instituto Nacional de Câncer. Notícias. [acesso 2014 Jan 7]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014.

Instituto Nacional de Câncer. Tipos de câncer: Mama – Detecção precoce. [acesso 2013 Dez 7]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/deteccao_precoce.

Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(8): 606-16.

Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev*. 2004; 77: 23-8.

Manning JT, Bundred PE, Newton DJ, Flanagan BF. The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evol Hum Behav*. 2003; 24(6): 399-05.

Manning JT, Robinson SJ. 2nd to 4th digit ratio and a universal mean for prenatal testosterone in homosexual men. *Med Hypothesis*. 2003; 61(2): 303-6.

Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Hum Reprod*. 1998; 13(11): 3000-4.

Manning JT. Digit ratio: a pointer to fertility, behavior, and health. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press. 2002.

Muller DC, Baglietto L, Manning JT, McLean C, Hopper JL, English DR *et al.* Second to fourth digit ratio (2D:4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2012; 107(9): 1631-6.

Muller DC, Giles GG, Bassett J, Morris HA, Manning JT, Hopper JL *et al.* Second to fourth digit ratio (2D:4D) and concentrations of circulating sex hormones in adulthood. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011; 9(57), doi: 10.1186/1477-7827-9-57.

Parkin DM, Bray FL, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001; 37(Suppl 8): S4-66.

Peeters MW, Claessens AL. The left hand second to fourth digit ratio (2D:4D) does not discriminate world-class female gymnasts from age matched sedentary girls. *PLoS ONE*. 2012; 7(6): e40270.

Raman V, Martensen AS, Reisman D, Evron E, Odenwald WF, Jaffee E *et al.* Compromised HOXA5 function can limit p53 expression in human breast tumours. *Nature*. 2000; 405(6789): 974-8.

Suba Z. Triple-negative breast cancer risk in women is defined by the defect of estrogen signaling: preventive and therapeutic implications. *OncoTargets and Therapy*. 2014; 7: 147-164.

Williams C, Lin C. Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *eCancerMedicalScience*. 2013; 7: 370.

Yalcin B. Staging, risk assessment and screening of breast cancer. *Exp Oncol*. 2013; 35(4): 238-45.

Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108(39): 16289-94.

APÊNDICE 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada "Relação 2D:4D e prevalência de neoplasias". Os pesquisadores apresentarão a pesquisa, recolherão o seu consentimento, o questionário de anamnese e farão fotos de suas mãos direita e esquerda.

Justificativa e objetivos: Esta pesquisa visa investigar a relação entre os dedos anelar e indicador, os quais sofrem ação dos hormônios sexuais durante a vida intra-uterina, e a ocorrência de neoplasias. A realização desta pesquisa pode nos fornecer um fator diagnóstico/preventivo adicional na detecção precoce destes tipos de cânceres.

Informações: Procedimentos: Você responderá a um questionário feito pelo pesquisador, que após este procedimento fará fotos de suas mãos. Essa pesquisa não envolve riscos previsíveis a você. Não existe grupo placebo nesta pesquisa. Todos os participantes desta pesquisa terão as fotos das mãos feitas. Existem métodos alternativos para a realização da pesquisa (uso de paquímetro ou Xerox das mãos), mas eles são menos exatos e mais difíceis e incômodos de ser realizados. Desconfortos, riscos previsíveis e benefícios esperados: Não há desconfortos ou riscos associados à participação na pesquisa. Não há benefício direto pela participação na pesquisa, mas existe a possibilidade da mesma contribuir como método adicional de diagnóstico precoce dos cânceres de boca e próstata. Forma de acompanhamento e assistência: Os pesquisadores estarão à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais pessoalmente, por fone ou e-mail.

Garantias: Garantias de esclarecimentos: Os pesquisadores esclarecerão os voluntários quanto a todos os aspectos da pesquisa, antes, durante e após a mesma. Liberdade de recusa à participação ou de retirar o seu consentimento: Você pode escolher não participar de nossa pesquisa, ou desistir da participação, se achar necessário, em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização ou prejuízo, inclusive para o seu atendimento. Sigilo: Sua identidade será mantida em sigilo. Ressarcimento e indenização: Não há gastos previstos pela participação na pesquisa e, portanto, não há previsão de ressarcimento. Não há riscos previsíveis pela participação na pesquisa e, portanto, não há previsão de indenização. Você receberá uma cópia deste Termo de consentimento livre e esclarecido. Para contato com os pesquisadores: Nathália Caroline de Souza Lima, José Laurentino Ferreira Filho, Renato Nicolás Hopp e Jacks Jorge Junior: Av. Limeira, 901, Areião, Piracicaba-SP, Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, Fone (19)2106-5317/5266 - nathalia-cs-lima@hotmail.com / filho_10@hotmail.com / renhopp@fop.unicamp.br / jacks@fop.unicamp.br

Eu _____, RG _____, CPF _____,
concordo em participar da pesquisa intitulada "Relação 2D:4D e prevalência de neoplasias".

Assinatura: _____ Data/ /

APÊNDICE 2

Questionário

Idade: _____ anos. **Gênero:** () M () F () Destro () Canhoto

1 – Você sofreu alguma fratura nos dedos anular ou indicador?

() Sim () Não

2 – Você tem/já teve alguma doença?

() Sim () Não – Se sim,
qual? _____

3 – Você faz reposição hormonal?

() Sim () Não

4 – Você tem/já teve alguma doença hormonal?

() Sim

Tipo _____

() Não () Não sabe informar

5 – Você faz uso de tabaco (fuma)?

() Não () Sim Cigarros/Dia _____ () Ex-fumante Parou há _____

6 – Você faz uso de álcool (bebe)?

() Não () Sim Doses/Dia _____ () Ocasional () Ex-etilista Parou há _____

Tipo de bebida _____

7 – Você tem/já teve algum parente diagnosticado com câncer?

() Não () Sim

Parente/Tipo _____

8 – Já fez exames preventivos para câncer?

() Sim () Não

Tipo _____

Idade da primeira menstruação: _____ **Idade da última menstruação:** _____

Número de filhos: _____ **Amamentou os filhos:** () Sim () Não

Usou anticoncepcional? Por quanto tempo? _____

ANEXO 1

Certificado Comitê de Ética em Pesquisa FOP-UNICAMP



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Relação 2D:4D e prevalência de neoplasias**", protocolo nº 123/2009, dos pesquisadores Renato Nicolás Hopp, Jacks Jorge Junior e Nathalia Caroline de Souza Lima, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 23/03/2012.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "**Digit ratio (2D:4D) and cancer prevalence**", register number 123/2009, of Renato Nicolás Hopp, Jacks Jorge Junior and Nathalia Caroline de Souza Lima, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 03/23/2012.


Prof. Dra. Livia Maria Andaló Tenuta
Secretária
CEP/FOP/UNICAMP


Prof. Dr. Jacks Jorge Junior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Note: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.

ANEXO 2

Folha de rosto CONEP

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				
1. Projeto de Pesquisa: Proporção digital (2D:4D) e prevalência de neoplasias			2. Número de Sujeitos de Pesquisa: 600	
3. Área Temática:				
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde				
PESQUISADOR RESPONSÁVEL				
5. Nome: jacks jorge junior				
6. CPF: 283.185.101-78		7. Endereço (Rua, n.º): LIMEIRA 901 VILA REZENDE patologia PIRACICABA SAO PAULO 13414903		
8. Nacionalidade: BRASILEIRA	9. Telefone: (19) 2106-5317	10. Outro Telefone:	11. Email: jacks@fop.unicamp.br	
12. Cargo:				
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo. Data: ____ / ____ / ____  Assinatura				
INSTITUIÇÃO PROPONENTE				
13. Nome: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP		14. CNPJ: 48.068.425/0001-33		15. Unidade/Órgão: Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp
16. Telefone: (19) 2106-5349		17. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Responsável: <u>Prof. Dr. Alexandre Augusto Zaia</u> Diretor Assessorado Faculdade de Odontologia de Piracicaba UNICAMP - Matr. 24595-1 Cargo/Função: _____ Data: ____ / ____ / ____  Assinatura				
PATROCINADOR PRINCIPAL				
Não se aplica.				

ANEXO 3

Aprovação da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM-UNICAMP



ANEXO 4

Parecer Comitê de Ética em Pesquisa FCM-UNICAMP



UNICAMP

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

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

CEP, 25/09/12.

PARECER

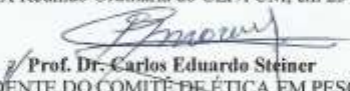
I - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprova a inclusão do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti-CAISM/UNICAMP no projeto de pesquisa **“RELAÇÃO 2D:4D E PREVALÊNCIA DE NEOPLASIAS”**, da aluna Nathalia Caroline de Souza Lima.

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

II - DATA DA REUNIÃO.

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de setembro de 2012.



Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

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

Página 1 de 1

ANEXO 5

Autorização Secretária Municipal de Saúde de Campinas



PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPINAS
Secretaria Municipal de Saúde



AUTORIZAÇÃO

Autorizo a realização da Pesquisa intitulada "**Relação 2D:4D e prevalência de neoplasias**", que tem por objetivo avaliar a possível associação entre a relação 2D:4D com a prevalência de casos de câncer bucal, câncer de tireóide, câncer de próstata, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de esôfago, câncer de pulmão, câncer de estômago, leucemia, linfomas Hodgkin e não Hodgkin.

Declaro estar ciente que a Pesquisa (Aprovada no Comitê de Ética em Pesquisas da FOP/UNICAMP em 23/03/2012) será desenvolvida por estudante do Programa de Pós-Graduação – Nível mestrado em Estomatopatologia na Faculdade de Odontologia de Piracicaba – FOP da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, junto a mulheres com lesões benignas da mama acompanhadas na Policlínica II – Distrito de Saúde Sul, sob a orientação do Professor Doutor Jacks Jorge Junior.

Campinas, 01 de março de 2013.


Cármio Antônio de Souza
Secretário Municipal de Saúde

ANEXO 6

Comprovante de submissão do artigo à revista The Breast

THE BREAST

[home](#) | [main menu](#) | [submit paper](#) | [guide for authors](#) | [register](#) | [change details](#) | [log out](#)

Contact us 
Help ?


ELSEVIER

My EES Hub available for consoli

Username: [nathalia-cs-lima@hotmail.com](#)
Switch To: [Author ▼](#) Go to: [My EES Hub](#)

Author's Decision

Thank you for approving "Digit Ratio (2D:4D), Breast Cancer and Benign Breast Lesions in Women". An email has been sent to you confirming that the journal has received this submission. Your Co-Author(s) may also receive this email, depending on the journal policy.

[Main Menu](#)