Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (10): 686-691.

Eosinofilia en sangre y cáncer de ovario: estudio fase I de pruebas diagnósticas

Blood eosinophilia and ovarian cancer: Phase I study of diagnostic tests.

Juan Gabriel Álvarez-Sánchez, Ana Teresa Opina-Pérez

Resumen

OBJETIVO: Identificar la posible asociación entre la eosinofilia en sangre y el diagnóstico de cáncer de ovario.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, retrospectivo, fase 1 de desarrollo de una prueba diagnóstica. Los datos se recolectaron de las historias clínicas de pacientes atendidas en el Hospital San Vicente Fundación con diagnóstico de tumor de ovario entre el 1 de enero de 2011 y el 1 de enero de 2016. Se incluyeron todas las pacientes con impresión diagnóstica de tumor de ovario con, al menos, un hemoleucograma al ingreso. Se excluyeron las historias clínicas de pacientes con antecedente de atopia que estuvieran cursando en el momento con parasitosis o tuvieran diagnóstico de linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, mama y cuello del útero. Variables de estudio: edad, cantidad absoluta de eosinófilos, subtipo histológico y estadio de la enfermedad. Las variables cuantitativas se evaluaron con las pruebas de Kolmogorow-Smirnov y se aplicó la prueba de Mann Whitney y χ^2 para evaluar las variables cualitativas.

RESULTADOS: Se encontraron 99 expedientes de pacientes con cáncer de ovario: 11.1% con eosinofilia *vs* 6% en las controles ($p < 0.197$). Los subtipos histológicos de células germinales y epiteliales fueron los de mayor eosinofilia y el estadio III fue el de mayor asociación ($n = 19$).

CONCLUSIÓN: Se abre la posibilidad de diseñar un estudio fase I con el fin de identificar la asociación entre la eosinofilia y el diagnóstico de cáncer de ovario, subtipo epitelial y células germinales.

PALABRAS CLAVE: Eosinófilos; cáncer de ovario; prueba diagnóstica; tumor de ovario; linfoma de Hodgkin; cáncer colorrectal; cuello uterino; diagnóstico.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the possible association between blood eosinophilia and diagnosis of ovarian cancer.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective cross-sectional phase 1 study of diagnostic test development was performed. Data were collected on the medical records of patients who consulted at San Vicente Foundation Hospital with a diagnosis of ovarian tumor from 01/01/2011 to 01/01/2016. All patients with a diagnostic impression of ovarian tumor with at least one hemoleukogram at admission were included and those medical records of patients with a history of atopy, who were currently studying with parasitosis or with diagnosis of Hodgkin Lymphoma, colorectal cancer, breast and cervix were excluded. Age, absolute number of eosinophils, histological subtype and stage of the disease were the variables studied. The quantitative variables were evaluated with the Kolmogorov-Smirnov tests and the Mann Whitney and χ^2 test was applied to evaluate the qualitative variables.

RESULTS: We found 99 files of patients with ovarian cancer: 11.1% with eosinophilia *vs* 6% in controls ($p < 0.197$). The histological subtypes of germinal and epithelial cells were the most eosinophilic and stage III was the most associated ($n = 19$).

Médicos residentes de tercer año del Programa de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Antioquia, Colombia.

Recibido: julio 2019

Aceptado: mayo 2020

Correspondencia
Juan Gabriel Álvarez Sánchez
gabal1985@gmail.com
anateresaop19@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Álvarez-Sánchez JG, Opina-Pérez AT. Eosinofilia en sangre y cáncer de ovario: estudio fase I de pruebas diagnósticas. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (10): 686-691.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.3357

CONCLUSION: To design a phase I study in order to identify the association between eosinophilia and diagnosis of ovarian cancer epithelial subtype and germ cells is possible.

KEYWORDS: Eosinophils; Ovarian cancer; Diagnostic test; Ovarian tumor; Hodgkin lymphoma; Colorectal cancer; Cervix diagnosis.

ANTECEDENTES

En Estados Unidos, el cáncer de ovario es el tercer tumor maligno más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres.[1] En 2018 se estimó una incidencia de 8.5 casos por cada 100 mil habitantes. Las proyecciones de Globocan y el Sistema de Registro de Cáncer de la Organización Mundial de la Salud reportaron que en Colombia, en 2018, hubo 8 casos por cada 100 mil habitantes y ocupó el séptimo lugar de 54,017 casos de cáncer en la mujer.[2]

La supervivencia al cáncer de ovario se relaciona con el estadio al momento del diagnóstico; de ahí que la supervivencia a 5 años sea mayor a 95% cuando se encuentra en estadio I *versus* 30% si se detecta en estadio IV. El de ovario es uno de los cánceres más difíciles de diagnosticar tempranamente porque los ovarios no son de fácil acceso. Los síntomas que lo acompañan son vagos y pueden confundirse con los de otras afecciones que no son mortales.[3] Esto resulta en que 3 de cada 4 casos de cáncer de ovario se diagnostiquen en etapa avanzada.[4]

Partiendo del supuesto de que el cáncer es una enfermedad que se beneficia de la detección temprana para lograr mayor expectativa de vida se han estudiado un sinnúmero de marcadores (Ca125, CEA y HE4) que pueden aplicarse a mujeres con factores de riesgo de cáncer de ovario con la intención de que faciliten su detección temprana; puesto que son muy sensibles y poco específicos no se ha conseguido modificar la morbilidad ni la mortalidad de estas pacientes.[5,6]

A partir del conocimiento de que la concentración de eosinófilos se incrementa en diferentes tipos de cáncer: riñón, tiroides, hígado, vesícula biliar, mama, páncreas y en el linfoma Hodgkin[7,8] y que algunos de estos órganos se originan del mesodermo intermedio, al igual que el ovario, con la hipótesis de que los eosinófilos en sangre son más frecuentes en mujeres con diagnóstico de cáncer de ovario *versus* sin este diagnóstico, se decidió investigar esa asociación. El objetivo del estudio fue: identificar la posible asociación entre la eosinofilia y el diagnóstico de cáncer de ovario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, retrospectivo, fase 1 de desarrollo de una prueba diagnóstica. Se incluyeron casos confirmados de cáncer de ovario que se compararon con casos sin el diagnóstico. Se recolectaron datos de las historias clínicas de pacientes que consultaron entre enero 2011 y enero de 2016 en el Hospital San Vicente Fundación, en el servicio de Urgencias o consulta externa.

Las historias clínicas las analizaron dos evaluadores; se incluyeron las de pacientes con

impresión diagnóstica de tumor de ovario benigno o maligno con al menos un hemoleucograma al ingreso. Se excluyeron las historias clínicas de pacientes con antecedente de atopia, que estuvieran cursando en el momento con parasitosis o con diagnósticos de linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, mama y cuello del útero. La población se dividió en casos y controles que debían cumplir los mismos criterios de inclusión y exclusión de la base de datos. Después de revisar las historias se consideraron casos a las mujeres con confirmación histológica y reporte de cáncer de ovario de biopsia por congelación o patología final luego de cirugía. Los controles se tomaron de las historias clínicas inmediatamente seguidas a la historia seleccionada como elegible y que se le hubiera descartado el diagnóstico de cáncer. Si se encontraba alguna discrepancia ambos evaluadores discutían la situación en cuestión para llegar a un acuerdo.

Se obtuvieron los hemogramas reportados en la historia clínica solo valorando la información de eosinófilos y los antecedentes patológicos; se enumeró la historia y se ocultó el registro de nombre y documento de identidad de la paciente para garantizar la confidencialidad. El valor de los eosinófilos, reportado en número absoluto, se registró en una tabla que, además, incluía las siguientes variables: edad, tipo histológico y estadio del cáncer de ovario.

La eosinofilia se definió como un valor absoluto de eosinófilos mayor a 500 por µL. El tamaño de la muestra no se calculó porque se revisaron todas las historias clínicas registradas con ese diagnóstico entre las fechas establecidas. Se planteó la hipótesis de que la frecuencia de eosinofilia sería del doble en las mujeres con cáncer de ovario *versus* sin éste.

La resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano clasifica este estudio sin riesgo. No se tomaron datos que permitieran identificar a las pacientes y solo se utilizaron códigos para los instrumentos de evaluación y la base de datos y la lista que ligó el código con el número de historia clínica permaneció en custodia aparte de la base. El planteamiento del ensayo fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital San Vicente Fundación.

Para el análisis estadístico se evaluó la distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó la prueba Mann Withney para evaluar las diferencias en los valores de eosinófilos sanguíneos entre las mujeres con y sin cáncer de ovario; se aplicó la prueba de χ^2 para evaluar la asociación entre el tipo histológico y la eosinofilia en sangre.

RESULTADOS

De 1000 historias clínicas, luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión, se eligieron 199 historias, de las que 99 fueron de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario. Los datos demográficos y hallazgos clínicos se muestran en el **Cuadro 1.**

La diferencia numérica encontrada en la eosinofilia entre los dos grupos, medianas de 100 y 0 (**Cuadro 1**), no fue estadísticamente significativa. El 11.1% de las mujeres con cáncer de ovario tenían eosinofilia sanguínea *versus* 6% de las mujeres sin cáncer, diferencia estadísticamente no significativa ($p < 0.197$). **Cuadro 2**

En el **Cuadro 3** se encuentra el valor de eosinofilia sanguínea en percentiles en pacientes con cáncer de ovario. El 95% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario tuvieron 800 eosinófilos o menos; es decir, las pacientes con cáncer de ovario tenían un valor absoluto mayor *vs* las pacientes sin el diagnóstico.

De las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, el subtipo histológico de células germi-

https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.3357

Cuadro 1. Características demográficas

Variables	Grupo I (cáncer = 99) %	Grupo II (control = 100)
Mediana de eosinófilos (Percentil 25-75)	100 (0-200)	0 (0-100)
Edad media/DE	50.42 (20.15)	45.43 (19.26)
Tipo histológico	27.3 (27)	N/A
Epitelial	17.2 (17)	N/A
Células germinales	8.1 (8)	N/A
Cordón estromal	14.1 (14)	N/A
Fronterizo	3 (3)	N/A
Otros (indiferenciados)	30.3 (30)	N/A
Sin tipo histológico	6	N/A
Estadio	1	N/A
IA	2	N/A
IB	3	N/A
IC	2	N/A
IIA	2	N/A
IIB	8	N/A
IIIA	5	N/A
IIIB	0	N/A
IIIC	70	N/A
IVA		
IVB		
No clasificado		

Cuadro 2. Eosinofilia en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario y casos control

Identificación	Cáncer	
	No	Sí
Eosinofilia	6 (6%)	11 (11.1%)
Sin eosinofilia	94 (94)	88 (88.9%)
Total	100	99

nales tuvo más eosinofilia con 17.6% seguido por el subtipo epitelial con 14.8%. **Cuadro 4**

En pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario y eosinofilia sanguínea, el estadio III fue el que tuvo mayor asociación con 20% de los casos. **Cuadro 5**

Cuadro 4. Eosinofilia en pacientes con cáncer de ovario, según el subtipo histológico

Tipo histológico	Eosinofilia	
	Sí	No
Epitelial	4 (14.8)	23 (85.2%)
Células germinales	3 (17.6)	14 (82.4%)
Cordón estromal	1 (12.5)	7 (87.5)
Fronterizo	1 (7.1%)	13 (92.9)
Otros, incluye indiferenciados	0 (0%)	3 (100)
Sin tipo histológico	2 (6.7%)	28 (93.7)
Total	11	88

Cuadro 5. Eosinofilia en pacientes con cáncer de ovario según el estadio agrupado

Estadio	Eosinofilia	
	Sí	No
I	0 (0%)	9 (100%)
II	0 (0%)	5 (100%)
III	2 (20%)	8 (80%)
IV	0 (0%)	5 (100%)
Sin clasificar	9 (12.9%)	61 (87.1%)
Total	11	88

Cuadro 3. Eosinofilia en una paciente con diagnóstico de cáncer de ovario (percentiles)

Eosinófilos		Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Cáncer	No	0	0	0	0	100	300	600
	Sí	0	0	0	100	200	200	800

DISCUSIÓN

Los eosinófilos son leucocitos granulocitos que se encuentran en la sangre y en algunos tejidos: pulmón, mamas, sistema gastrointestinal y reproductivo (ovario). Todos estos secretan una variedad de proteínas, citocinas y factores que pueden tener efectos antineoplásicos o favorecedores de evolución tumoral. Entre las proteínas secretadas luego de su activación están la proteína básica mayor y la proteína catiónica cuya función principal es su efecto citotóxico en células tumorales.[7] Otra de las proteínas secretadas es la neurotoxina, que se ha observado en cáncer de ovario y se ha asociado con pobres resultados en las pacientes.[7]

Cuando los eosinófilos se encuentran en el microambiente tumoral secretan citocinas, como CCL5, que atraen células T CD8 al sitio del tumor y promueven la inmunidad antitumoral. También secretan: CCL 3, 11, 17, 22, 23, CXCL 1, 5, 8, 9, 10 y 11 con el fin de reclutar otros leucocitos y amplificar la respuesta inicial. Por último, secretan factores: transformador del crecimiento (TGFα y TGFβ), de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de permeabilidad vascular que regulan la proliferación epitelial, promueven la formación de matriz extracelular e inducen la angiogénesis, que se ha implicado en el pronóstico y evolución del tumor.[7,8]

Con estos antecedentes puede concluirse que los eosinófilos modulan la respuesta inmunitaria asociada con la progresión tumoral, demostrada en otros tipos de cáncer que comparten características embriológicas e histológicas con el cáncer de ovario, lo que justifica la exploración de la hipótesis planteada para esta investigación.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en la bibliografía reunida en las bases de datos de PubMed, Embase y MedLine con los términos Mesh: "Ovarian Neoplasms", "Eosinophilia", "Eosinophil" y "blood" la búsqueda no tuvo restricción de año, no se limitó el idioma y se incluyeron estudios de cohorte, reportes de casos, cartas al editor, y revisiones bibliográficas: se encontraron 10 artículos en PubMed, de los que se excluyeron 8 que no tenían relación con el cáncer de ovario.

Se incluyeron 2 artículos: una revisión de tema donde se discute el papel de la eosinofilia en la inmunidad tumoral y se proponen mecanismos que explican sus diferencias funcionales en la tumorogénesis de diversos tipos de cáncer, incluido el de ovario[7] y el otro reporta el caso de una mujer de 50 años con eosinofilia en sangre durante la admisión al hospital que se relacionó con los síntomas abdominales. Se descartaron las principales causas de eosinofilia: reacción alérgica, infección parasitaria y neoplasia maligna hematológica. La ecografía abdominal mostró una masa en la parte inferior que, debido a los antecedentes de la paciente, se atribuyó a un mioma uterino. Más tarde, ese tumor demostró ser una neoplasia mesenquimal, que se extirpó mediante cirugía. La histopatología confirmó un sarcoma de alto grado originado en el ovario derecho.[9]

En Embase se encontraron 17 artículos: 7 registrados solo en Embase, 9 en común con Medline y 1 solo de este último, que fue el reporte de caso ya descrito. Los demás se excluyeron porque no tenían relación con la eosinofilia sanguínea y el cáncer de ovario. Si bien existen raciocinios fisiopatológicos que relacionan a la eosinofilia con el cáncer de ovario, la información disponible es casi nula y no se encontraron estudios que descarten la potencialidad de esta asociación.

Se planteó, *a priori,* la hipótesis de que la frecuencia de eosinofilia sería del doble en las

https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.3357

mujeres con cáncer de ovario *versus* sin éste; lo encontrado fue: 11 *vs* 6%, diferencia no significativa estadísticamente. Se encontraron mayores valores en los percentiles altos de las pacientes con cáncer.

La significación estadística no se alcanzó porque el tamaño de la muestra fue pequeño. Para alcanzar el tamaño de muestra requerido hubiera sido necesario un estudio multicéntrico. Otra de las razones fue que 30% de los casos no tenían clasificación histológica y 70% no tenían estadio reportado en la historia clínica, lo que condujo a un error en la detección de la eosinofilia al momento del análisis de datos.

Al ser una potencial ayuda diagnóstica económica, de fácil acceso e interpretación en todos los niveles de atención, pudiera ser de fácil aplicación en la práctica clínica. Se reconoce que es sumamente improbable que un solo marcador pueda resolver el problema del diagnóstico en cáncer de ovario, pero con el conocimiento arrojado en este ensayo queda abierta la posibilidad de diseñar un estudio fase I de pruebas diagnósticas con el fin de identificar, específicamente, la asociación entre eosinofilia sanguínea y diagnóstico de cáncer de ovario subtipo epitelial y células germinales. Si así llega a demostrarse podría probarse su utilidad en el contexto de las otras pruebas existentes, con lo que podría mejorarse el rendimiento diagnóstico mediante la unión en un puntaje.

Esta fase de estudios permite identificar pruebas prometedoras con las que debe continuarse el proceso más avanzado de evaluación.

CONCLUSIÓN

Este estudio se estableció como fase I de pruebas diagnósticas en virtud de lo encontrado y teniendo en cuenta el comportamiento particular de los diversos subtipos histológicos de cáncer de ovario. Queda abierta la posibilidad de diseñar un estudio fase I con el fin de identificar la asociación entre la eosinofilia sanguínea y el diagnóstico de cáncer de ovario subtipo epitelial y células germinales.

REFERENCIAS

1. Barnholtz-Sloan JS, et al. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. Am J Obs Gynecol. 2003; 189: 1120. doi: 10.1067/S0002-9378(03)00579-9.
2. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf
3. Symptoms. Foundation for Women's Cancer. http://www.foundationforwomenscancer.org/types-of-gynecologic-cancers/ovarian/symptoms/
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
5. Zurawski VR, et al. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. Int J Cancer. 1988; 42 (5): 677-80. doi. 10.1002 /ijc.2910420507.
6. Shah CA, et al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18 (5): 1365-72. doi 10.1158/1055-9965.EPI-08-1034.
7. Sakkal S, et al. Eosinophils in Cancer: Favourable or Unfavourable? Curr Med Chem. 2016; 23 (7): 650-66. Doi. 10.2174 / 0929867323666160119094313.
8. Nolen BM, et al. Role of eotaxin-1 signaling in ovarian cancer. Clin Cander Res. 2009; 15 (8): 2647-56. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-08-2024.
9. Van Mens SP, et al. Eosinofilie bij een solide tumor: ovariumsarcoom. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010; 154. https://www.ntvg.nl/system/files/publications/a1031.pdf.