

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS. PINAR DEL RIO

Asociación del sistema ABO y Rh con el cáncer de mamas

Lic. Víctor Patricio Díaz Narváez, Dra. Rosa María Amador González, Lic. José Emilio Serra Cazán,
Téc. Isabel Paredes Torres, Téc. Caridad Gorgoy Medina, Téc. Caridad Pérez Piña

Díaz Narváez, V. P. y otros: *Asociación del sistema ABO y Rh con el cáncer de mamas.*
Se realiza un estudio de la asociación entre los síntomas ABO y Rh con el cáncer de mamas. Se analizan 2 grupos; uno de pacientes diagnosticadas con cáncer (93) y otro formado por mujeres donantes voluntarias extraídas de la población mediante un muestreo irrestricto aleatorio para datos cualitativos con distribución binomial (1541). Ambos grupos fueron hemoclasificados por los métodos habituales. Las frecuencias fenotípicas se estiman mediante la razón de todos conocida. Las frecuencias génicas (más su desviación estándar) y las genotípicas se estiman mediante el método propuesto por Bernstein. Se calcula también el equilibrio de Hardy-Weinberg en ambos sistemas por el método registrado por Stevens. Las comparaciones entre ambos grupos en todas las variables genéticas se realizaron mediante la prueba de proporciones de 2 muestras grandes. La prueba de Kolmogorov-Smirnov (una cola) para 2 muestras independientes y la prueba de X^2 estándar, registrada por Vogel y Motulsky. Se detectó asociación entre los fenotipos A y Rh- y la combinación A-. También hay asociación entre los genotipos AA, AO y d/d con la entidad estudiada. Se informa una hipótesis que intenta explicar esta asociación.

INTRODUCCION

Desde que Aird y colaboradores¹ relacionaron por primera vez los grupos sanguíneos con el cáncer gástrico, muchos investigadores han tratado de confirmar esta observación² y otros de asociar estos marcadores genéticos con diferentes enfermedades.^{5,9} Algunas de éstas han tenido resultados positivos, mientras hay otras que han sido negativas.¹⁰

Algunas de las asociaciones detectadas se han explicado debidamente.¹¹ En otros casos las causas atribuidas sólo pertenecen a la esfera de la hipótesis que asumen el carácter especulativo.^{5,10}

Licenciado en Ciencias Biológicas. Especialista en Genética. Profesor Instructor de Genética y Bioestadística.

Especialista de I Grado en Oncología. Jefa de Servicios de Oncología.

Licenciado en Bioquímica. Especialista en Bioquímica. Jefe del Departamento de Medicina Nuclear. Oncología. Pinar del Río.

Técnica Auxiliar de Docencia. Laboratorios de Bioquímica y Fisiología

*Vogel y Motulsky*¹⁰ señalan que existen 2 fuentes principales de error que inciden directamente en los resultados de estos tipos de asociaciones: la selección del grupo control debido a la variabilidad existente en los diferentes grupos humanos y que, algunas veces, no se toman en cuenta¹²¹⁵ y el informe sólo de resultados positivos.¹⁰

*Serrano*⁴ plantea que se ha intentado buscar la relación con el cáncer de mamas; pero los resultados no han sido concluyentes y en algunos de ellos negativos.¹⁰

Los antecedentes expuestos han motivado a realizar un estudio de la existencia o no de asociación entre los fenotipos (incluyendo los genotipos) de los sistemas ABO y Rh con el cáncer de las mamas.

MATERIAL Y METODO

Se comparan 2 grupos: 1 formado por 93 pacientes cuyo diagnóstico definitivo (cáncer de mamas) fue realizado en los laboratorios de anatomía patológica en los hospitales provincial de Pinar del Río y municipal de San Cristóbal, desde 1982-1984 y que consta en las historias clínicas de ambos hospitales; el otro grupo (que denominamos control) está formado por 1 541 mujeres supuestamente "normales" que fueron donantes voluntarias del Banco de Sangre Provincial, extraídas de una muestra de la población que se seleccionó mediante un muestreo irrestricto aleatorio para datos cualitativos con distribución binomial en 1984.¹⁶ Ambos grupos están constituidos por pacientes que provienen de los diferentes municipios y que fueron hemoclasificados por los métodos habituales.

Las frecuencias fenotípicas se estiman mediante la razón de todos conocida. Las frecuencias fénicas (y su desviación estándar) y las genotípicas se estimaron mediante el método propuesto por Bernstein en ambos sistemas.¹⁰ Se calculó el cumplimiento de la ley de Hardy-Weinberg, en el sistema ABO, mediante la prueba de X^2 ⁽¹⁾ propuesta por Stevens,¹⁷ cuyo resultado positivo hace posible el cálculo efectivo de las frecuencias genotípicas y la comparación de esta variable entre ambos grupos de estudio. Con respecto al sistema Rh los cálculos se realizan bajo la suposición de que se cumpla esta ley.

Las comparaciones de ambos grupos, en todas las variables genéticas ya citadas, se realizaron mediante las siguientes pruebas estadísticas:

- 1 - Comparación de proporciones de 2 muestras grandes ($n_{i,2} > 200$) con la finalidad de detectar la dirección de la discrepancia entre las frecuencias de los grupos.¹⁸
- 2- Kolmogorov-Smirnov (una cola) para 2 muestras grandes e independientes con la finalidad de establecer si las muestras pertenecen o no a una misma población y corroborar la dirección de la discrepancia.¹⁹
- 3- Por último, la prueba de X^2 estándar registrada por *Vogel y Motulsky*¹⁰ con la finalidad de comprobar la existencia de la asociación estudiada.

El nivel de significación utilizado es de $\alpha = 0,05$ en todos los casos.

RESULTADOS

Los resultados de la hemoclasificación de ambos grupos en valores absolutos se presentan en la tabla 1. Con respecto al sistema ABO se

aprecia que existen diferencias entre las frecuencias de ambos grupos en el fenotipo A (que es mayor en las mujeres afectadas) y el O (que es menor en el mismo grupo). También existen diferencias con el fenotipo B (que es menor en el grupo afectado). En el sistema Rh se aprecia que el factor Rh⁺ es mayor en las pacientes con cáncer. Al analizar las combinaciones de ambos sistemas se detectó que en las mujeres afectadas son mayores los siguientes: A⁺, A⁻, y O⁻ y menores en B⁺ y O⁺

Tabla 1. Resultados en valores absolutos y sus frecuencias fenotípicas de la hemoclasificación en ambos grupos

Sistemas	Fenotipos	Grupo control	Mujeres afectadas
ABO	A	630 (0,4088)	56 (0,6022)
	B	180 (0,1168)	6 (0,0645)
	AB	56 (0,0363)	3 (0,0323)
	O	675 (0,4380)	28 (0,3010)
Total		1 541	93
Rh	Rh ⁺	1 360 (0,8825)	67 (0,7204)
	Rh ⁻	181 (0,1175)	26 (0,2796)
Total		1 541	93
ABO + Rh	A ⁺	564 (0,3659)	43 (0,4624)
	A ⁻	66 (0,0428)	13 (0,1398)
	B ⁺	156 (0,1012)	3 (0,0323)
	B ⁻	24 (0,0156)	3 (0,0323)
	AB ⁺	48 (0,0311)	3 (0,0323)
	AB ⁻	8 (0,0005)	0 (0,0000)
	O ⁺	604 (0,3920)	18 (0,1935)
	O ⁻	71 (0,0461)	10 (0,1075)
Total		1 541	93

En la tabla 2 se presentan los resultados de la estimación de las frecuencias génicas que permitió el cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg en ambos grupos. Con respecto al sistema ABO el alelo p(A) es mayor en las mujeres afectadas y sucede lo contrario con el alelo r(O). En el sistema Rh sucede lo mismo con los alelos Rh⁻ y Rh⁺ respectivamente. El estadígrafo χ^2 resultó no significativo ($p > 0,05$), por lo que se infiere que en ambas poblaciones se cumple la ley del equilibrio. Las frecuencias genotípicas se comportaron de acuerdo con el valor de las frecuencias génicas estimadas. Los genotipos AA y AO son mayores en las afectadas y los genotipos OO y BO lo son en el control. En el sistema Rh el homocigoto -f/-4* es menor en las afectadas y mayor el —/—.

Tabla 2. Frecuencias génicas y genotípicas. Resultados de la estimación del equilibrio de Hardy-Weinberg

Sistemas	Genes	Grupo control	Mujeres afectadas
ABO	$P_{(A)}$	0,2556 ± 0,007867	0,3986 ± 0,043544
	$q_{(B)}$	0,0799 ± 0,004885	0,0528 ± 0,0168314
	$r_{(O)}$	0,6945 ± 0,008521	0,5535 ± 0,0442252
	P_{Rh+}	0,6572 ± 0,0096	0,4712 ± 0,0457
	q_{Rh-}	0,3438 ± 0,0119	0,5287 ± 0,0440
	p^2 (AA)	Frecuencias genotípicas	
	q^2 (BB)	0,0653	0,1588
	r^2 (OO)	0,0063	0,0003
	2pq (AB)	0,4415	0,3063
	2pr (AO)	0,0408	0,0421
	2qr (BO)	0,3397	0,4412
	p^2 (+/+)	0,1092	0,0584
	q^2 (-/-)	0,4319	0,2220
	2pq (+/-)	0,1175	0,4983
		0,4505	0,2796
	ns $p > 0,05$	1,092 ns	0,1219 ns

Nota: X^2 (1) ABO H-W.
 Leyenda: ns: no significativo.

En la tabla 3 se presentan los resultados de las comparaciones fenotípicas de ambos grupos. El estadígrafo Z resultó altamente significativo ($p < 0,01$ y $p < 0,005$) respecto a los fenotipos A y O, lo cual permite inferir que el A es estadísticamente mayor en las afectadas que en las *normales* y sucede lo inverso con el O. El estadígrafo D resultó altamente significativo ($p < 0,005$), lo cual confirma que ambas muestras pertenecen a poblaciones diferentes y al mismo tiempo corrobora la dirección de la discrepancia detectada con Z. Por último, el X^2 estándar también resultó altamente significativo ($p < 0,001$) lo que permite inferir y confirmar la asociación existente entre el fenotipo A y el cáncer estudiado. Ambos fenotipos del sistema Rh resultaron altamente significativos ($p < 0,005$) con respecto al estadígrafo Z y también lo fue el X^2 estándar ($p < 0,001$), con lo cual se infiere la existencia de asociación, pero con respecto al fenotipo Rh".

Sin embargo, al analizar las combinaciones de ambos sistemas con Z, sólo resultaron altamente significativos ($p < 0,005$) los fenotipos A⁻, B⁺ y O⁺, lo que permite deducir que el fenotipo A⁻ es estadísticamente mayor en las pacientes que en las mujeres normales y sucede lo inverso respecto a los fenotipos B⁺ y O⁺. El estadígrafo D resultó altamente significativo ($p < 0,005$) y también el X^2 estándar ($p < 0,001$), lo cual confirma que las muestras de los fenotipos combinados provienen de poblaciones diferentes, corrobora la dirección de la diferencia detectada con Z y la asociación existente entre el fenotipo A⁻ y la entidad analizada.

Tabla 3. Resultado de las comparaciones fenotípicas entre ambos grupos estudiados

Sistemas	Estadísticos			
	Z	D	X ² estándar	
ABO			A : 0	A : 0 + B + AB
A	3,69***			
B	1,95 ns			
AB	0,21 ns	0,1894***	13,45***	12,87***
O	2,78**			
Rh				
Rh+	3,43***			
Rh-	3,43***	—	17,94***	
Combinaciones			A- : 0+	A- : Todos
A+	1,81 ns			
A-	2,67***			
B+	3,46***			
B-	0,89 ns	0,1847***	12,65***	15,80***
AB+	0,06 ns			
AB-	0,05 ns			
O+	4,63***			
O-	1,88 ns			

Leyenda: Z (Comparación de 2 proporciones); D (Kolmogorov-Smirnov); X² estándar.
 ** p < 0,01 *** p < 0,005 *** p < 0,001
 *** p < 0,005
 * p < 0,05
 ns: no significativo.

Los resultados de la comparación de los genotipos estimados se presentan en la tabla 4. El estadístico Z resultó significativo (p < 0,05) en los genotipos AA, AO y BB y altamente significativo (p < 0,01) con respecto al OO, lo cual permite afirmar que el genotipo AA y AO son estadís-

Tabla 4. Resultado de las comparaciones de los fenotipos de ambos grupos

Sistemas	Estadísticos		
	Z	D	
ABO			
p ² (AA)	2,43*	AA : Todos	(AA + AO) : Todos
2pr (AO)	1,97*		
q ² (BB)	2,44*	0,1325 ns	0,1950***
2qr (BO)	1,87 ns		
2pq (AB)	0,06 ns		
r ² (OO)	2,73**		
Rh			
p ² (+/+)	4,67***		
q ² (-/-)	3,43***	0,2029****	
2pq (+/-)	0,89 ns		

Leyenda: * p < 0,05 *** p < 0,005
 ** p < 0,01 **** p < 0,001
 *** p < 0,005
 ns: no significativo.

ticamente mayores en el grupo de las afectadas y la situación es inversa respecto a los genotipos BB y OO. El estadígrafo D resulta sólo altamente significativo ($p < 0,005$) cuando se unen en una casilla los genotipos AA y AO. En relación con el sistema Rh, ambos homocigotos resultaron altamente significativos con Z ($p < 0,005$), lo cual se interpreta como que el homocigoto recesivo es mayor en las afectadas y sucede lo contrario con el dominante. El estadígrafo D resulta altamente significativo ($p < 0,001$) y permite aseverar que se trata de 2 muestras de diferentes poblaciones.

DISCUSION

Estos hallazgos permiten, en primera instancia, señalar que existe asociación entre el fenotipo A y el cáncer de las mamas y que el fenotipo O no sólo no está asociado, sino que confiere cierta *resistencia* a esta entidad. Con respecto al sistema Rh puede señalarse que el fenotipo Rh⁻ está asociado, mientras que el Rh⁺ cumpliría la misma función que el fenotipo O.

Sin embargo, al analizar las combinaciones fenotípicas de ambos sistemas, se detectó que el fenotipo realmente asociado es el A⁺, mientras que los *resistentes* serían el B⁺ y el O⁺. Esto parece indicar que la asociación depende de una interacción (X) de los fenotipos A y Rh⁺ (A x Rh⁺), de ahí puede deducirse, *a priori*, que esta combinación es la de mayor riesgo, mientras que la interacción de los fenotipos B, O y Rh⁺ (B x Rh⁺ y O x Rh⁺) confieren cierta protección o resistencia. Esto se confirma en el presente estudio cuando se analizan cualquiera de las otras interacciones (A x Rh⁺; O x Rh⁻; B x Rlr; A x BxRh⁺; A x BxRlr). No obstante lo planteado, es de destacar que aunque no existen diferencias estadísticas entre las muestras estudiadas para los fenotipos A⁺ y O⁻, estos tienen una frecuencia mucho mayor (tabla 1) en las mujeres afectadas que en las del control. De lo expuesto se desprende que los fenotipos A y Rlr, por sí mismos, pueden constituir riesgo.

Si se consideran que estos estimados constituyen una tendencia, y ésta se mantiene en la población de mujeres afectadas, la última aseveración pudiera confirmarse con un aumento del tamaño de la muestra de la población afectada.

El análisis de las frecuencias genotípicas permite suponer que el cáncer de las mamas está asociado indistintamente a los genotipos AA y AO y que el OO y el BB proporcionan una ostensible disminución del riesgo. Por otra parte, el homocigoto —/— está asociado a esta entidad, mientras e| proporcionaría *resistencia*.

Hasta ahora se han discutido los resultados de acuerdo con los hallazgos detectados, basados estrictamente en los hechos demostrados por las estadísticas, pero lo que no está claro es la base de estos.

Desde el punto de vista de la genética poblacional se ha detectado que el polimorfismo tiene un papel selectivo o adaptativo.^{20,21} Sin embargo, casi la totalidad de las mujeres afectadas contraen esta enfermedad mucho después de tener la posibilidad objetiva de reproducirse, por tanto habría que rechazar una posible selección natural en contra de los fenotipos y genotipos aquí detectados como riesgos. No obstante, *Stroup*⁴² y *Beltrár*²³

han señalado y comprobado, respectivamente, que el polimorfismo, en general, y, en particular, en los sistemas estudiados, no puede ser neutro y que está relacionado con la capacidad de respuesta frente a condiciones adversas.

En relación con el origen del cáncer *Watson*²⁴ explica que existen 3 hipótesis: acumulación de mutaciones somáticas, la etiología viral y, por último, que la transformación cancerosa representa un ejemplo de diferenciación irreversible.

Con respecto a las causas del cáncer de mamas se han registrado las siguientes posibilidades: susceptibilidad genética,^{25*27} etiología viral^{28,25} y, por último, hormonal,^{25,27} las cuales no se excluyen mutuamente.²⁵²⁶

En términos generales las acumulaciones somáticas explicarían perfectamente la edad en que la mayoría de las pacientes estudiadas han contraído la enfermedad. Pero, no responde a las interrogantes que surgen del presente hallazgo: ¿Qué relación existe entre los fenotipos A, Rlr y A* con respecto a la acumulación de este tipo de mutaciones? ¿Cuál es esta relación con los genotipos AA, AO y —/? Sin embargo, *Reichte*²⁹ ha informado que el fenotipo O sería sinónimo de longevidad. De ahí que se pueda suponer que los fenotipos y genotipos mencionados tengan una menor capacidad de funcionamiento estable del sistema génico y que, probablemente, se podría traducir como una menor capacidad de funcionamiento de los mecanismos reparadores.

Con respecto a la susceptibilidad genética, todos los autores coinciden en su clara manifestación,²⁵⁻²⁷ pero se desconoce el mecanismo de transmisión, aunque *Robbins*²⁵ señala que se supone poligénica.

*Moore y colaboradores*²⁸ han detectado partículas virales de RNA potencialmente oncógenas en la leche materna. *Robbins*²⁵ y *Rei*²⁷ apoyan esta posibilidad como causa del cáncer de mamas.

Por último, se plantea que los estrógenos tienen un efecto fomentador de fenómenos carcinogénicos.^{0,27} y que este efecto se basa esencialmente en la continuidad de exposición de los conductos a este tipo de esteroide.

Ahora, ninguno de estos últimos aspectos, independientes o unidos, responden a las preguntas formuladas.

A partir de estos hechos surge, desde nuestro punto de vista, una pregunta que podría ayudar a satisfacer las interrogantes planteadas: ¿Cuál es la característica diferencial entre las mujeres afectadas? Esta pregunta *a priori* podría tener como respuesta el hecho de que difieran en la frecuencia del *locus* responsable de la producción de un antígeno determinado.

Así, las mujeres del fenotipo A y genotipos AA y AO son capaces de sintetizar el antígeno A. Sin embargo, las mujeres Rh son incapaces de sintetizar antígenos.

Pero, es poco probable, a nuestro modo de ver, que la presencia o ausencia de un antígeno sea factor causal del cáncer de mamas.

Por otra parte, se conoce que el *locus* del sistema ABO está en el cromosoma 9 y del sistema Rh en el 1, por lo que se podría rechazar de inmediato toda explicación basada en un probable ligamento entre los

marcadores genéticos estudiados y un posible sistema génico responsable de la susceptibilidad.³⁰ No obstante, también se sabe que el sistema ABO es mucho más complejo de lo que se pensaba y lo mismo ocurre con su modo de herencia. Una prueba de esto es que se han informado nuevos fenotipos relacionados con este sistema.³⁰ Con respecto al Rh se sabe que existen asociados al *locus* D, además de C y E, otros genes responsables de sus respectivos antígenos,³⁰ y que en algunos casos, debilitan la expresión de D, entre otras posibles funciones.³⁰

Esto permite plantear que la variación de estos sistemas es aún mayor de la supuesta y la expresión fenotípica depende de una compleja relación genotípica y de las vías metabólicas implícitas en la síntesis de los antígenos.

Lo expuesto parece confirmar, una vez más, las suposiciones hipotéticas de *Stroup*²² y los hechos detectados por *Beltrán*²³ y, al mismo tiempo, permite una hipótesis que intentaría explicar los hallazgos detectados.

Esta hipótesis consiste en señalar que existe algún componente bioquímico asociado, directa o indirectamente, a la síntesis del antígeno A u otro (que no es el B), que bajo determinadas condiciones, podría convertirse en un fomentador, activador o desencadenante de esta enfermedad. Pero, el antígeno RIV tendría una función antagónica.

Esto, en cierto modo, explicaría el hecho de que los fenotipos A y A" estén asociados a esta enfermedad, mientras que los demás o son *resistentes* o simplemente no lo están. Aún se explica mejor cuando se aprecia que los genotipos AA y AO están asociados a esta entidad, mientras los demás o son resistentes o no lo están. Lo mismo sucede con los genotipos —/—, +/+ y +/—, respectivamente.

El hecho de considerar que sólo sea un elemento causal más explica que algunos fenotipos y genotipos, que se han denominado *resistentes*, también sean susceptibles de contraer esta entidad, pero con un menor riesgo, lo cual está en concordancia con las causas explicadas por otros autores.^{25,27}

Naturalmente esta hipótesis está construida sobre la base de los hallazgos expuestos y no existe ningún dato experimental directo que permita darle una mayor solidez. Por lo tanto, la tarea inmediata es confirmar estos resultados con un número mayor de afectadas. Es decir, realizar un estudio no sólo en el espacio, sino en el tiempo en ambos grupos.

CONCLUSIONES

En el contexto de la provincia de Pinar del Río existe asociación entre el grupo A y el cáncer de mamas. Mientras que el O es *resistente*. Sin embargo, esta asociación se acentúa cuando existen determinadas combinaciones fenotípicas con lo cual se puede suponer que esa acentuación depende de una interacción fenotípica. Así, es el A el de mayor riesgo, en general, sin rechazar que los fenotipos A y Rh sea, por sí mismos, riesgos altos de contraer esta enfermedad. En este sentido es posible plantear, además, que el fenotipo Rh⁺ tiene una actividad antagónica a la expuesta antes.

Desde el punto de vista genotípico, los de mayor riesgo son el AA y AO, mientras el OO y BB confieren cierta protección o *resistencia*.

Estos datos permiten construir una hipótesis en la cual se supone que existe un componente bioquímico relacionado, directa o indirectamente, con la síntesis del antígeno A u otro (que no es el B) que, bajo determinadas condiciones, fomentan, activan o desencadenan esta enfermedad. Y atribuimos una actividad antagónica, para el antígeno Rh⁺.

Agradecimientos

Deseamos agradecer a la compañera Rita María González Ruiz la mecanografía de este trabajo.

SUMMARY

Díaz Narváez, V. P. et al. *Association of ABO and Rh systems with breast cancer.*

Association between ABO and Rh systems with breast cancer is studied. Two groups are analyzed: one comprising patients with diagnosis of cancer (93) and the other one formed by voluntary female donors selected from the population by at random unrestricted sampling for qualitative data with binomial distribution (1 541). In both groups hemo- typing was performed by current methods. Phenotype frequencies are calculated by the well known ratio. Gene (plus standard deviation) and genotype frequencies are calculated by the method proposed by Bernstein. Hardy-Weinberg equilibrium is also calculated by the method registered by Stevens. Comparisons between both groups In all genetic variables were performed through proportion test for two large samples, Kolmogorov-Smirnov test (one tail) for two independent samples and X² standard test, registered by Vogel and Motulsky. Association between A and Rh- phenotypes and the combination A- was detected. There are also association between AA, AO and d/d genotypes with the entity studied. A hypothesis which try to explain such association is reported.

RÉSUMÉ

Díaz Narváez, V. P. et al.: *Association du système ABO et Rh avec le cancer du sein.*

Il est réalisé une étude de l'association entre les systèmes ABO et Rh avec le cancer du sein. L'analyse a porté sur deux groupes: l'un comprenant 93 femmes porteuses de cancer et l'autre formé par 1 541 femmes donneuses volontaires de sang, extraites de la population au moyen d'un échantillonnage aléatoire pour des données qualitatives avec distribution binomiale. Les deux groupes ont été hémoclassifiés par les méthodes habituelles. Les fréquences phénotypiques ont été estimées suivant le rapport bien connu par tous. Les fréquences géniques (plus leur écart-type) et les génotypiques sont estimées suivant la méthode proposée par Bernstein. Il est aussi calculé l'équilibre de Hardy- Weinberg dans les deux systèmes par la méthode enregistrée par Stevens. Les comparaisons entre les deux groupes dans toutes les variables génétiques ont été réalisées au moyen de l'épreuve de proportions de 2 grands échantillons, l'épreuve de Kolmogorov- Smirnov (une queue) pour 2 échantillons indépendants et le test X² standard, enregistrée par Vogel et Motulsky. Il a été détecté une association entre les phénotypes A et Rh⁻ et la combinaison A-. Il y a aussi une association entre les génotypes AA, AO et d/d avec l'entité étudiée. Il est enfin rapporté une hypothèse qui tente d'expliquer cette association.

BIBLIOGRAFIA

1. *Aird, J. et al.*: A relationship between cancer of the stomach and the A, B, O blood groups. Br Med J 1: 799, 1953.
2. *Barea, V. y otros*: Ulcera gastroduodenal, carcinoma de estómago y grupos sanguíneos. Med Klin 162: 110, 1975.

3. Millán, J.; A. Senra: Grupos sanguíneos ABO en pacientes con cáncer de estómago. *Oncology* 8-4: 189, 1976.
4. Serrano, P. A. y otros: Asociación entre grupos sanguíneos ABO y cáncer gástrico. *Rev Esp Enferm Apr Dig* 56: 145, 1979.
5. Madhu, G.-: A. N. Raí Chowdhuri: Relationship between ABO blood groups and malaria. *Bull. WHO* 58(6): 913, 1980.
6. Garrett, J. V. et al.: Blood-groups and secretor status in patients with salivary-gland Tumours. *Lancet* 11: 1177, 1971.
7. David, T. J.: Blood-groups and heart-disease in Bristol. *Lancet* 3: 570, 1970.
8. Hersh, T. et al.: Blood-groups, Australia (Au/S.H.) Antigen and viral hepatitis. *Lancet* 5: 908, 1971.
9. Benevolenskaya, L. I. et al.: Population and genetic studies of rheumatism in Taimir's aborigens. *Genética* 17: 732, 1981.
10. Vogel, F.; A. G. Motulsky: *Human Genetics*. Berlin Ed. Springer-Verlag, 1979. P. 166.
11. Marsh, W. L.: The Kell Blood Group, Kx Antigen, and Chronic Granulomatous Disease. *Clin Proc* 52: 151, 1977.
12. Díaz Narváez, V. P.: Grupos sanguíneos en la provincia de Pinar del Río. I. Frecuencias fenotípicas de los grupos sanguíneos del sistema ABO. *Rev Cub Invest Biomed* 4(3): 1985. (En prensa).
13. Díaz Narváez, V. P.: Frecuencias fenotípicas, génicas y genotípicas del sistema Rh. Riesgo poblacional de sufrir la E H R N en Pinar del Río. Congreso de Pediatría. Ciudad de La Habana, 1984.
14. Beckman, L. et al.: Population studies un Northern Sweden. 111. Variations of ABO and Rh blood group, genefrequencies in time and space. *Hereditas* 72: 183, 1972.
15. Wei, M.: The theory of genetic distance and evolution of human races. *J Human Genet* 23: 341, 1978.
16. Calero, A.: *Técnicas de Muestreo*. Ciudad de La Habana, Ed. Pueblo y Educación, 1976. P. 55.
17. Stevens, W. L.: Statistical analysis of the ABO blood groups. *Hum Biol* 22: 191. 1950.
18. Lerch, G.: La Experimentación en las Ciencias Biológicas y Agrícolas. Ciudad de La Habana, Ed. Científico-Técnica, 1977. P. 183.
19. Siegel, S.: *Diseño experimental no paramétrico*. Ciudad de La Habana, Instituto Cubano del Libro. 1970. P. 155.
20. Botvln'ev, O. K. et al.: Population-genetic approach to the problem of non-specific biological resistance of human organism. *Genética* 16 (10): 1881. 1980.
21. Golovachev, G. D.; L. V. Bokarus: Intrauterine selection and ABO-Incompatibility in man. *Genética* 16 (11): 2041, 1980.
22. Stroup, M.: Rh system. Genetics and function. *Clin Proc* 52: 141, 1977.
23. Beltrán, J. y otros: Sistemas ABO y Rh en Pediatría. *Hemot* 4-5: 14, 1980.
24. Watson, J. D.: *Biología molecular del gen*. 2da ed. Bogotá, Ed. Fondo Educativo Interamericano. 1970. P. 581.
25. Robbins, S. L.: *Patología estructural y funcional*. Ciudad de La Habana. Ed. Pueblo y Educación, 1978. P. 1218.
26. Egozcue, J. y otros: *Genética médica*. Barcelona, Ed. Espaxs, 1976. P. 392.
27. Reif, A. E.: The causes of cancer. *Am Sci*. 7-8: 437, 1981.
28. Moore, D. y otros: Search for a human breast cancer virus. *Nature* 229: 611, 1971.
29. Riechter, H.: El grupo sanguíneo "O" es sinónimo de longevidad. *Transfusión* 15-16: 5 1979
30. Marion Lewis, B. A.: Recent advances in blood groups. *Clin Lab Med* 2 (1): 137. 1982.

Recibido: 27 de marzo de 1985
Aprobado: 12 de agosto de 1985

Lic. Víctor Patricio Díaz Narváez
Apartado No. 309
Reparto Hermanos Cruz
Pinar del Río Cuba