

Carcinoma de endometrio. Su relación con la diabetes mellitus

Estudio de 42 casos

Por los Dres.:

MARGARITA SOSA MUÑOZ,⁶ ANTONIO MÁRQUEZ GUILLEN⁷

Sosa Muñoz, M. et al. *Carcinoma de endometrio. Su relación con la diabetes mellitus. Estudio de 42 casos.* Rev Cub Med 13: 6, 1974.

Se revisan las historias clínicas confeccionadas en un hospital maternoinfantil durante el período comprendido entre los años 1969 y 1972, pertenecientes a pacientes portadoras de carcinoma de endometrio. Se establece la correlación entre la presencia del carcinoma y la paridad, tipo de menopausia, edad y color de la piel. Se correlaciona además el resultado del examen físico y de los distintos procedimientos diagnósticos utilizados. Se investiga la asociación de diabetes mellitus y de hipertensión arterial. Se sugiere un trabajo prospectivo futuro, basado en los hallazgos.

—La asociación de DM y cáncer es frecuente. El primer reporte apareció en 1885 cuando *Freund*¹ encontró hiperglicemia en 62 de sus 70 pacientes con cáncer.

—En 1888, *Tuffier*² señala que no es rara la simultaneidad de cáncer y DM, pero que no es uniforme. Plantea que generalmente la DM es la primera en aparecer.

—*Trinkler* en 1890³ encontró que la sangre de los cancerosos contenía sustancias reductoras, especialmente glucosa y que este hecho es más frecuente en los cánceres digestivos.

—*Robín** en 1917, señalaba que el 8,3% de sus diabéticos morían de cáncer.

—En 1919, *Edwards*^s plantea que la PTG es útil para descartar la presencia de cáncer. Reporta que todos sus pacientes con cáncer tenían PTG positiva. Ese mismo año *Theis y Store* plantean⁰ que los niveles iniciales de glicemia no sirven como pronóstico al inicio de la terapéutica anticancerosa.

En 1922, *Langston*⁷ expone que el crecimiento maligno se comporta como un trastorno endocrino y afecta al metabolismo de los carbohidratos.

Sloose y Reding^s en 1927, encuentran que la radioterapia afecta en forma profunda y duradera el metabolismo de los COH.

*Jackson*⁹ dos años más tarde, señala que la evolución de los cancerosos portadores de PTG normal es favorable, bien sean tratados con radioterapia o cirugía, mientras que en aquéllos con PTG anormal sucede lo contrario.

⁶ Especialista del 1er. grado en obstetricia y ginecología, hospital docente materno-infantil "América Arias".

⁷ Profesor de medicina interna. Director del Centro Antidiabético del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Director profesor Oscar Mateo de Acosta Fernández.

Marble,¹⁰ estudiando la frecuencia de cáncer en diabéticos y en población general encuentra:

1. Que el número de muertos por cáncer en DM se ha elevado desde 1,5% entre 1808 -1914 hasta un 12,8% entre 1966 a 1968. Paralelamente la duración promedio de vida varía también desde 46,7 años en 1914 a 66,3 en 1968, aumentando por tanto la posibilidad de adquirir cáncer.
2. Que el promedio de muertes por cáncer en la población general es superior al de los diabéticos analizados individualmente.
Es posible se deba a que el promedio de vida del diabético sigue siendo aún menor que el del no diabético si se compara por grupos etáreos.
3. Que el cáncer de endometrio aparecía en las diabéticas en proporción de 10,7% contra 5% en las no diabéticas.

No todos los cánceres coexisten en la misma proporción con la DM. Entre todas las variedades predomina el carcinoma de endometrio.

Así *Palmer*¹¹ encuentra el 17% de 175 pacientes con cáncer de endometrio, padeciendo la diabetes mellitus. *Way*¹² en estudios similares encuentra el 29%.

*Benjamín y Ranney*¹³ señalan que la tercera parte de sus casos de cáncer de endometrio eran diabéticas francas y otra tercera parte presentaba PTG dudosa.

Yahia describe con el nombre de Síndrome de cáncer del cuerpo al constituido por obesidad, hipertensión arterial, carcinoma de endometrio y diabetes reportado separadamente por otros autores.^{14,15}

*Lynch*¹⁶ señala un 42% de DM en 66 pacientes portadores de cáncer de endometrio.

El único informe discrepante es el de *Vander*¹⁷ quien no encuentra aumento de la frecuencia de DM en cáncer de endometrio.

En nuestro medio, *Suárez*,¹⁸ en 1973, estudiando 163 diabéticas necropsiadas en el hospital "Comandante Manuel Fajardo", encontró un carcinoma en endometrio para un 0,88%. Es de destacar que las pacientes acudieron por otras complicaciones al hospital.

El Registro Nacional de Cáncer del Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana,¹⁹ recoge de los años 1967-69, 509 casos de carcinoma de endometrio, correspondiendo 313 de ellos a la provincia de La Habana.

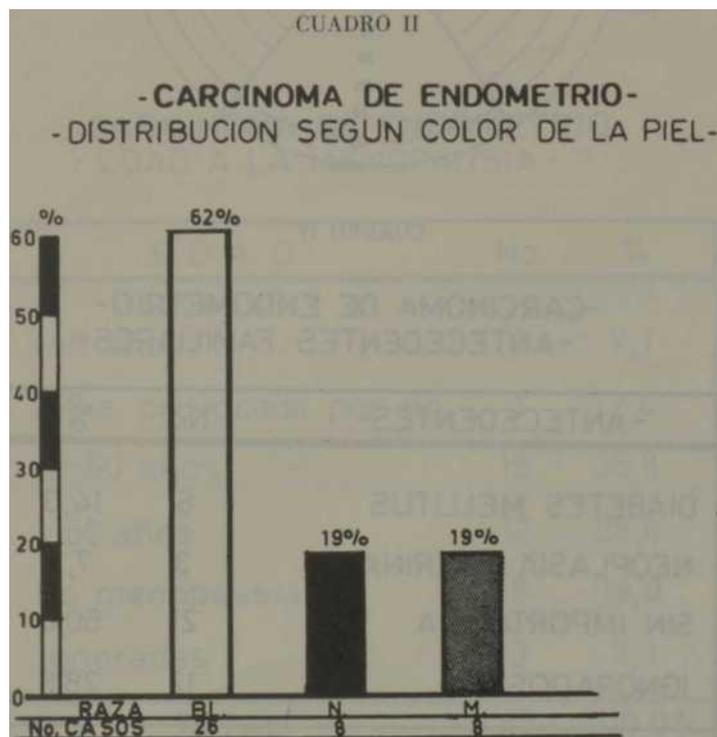
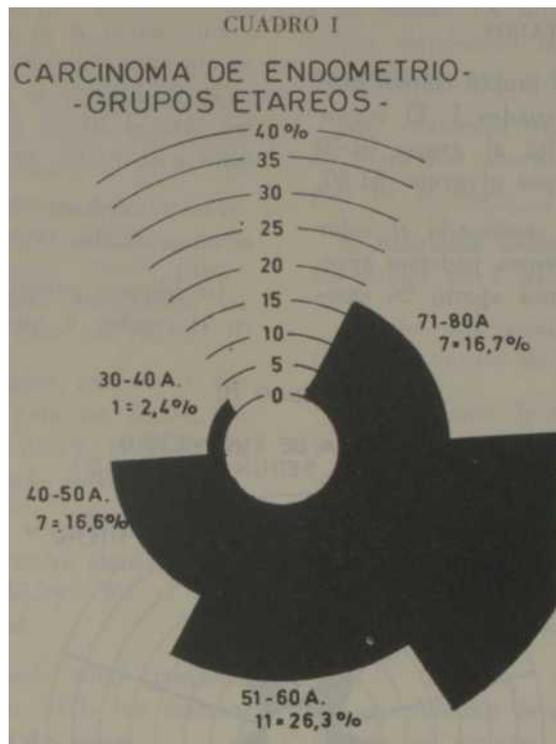
Los grupos etáreos más afectados fueron: 65 años y más, 55-59, 60-64, 50-64, y 45-49.

El interés de esta presentación es hacer una revisión de la literatura hasta este momento, enfatizando las bases fisiopatológicas posibles de la asociación, al mismo tiempo que proponer los lineamientos generales de una investigación prospectiva.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron 42 hojas clínicas de pacientes ingresadas en forma consecutiva en los años 1969-70, 1971-72, en el hospital de maternidad docente "América Arias", y portadoras del diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio.

En cada una de ellas se investigaron los siguientes datos: edad, color de la piel, paridad y antecedentes patológicos familiares y tipo de menopausia, si es que existía. Asimismo, se investigó el resultado del examen físico practicado y los distintos procedimientos diagnósticos utilizados. Por último se revisó la frecuencia con que se asoció a la DM.



RESULTADOS

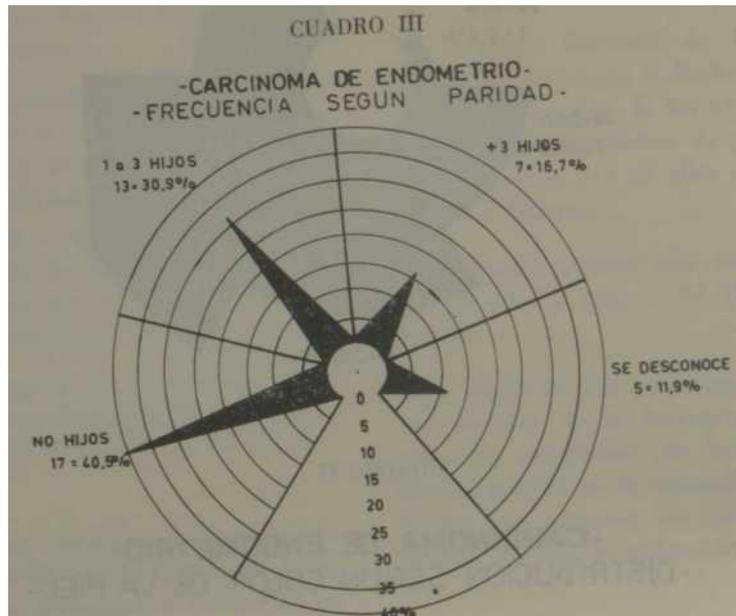
La distribución por grupos etéreos puede observarse en el cuadro I. El mayor porcentaje correspondió al grupo 61-70 con 38,0%, seguido por el grupo 51-60.

En el cuadro II, analizando el color de la piel de las pacientes, podemos apreciar que la raza blanca aportó 26 casos para un 62,0%-

En cuanto a la paridad, cuadro III, se encontró relación inversa entre el número de hijos y la presencia de carcinoma. Así, el 40,5% de los casos no tenían hijos y el 30,9% de uno a tres.

Los antecedentes familiares pueden verse en el cuadro IV.

La historia personal se puede apreciar en el cuadro V que nos muestra meno-



CUADRO IV
-CARCINOMA DE ENDOMETRIO-
-ANTECEDENTES FAMILIARES-

- ANTECEDENTES-	No.	%
DIABETES MELLITUS	6	14,3
NEOPLASIA UTERINA	3	7,1
SIN IMPORTANCIA	21	50,0
IGNORADOS	12	28,6
TOTAL	42	100,0%

pausia tardía (más de 50 años) en 15 casos (28,6%); precoz (menor de 40 años) en tres pacientes, para un 7,1%. Una paciente tuvo la menopausia provocada por tratamiento con radioterapia profunda lo que representó el 2,4%. En tres pacientes se ignoró el dato haciendo un 7,1% y 15 pacientes (35,8%) presentaron menopausia normal (40-50 años); no habiendo presentado menopausia las 8 pacientes restantes para un 19,0%.

El examen ginecológico, cuadro VI, fue normal en 17 casos para un 40,5%, en 11 pacientes igual al 26,2% el útero era grande sin precisar más detalles.

En el cuadro VII observamos que la tensión arterial se encontró elevada en 19 pacientes para un 45,2%. En el resto la tensión fue normal.

La citología vaginal, como podemos apreciar en el cuadro VIII, fue orientadora en el 42,8% de los casos.

El cuadro IX nos muestra que el legrado diagnóstico fue positivo en todos los casos en que se practicó.

Los exámenes radiológicos de tórax no mostraron alteraciones, salvo las propias de la edad.

El urograma descendente mostró uréteres dobles en 2 pacientes.

El colon por enema permitió ver diverticulación en dos de los casos practicados.

La asociación de cáncer de endometrio y DM en nuestra serie, cuadro X, permite apreciar que:

La diabetes estuvo presente en el 28,6% de los casos. No fue investigada en el 16,6% y hubo sospecha del trastorno hidrocarbonado en dos casos lo que representa el 4,8%.

Los resultados de esta serie no se apartan de los reportes clásicos de la litera-

CUADRO V

**-CARCINOMA DE ENDOMETRIO-
- EDAD A LA MENOPAUSIA -**

E D A D	No.	%
-40 años	3	7,1
+40 a. provocada por tto.	1	2,4
40-50 años	15	35,8
+ 50 años	12	28,6
No menopausia	8	19,0
Ignoradas	3	7,1
TOTAL	42	100,0%

CUADRO VI

**-CARCINOMA DE ENDOMETRIO-
RESULTADOS DE LOS EXAMENES GINECOLOGICOS
PRACTICADOS-**

EXÁMENES	No	%
Normales	17	40,5
Utero grande	11	26,2
Utero fibromatoso	6	14,2
Utero atrófico	3	7,1
Tumor de ovario	2	4,8
Cuello infiltrado	1	2,4
No precisado	2	4,8
TOTAL	42	100,0%

CUADRO VII

**-CARCINOMA DE ENDOMETRIO-
COMPORTAMIENTO DE LA T.A.**

T.A.	No.	%
Elevada	19	45,2
Normal	23	54,8
TOTAL	42	100,0%

CUADRO VIII

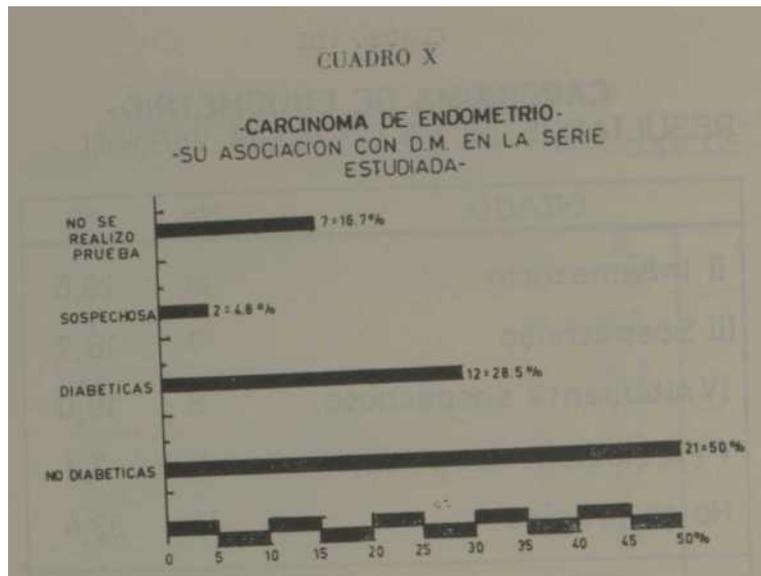
**-CARCINOMA DE ENDOMETRIO-
-RESULTADOS DE LA CITOLOGIA VAGINAL -**

GRADO	No.	%
II Inflamatorio	10	23,8
III Sospechoso	7	16,7
IV Altamente sospechoso	8	19,0
V Patológico-malignidad /	3	7,1
No se precisó	14	33,4
TOTAL	42	100,0%

CUADRO IX

**CARCINOMA DE ENDOMETRIO
RESULTADOS DE LOS LEGRADOS
—DIAGNOSTICOS PRACTICADOS—**

Resultados	No.	%
Adenocarcinoma bien diferenciado	21	50,0
Adenocarcinoma solo	11	30,9
Adenocarcinoma poco diferenciado	2	4,8
Adenocarcinoma indiferenciado	2	4,8
Adenocarcinoma papilar	2	4,8
Adenocarcinoma	1	2,4
No se realizó legrado	1	,4
Total	42	100,0



tura. Así el mayor porcentaje encontrado en nulíparas es similar al de *Alhady Smith*,^{14>15} la distribución por raza también es similar. La alta frecuencia de DM y de hipertensión arterial es así mismo semejante a las series reportadas.

La presencia de obesidad no pudo ser determinada toda vez que en las hojas clínicas correspondientes no aparecía recogido el dato de peso y talla.

ANALISIS FISIOPATOLOGICO

El carcinoma de endometrio constituye uno de los cánceres endocrinos más interesantes y complejos. Múltiples teorías son invocadas para explicar su aparición y comportamiento hormonal.

1. Presencia de actividad estrogénica excesiva y prolongada. Este planteamiento está apoyado por el gran número de casos que han recibido terapéutica estrogénica a altas dosis antes del desarrollo del cáncer; la incidencia de cáncer de endometrio en tumores ováricos feminizantes; la aparición de hiperplasia endometrial —considerada por algunos como lesión premalignizante—, por influjo de la actividad estrogénica y por la

posibilidad de provocar carcinoma de endometrio en la coneja debido a la administración de estrógenos a altas dosis.

En contra de esta teoría se encuentra la ausencia de actividad estrogénica en mujeres posmenopáusicas portadoras de carcinoma de endometrio; el hallazgo en ocasiones de carcinoma en endometrio progestacional y lo inusual de la aparición de carcinoma de endometrio en mujeres cirróticas incapaces de detoxificar adecuadamente el estrógeno en el hígado.²⁰ Debemos destacar que los estrógenos son capaces por otra parte de influir en la presión arterial a través del sistema reninangiotensina. Así, se sabe que los estrógenos tanto naturales como sintéticos son capaces de aumentar la producción hepática de angiotensinógeno, estimulando de modo indirecto la secreción de aldosterona.

2. Mutación viral o genéticamente inducida a nivel mitocondrial. Esta situación sería capaz de ocasionar un crecimiento neoplásico y podría explicar por medio de un desajuste del sistema hexoquinasa-fosforilante, el trastorno glicolítico de la DM.²¹

3. Disfunción hipotalamohipofisaria con producción anormal de GH. Se conoce desde los trabajos de *Benjamín* que en las pacientes portadoras de carcinoma endometrial, la producción de GH que sigue a la administración de glucosa está elevada con relación a mujeres normales de la misma edad y peso. Se sabe asimismo que la hiperproducción de GH está involucrada en el desarrollo de la diabetes humana.

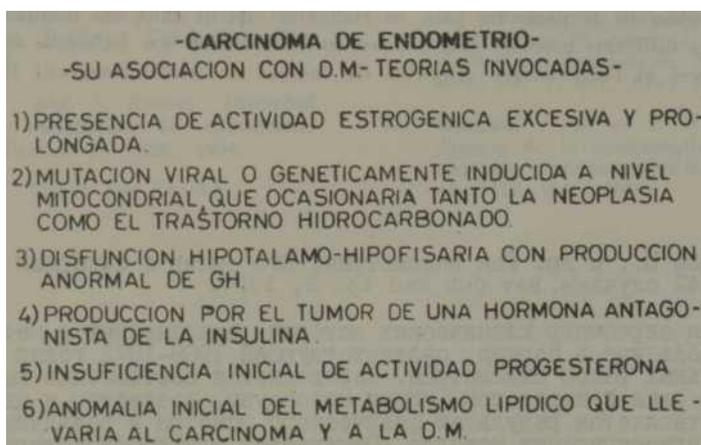
Además, la administración de GH es capaz de producir tumores y DM en los animales de experimentación.²²

4. Producción, por el tumor, de una hormona antagonista de la insulina.²³ Esta teoría plantea que el carcinoma de endometrio, cualquiera que sea su origen, es capaz secundariamente de desencadenar la producción de diabetes. Se basa en la mejoría observada en muchas ocasiones, del trastorno metabólico al extirparse el tumor. En contra de ella está la aparición generalmente inicial de la diabetes aún en edades tempranas,

5. Insuficiencia inicial de actividad progesterona. La progesterona es capaz de actuar en el metabolismo de los hidratos de carbono por varios mecanismos:

- a) incrementando la producción de sustancias ricas en hidratos de carbono, por las glándulas endometriales.
- b) incrementando la utilización periférica de la glucosa.
- c) estimulando la función de los islotes del páncreas.²⁴

6. Anomalías iniciales del metabolismo lipídico. Según esta teoría, el trastorno inicial estaría en el metabolismo de los lípidos y secundariamente aparecería el carcinoma y la DM. En las mujeres con hiperestrinismo y carcinoma de endometrio, efectivamente están elevados los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad. Sin embargo, como también está aumentada la GH, podría explicarse por este mecanismo.^{21,25}



El hallazgo de la asociación de carcinoma de endometrio y DM en un porcentaje elevado, nos hace proponer el siguiente estudio prospectivo:

—Investigar en forma exhaustiva el metabolismo hidrocarbonado y lipídico de las pacientes portadoras de hiperplasia o carcinoma de endome-

-Investigar el carcinoma de endometrio en toda diabética mayor de 40 años, sobre todo si es nulípara o presenta paridad menor de tres.

—Mejorar la calidad de las hojas clínicas, de modo que incluya todos los datos necesarios para diagnosticar el síndrome del cáncer del cuerpo.

SUMMARY

Sosa Muñoz. M. et al. *Endometrio. I carcinoma. Its relation to diabetes mellitus. A 42-cases study* Rev. Cub. Med. 13: 6, 1974.

Clinical histories read in a maternoinfantile hospital between 1969 and 1972 from patients bearing endometrial carcinoma are reviewed. A correlation between the presence of carcinoma and the parity, age and skin color of patients is established. The result of the physical examination and that of the different diagnostic procedures used are also correlated. The association of diabetes mellitus and arterial hypertension is investigated. A prospective work, based on these findings, is suggested.

RESUME

Sosa Muñoz. M. et al. *Carcinome de Vendomètre. Son rapport avec le diabète sucre (diabetes mellitus)*. Etude de 42 cas. Rev. Cub. Med. 13: 6, 1974.

On fait une révision des dossiers d'un hopital materno-infantil pendant la période comprise entre les années de 1969-1972, appartenant à des patientes porteuses de carcinome de l'endomètre. On établit la corrélation entre la présence du carcinome et la parité le type de ménopause, l'âge et la couleur de la peau. En plus, on établit le rapport entre les résultats de l'examen physique et les différents procédés diagnostiques utilisés. On fait une recherche sur l'association du diabète sucre et l'hypertension artérielle. On indique un travail prospectif futur, basé sur les trouvailles.

RESUMEN

Coca MyHtoc M., h **fp. Pan** SHJXOMStphh. **Ero** cb1i3i> C **caxapHHM** jma6eTOM. H3vqeHfie 42 CJiynaeB. Rev Cub Med lj: 5, 1974.

ÍTp0B0,iuiTCii nepecMOTp KJEiHiraecKHx ncTopim, 3anojmeHHUX b MaTediuciko-jeTCKoi; dojiKiime b nepiiop, cooTBeTcTByKmini 1969-1972 rojxar.5 h Kacaio- u',hxck Oojilhxh paKOM SHjiOMeTpiiH. Onpe,n,ajiHeTCfl cooTHOMeHHe t/iesjy ripii-cyTCTBiiieH **paKa** h napirreTOM, biiiom i.ieaonay3H, B03pacT0i,i ji neeTOM ko- kh. UpejcTaBjmeTCH pe3yjn>TaT íasiríecxoro OCM0Tpa ii pa3JMHHHx npiiMe-HeaHHX ju-iarHOCTiraecKiix MeToio\$. OTMeMaeTCK co^eTanie caxapi-ioro',mia-fieTa ii apTepiiajilLfioS nmepTeHmni 2 peKOMeijiiyeTc.í npoBejieHiie nsnr TIIBHOK pa00TH, OCHOBaHHOH Ha 3TIIIX HaXOfiKaX.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Freund, E.* Zur diagnose des carcinoma. Wien Med Bul 8: 268, 1885. Tomado de: *Cáncer 15*: 1, Ene-Feb., 1962.
2. —*Tuffier, D.* Diabète et neoplasm. Arch Gen Med 2: 129, 1403, 314-336, 1888.
3. —*Trinkler, M.* Citado por *Glicksman, A., y R. W. Ramos.* Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cáncer. *Cáncer 9*: 1121, Nov.-Dic., 1956.
4. —*Robín, A.* Les reports du diabète et du cáncer. Bull Acad Med (Paris) 77: 481-486, 1917.
5. —*Edtoards, S.* Blood sugar tolerance in cáncer. J Indian Med Assoc 12: 296-298, 1919.
6. —*Theis, R. C. and W. S. Storf.* A study of the chemical composition of the blood in cáncer. J Cáncer Research 4: 349-366, 1919.
7. —*Langston, IT.* Glucose tolerance test. J Lab Clin Med 7: 293-298, 1922.
8. —*Sloose, A. and R. Reding.* Etudes des alterations humorales dans le cáncer et les precancers. Bull Acad R Med Belg 7: 405-435, 1927.
9. —*Jackson, ü.* Carbohydrate metabolism in cáncer. Tex Med 24: 622-626, 1929.
10. —*Marble, A. and E. Ramos.* Joslin's diabetes mellitus. 10th ed. pp. 695-700. Ed Lea & Febiger, Philadelphia, 1971.
11. —*Palmer, J. P. et al.* A statistical study of cáncer of the corpus uteri. Am J Obstet Gynecol 58: 457, 1949.
12. —*Way, S.* Etiology of carcinoma of the body of the uterus. J Obstet Gynec Brit Emp 61: 46, 1954.
13. —*Benjamín, F. and S. Ronney.* Disturbed carbohydrate metabolism in endometrial carcinoma. *Cáncer 17*: 386, 1964.
14. —*Yahia, et al.* Citado por *Smith*.¹⁵
15. —*Smith, J. P. et al.* Progestins in the treatment of patients with endometrial adenocarcinoma. Am J Obstet Gynecol 94: 7, 977, Apr., 1966.
16. —*Lynch, H. T. et al.* Endometrial carcinoma: Múltiple primary malignanciss, constitutional factors and heredity. Am J Med Sci 252: 4, 381, Oct., 1966.
17. —*Vander, J. B.* The association of DM and carcinoma of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 77: 2, 243, Feb. 1959.
18. —*Suárez, R.* Causas de muerte y hallazgos necrópsicos en pacientes diabéticos. Tesis para obtener el título de especialista de primer grado en endocrinología y enfermedades metabólicas, 1972.
19. —*Plá Bernal, L.* Comunicación personal. Registro Nacional de Cáncer del Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana, 1973.
20. —*Benjamín, F.* Glucose tolerance in dysfunctional uterine bleeding and in carcinoma of endometrium. Br Med J 1: 1243, Apr., 1960.
21. —*Kessler, I.* Cáncer mortality among diabetics. J Nati Cáncer Inst 41: 103, 673, Mar., 1970. New Eng J Med 201: 1448, 1960.
22. —*Benjamín, F.* Growth hormone secretion in patients with endometrial carcinoma. New Eng J Med 201: 1448, 1960.
23. —*Andersen, P.* Variations in the glucose tolerance test among patients with endometrial carcinoma. Acta Radiol 37: 1, 178, 1952.
24. —*Benjamín, F. and D. Gasper.* Alterations in carbohydrate metabolism induced by progesterone in cases of endometrial carcinoma and hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 94: 7, 991, Apr., 1966.
25. —*Mauvais, J. B. et J. P. Bercovici.* Les dangers de la contraception órale par les steroïdes oestroprogestatifs. Press Med 77: 41, 1419, Oct., 1969.