



## ANÁLISE DA PROPORÇÃO 2D:4D EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Ana Carolina de Campos Gomes, Patrícia Helena Costa Mendes, Eduardo Goncalves, Clayton Paraíso Macedo, Livia Paranaíba, Marise Fagundes Silveira, Hercílio Martelli Júnior

### Introdução

Um novo foco da pesquisa oncológica em adultos refere-se ao estudo de fatores predisponentes relacionados ao meio intrauterino e aos períodos iniciais de vida. O câncer de mama tem concentrado a maior parte das pesquisas sobre os fatores associados a essas fases do desenvolvimento [1]. Exposições intrauterinas a hormônios endógenos ou exógenos, principalmente a estrogênios, podem influenciar o desenvolvimento posterior de câncer de mama na prole [2], já que altera o ambiente hormonal das glândulas mamárias fetais em diferenciação [3].

Uma vez que não se pode medir diretamente as concentrações pré-natais de estrogênio em adultos, a razão entre o comprimento do dedo indicador (2D) em relação ao comprimento do dedo anelar (4D), conhecido como proporção digital ou 2D:4D, tem sido considerado como um biomarcador para a exposição pré-natal hormonal - principalmente relacionado à testosterona pré-natal (PT) e ao estrogênio pré-natal (PE) [4]. A proporção 2D:4D é negativamente correlacionada à PT e positivamente ao PE e tem sido considerada como marcador de susceptibilidade a uma série de doenças, podendo ser utilizada em intervenções no estilo de vida e no diagnóstico facilitando a detecção precoce [4,5].

Estudos realizados previamente demonstraram a proporção 2D:4D como um marcador para o câncer de mama em que mulheres portadoras da neoplasia possuíam mais altas proporções em relação às mulheres saudáveis [6,7].

Além disso, existem evidências de que genes envolvidos na diferenciação do 2D:4D fetal podem também ser envolvidas na iniciação da glândula mamária. Durante o desenvolvimento do 2D:4D, existem, pelo menos, 19 genes esquelotogênicos que são ativados ou desativados pela PT e PE [8]. Entre estes, três genes (Wnts, FGFs, FGFR1) influenciam os genes TBX, que iniciam a formação de glândula mamária [9].

O objetivo do presente estudo é investigar a relação entre a proporção 2D:4D e a presença de câncer de mama em uma população brasileira ao comparar as médias dos comprimentos digitais de mulheres com câncer de mama e mulheres saudáveis.

### Material e Métodos

Trata-se de um estudo transversal, realizado entre setembro de 2013 a outubro de 2014, abrangendo um total de 100 mulheres com câncer de mama (Grupo CAM) e 100 mulheres controles saudáveis. As pacientes com câncer de mama foram recrutadas do Serviço de Oncologia da Santa Casa de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil, que tiveram diagnóstico confirmado de adenocarcinoma invasivo da mama através de laudo histopatológico. As mulheres do grupo controle foram selecionadas entre usuárias do sistema público de saúde que realizam periodicamente exames de prevenção dos cânceres de mama e útero. As participantes dos grupos CAM e controle foram pareadas por idade.

O critério de exclusão de ambos os grupos envolveu história de fratura dos dedos indicador e anelar da mão direita e esquerda. Todas as participantes foram questionadas a respeito de fatores de risco convencionais para o câncer de mama como terapia de reposição hormonal, consumo de álcool, tabagismo e idade da menarca. Entre as mulheres do Grupo CAM foi questionada a idade das mesmas no momento de diagnóstico do câncer de mama.

A coleta de dados para ambos os grupos envolveu a realização de medições dos comprimentos dos dedos indicadores e anelares da mão direita e esquerda com a utilização de um paquímetro digital em dois momentos. Posteriormente, foi calculada a razão 2D:4D, ou seja, dividindo-se o comprimento do dedo indicador (2D) pelo comprimento do dedo anelar (4D). A segunda medição ocorreu 30 minutos após a primeira, e depois de concluídas, foi utilizada a média dos dois valores obtidos, com finalidade estatística. Foi calculada também a diferença entre a média da mão direita em relação à mão esquerda (DR-L). As medições foram realizadas por um único examinador, obtendo-se concordância intraexaminador com valor de Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) significativa. Para comparar as médias das proporções 2D:4D entre os grupos foram realizados o teste T de Student para amostras independentes e o teste Mann-Whitney e a relação entre a proporção 2D:4D e a idade de apresentação do câncer de mama foi analisada através da Correlação de Pearson. Todas as análises foram realizadas pelo Programa SPSS® versão 18.0, admitindo-se significância de 5%.



## Resultados

A amostra foi composta por 200 mulheres divididas igualmente entre dois grupos pareados por idade. A idade das participantes em cada grupo variou de 30 a 82 anos e a idade de diagnóstico de câncer de mama no Grupo CAM variou de 30 a 76 anos com média de 52 anos ( $\pm 11,46$ ). Características gerais da população do estudo estão apresentadas na Tabela 1.

Observou-se neste estudo que mulheres com câncer de mama apresentaram significativamente maiores R2D4D ( $R = right$  - direito), L2D4D ( $L = left$  - esquerdo) e DR-L do que mulheres do grupo controle (Tabela 2).

Em relação à associação entre as proporções 2D:4D e a idade de diagnóstico de câncer de mama no grupo CAM, observou-se uma associação inversa entre L2D4D e idade de diagnóstico ( $r = -0.246$ ,  $p = 0,014$ ; Fig. 1). Por outro lado, nenhuma correlação foi encontrada entre R2D:4D e DR-L e a idade no momento do diagnóstico ( $r = -0.092$ ,  $p = 0,362$  e  $r = 0,186$ ,  $p = 0,064$ , respectivamente).

## Discussão

Existem evidências de que concentrações elevadas de estrogênio endógeno *in utero* podem aumentar o risco de câncer de mama na prole [2], e que a elevada sensibilidade ao estrogênio pré-natal foi correlacionado com altas proporções 2D:4D [4,7]. Os resultados do presente estudo corroboram com tal afirmação, uma vez que mulheres com câncer de mama apresentaram significativamente maiores R2D4D, L2D4D e DR-L que mulheres controles. Nossos resultados estão de acordo com Hong *et al.* [7], que também observaram que mulheres com câncer de mama apresentaram maiores 2D:4D em ambas as mãos em relação a um grupo de mulheres saudáveis.

Este estudo mostrou que mulheres com câncer de mama que apresentaram maiores proporções 2D:4D da mão esquerda apresentaram câncer de mama mais precocemente do que as mulheres com menores proporções (Fig. 1). Tais resultados são consistentes com resultados obtidos por Manning e Leinster [6] e por Hong *et al.* [7] que também demonstraram uma associação inversa entre 2D:4D da mão esquerda e a idade de apresentação do câncer de mama.

Fatores de risco conhecidos para o câncer de mama como terapia de reposição hormonal, consumo de álcool, tabagismo e idade da menarca reforçam a importância do efeito cumulativo da exposição ao estrogênio na etiologia deste tipo de câncer [10]. Uma vez que neste estudo as distribuições de tais condições não diferiram entre os grupos, ressalta-se o papel da exposição pré-natal ao estrogênio no risco subsequente de desenvolvimento do câncer de mama.

## Conclusão

Os resultados deste estudo fornecem evidências adicionais que fortalecem a relação entre 2D:4D como um biomarcador putativo associado ao câncer de mama, sugerindo que altas proporções 2D:4D estão associadas a uma maior exposição intrauterina a estrogênios, que por sua vez estão relacionados a um maior risco de câncer de mama.

O estabelecimento da proporção 2D:4D como um marcador para esta neoplasia, configura-se como uma importante estratégia de prevenção primária e secundária, uma vez que servirá de alerta para mulheres portadores de tal padrão digital a diminuir a exposição aos conhecidos fatores de risco e a realizarem exames preventivos precocemente.

## Referências

- [1] POTISCHMAN, N.; TROISI, R.; VATTEN, L. **The life course approach to cancer epidemiology**. 2nd ed. In: Kuh D, Ben-Shlomo Y, editors. A life course approach to chronic disease epidemiology. New York: Oxford University Press; 2004, p. 260–80.
- [2] TRICHOPOULOS, D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero. **Lancet**, v. 335, p. 939–940, 1990.
- [3] PARK, S.K. et al. Intrauterine environments and breast cancer risk: meta-analysis and systematic review. **Breast Cancer Research**, v.10, n. 1, 2008.
- [4] MANNING, J.T. et al. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. **Hum Reprod.**, v. 13, n.11, p. 3000–4,1998.
- [5] MANNING, J.T.; BUNDRED, P.E. The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition? **Med Hypotheses**, v. 54, n. 5, p. 855–7, 2000.
- [6] MANNING, J.T.; LEINSTER, S. The ratio of 2nd to 4th digit length and age at presentation of breast cancer: a link with prenatal oestrogen. **Breast**, v.22, p. 61–69, 2001.
- [7] HONG, L. et al. Digit Ratio (2D:4D) in Chinese Women with Breast Cancer. **Am J Hum Biol**, v. 26, p.562–564, 2014.
- [8] ZHENG, Z.; COHN, M.J. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.108, p. 16289–16294, 2011.
- [9] EBLAGHIE, M. et al. Interactions between FGF and Wnt signals and Tbx3 gene expression in mammary gland initiation in mouse embryos. **J Anat**, v. 20, n.5, p. 1–13,2004.
- [10] HENDERSON, B.E.; FEIGELSON, H.S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v.21, p. 427–433, 2000.



Tabela 1. Características gerais da população do estudo.

Características	Grupo CAM	Grupo Controle	valor p
	Média (dp)	Média (dp)	
Idade	55,63 (11,60)	55,48 (11,57)	-
Idade da menarca	13,57 (1,41)	13,19 (1,93)	-
	n (%)	n (%)	
<b>CT*</b>			
Nunca	79	80	0,325**
Ex-fumante	20	16	
Fumante	01	04	
<b>CE*</b>			
Nunca	79	85	0,380**
Ex-etilista	11	10	
Etilista	10	05	
<b>TH*</b>			
Sim	07	04	0,352**
Não	93	96	

\*Abreviaturas: CT – consumo de tabaco; EC - consumo de etanol; TH- terapia hormonal.

\*\* Teste Qui-quadrado.

Tabela 2. Média, desvio padrão e intervalo de confiança das proporções 2D:4D das mãos direita e esquerda e DR-L dos grupos CAM e controle.

	Grupo CAM Média (dp)	IC 95%	Grupo Controle Média (dp)	IC 95%	Valor p	Tamanho de efeito
R2D4D	0,9803 (0,0353)	(0,9733-0,9873)	0,9499 (0,0336)	(0,9432-0,9566)	0,000*	r = 0,16
L2D4D	0,9770 (0,0336)	(0,9704-0,9837)	0,9562 (0,0370)	(0,9488-0,9635)	0,000*	r = 0,28
DR-L	0,0033 (0,0720)	(-0,0022-0,0087)	-0,0063(0,0345)	(-0,0131-0,0005)	0,032**	r = 0,14

\* Test-t de Student para amostras independentes

\*\* Teste Mann-Whitney

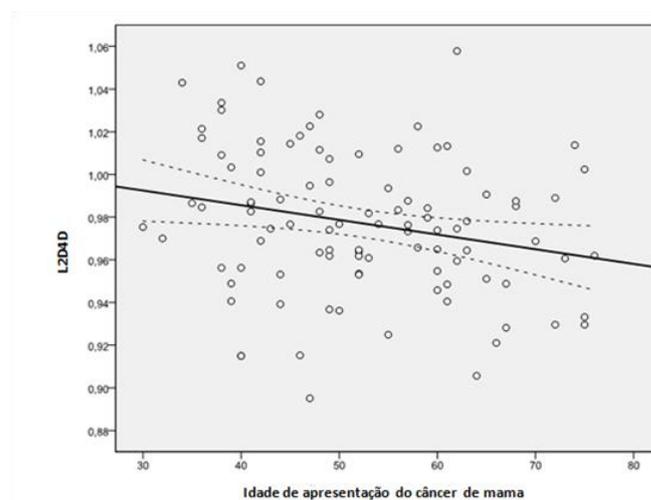


Figura 1. Gráfico de dispersão que mostra a correlação negativa entre L2D4D e a idade de apresentação do câncer de mama.