

# EL COCIENTE DIGITAL (Índice / Anular)

¿ Factor de riesgo de cáncer de mama ?

CUAUHTÉMOC CANO AGUILAR

Tesis para obtener el grado de Medico Especialista en Ginecología y Obstetricia

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Autorizaciones:**

**Dr. Alfredo Sierra Unzueta.**

Jefe de Enseñanza.

**M.C. Dr. Efraín Vázquez Benítez**

Adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia

Asesor de Tesis.

**Dr. Juan Manuel Medina Lomelí**

Adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia

Asesor de Tesis.

**Dr. Xavier Aguirre Osete**

Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia.

**Dr. Manuel Álvarez Navarro**

Profesor Titular del curso.

## **Agradecimientos:**

Gracias Dios, soberano Rey y Padre; porque tu favor me envuelve y prospera todos los días.

También a todos aquellos que de alguna forma han sembrado en mi mente y corazón la necesidad de practicar un pensamiento diferente y no conformista.

## **Dedicatoria:**

A mi familia, pastores, iglesia, maestros y amigos.

“La originalidad es el arte de ocultar la fuente”

- Thomas Edison

“Sin importar la forma que tome, todo desarrollo humano debe estar fuera de las reglas, pues de otro modo nunca tendríamos nada nuevo”

- Charles Kettering

“No hay reglas aquí; estamos intentando lograr algo”

- Thomas Edison, Inventor

“Debemos dejar de suponer que algo que nunca se ha hecho podría ser imposible de hacerse”

- Donald M. Nelson

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>1- Antecedentes.</b> .....	Pag. 1
1.1 Cáncer de mama. Una breve revisión del pasado. ....	Pag. 1
1.2 Epidemiología del cáncer de mama. ....	Pag. 3
1.3 Cobertura de detección: ¿esta siendo suficiente? .....	Pag. 6
1.4 Comenzando a entender la relación entre el cociente digital y el cáncer de mama .....	Pag. 7
1.5 Los esteroides sexuales y el cociente resultante de la longitud del 2do / 4to dedos (2D:4D) .....	Pag. 10
1.6 Posibles mecanismos hormonales en la diferenciación sexual de los cocientes digitales. ....	Pag. 22
1.7 Cambios del cociente 2D:4D a través del ciclo menstrual normal; Evidencia de la acción hormonal sobre los tejidos blandos. ....	Pag. 25
1.8 Hiperplasia adrenal congénita y su relación con el cociente 2D:4D .....	Pag. 25
1.9 Métodos para la medición de los dedos. ....	Pag. 26
<b>2 – Hipótesis.</b> .....	Pag. 27
<b>3 – Objetivo.</b> .....	Pag. 27
<b>4 – Justificación.</b> .....	Pag. 28
<b>5 – Material y Métodos.</b> .....	Pag. 28
<b>6 – Resultados.</b> .....	Pag. 31
<b>7 – Discusión.</b> .....	Pag. 42
<b>8 – Conclusiones.</b> .....	Pag. 44
<b>9 – Bibliografía.</b> .....	Pag. 47

# **1- Antecedentes**

## **1.1 Cáncer de mama. Una breve revisión del pasado.**

Uno de los modelos de investigación empírica más relevantes es el postulado por Khun, para quien la ciencia significa investigación basada en una o más realizaciones científicas pasadas, que alguna comunidad de científicos reconoce durante cierto tiempo para su práctica posterior. Esto es un proceso acumulativo, en el que los científicos ven el pasado de su disciplina como un desarrollo lineal hacia su situación actual, donde los resultados obtenidos mediante la investigación son importantes por su contribución al alcance y precisión con que se puede aplicar un paradigma <sup>[1]</sup>.

Desde esta perspectiva es pertinente hacer un breve repaso histórico sobre la evolución del conocimiento en relación al cáncer y en especial al cáncer de mama. La humanidad ha tenido relación con las enfermedades oncológicas durante toda su historia; así, el estudio de restos egipcios antiguos de la necrópolis situada cerca de Gizeh, demostró que hace unos cinco mil años (2,700 a.C.) se identificaron tumores óseos. Los tumores son mencionados en la medicina egipcia, en el Papiro de Ebers (1,500 a.C.) <sup>[1]</sup>.

El concepto comúnmente aceptado de que el proceso salud-enfermedad está determinado por el equilibrio bio-psico-social en interacción con el ambiente fue postulado en forma incipiente por Hipócrates en el siglo V a.C., sin embargo, el pensamiento mágico y humoral predominó en la construcción del conocimiento de las enfermedades durante muchos siglos. Al tratar de determinar la causa del cáncer, existieron numerosas interpretaciones en la era hipocrática, muchas de las



cuales han incluido un gran aporte de la imaginación y misticismo, así como de confusión en el escaso conocimiento.

Los médicos griegos y romanos observaron diferentes tipos de tumores. Herodoto (457 a.C.) describió empíricamente la historia natural del cáncer de mama en esa época, evidencia inicial de un diagnóstico tardío y ausencia de tratamiento <sup>[1]</sup>.

La influencia griega fue transmitida a Galeno (alrededor del año 200 d.C.), quien empíricamente describió la primera evidencia de la influencia de los estrógenos en relación con la etiología de la enfermedad y las primeras intervenciones en la dieta en relación con el tratamiento, observando que el cáncer de mama era más frecuente después de la menopausia <sup>[1]</sup>.

En Chipre, Sambon plasmó un tumor de mama en una escultura en mármol, la cual fue comentada en el siglo XIX por Virchow <sup>[1]</sup>.

Aulas Cornelio Celsus, en el siglo I d.C., contribuyó a la conceptualización de esta enfermedad al señalar al proceso irritativo de cualquier índole como un factor de riesgo. Leónidas de Alejandría (200 d.C.) describió la retracción del pezón como un signo diagnóstico del cáncer de mama. Aetius de Mesopotamia (Amida) también nombra úlceras de la mama <sup>[1]</sup>.

A inicios de la época del Renacimiento, Ambrosio Paré (1517-1590), influido por Galeno, reconoce la relación que existe entre el cáncer de mama y la extensión axilar ganglionar de la enfermedad. Marco Aurelio Severino (1580-1634) contribuye tempranamente al diagnóstico diferencial de tumores benignos y malignos de la mama. Durante esta época, los primeros anatomistas como Vesalio, Falopio y Leonardo da Vinci, realizaron grandes esfuerzos para desechar

las doctrinas humorales de Galeno. Paracelso dio un gran paso al lograrlo; sin embargo, fue Andrés Vesalio (1514-1564), anatomista belga, uno de los primeros en oponerse vigorosamente a las doctrinas antiguas de Galeno y descartó su vieja anatomía.

El desconocimiento del origen y tratamiento de la enfermedad condicionó la existencia de hipótesis mágicas y divinas, que hoy en día resultan anecdóticas, así como tratamientos inadmisibles por la concepción del origen humoral de la enfermedad. Y es hasta las últimas décadas que se ha logrado un mayor conocimiento sobre la etiopatogenia así como sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. <sup>[1]</sup>.

## **1.2 Epidemiología del cáncer de mama.**

Según las cifras del Registro Histopatológico de Neoplasias en México, en 1997 se reportaron 9,050 nuevos casos de cáncer de mama, con mayor frecuencia en el grupo de 45 a 54 años de edad, teniendo una variabilidad importante de presentación en diversas regiones del país <sup>[2]</sup>.

Como producto del nuevo escenario demográfico y de la transición epidemiológica que vive actualmente nuestro país, el cáncer mamario constituye la segunda causa de mortalidad por neoplasias malignas entre las mujeres de 25 años y más <sup>[2]</sup>.

Las tasas de mortalidad por cáncer mamario estandarizadas por edad entre 1990 y 1998 muestran una tendencia creciente; siendo la de 1990 de 13.16 por 100,000 mujeres de 25 años y más; y en 1998 aumentó a 15.12 por el mismo

denominador. En ese sentido, de continuar las condiciones actuales, es decir, un crecimiento lento pero constante de la mortalidad por cáncer de mama, la tendencia permite prever que la tasa de mortalidad por este tipo de cáncer, para el nivel nacional, seguirá incrementándose en el grupo de mujeres de 25 años y más<sup>[2]</sup>.

Diariamente se registran en México alrededor de 10 muertes por esta causa, lo que ha generado la pérdida de un importante número de años de vida y una carga económica considerable para múltiples familias<sup>[2]</sup>.

El cáncer mamario es uno de los tumores malignos que más frecuentemente se asocia con el embarazo y se prevé un aumento en la frecuencia de esta asociación debido a que, en la actualidad, la mujer tiene una tendencia a posponer los embarazos y a que la aparición de la enfermedad tiende a ser más frecuente en nuestro medio en mujeres jóvenes. Hasta hace poco tiempo, se consideraba que el cáncer mamario, asociado al embarazo, tenía un mal pronóstico debido a que se pensaba que el embarazo contribuía de manera directa al surgimiento o progreso acelerado de la neoplasia. En la actualidad, se considera que este mal pronóstico se debe al diagnóstico tardío de la enfermedad y no al efecto del embarazo sobre el tumor y se sabe que la sobrevida, etapa por etapa, es la misma cuando se comparan embarazadas con no embarazadas con cáncer mamario. Y por otra parte, los cambios fisiológicos (congestión, nodularidad, e hipertrofia), que ocurren en las glándulas mamarias durante el estado gravídico, son causa del diagnóstico tardío <sup>[2]</sup>.

El cambio demográfico y epidemiológico en México se ha producido con tal velocidad, que hoy nos encontramos ante la necesidad de atender los efectos del

alto crecimiento poblacional del pasado, que son consecuencia del envejecimiento de la población y de la presencia cada vez mayor de las enfermedades crónico-degenerativas que incluyen los procesos neoplásicos, específicamente el cáncer de mama en las mujeres <sup>[2]</sup>.

Según proyecciones del CONAPO, en el año 2000 había 23.9 millones de mujeres en este grupo de edad y se estima que para el año 2020 este grupo alcanzará los 38.8 millones es decir, casi un tercio de la población total. Al considerar además el número de mujeres de 15 a 24 años, el volumen de la población femenina de 15 años o más en nuestro país ascendió a casi 34 millones en el año 2000. De manera específica, todas las mujeres desde los 15 años de edad recibirán enseñanza de la autoexploración mamaria, las de 25 años en adelante, deben acudir a una exploración clínica anual y las mayores de 40 años a un estudio de mastografía, priorizando los grupos de mayor riesgo <sup>[2]</sup>.

En México, durante la última década, la tasa de mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000, por cada 100 000 mujeres de 25 años y más). No obstante que la tasa puede considerarse como baja en comparación con la que presentan otros países de la región, el incremento real en el número de defunciones fue de 56.1% en el período (de 2 214 muertes en 1990 a 3 455 en el año 2000), debido a la expansión de este grupo poblacional <sup>[2]</sup>.

### 1.3 Cobertura de detección: ¿esta siendo suficiente?

Debido a las características de la mortalidad y morbilidad por cáncer mamario en nuestro país, es importante analizar el alcance y resultado de los tres métodos de detección o pesquisa, tradicionalmente utilizados en los últimos años: 1) autoexploración; 2) exploración clínica por personal de salud capacitado; y 3) estudio mastográfico. Las dos primeras medidas, aunque no perciben la detección *in situ* (tumores menores a 1 cm), si permiten, cuando se realizan oportuna y adecuadamente por personal capacitado, la palpación de masas tumorales de más de 1 cm. (equivalente a un estadio II A o II B). Un análisis parcial de las acciones que se han realizado en la SSA en materia de detección, muestra la insuficiencia en calidad y cobertura alcanzada por la exploración clínica y los estudios mastográficos. De la enseñanza de la autoexploración no existen registros<sup>[3]</sup>.

La muerte por cáncer mamario en nuestro país es inaceptablemente alta. Para cumplir con el objetivo de un buen diagnóstico y tratamiento tempranos se requieren de tecnología de punta y personal altamente capacitado. Lo anterior obliga a redoblar los esfuerzos de coordinación interestatal e intersectorial, como lo propone el PNS8 (programa nacional de salud), para mejorar la oferta y uso de servicios especializados y enfrentar el problema regionalmente<sup>[3]</sup>.

Sin embargo, hay que destacar que el disminuir la mortalidad, así como el mejorar el costo, la efectividad y la oportunidad de la atención, no están determinados únicamente por el avance tecnológico y científico, sino que factores sociales, culturales, económicos, institucionales y conductuales pueden favorecer u

obstaculizar esta tarea, por lo que se debe poner atención especial a la comunicación educativa y a la organización de los servicios, fortaleciendo la autoestima y el enfoque de género <sup>[3]</sup>.

Ante esta situación, se hace necesario establecer el posible uso de nuevas técnicas de tamizaje tales como la evaluación de biomarcadores como el que se propone en esta tesis.

#### **1.4 Comenzando a entender la relación entre el cociente digital y el cáncer de mama:**

Uno de los cuestionamientos biológicos fundamentales es cómo se pone en marcha el plan del cuerpo humano durante el desarrollo embrionario y cómo es que se desencadena la aparición de células y tejidos especializados. Las extremidades de los vertebrados se desarrollan a partir de pequeños brotes de células mesenquimatosas homogéneas no especializadas que se encuentran localizadas en el ectodermo. Los procesos que regulan la formación de las extremidades son altamente coordinados; por ejemplo, cada dígito se forma en un lugar específico, ¿pero cómo es que este modelo de diferenciación se controla?

En los últimos 40 años este problema, y en particular, el cómo es que el modelado de los dedos se genera, se ha abordado aplicando el concepto de "*información posicional*" (instrucciones que las células interpretan para determinar su diferenciación con respecto a su posición dentro del embrión) <sup>[4,5]</sup>.

De acuerdo a este concepto, las células son inicialmente informadas de su

posición en el brote que generara la extremidad y como resultado, adquieren un valor posicional que codifica esta información. En un segundo paso esta información es interpretada generando la formación de la estructura apropiada en tal posición. La información posicional a través del eje antero-posterior de la extremidad es provista por la señalización de la región de polarización en el margen posterior del brote inicial de la extremidad [5].

El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y las moléculas de señalización –Wnt, están vinculadas en la iniciación y control de la expresión de genes específicos de la extremidad que codifican para miembros de la familia de factores de transcripción Tbx [5].

Los genes Homeobox (HOX) se hallan en 4 agrupaciones separadas en los vertebrados (A, B, C y D), cada uno de ellos está relacionado al complejo selector de genes HOM identificados inicialmente en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*). Las mutaciones en los genes HOX son responsables, por ejemplo, de el reemplazo de una parte del cuerpo por otra, el ejemplo más famoso es la “*attenapaedia*” en la cual la antena se reemplaza por una pierna. Los genes HOX contienen una secuencia conservada de 189-bp y codifican para una región de unión de ADN. Los grupos de genes HOX en los vertebrados han sido sumamente conservados a través de la evolución, lo cual indica que esta organización genética debe ser importante para su función. Se localizan en los cromosomas 7, 17, 12 y 2 respectivamente y están compuestos de 9 a 13 genes [4,5].

El conocimiento de cómo se desarrolla una extremidad debería arrojar información sobre las bases de los defectos congénitos humanos de las

extremidades y los principios generales podrían ser relevantes para la ingeniería tisular y ser un recurso para la reparación de los mismos. Y lo que es aún más importante, es que varias de las moléculas que controlan las actividades celulares durante el desarrollo de las extremidades se han implicado en la aparición de algunos cánceres <sup>[4,5]</sup>.

Los genes HOX se han caracterizado bien en su papel en el desarrollo embriológico, determinando identidad a través del eje corporal antero-posterior. Los genes HOX no sólo se expresan durante la embriogénesis sino que también en la vida adulta donde son necesarios para la diferenciación funcional. Los genes HOX actúan como genes selectores dado que su expresión en medio de ciertos segmentos corporales determina una ruta particular de desarrollo sobre de otra. La identidad de un segmento corporal individual es ampliamente determinada por la expresión combinada de genes HOX, a esto último se le llama "código HOX" y es la base genética que determina el fenotipo de un tejido en particular <sup>[4,5]</sup>.

Varias hormonas y sus receptores afines han demostrado regular la expresión de genes HOX y por medio de eso mediar el desarrollo en el embrión así como su función de diferenciación en el organismo adulto. Estradiol, progesterona, testosterona, ácido retinoico y vitamina D han mostrado regular la expresión de genes HOX <sup>[4,5]</sup>.

En el embrión el sistema endocrino encabeza la expresión de genes HOX axiales; la expresión aberrante de genes HOX por la exposición a perturbaciones endocrinas contribuye a la teratogenicidad de estos genes. En el adulto, la regulación endocrina de los genes HOX es necesaria para permitir dicha diversidad de funciones como la hematopoyesis y la reproducción (ejem.:



regeneración endometrial cíclica). Las endocrinopatías pueden generar alteraciones en la expresión de genes HOX afectando su fisiología. A través de la regulación de los genes las señales hormonales utilizan un mecanismo preservado que permite la generación estructural y funcional en los tejidos en desarrollo y en el adulto. En éste, muchos órganos de los sistemas conservan la plasticidad del desarrollo poniéndose de manifiesto en la proliferación, la diferenciación y la regeneración de múltiples tipos celulares. Los genes HOX se expresan en dichos tejidos de los adultos donde probablemente median el proceso de diferenciación necesaria para la capacidad funcional de esos tejidos <sup>[4,5]</sup>.

### **1.5 Los esteroides sexuales y el cociente resultante de la longitud del 2do / 4to dedos (2D:4D).**

La visión tradicional del cáncer de mama implica que los estrógenos en general ó categorías específicas de ellos, así como la progesterona, la prolactina, factores de crecimiento tipo insulina y todas las hormonas mamatóricas están involucradas en uno o más estadios del largo proceso que genera el cáncer de mama clínico. Este postulado explica varios de los factores que modifican el riesgo para el cáncer de mama, por ejemplo, la disminución en la incidencia de cáncer de mama después de la menopausia, el incremento en el riesgo para esta enfermedad con la menarca temprana y la menopausia tardía, el efecto protector de la menopausia quirúrgica con la ooforectomía, así como el incremento en la riesgo entre mujeres postmenopáusicas con ingesta de alcohol (el cual incrementa los niveles de estrógenos), en mujeres con terapia hormonal de reemplazo y en menor medida en aquellas que usan contraceptivos orales <sup>[15,16,25,26,28,30,37-39]</sup>.

El ambiente intrauterino puede afectar el riesgo para cáncer de mama en el recién nacido en formas diferentes a las atribuidas a los genes de susceptibilidad para cáncer de mama. El número de células glandulares mamarias, particularmente aquellas que son susceptibles a transformaciones, es un determinante importante. Las células glandulares mamarias in útero no están diferenciadas terminalmente. Los factores que aumentan el riesgo de cáncer durante la vida adulta, como lo hacen los estrógenos exógenos y endógenos para el cáncer de mama, pudieran tener efectos similares cuando actúan in útero. Los estrógenos y otras hormonas con propiedades promotoras del crecimiento son abundantes durante el embarazo. Potischman y Troisi, concluyeron que la evidencia colectiva es consistente con la hipótesis de que la exposición prenatal, específicamente a los estrógenos durante el embarazo, esta asociada con riesgos para desarrollar cáncer de mama. Un estudio de cohortes comparó a mujeres con exposición in útero a dietilestilbestrol (DHEs) contra mujeres no expuestas y se reportó un riesgo cuatro veces mayor en el grupo de mujeres expuestas. La densidad mamográfica está fuertemente asociada con la masa glandular mamaria, lo mismo sucede con el componente estromal el cual juega un rol importante. En las mujeres con busto pequeño que fueron motivadas a someterse a mamoplastia de aumento, y en quienes la masa glandular mamaria era pequeña, se encontró que tenían un riesgo reducido para cáncer de mama. Más aún, las mujeres que se sometieron a una cirugía mamaria de reducción también tuvieron un riesgo reducido para cáncer de mama. La masa glandular mamaria, la cual refleja el número total de células mamarias y que puede ser correlacionada también con el número de células en riesgo de desarrollar transformación, también explica

muchos de los aspectos descritos de la epidemiología del cáncer de mama. Un ejemplo es el hecho de que el cáncer de mama ocurre mayormente en caucásicas que en asiáticas y esta relacionado positivamente con la talla en la vida adulta. El busto grande, la mayoría de las veces refleja tejido adiposo, sin embargo, entre las mujeres delgadas, el tamaño de la mama puede ser un mejor indicador de la masa glandular mamaria y ha sido positivamente relacionado con el riesgo de cáncer de mama. Otro aspecto relevante es que la expresión de receptores estrogénicos-alfa se ha encontrado menos frecuentemente entre mujeres japonesas que en las caucásicas [39,40].

Manning et al., (1998, 2002) han dado a conocer recientemente la evidencia que indica que la testosterona estimula el crecimiento prenatal del dedo anular mientras que los estrógenos promueven el crecimiento del dedo índice. Un feto está expuesto a la testosterona prenatal por dos estructuras funcionales: Los testículos fetales y las glándulas adrenales. La principal fuente de estrógenos prenatales proviene de las glándulas adrenales y de la placenta a través de la conversión de testosterona por la aromatasa (George et al., 1981). Estas fuentes fetales de esteroides son altamente dependientes del proceso de diferenciación de las gónadas fetales (Lording y De Kretser, 1972) y la diferenciación de dichas gónadas está controlada por los genes Homeobox (Zákán y Duboule, 1999). Estos genes son expresados altamente en el sistema urogenital, incluyendo las gónadas. Por otro lado dichos genes también se requieren para el crecimiento y diferenciación de los dedos de manos y pies (Kondo et al., 1997) [12,18,35].

Manning (2002) y otros investigadores han sugerido que el cociente resultante de la longitud del 2do y 4to dedos (2D:4D) puede ser usado como un

marcador de riesgo epidemiológico para enfermedades asociadas con una exposición temprana a andrógenos, crecimiento fetal defectuoso (Ronaldo et al., 2002) o ambos y también como un marcador que indique riesgo para cáncer de mama (Manning y Leinster, 2001) y para enfermedades cardíacas (Manning y Bundred, 2000) <sup>[32,37]</sup>.

Fink et al., (2003) y McIntyre et al., (2003) emplearon el cociente de 2D:4D para probar el papel propuesto de los andrógenos prenatales en la promoción de depósitos de adipocitos abdominales, lo cual incrementa el riesgo de enfermedades incluyendo síndrome de ovarios poliquísticos y disfunción metabólica (Abbott et al., 1998, 2002; Eisner et al., 2000, 2003) <sup>[32,37]</sup>.

Se ha propuesto la hipótesis de que el cociente resultante de la longitud del 2do y 4to dedos (2D:4D) se correlaciona con la cantidad de esteroides sexuales en la vida prenatal, esta asociación suele verse más en la mano de lado derecho. De la misma forma, se ha sugerido que el cociente 2D:4D es diferente entre ambos sexos (dimorfo), dada la tendencia en los hombres de tener un dedo anular más largo comparado con el dedo índice (2D:4D menor). Este hecho de observación se ha descrito en varias poblaciones. Esta diferencia se establece tempranamente en la vida intrauterina manteniéndose estable con el crecimiento y probablemente se determina durante la diferenciación prenatal de los dígitos. Dichas asociaciones pueden surgir como resultado de similitudes entre los niveles de hormonas en la etapa prenatal y la vida adulta. <sup>[6,7,10,18,19,31,32,41]</sup>.

Se cree que los esteroides sexuales en la etapa prenatal, por ejemplo la testosterona y los estrógenos, tienen efectos organizacionales sustanciales sobre el cerebro fetal (Migeon y Wisniewski, 1998). Hay evidencia de que la testosterona prenatal promueve el crecimiento del hemisferio derecho incrementando la probabilidad del uso de la mano izquierda, mejores habilidades viso-espaciales y cualidades para la música y las matemáticas (Geshwind y Galaburda, 1987; Kimura y Hampson, 1994; Kimura 1996; Benbow, 1998; Gotestam, 1990; Grimshaw et al., 1993). Sin embargo estos efectos son difíciles de estudiar en los humanos durante la vida intrauterina por razones éticas y prácticas [6,18,19].

Manning et al., (1998) han puntualizado que el cociente 2D:4D es un rasgo dimorfo entre ambos sexos, es menor en hombres comparado con el de las mujeres y está negativamente relacionado con la cantidad de testosterona prenatal y positivamente relacionado con los estrógenos prenatales [6-8,10,24]. En aras de sustentar los efectos prenatales de la testosterona y estrógenos sobre el cociente digital señalado, el 2D:4D en los niños se ha reportado que está negativamente relacionado con el cociente cintura-cadera de sus madres que a su vez es dependiente de la cantidad de testosterona y estrógenos circulantes [6,11,32,35].

Los patrones entre el control de desarrollo del sistema urogenital y los patrones de crecimiento digital pueden influenciar otros dedos además del 2do y 4to (Manning et al., 1998 y Manning et al., 2002). Además del cociente 2D:4D, existen cinco posibles cocientes más; 2D:3D, 2D:5D, 3D:4D, 3D:5D y 4D:5D (se excluye el primer dígito porque las marcas para una buena medición son difíciles

de establecer). En los humanos el dimorfismo sexual también se ha reportado para el 2D:5D y el 3D:4D (McFadden y Shubel, 2003). Esto puede significar que un número de cocientes digitales puede relacionarse con rasgos sexo-dependientes como el desarrollo de enfermedades y la susceptibilidad a ellas (Manning et al., 2003) <sup>[6]</sup>. Dado a que no se puede obtener sangre periférica de fetos in útero y a que raramente se obtiene de infantes para fines de investigación, aquellos interesados en estudiar los efectos de la testosterona perinatal en humanos han tenido que confiar en una variedad de otros métodos. Un método que ha venido a ser ampliamente utilizado es el cálculo de los cocientes de los dedos, especialmente el cociente del segundo y cuarto dedos (2D:4D) <sup>[17]</sup>.

El cociente 2D:4D también está relacionado con otros eventos como el crecimiento fetal, la determinación de la mano dominante, el autismo, el síndrome de Asperger, la cuenta espermática, el número de descendientes, la edad de infarto al miocardio en el hombre y cáncer de mama en la mujer, como ya bien se mencionó. <sup>[10,26,37]</sup>.

Los genes HOXA y HOXD tienen importancia compartida en el control de la diferenciación del sistema urogenital y la formación de los dedos. La evidencia sugiere una estrategia de desarrollo común para construir las estructuras apendiculares más distales del cuerpo humano, ejemplo: los dedos y el pene en los hombres y clítoris en las mujeres. Esta observación ha permitido sugerir que el modelado de la formación digital puede relacionarse con la función gonadal. La producción de testosterona en los hombres comienza alrededor de la octava semana de gestación, por lo tanto, variaciones en la expresión de estos genes (antes del final de la semana de gestación 13) pueden afectar el desarrollo

gonadal y la producción de hormonas sexuales, mientras que simultáneamente influyen en el cociente digital (2D:4D). Las alteraciones en el sistema endocrino del feto “programan” los niveles hormonales para la vida adulta del sujeto y se cree que los niveles prenatales de hormonas gonadales influyen en la longitud relativa de los dedos a través de acciones modeladoras de los genes HOX. Un probable candidato que refleje tal asociación es el cociente 2D:4D. En concordancia con la “hipótesis de Manning” el cociente de 2D:4D de la mano humana es un rasgo dimorfo entre ambos sexos. Como ya se ha dicho, en hombres el cuarto dedo tiende a ser más largo que el segundo ( $2D:4D \leq 1$  [0.98]) en tanto que en las mujeres ambos dígitos tienden a ser iguales en longitud ( $2D:4D \geq 1$ ) (Manning et al., 2000). La longitud digital relativa se establece tan pronto como a las 13 - 14 semanas de gestación y el dimorfismo entre ambos sexos aparece a los 2 años y quizás antes del nacimiento <sup>[7-10,12,14-16,31]</sup>. Algunos estudios han mostrado que la expresión del gen HOX puede reducirse por la exposición a estrógenos (Taylor et al., 1999; Block et al., 2000). En los humanos, el síndrome *Manos-Pies-Genitales* se caracteriza por anomalías severas en los dígitos y genitales, y es causado por una mutación dentro del gen HOXA-13 (Manning y Bundred, 2000) <sup>[10,12,15,16,18,21,22-26,28,29,35,36]</sup>.

Se cree que valores bajos del cociente “Testosterona fetal/Estrógenos fetales” (TF/EF) se relacionan con un crecimiento fetal anormal en hombres, mientras que valores altos del cociente TF/EF se asocian con autismo, conteo espermático alto, habilidad atlética en el hombre, protección contra infartos al miocardio en el hombre y protección contra cáncer de mama a edades tempranas

en la mujer <sup>[7,25,35]</sup>.

Las asociaciones entre los cocientes 2D:4D y las hormonas sexuales son con frecuencia más marcadas en la mano derecha que en la izquierda, este efecto de lateralización no se entiende aún, pero Tanner ha puntualizado que los rasgos dimórficos sexuales en general (incluyendo el cociente 2D:4D y el tamaño de los testículos) se expresan con más fuerza del lado derecho de los hombres <sup>[11,18]</sup>.

El gen que codifica para el receptor de andrógenos contiene un número variable de secuencias C-A-G, y los alelos con un número menor de copias de C-A-G muestran una alta actividad de transactivación cuando se conjugan con la testosterona. Como se ha venido mencionando el cociente 2D:4D esta negativamente relacionado con los efectos fenotípicos de la testosterona; pocos números de copias de C-A-G y cocientes 2D:4D bajos se relacionan con protección contra el cáncer de mama. Esto sugiere que el número de C-A-G y el cociente 2D:4D están correlacionados. El tamaño de copias C-A-G normalmente es de 6 a 39 copias; un tamaño de copias menor se correlaciona con una mayor actividad transactivacional y variaciones en el tamaño de las copias de C-A-G, las que están asociadas con la etiología de un importante número de enfermedades incluyendo cáncer prostático y de mama. Un cociente 2D:4D alto y un tamaño de copias de C-A-G alto pueden indicar una susceptibilidad para cáncer de mama. Con lo anterior se pudiera considerar al cociente 2D:4D como una aproximación simple de la variación del receptor de andrógenos, y consecuentemente dicho cociente puede entonces correlacionarse con enfermedades relacionadas a testosterona y estrógenos; por ejemplo bajos niveles de testosterona y una alta concentración de estrógenos pueden asociarse con cáncer de mama o



enfermedad cardiovascular. Por lo tanto los cocientes 2D:4D altos pueden ser un fuerte predictor de cáncer de mama en mujeres o infarto al miocardio en los hombres <sup>[13,15,25,26,37]</sup>.

Dimitrios Trichopoulos ha sugerido que la exposición in útero a altas concentraciones de estrógenos es un factor de riesgo para cáncer de mama. El peso alto al nacer se correlaciona positivamente con los niveles de estrógenos prenatales y esta asociado con un incremento en el riesgo de cáncer de mama. De igual forma, las mujeres con un cociente 2D:4D alto pueden presentar a edades más tempranas tumores de mama, comparadas con aquellas con cocientes 2D:4D bajos, y el pronóstico puede ser peor en las primeras que en las segundas. El posible mecanismo de la asociación entre el gran tamaño al nacer y el cáncer de mama incluye una exposición in útero a altos niveles de estrógenos y hormonas de crecimiento. De lo anterior se desprende que la asociación positiva entre el peso al nacer y el riesgo de cáncer pudiera ser mucho mayor para la glándula mamaria que para otros órganos, porque las hormonas críticas para el riesgo de cáncer de mama, incluyendo estrógenos y IGF-1, son también cruciales para determinar el peso al nacer <sup>[39,40]</sup>.

El concepto de la *“Acción Temprana de la Testosterona”* esta ampliamente implicado en los mamíferos porque un periodo de alta producción de testosterona en varones durante el periodo prenatal (y posiblemente postnatal) dirige la diferenciación de los tejidos reproductivos primarios, y está seguido por un largo periodo de relativa quiescencia testicular antes del inicio de la pubertad. En los

primates masculinos (incluyendo a los hombres) pudiera esperarse que mostraran mayores efectos postnatales porque producen más testosterona durante la infancia que in útero <sup>[17,25,26,29]</sup>.

El pico medio gestacional de producción de testosterona en humanos masculinos ocurre entre las semanas 10 a 18 de la gestación, después los niveles de testosterona declinan, probablemente por una combinación de razones incluyendo un incremento en la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis a la retroalimentación negativa, la elevación en las concentraciones de esteroides placentarios y el incremento en la producción de prolactina. Así, durante las etapas finales del embarazo, se presume, las caracteriza una actividad testicular muy baja, como lo reflejan las bajas concentraciones de testosterona y similitudes sexuales encontrados en la sangre de cordón umbilical de perfiles esteroideos fetales. Los eventos del trabajo de parto causan un incremento de LH seguido después de varias horas por un incremento de testosterona. Las causas próximas al incremento de LH no son bien entendidas, pero pueden estar involucradas la remoción abrupta de los efectos de retroalimentación por parte de los esteroides placentarios. Los niveles séricos totales de testosterona en los hombres caen a niveles similares a los de la niñez una a dos semanas después del nacimiento, después incrementan a un segundo nivel postnatal comenzando alrededor de la semana 8 y vuelven a caer a niveles similares a los de la niñez a los 4-6 meses. Por lo tanto, la producción humana de testosterona perinatal en los varones consiste en tres distintos “picos”; una elevación a mediados de la gestación y dos picos postnatales <sup>[26,29]</sup>.

Los niveles totales de testosterona sérica en cada uno de los picos aumentan dentro del rango de concentración del hombre adulto. La globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) es muy baja al nacimiento, pero incrementa rápidamente; esto se refleja en las altas concentraciones de testosterona en la saliva de infantes de una semana de edad, seguido por bajas concentraciones durante la infancia detectadas en sangre. Inversamente, las concentraciones de dihidrotestosterona son bajas en las primeras semanas después del nacimiento pero muy altas durante el segundo pico postnatal. De los tres picos de la producción humana perinatal de testosterona, el de mediados de la gestación es el que se sabe que tiene efectos biológicos importantes en mayor o menor medida directamente, produciendo las diferenciaciones sexuales que se observan al nacimiento. Los testículos también crecen especialmente rápido durante la infancia, lo que pudiera reflejar actividad testicular por estimulación gonadotropina <sup>[17,25,26,29]</sup>.

Las madres con cocientes 2D:4D bajos tienen altos niveles de testosterona en el líquido amniótico que rodea a sus fetos (Manning, 2002). Los niveles de testosterona prenatal están asociados con una cascada de efectos sobre el proceso de desarrollo (Bardin y Cattell, 1982; Maclusky y Naftolin, 1981; McEwen, 1981; Geschwind y Galaburda, 1985) <sup>[26,30]</sup>. Lutchmaya et al., (2004) mostraron una relación entre el cociente 2D:4D en niños y la concentración de testosterona medida en muestras de líquido amniótico recolectadas durante la gestación <sup>[32,35]</sup>.

Existe un nuevo enfoque de las investigaciones acerca del origen del cáncer; estas se están centrando en el periodo de vida intrauterina y en el periodo

de vida extrauterina temprana. Hay evidencia de que los cánceres relacionados a hormonas como el de mama, testículo y próstata pueden ser influidos por exposición in útero a hormonas. La pre-eclampsia se ha asociado con una reducción en el riesgo de estos cánceres en los hijos de madres que la padecen. Esta condición está caracterizada por una función placentaria deteriorada y algunos estudios indican que los estrógenos del embarazo están disminuidos mientras que los andrógenos del embarazo están incrementados <sup>[27,33]</sup>. Una variedad de factores in útero se han asociado con el riesgo de cáncer en la vida adulta, particularmente el peso al nacer, la toxemia y la edad gestacional. Se cree que estos factores son reflejo de la exposición hormonal durante la gestación. Un estudio mostró las diferencias hormonales durante el embarazo entre algunas etnias: las mujeres hispanas quienes tienen menor riesgo de cáncer de mama que las mujeres caucásicas, tuvieron niveles mas altos de andrógenos en el embarazo (androstenediona y testosterona), estrona y prolactina comparados con los niveles encontrados en las mujeres caucásicas. A su vez, los niveles de andrógenos fueron notablemente más altos entre la muestra de mujeres afro-americanas comparadas con las hispanas y caucásicas, en este estudio los niveles de DHEAS y SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) no fueron diferentes entre los tres grupos étnicos. De la misma forma Shibata y cols., encontraron niveles más bajos de estradiol y estrona en las muestras de sangre de cordón de hijos de hispanas comparados con los de caucásicas <sup>[33,37]</sup>.

## **1.6 Posibles mecanismos hormonales en la diferenciación sexual de los cocientes digitales.**

Los esteroides sexuales pudieran afectar directamente la longitud ósea relativa influenciando los siguientes procesos:

1. El desarrollo de las falanges durante el periodo perinatal, ò
2. Generando el crecimiento metafisiario.

En ninguno de los casos hay evidencia específica reportada y la fisiología inferida depende de la analogía con la fisiología de los huesos largos. Los receptores esteroideos sexuales son expresados en varios primordios fetales. Las influencias sobre estos primordios puede que ocurran primeramente durante el primer trimestre de gestación, ya que es un periodo de desarrollo testicular que cursa con elevación en la producción de andrógenos en el feto masculino. Los efectos por la exposición de esteroides sexuales sobre el desarrollo de los primordios son difíciles de especular excepto por su analogía con los efectos mejor entendidos de los estrógenos sobre el crecimiento metafisiario <sup>[18]</sup>.

Las placas de crecimiento se organizan a uno o ambos extremos de los huesos largos y cortos en varios momentos durante el desarrollo fetal o infantil (dependiendo del hueso en particular) y son responsables de la mayor parte de la elongación ósea. Los esteroides sexuales actúan sobre el tejido metafisiario principalmente a través de los receptores estrogénicos alfa y beta. En hombres adolescentes los efectos sobre los huesos largos están mediados por la aromatización local de testosterona (Öz et al., 2001). El receptor para andrógenos también esta expresado en las placas de crecimiento aunque los efectos sobre la longitud ósea a través del receptor de andrógenos son descocidos <sup>[20]</sup>.

La forma más simple de entender los efectos mediados por los receptores de estrógenos sobre el crecimiento metafisiario es que ellos promueven la fusión de las placas de crecimiento a través de la degeneración acelerada de los condrocitos hipertrofiados. Adicionalmente los esteroides sexuales, a través de una vía estrogénica, producen el arranque del crecimiento asociado con los estadios tempranos de la pubertad. Este arranque en el crecimiento parece ser resultado del rol sistémico de los esteroides sexuales en el incremento de la secreción de factores de crecimiento, especialmente IGF-1, durante la pubertad. Los efectos inhibitorios del crecimiento mediados por los estrógenos parecen ser dependientes de sus efectos promotores de crecimiento. Esto significa que los condrocitos hipertroficados son estimulados por los altos niveles de estrógenos, lo que finalmente causa su fatiga y degeneración. Este efecto de los estrógenos sobre el crecimiento óseo juega un papel importante en el patrón normal de crecimiento lineal durante la pubertad incluyendo el crecimiento en estatura. Los hombres logran mayor estatura (y generalmente dedos más largos) que las mujeres a través de la hiper morfosis; un periodo extendido de crecimiento dependiente del inicio tardío de arranque de crecimiento puberal y no a través de un índice mayor de crecimiento <sup>[17,20]</sup>. Lo anterior pudiera explicar en parte el hecho de que las mujeres con síndrome de Turner poseen metacarpos anormalmente cortos (Prever et al., 1968) y dedos anulares relativamente más largos (Necic y Grant, 1978)<sup>[18]</sup>.

Los efectos de los esteroides sexuales sobre los primordios y sobre el crecimiento metafisiario pueden influenciar las diferencias observadas en la longitud digital ósea relativa en cualquiera de las siguientes formas:

- a). Diferencias en los huesos a la sensibilidad a los esteroides sexuales.
- b). Diferencias entre huesos en la secuencia del proceso del crecimiento, sobrepuesto a fluctuaciones temporales en la actividad testicular.

Las diferencias sexuales en los cocientes digitales pudieran surgir si los huesos de diferentes dedos son diferentemente receptivos a los esteroides sexuales (porque ellos difieren en la actividad receptora, actividad de la aromatasa o presentan condiciones diferentes para la interacción entre complejos esteroides y factores de crecimiento). Las diferencias sexuales también pueden surgir si los huesos de diferentes dedos tienen respuestas similares a los esteroides sexuales pero difieren en sus patrones temporales de crecimiento. Las diferencias entre los huesos en la sincronización de periodos de crecimiento pico o en el inicio de la condricación u osificación, junto con los cambios en las diferencias sexuales en la producción de esteroides pudieran resultar en diferentes efectos de los esteroides sexuales, a pesar de patrones similares de sensibilidad y exposición entre huesos. Las diferencias en la sincronización de los eventos de crecimiento se han documentado extensamente entre los huesos cortos de la mano y entre ambos sexos <sup>[17,18]</sup>. Casi siempre hay una considerable coincidencia entre ambos sexos en términos de valores individuales. Por lo tanto una proporción de mujeres tendrán un cociente digital parecido al masculino y una proporción de hombres tendrán un valor dentro del rango femenino para esa población (Manning 2002), esta es una variación normal. Dentro de una población o grupo étnico pueden haber sólo una diferencia de unos cuantos milímetros que hacen distinguir a hombres de mujeres (4 mm en Europeos, cifra que nos interesa en este trabajo).

El promedio de cocientes 2D:4D en europeos del sexo masculino es de 0.96 y 1 para las mujeres. El cociente 2D:4D de la mano derecha parece correlacionarse mejor a las cantidades de testosterona prenatal que el cociente de la mano izquierda (Manning et al., 1998; Manning 2002; Cattrall et al., 2005) y esto debe tomarse en cuenta para estudios o evaluaciones como la presente [24,32].

### **1.7 Cambios del cociente 2D:4D a través del ciclo menstrual normal; Evidencia de la acción hormonal sobre los tejidos blandos.**

Recientemente ha sido aparente que la simetría entre los tejidos blandos pares; como el tamaño de las mamas y la longitud digital cambia a través del ciclo menstrual. En humanos, las orejas, la longitud digital y el tamaño del busto están parcial o completamente compuestos de tejido blando y estas estructuras pueden cambiar sus dimensiones durante el ciclo menstrual en las mujeres (Manning et al., 1996). La asimetría es generalmente escasa al inicio de la menstruación e incrementa a un máximo alrededor del día 24 y después se reduce hasta el inicio de la menstruación. A mitad del ciclo, sin embargo, hay un decremento marcado de la asimetría la cual ocurre por un periodo de 24 horas. Se ha sugerido que este último rasgo puede indicar el fenómeno de la ovulación (Manning et al., 1996) [34].

### **1.8 Hiperplasia adrenal congénita y su relación con el cociente 2D:4D**

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) ha sido la patología por excelencia para el estudio de los efectos prenatales o perinatales de los andrógenos, la HAC



es la evidencia con más fuerza que pone de manifiesto que los andrógenos tienen un papel directo en el desarrollo de la fórmula digital (2D:4D). Usualmente es causada por la deficiencia de 21-hidroxilasa; que convierte la progesterona en corticoides. Al inicio de la semana 8 de gestación el exceso de progestagenos adrenales son desviados a la vía de andrógenos, resultando en un aumento en las concentraciones de andrógenos adrenales: DHEA, DHEA-S y androstenediona. Se han conducido extensas investigaciones acerca del posible papel de la exposición prenatal a andrógenos en la identidad de género y el tipo de conducta sexual de personas afectas con HAC. Dos estudios han reportado que tanto en hombres como en mujeres con HAC el cociente 2D:4D es menor o más masculinizado (Brown et al., 2002; Ökten et al., 2002) <sup>[17,20]</sup>.

## **1.9 Métodos para la medición de los dedos.**

Los métodos de medición digital han seguido protocolos estandarizados y la mayoría de los estudios miden sobre la superficie cutánea de fotocopias o de escaneos digitales y unos pocos de radiografías de muñecas y manos originalmente obtenidos para valorar la edad ósea. La mayoría de los investigadores se han concentrado especialmente en el cociente digital resultante del segundo y cuarto dedos (2D:4D). Para el cálculo del 2D:4D sobre la superficie cutánea de la palma de la mano; la longitud de cada dedo es determinada a partir del pliegue de flexión más próximo a la base de los dedos hasta la punta del dedo. La capacidad de repetición intra e interobservador de estas mediciones se han establecido por un número de investigadores empleando el 2D:4D <sup>[17]</sup>.

## **2 – Hipótesis.**

El cociente 2D:4D es predictivo de cáncer de mama y puede ser utilizado en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad, así como para generar intervenciones tempranas sobre el estilo de vida que pudieran retrasar la aparición de la enfermedad o facilitar su detección.

### **3 – Objetivo.**

Evaluar retrospectivamente la hipótesis que dice que el cociente digital resultante de la longitud del segundo y cuarto dedos (2D:4D) está relacionado con el desarrollo de cáncer de mama cuando este es mayor o igual a 1.

## **4 – Justificación.**

El descubrimiento de marcadores biológicos de riesgo de desarrollar cáncer mamario, útiles y factibles de aplicar tanto en población general como en población de alto riesgo, encuentra amplia justificación por los evidentes beneficios que eso conlleva.

## **5 - Material y métodos.**

Se incluyeron 56 pacientes femeninas socias derechohabientes atendidas en policlínica del Hospital Español de México; encuestadas de Octubre del 2006 a Junio del 2008, y se distribuyeron en dos grupos: El grupo "A" (mujeres enfermas) formado por 28 pacientes y antecedente de cáncer de mama (uni o bilateral) confirmado por histopatología en el servicio de patología del mismo hospital (sin importar estirpe histológica); y el grupo "B" (mujeres sanas) integrado por 28 pacientes sin antecedentes de cáncer de mama u otro cáncer estrógeno dependiente. Se excluyeron pacientes sin evidencia por escrito, por parte del departamento de patología de este hospital, de cáncer de mama. Se fotocopiaron las manos de lado derecho de cada una de las pacientes y se calculó el cociente digital utilizando un medidor de Vernier digital. Los datos de las pacientes se recolectaron del expediente clínico y a través de un interrogatorio dirigido con preguntas que incluyeron: nombre, edad, número de expediente, teléfono, mano dominante, menarca, tipo menstrual, edad en la que presentó la menopausia, número de gestaciones, partos, abortos, cesáreas, métodos de planificación

familiar utilizados, uso de terapia hormonal de reemplazo, peso, talla, antecedentes de cáncer endometrial, diabetes mellitus, hipertensión, hipotiroidismo, etilismo, tabaquismo, colecistitis litiasica, antecedentes familiares de cáncer de mama, de colon, de páncreas, de hígado y de próstata. En relacion al antecedente de cáncer de mama: se recavó la siguiente información: edad al momento del diagnostico, tipo histológico, mama afectada, tratamiento (quirúrgico, adyuvante/neoadyuvante).

Tanto las mediciones como el cálculo de los cocientes digitales se realizaron por la misma persona. Los resultados del cálculo del cociente digital se compararon con el cociente digital obtenido de la misma forma pero de un grupo de pacientes del mismo sexo y rango de edad pero sin antecedentes de cáncer de mama u otro cáncer estrógeno dependiente.

Inicialmente se incluyeron 35 pacientes con antecedente de cáncer de mama confirmado en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Español de México. Se encuestaron de noviembre del 2006 a junio del 2008 y se les fotocopió por duplicado la mano dominante para obtener el cociente digital. De las 35 pacientes iniciales solo 28 contaban con fotocopias de adecuada calidad para calcular el cociente digital.

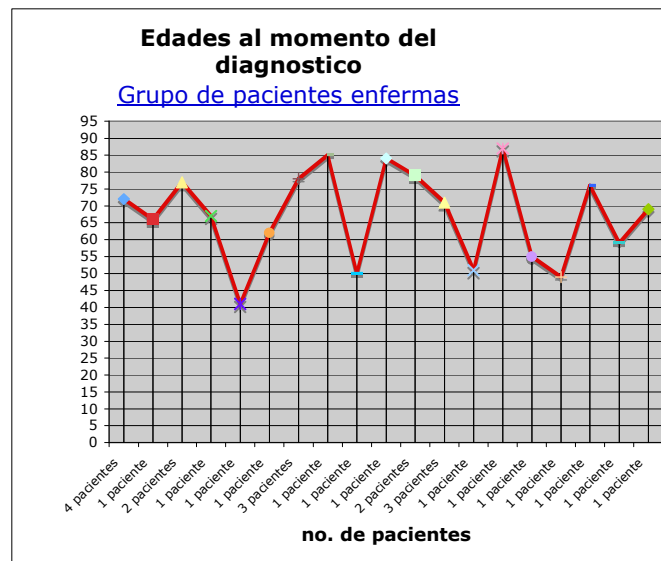
Se encuestaron 28 pacientes más pero sin antecedentes de cáncer de mama u otro carcinoma estrógeno dependiente; con la finalidad de comparar a ambos grupos en las siguientes variables: el cociente digital, menarca,

menopausia, número de embarazos por grupo, partos, abortos, cesáreas, y enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), hipotiroidismo, etilismo y tabaquismo.

Se emplearon medidas de estadística descriptiva como: medias, porcentajes y cocientes. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor de predicción positivo y el valor de predicción negativo, así como los intervalos de confianza para cada uno de ellos.

## 6 - Resultados.

La edad promedio al momento del diagnóstico de cáncer de mama en el grupo de enfermas fue de 67.2 años y se muestra en la gráfica 1.



Gráfica 1. Se muestran las edades al momento del diagnóstico del grupo de pacientes enfermas. La media de edad fue: 67.2 años.

En la tabla 1 se encuentran los cocientes obtenidos tanto en población enferma como en población sana donde se puede observar que el promedio del cociente digital en el primer grupo fue de 1.002 y en el segundo grupo fue de 0.939

En dicha tabla puede observarse también que en el grupo de enfermas, 17 de ellas (60.7%) mostraron un cociente digital  $>1$  (datos que se muestran en la gráfica 2 y 4). Contrariamente en el grupo de pacientes sanas ninguna mostró tener un cociente digital  $> 0.98$  (gráfica 3).

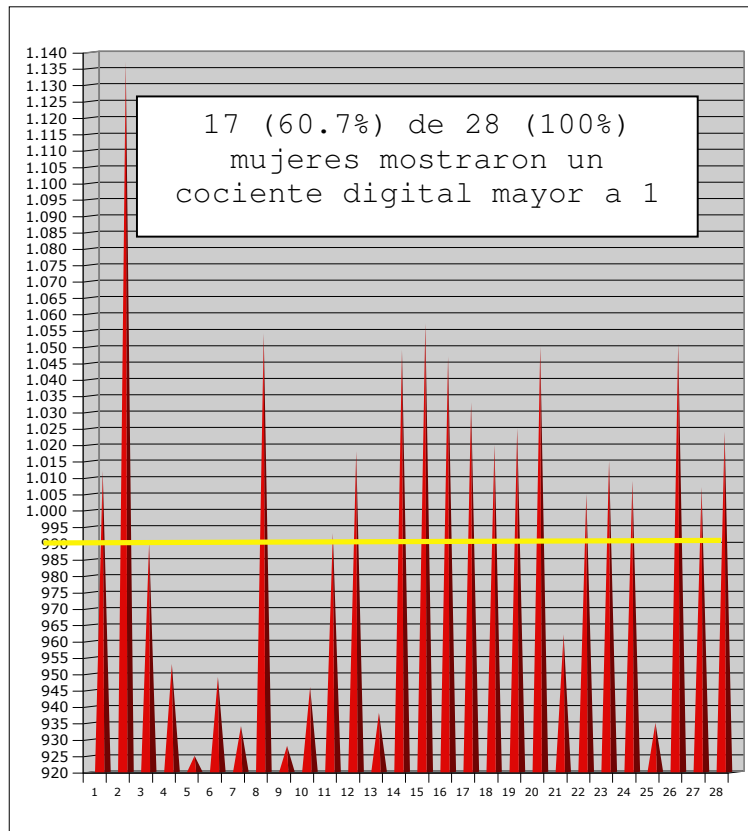


De los resultados obtenidos se desprende que una cifra de corte del cociente digital de 1 podría ser un valor potencialmente útil dado que nos identifica un 100% de las sanas y 60.7% de las enfermas.

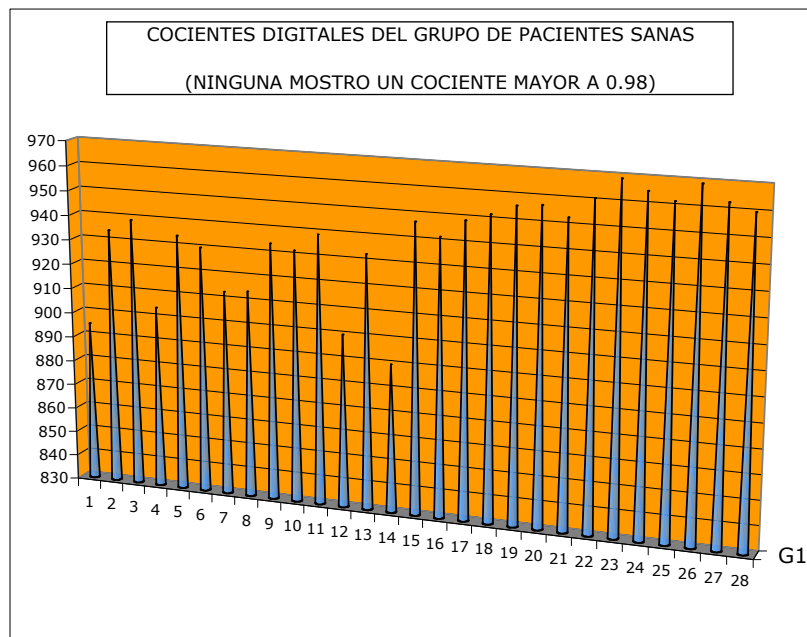
<b>Variables a comparar</b>	<b>Grupo de mujeres enfermas</b>	<b>Grupo de mujeres sanas</b>
<b>COCIENTE DIGITAL</b>	1.137	0.969
	1.057	0.969
	1.054	0.965
	1.051	0.963
	1.050	0.962
	1.049	0.961
	1.047	0.960
	1.033	0.957
	1.025	0.956
	1.024	0.953
	1.020	0.952
	1.018	0.949
	1.015	0.947
	1.012	0.942
	1.009	0.939
	1.007	0.939
	1.005	0.934
	0.993	0.934
	0.990	0.934
	0.962	0.933
0.953	0.932	
0.949	0.930	
0.946	0.914	
0.938	0.913	
0.935	0.904	
0.934	0.900	
0.928	0.895	
0.925	0.980	
<b>Media del C.D.</b>	<b>1.002</b>	<b>0.939</b>

*Tabla 1. Comparación de los cocientes digitales (CD) de ambos grupos.*

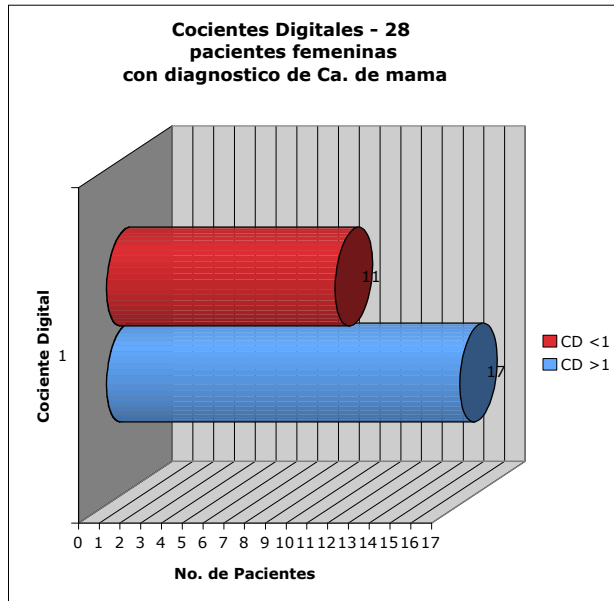
*Se comprueba la hipótesis que pregona que un cociente digital "masculinizado" (<0.98) pudiera ser un factor protector contra cánceres estrógeno dependientes y viceversa; un cociente digital >1 pudiera ser un indicador de predisposición para cáncer de mama y otros tumores estrógeno dependientes.*



Gráfica 2. Cocientes digitales del Grupo de Enfermas. Por arriba de la línea amarilla se muestran los cocientes digitales >1.000; posible factor predisponente para cáncer de mama.

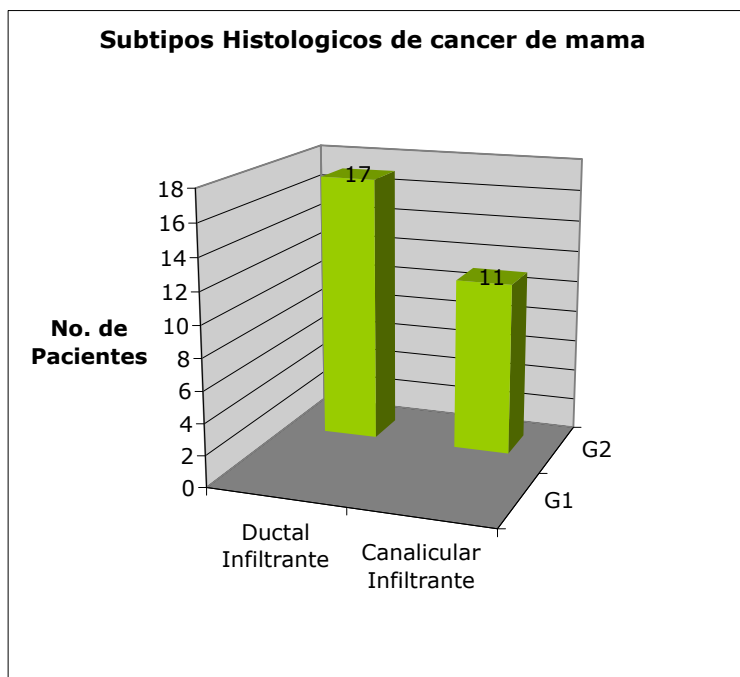


Gráfica 3. Cocientes digitales del Grupo de Sanas. Ninguna mostró un cociente digital > 0.98; Posible factor protector contra cáncer de mama.



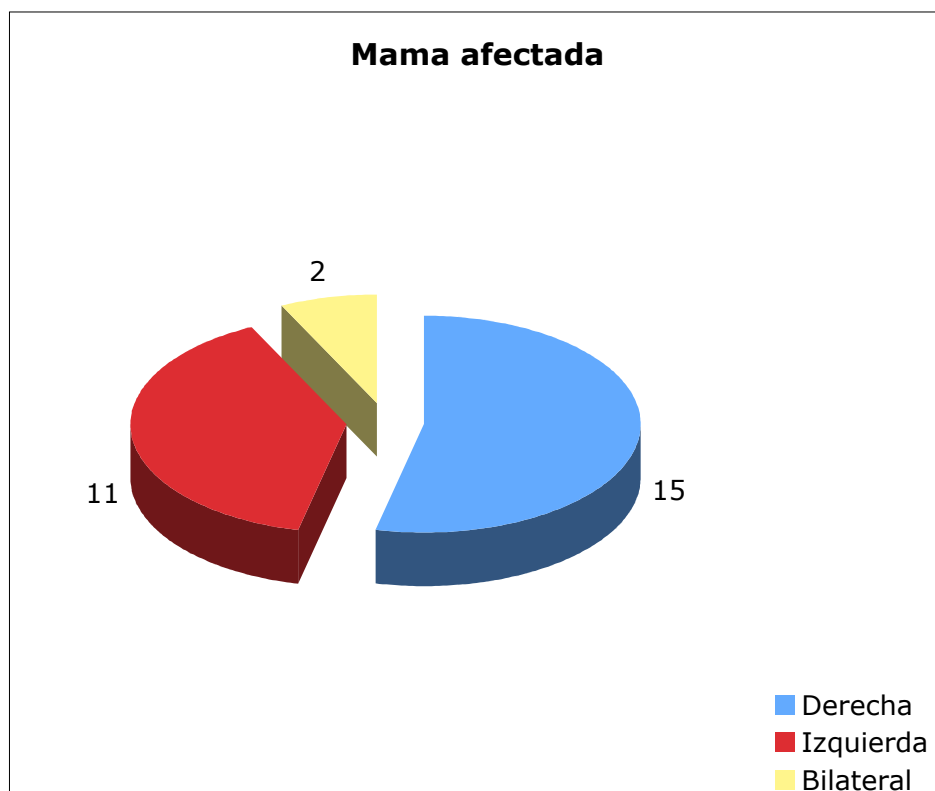
Gráfica 4. Cocientes digitales (CD) en el grupo enfermo. 17 pacientes de 28 mostraron un CD >1

El tipo Ductal Infiltrante fue el tipo histológico de cáncer de mama más frecuentemente hallado, siendo reportado en 17 casos de los 28 estudiados (Gráfica 5).



Gráfica 5. Subtipos Histológicos de cáncer de mama reportados.

La mama afectada con más frecuencia en el grupo de enfermas fue la derecha con 15 casos reportados de 28 en total, 11 para el lado izquierdo y 2 casos de cáncer de mama bilateral (Gráfica 6).



*Gráfica 6. Número de casos de mamas afectadas por cáncer en el grupo de enfermas.*

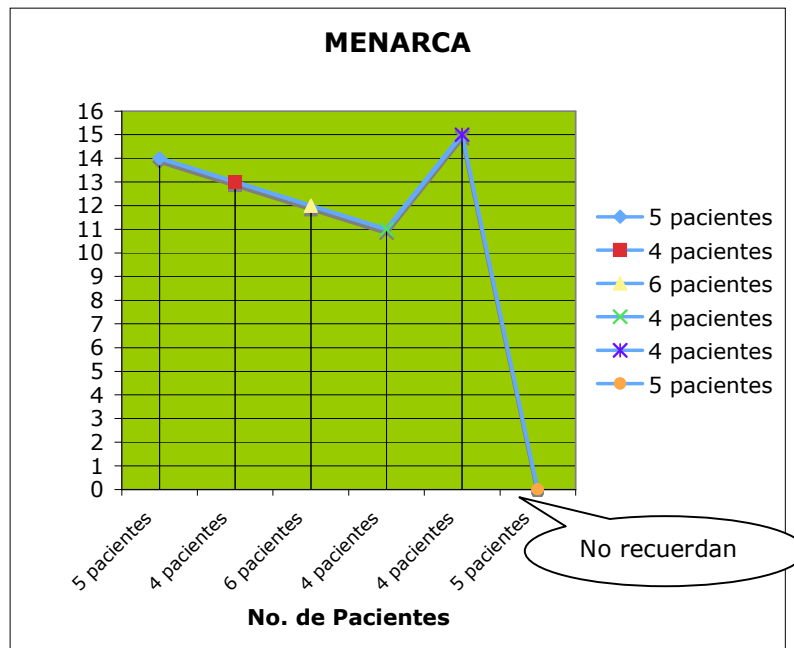
Al considerar y comparar las edades a las que ambos grupos presentaron menarca y menopausia (Tabla 2) se encontró que la media de la menarca en el grupo de enfermas fue de 13 años Vs. 12.5 años en el grupo de pacientes sanas (Gráficas 7 y 8). La media de la menopausia en el grupo de enfermas fue de 50.5 años Vs. 49.5 años en el grupo de pacientes sanas (Gráficas 9 y 10).

Considerando los resultados anteriores y sin olvidar lo pequeño de la muestra estudiada, se hace evidente que contrario a lo que la literatura mundial menciona, la edad de la menarca fue más pronta en el grupo de pacientes sanas. Sin embargo, si se correlacionó positivamente con lo publicado mundialmente, que la menopausia tardía es un factor predisponente para cáncer de mama.

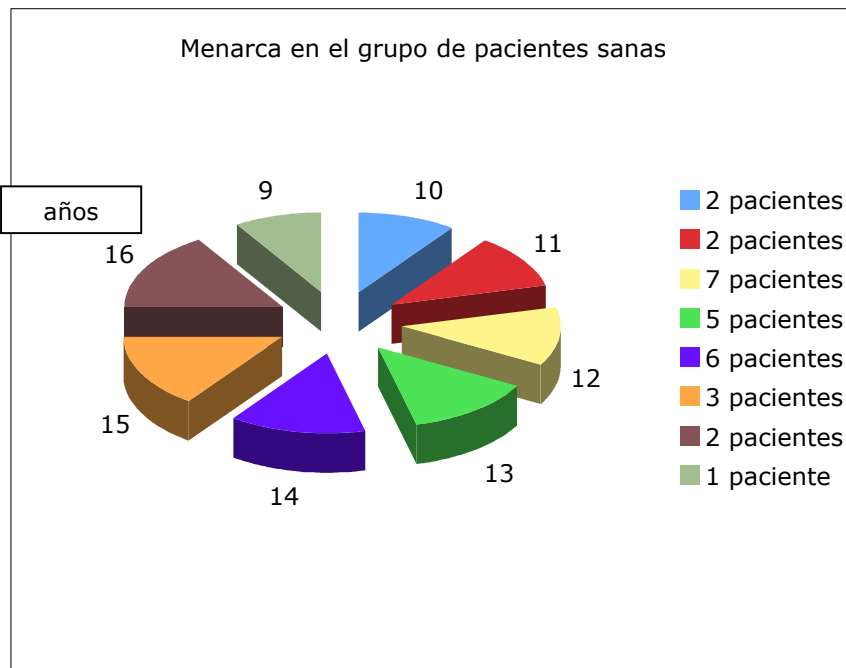
<b>VARIABLES A COMPARAR</b>	<b>Grupo de enfermas</b>	<b>Grupo de sanas</b>
	5 px a los 14 años	2 px a los 10 años
<b>MENARCA</b>	4 px a los 13 años	2 px a los 11 años
	6 px a los 12 años	7 px a los 12 años
	4 px a los 11 años	5 px a los 13 años
	4 px a los 15 años	6 px a los 14 años
	5 px no la recordaron	3 px a los 15 años
		2 px a los 16 años
		1 px a los 9 años
<b>Media:</b>	<b>Media → 13 años</b>	<b>Media → 12.5 años</b>
<b>MENOPAUSIA</b>	5 px a los 52 años	2 px a los 54 años
	5 px a los 50 años	1 px a los 43 años
	2 px a los 49 años	1 px a los 51 años
	2 px a los 42 años	5 px a los 50 años
	1 px a los 43 años	1 px a los 42 años
	1 px a los 55 años	2 px a los 57 años
	1 px a los 64 años	1 px a los 60 años
	1 px a los 54 años	1 px a los 39 años
	1 px a los 51 años	4 px a los 49 años
	1 px a los 45 años	3 px a los 52 años
	1 paciente menstruante	1 px a los 55 años
	7 no la recordaron	1 px a los 45 años
		1 px a los 38 años
		1 px a los 63 años
		1 px a los 45 años
		2 px menstruantes
<b>Media:</b>	<b>Media → 50.5 años</b>	<b>Media → 49.5 años</b>

Tabla 2. Comparación de las edades a las que ambos grupos presentaron menarca y menopausia. La media de la menarca en el grupo de enfermas fue de 13 años Vs. 12.5 años en el grupo de pacientes sanas. La media de la menopausia en el grupo de enfermas fue de 50.5 años Vs. 49.5 años en el grupo de pacientes sanas. Se corrobora en cierto grado la relación entre menarca temprana y menopausia tardía en la predisposición de cáncer de mama.

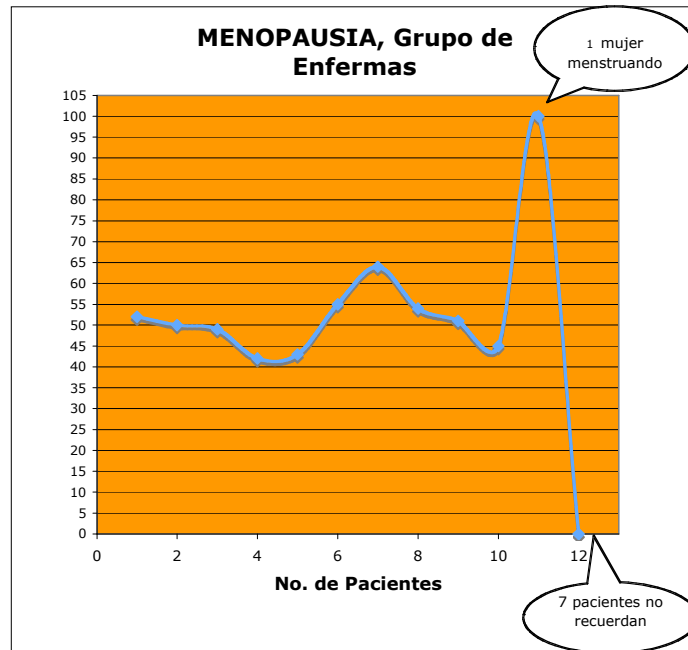
**Comparación grafica de la edad de menarca y menopausia de ambos grupos:**



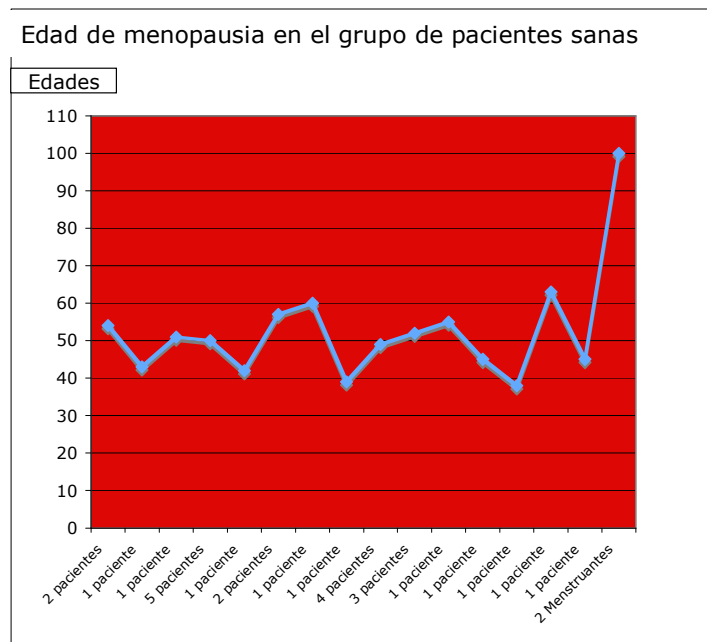
Gráfica 7. Edad de menarca en el grupo de Pacientes Enfermas  
La edad media de la menarca en este grupo fue de 13 años Vs. 12.5 años del Grupo Sano



Gráfica 8. Menarca en el grupo de Pacientes Sanas. La edad media de menarca en este grupo fue de 12.5 Vs. 13 años del grupo de enfermas.



Gráfica 9. Menopausia en el grupo de Pacientes Enfermas. La media de edad fue 50.5 años en este grupo. También en este grupo se identifico una mujer aún menstruante y 7 mujeres que no recordaron la edad de su ultima menstruación.



Gráfica 10. Menopausia en el grupo de pacientes Sanas. La media de edad en este grupo fue de 49.5 años. Se reportan dos mujeres aun menstruantes en este grupo.

Al comparar los antecedentes obstétricos de ambos grupos (Tabla 3); se pudo comprobar lo ya conocido: que la multiparidad (representada por embarazos llevados a término) es un factor protector contra cáncer de mama. Este hecho se refleja en esta pequeña muestra estudiada al observar que de forma colectiva el grupo de pacientes sanas tubo 89 embarazos Vs. 22 del grupo de pacientes enfermas. En relación a los partos; el grupo de enfermas sólo reporto 18 Vs. 63 del grupo de sanas (Graficas 11 y 12).

Se observó también, que algunas de las enfermedades relacionadas con grados variables de hiperestrogenismo fueron más comunes en el grupo de pacientes sanas que en el grupo de pacientes con antecedente de cáncer de mama (Tabla 3).

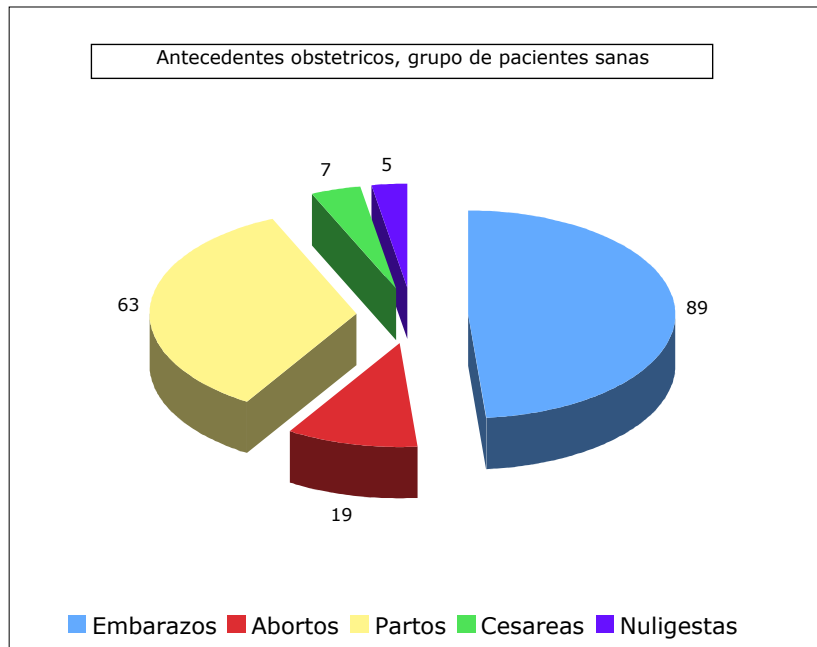
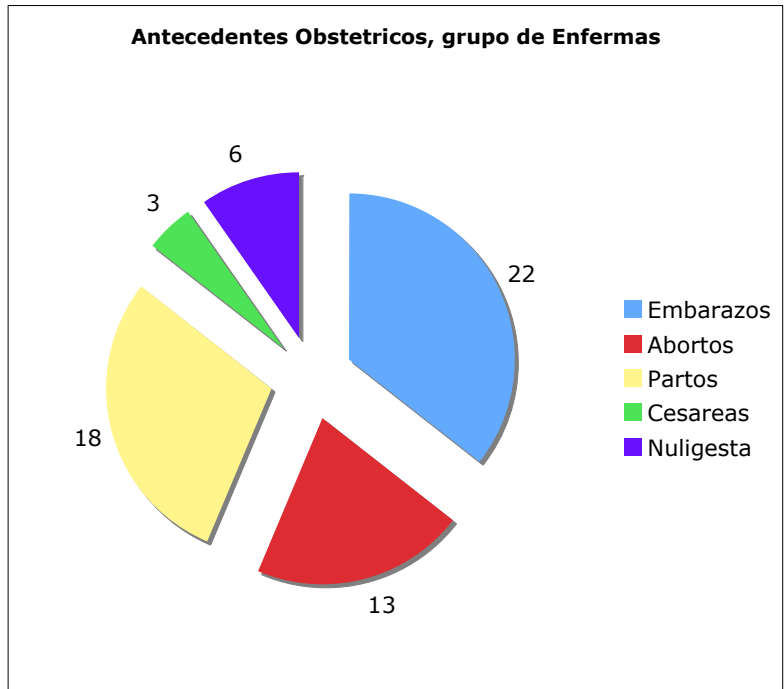


Variables a comparar	Antecedentes Obstétricos	Antecedentes Obstétricos
	<u>Grupo de enfermas</u>	<u>Grupo de sanas</u>
Embarazos en total en el grupo	22	89
Partos	18	63
Abortos	13	19
Cesáreas	3	7
Nuligestas	6	5
	Enfermedades relacionadas a hiperestrogenismo.	Enfermedades relacionadas a hiperestrogenismo.
DM	2	1
HAS	2	9
Hipotiroidismo	0	1
DM / HAS	1	2
HAS / hipotiroidismo	1	6
HAS / C.L.	1	0
DM / HAS / C.L.	1	0
DM / HAS / Tabaquismo	1	0
HAS / Tabaquismo	2	0
DM / HAS / Hipotiroidismo	1	0
HAS / Etilismo / Tabaquismo	1	0
HAS / Hipotiroidismo	1	0
HAS / Hipotiroidismo / CL	1	0
C.L.	1	0
HAS / Etilismo / Tabaquismo / C.L.	1	0
Etilismo	0	0
Tabaquismo	3	7
Tabaquismo / Etilismo	0	3

Tabla 3. DM=Diabetes Mellitus, HAS=Hipertensión Arterial Sistémica, CL=Colecistitis Litiasica.

*Se corrobora el hecho de que la multiparidad (con embarazos a término y lactancia) es un factor protector contra cáncer de mama; de forma colectiva el grupo de pacientes sanas tubo 89 embarazos Vs 22 del grupo de pacientes enfermas. Las enfermedades relacionadas con algún grado de hiperestrogenismo fueron más comunes en el grupo de pacientes sanas.*

### Antecedentes obstétricos de ambos grupos.



Referente al análisis estadístico esto fue lo que se obtuvo con el punto de corte del cociente digital en  $\geq 1$ : Sensibilidad de 60.3% (IC 95%, 42.4 a 75.9); Especificidad de 98.3% (IC 95%, 85.4 a 99.8), Valor de Predicción Positivo: 97.2% (IC 95%, 78.1 a 99.7); Valor de Predicción Negativo: 71.3% (IC 95%, 55.9 a 82.9).

## **7 – Discusión.**

El sentido práctico de este estudio fue: observar de forma retrospectiva la correlación entre un cociente digital alto ( $\geq 1$ ) y la presencia concomitante de cáncer de mama en una población de 28 pacientes del Hospital Español de México.

Manning et al. (1998) han encontrado una asociación significativa entre los cocientes digitales del 2D:4D de la mano derecha y los niveles de LH, prolactina y estrógenos, y una asociación inversa significativa entre el cociente digital y los niveles de testosterona. Los genes HOXA y HOXD son esenciales para el desarrollo de las extremidades y del aparato genital (Kondo et al., 1997), y estudios han demostrado que la expresión de los genes HOX puede ser reducida por la exposición a estrógenos (Taylor et al., 1999; Block et al., 2000) <sup>[9-17,21]</sup>.

Los resultados que se reportan en este estudio sugieren una correlación potencial entre el cáncer de mama y el cociente 2D:4D en mujeres previamente diagnosticadas con cáncer de mama. Las mujeres con cáncer de mama

comprobado tuvieron un cociente digital más alto que las mujeres sin ningún antecedente de cánceres estrógeno dependientes. Sin embargo, un punto cuestionable de este trabajo radica en que no se emplearon pruebas de estadística comparativa que validen la significancia de las diferencias observadas entre los dos grupos estudiados.

Deberíamos de ser cautos al intentar buscar esta asociación ya que existe dificultad para identificar el rango normal del 2D:4D para hombres y mujeres en nuestra población. Sin embargo, creemos que el 2D:4D es una herramienta útil, que utilizada de una forma cautelosa, pudiera ser empleada para identificar grupos de alto riesgo e intervenir en ellos en los aspectos modificables que pudieran aplazar la aparición de la enfermedad.

La validez del cociente digital como marcador de la acción andrónica perinatal se apoya en la existencia de líneas de evidencia recientes, pero se requieren más investigaciones al respecto, algunas de estas líneas son:

- (1) Las diferencias en los cocientes digitales se desarrollan tempranamente en la niñez y no se afectan con el desarrollo puberal.
- (2) Los cocientes amnióticos altos de testosterona-estradiol predicen un 2D:4D bajo tan pronto como a los dos años de edad y aunque existe actualmente evidencia de que esto es cierto, son necesarios más estudios de medición directa.

(3) La hiperplasia adrenal congénita (HAC) en las mujeres genera un 2D:4D menor que las mujeres sin HAC, sin embargo, se requieren más estudios porque esta observación no está aun firmemente establecida<sup>[18,19]</sup>.

Otros puntos que cuestionan la validez de los resultados de este trabajo de tesis, son: el que sólo una persona fue quien realizó las mediciones y calculó los cocientes digitales de las 56 pacientes en total, además de que la muestra es demasiado pequeña para ser significativamente válida. Por otro lado, hasta la fecha no existen estudios reportados en la literatura mundial que intenten dilucidar la misma inquietud que nosotros. La existencia de otros estudios similares nos sería útil con fines de comparación, sin embargo este estudio pudiera ser el preámbulo para muchos otros en el área de la ginecológica y en especial en el cáncer de mama. Creemos que entre más se avance en el conocimiento de esta entidad más validez pudiera llegar a tener el cociente digital o viceversa.

## **8 - Conclusiones.**

El hallazgo que demuestra esta tesis es: una asociación entre el cociente digital alto ( $2D:4D \geq 1$ ) y la presencia concomitante de cáncer de mama. Consecuentemente y en base a los hallazgos pareciera ser que el cálculo del cociente digital pudiera identificar grupos de alto riesgo.

Esta bien establecido que los altos niveles de estrógenos en las mujeres las predisponen a padecer cáncer de mama, pero no se sabe a que edad la

exposición a estrógenos es más crítica. Existe alguna evidencia que sugiere que el periodo más sensible para los efectos estrogénicos es antes del nacimiento, pero es difícil de averiguarlo a menos que se sepa que concentración prenatal de estrógenos tuvieron las pacientes adultas afectadas por cáncer de mama. ¿ Parece imposible ? Pudiera ser que no.

El dimorfismo entre ambos sexos del cociente digital se ha reconocido desde hace más 130 años (Cohen-Bendahan, van de Beek & Berenbaum, 2005; Ecker, 1875). Desde un punto de vista biológico y muy específico, esta tesis comprueba la hipótesis de Manning (1998): que un cociente digital 2D:4D  $>1$  se puede correlacionar positivamente con el desarrollo de cáncer de mama.

Nuestros hallazgos no son diferentes a los postulados por otras publicaciones, que aunque no relacionan específicamente un cociente digital igual o mayor a la unidad con el cáncer de mama, si demuestran claramente y en varias poblaciones la asociación entre la exposición prenatal a altos niveles de estrógenos y un 2D:4D  $\geq 1$ . Sin embargo, dados los sesgos y limitaciones de los que adolece este trabajo, el cálculo del cociente digital como indicador de riesgo de padecer cáncer de mama aún esta sujeto a ser confirmado en nuevos estudios. Por otro lado, si se llegara a confirmar esta hipótesis en estudios ulteriores, el cociente digital puede llegar a ser un indicador robusto para el riesgo de cáncer de mama, y en este caso sería una forma muy simple, no dolorosa y sin costo para identificar a las mujeres que habría que referir a centros especializados de onco-senología. Hoy en día

esto ultimo se lleva a cabo únicamente en mujeres de más de 50 años o en más jóvenes con evidencia palpable de irregularidades mamarias.

En conclusión, este trabajo sugiere una asociación de poco más del 60% entre un cociente digital alto ( $>1$ ) y la presencia de cáncer de mama en una población de mujeres de descendencia española directa. Sin embargo, requerimos de un estudio mucho más grande y detallado para demostrar dicha asociación y para dejar abierta la posibilidad de poder utilizar el cociente 2D:4D como marcador biológico de predisposición de enfermedades en la vida adulta.

Es mi propósito replantearme este proyecto de investigación durante mi ejercicio profesional futuro y procuraré obtener una muestra mucho más grande de mujeres con y sin antecedente de cáncer de mama. Los cálculos del cociente digital serán hechos por dos personas que no sepan si calculan el cociente digital de las pacientes sanas o enfermas. Así mismo, el análisis estadístico será más profundo. Esto también ayudará a que otros investigadores utilicen la misma información para ser añadida a la de ellos y así ayudar a generar una muestra mucho más grande.



## 9 - BIBLIOGRAFIA:

1. Eduardo Cesar Lazcano-Ponce, M.C. en C., Víctor Tovar-Guzmán, M.C., M.S.P., M. En C., Patricia Alonso-De Ruiz, M.C., Isabel Romieu, M.C., Ph.D., Lizbeth López-Carrillo, Q.F.B., Ph.D.

*Cáncer de mama. Un hilo conductor histórico, presente y futuro.*  
*Salud Publica Mex 1996;38:139-152*

2. SECRETARIA DE SALUD - Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002,  
Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia  
epidemiológica del cáncer de mama.

3. Programa de Acción: Cáncer de Mama  
Primera Edición, 2002. Secretaria de Salud.

4. Cherryll Tickle.

*Making digit patterns in the vertebrate limb. Develepmental cell biology.*  
*Vol. 7 – January 2006; 45-53*

5. Gaurang S. Daftary and Hugo S. Taylor.

*Endocrine Regulation of HOX genes. Endocrine Reviews (2006). 27(4):*  
*331-355*

6. Robert Trivers, John Manning, Amy Jacobson.

*A longitudinal study of digit ratio (2D:4D) and other finger ratios in*  
*Jamaican children. Hormones and Behavior (2006) 150-156*

7. S. Luchmaya. S. Baron – Cohen, P. Raggatt, R. Knickmeyer, J. T. Manning.

*2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. Early Human*  
*Development 77(2004) 23-28*

8. Johannes Hönekopp, Martín Voracek, John T. Manning.

*2nd to 4th digit ratio (2D:4D) and number of sex partners: Evidence for*  
*effects of prenatal testosterona in men. Psychoneuroendocrinology (2006)*  
*31, 30-37*

9. B. Frink, J.T. Manning and N. Neave.

*The 2nd – 4th digit ratio (2D:4D) and neck circumference: implications for risk factors in coronary Heart Disease. International Journal of Obesity (2006) 30, 711-714*

10. G. Ronalds, D.I.W. Phillips, K.M. Godfrey, J.T. Manning.

*The ratio of second to fourth digit lengths: a marker of impaired fetal growth?. Early Human Development (2002) 68; 21-26*

11. S. Rizwan, J.T. Manning, B.J. Brabin.

*Maternal smoking during pregnancy and possible effects of in utero testosterone: Evidence from the 2D:4D finger ratio. Early Human Development (2007) 83, 87-90*

12. Árpád Csathó, Anikó Osuáth, Éva Bicsák, Kázmer Karádi, John Manning, János Kállai.

*Sex role identity related to the ratio of second to fourth digit length in women. Biological Psychology (2003) 62;147 – 156*

13. J.T. Manning, P.E. Bundred, B.F. Flanagan.

*The ratio of 2nd to 4th digit finger: A proxy for transactivation activity of the androgen receptor gene? Medical Hypotheses (2002) 59(3); 334-336*

14. J.T. Manning, D. Scutt, J. Wilson and D.I. Lewis - Jones.

*The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. Human Reproduction (1998) 13(11); 3000-3004*

15. J.T. Manning, P.E. Bundred.

*The ratio of 2nd to 4th digit length: A new predictor of disease predisposition? Medical Hypotheses (2000) 54(5); 855-857*

16. J.T. Manning, M. Callow, P.E. Bundred.

*Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes.. Medical Hypotheses (2003) 60(3);340-343*

17. Matthew H. McIntyre.

*The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. Review.*

*Reproductive Biology and endocrinology (2006); 4:10*

18. J.J. Buck, R.M. Williams, I.A. Hughes and C.L. Acerini.

*In-Utero androgen exposure and 2nd to 4th digit length ratio-comparisons between healthy controls and females with classical congenital adrenal hyperplasia. Human Reproduction (2003) 5(18); 976-979*

19. Nick Neave, Sarah Laing, Bernhard Fink y John Manning.

*Second to fourth digit ratio, testosterone and perceived male dominance. Proc. R. Soc. Lond. B(2003) 270; 2167-2172*

20. Matthew H. McIntyre, Peter T. Ellison, Daniel E. Lieberman, Ellen Demerath and Bradford Towne.

*The development of sex differences in digital formula from infancy in the FELS longitudinal study. Proc. R. Soc. B(2005)272, 1473 – 1479*

21. John Cobb and Denis Duboule.

*Comparative analysis of genes downstream on the HOXd cluster in developing digits and external genitalia. Development (2005)132; 3055-3067*

22. Alison P. Lee, Esther G.L Koh, Alice Tay, Sydney Brenner and Byrappa Venkatesh.

*Highly conserved syntenic blocks at the vertebrate HOX loci and conserved regulatory elements within and outside HOX gene clusters. PNAS(2006)103;18*

23. József Zákány, Catherine Fromental-Romain, Xavier Warot and Denis Duboule.

*Regulation of number and size of digits by posterior HOX genes: A dose-dependent mechanism with potential evolutionary implications. Developmental Biology PNAS 1997; 94; 13695-13700*

24. Emma C. Nelson, John T. Manning, Anthony G.M. Sindair.

*Using the length of the 2nd to 4th digit ratio (2D:4D) to sex cave art hand stencils. Factors to Consider. Berote Farming 2006/1 article 6.*

25. Carlos Navarro, Florentino de Lope, Anders Pape MØller.

*Digit ratios (2D:4D), secondary sexual characters and cell-mediated*

*immunity in house sparrows Passer domestics. Behav Ecol Sociobiol Springer-Verlag 2007.*

26. Simon Wood, Ellen Vang, John Manning, Julie Walton, Steven Troup, Charles Kingsland and Iwan David Lewis-Jones.

*The ratio of second to fourth digit length in azoospermic males undergoing surgical sperm retrieval: Predictive value for sperm retrieval and on subsequent fertilization and pregnancy rates in I.V.F./ICSI cycles. Journal of Andrology (2003) 24(6); 871-877*

27. Rulla Tamimi, Pagona Lagiou, Lars J. Vatten, Lorelei Mucci, Dimitrios Trichopoulos, Susan Hellerstein, Anders Ekblom, Hans-Olov Adami, and Chung-Cheng Hsieh.

*Pregnancy hormones, pre-eclampsia and implications for breast cancer risk in the offspring. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention (2003) 12; 647-650.*

28. Reneé C. Firman, Leigh W. Simmons, James M. Cummins and Phillip L. Matson.

*Are body fluctuating asymmetry and ratio of 2nd to 4th digit length reliable predictors of semen quality?. Human Reproduction (2003) 18(4); 808-812.*

29. A.K. Bang, E. Carlsen, M. Høla, J.H. Petersen, N.E. Skakkeback and Jørgensen.

*A study of finger lengths, semen quality and sex hormones in 360 young men from the general Danish population. Human Reproduction (2005) 20(11); 3109-3113.*

30. Henry S. Kahn, Roopa Ravindranath, Rodolfo Valdez and K.M. Venkat Narayan.

*Fingerprint ridge-count difference between adjacent fingertips (dR45) predicts upper-body tissue distribution: Evidence for early gestational programming. J Epidemiol(2001) 153;338-44*

31. John R. Beech, Isla C. Mackintosh.

*Do differences in sex hormones affect handwriting style? Evidence from digit ratio and sex role identity as determinants of the sex of handwriting. Personality and Individual Differences (2005) 39; 459-468.*

32. Matthew H. McIntyre, Barbara A. Cohn, and Peter T. Ellison.

*Sex dimorphism in digital formulae of children. Am J Phys Anthropol (2006) 129; 143-150*

33. Nancy Potischman, Rebeca Troisi, Rai Thadhani, Robert N. Hoover, Kevin Dodd, William W. Daus, Patrick M. Sluss, Chung-Cheng Hsieh, and Rachel Ballard-Barbash.

*Pregnancy Hormone Concentrations across ethnic groups: Implications for later cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev(2005) 14(6); 1514-20*

34. D. Scutt and J.T. Manning.

*Symmetry and ovulation in women. Human Reproduction (1996) 11(11); 2477-2480*

35. Mark J. Brosnan.

*Digit ratio and faculty membership: implications for the relationship between prenatal testosterone and academia. British Journal of Psychology (2006)97; 455-466*

36. John Cobb and Denis Duboule.

*Comparative analysis of genes downstream of the HOXd cluster in developing digits and external genitalia. Development (2005) 132(13); 3055-3067*

37. Eva S. Schernhammer.

*In-utero exposures and breast cancer risk: Joint effect of estrogens and insulin-like growth factors? Cancer Causes & Control (2006) 13(6); 505-508*

38. P.H. Lahmann, B. Gullberg, H. Olsson, H. Boeing, G. Berglund and L. Lissner.

*Birth weight is associated with postmenopausal breast cancer risk in Swedish women. British Journal of cancer (2004)91; 1666-1668*

39. Dimitrios Trichopoulos, Pagona Lagiou and Hans-Olov Adami.

*The crucial role of the number of mammary tissue-specific stem cells. Towards an integrate model for breast cancer etiology. Breast Cancer Res (2005) 7; 13-17*

40. Dimitrios Trichopoulos.

*Intrauterine environment, mammary gland mass and breast cancer.  
Breast Cancer Risk (2003)5;42-44*

41. James D. Yager, Ph. D., and Nancy E. Davidson, M.D.

*Estrogen Carcinogenesis in Breast-Cancer. N Engl J Med (2006)  
354;270-82*