

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE POS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
AREA DE CONCENTRAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

AVALIAÇÃO DA FOSFATASE ALCALINA NO DIAGNOSTICO DAS
METASTASES HEPATICAS SINCRONICAS DO ADENOCARCINOMA
COLORRETAL

DR. MARIO ANTONELLO ROSITO

PORTO ALEGRE
ABRIL DE 1992

" As aparências para a mente são de quatro tipos.
As coisas ou são o que parecem ser;
ou não são, e nem parecem ser;
ou são, e não parecem ser;
ou não são, mesmo assim parecem ser.
Identificar corretamente todos estes casos
é a tarefa do homem sábio. - Epictetus "

Século II D.C. (37)

O progresso significa sempre um passo à frente. Ser sábio, também, é conseguir medir com exatidão, o tamanho do mesmo.

O tratamento baseia-se no diagnóstico, e este, nos meios para alcançá-lo.

Tentaremos através de meios precisos, matemáticos, auxiliar o subjetivo e primordial: a HIPÓTESE DIAGNOSTICA.

A LAURA

MAURICIO

E

FERNANDO

Companheiros de todos os momentos

AGRADEÇO:

Ao Dr. Ismael Maguilnick,
pelo apoio e orientação.

Ao Dr. Sérgio Gabriel S. de Barros,
em nome dos professores do curso de pós-
graduação.

Aos Drs. Edgar Mário Wagner e Mário Wagner,
pela orientação da metodologia científica.

Aos Drs. Cláudio Conte e Cláudio Tarta,
em nome dos residentes do Serviço de Colo-
Proctologia, pela valiosa ajuda na coleta de
dados.

Aos Drs. Pedro Gus e João Francisco X.
Müssnich, pelos ensinamentos e convivência,
dos quais se gerou a amizade.

Ao HCPA,
local onde foi gerado este trabalho,
em nome dos Serviços que participaram do
mesmo.

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO.....	p. 6
1.1 METASTASES HEPATICAS SINCRONICAS.....	p. 7
1.2 FOSFATASE ALCALINA.....	p. 8
1.3 OBJETIVOS.....	p. 9
2 CASUISTICA E METODOLOGIA.....	p. 10
2.1 DOSAGEM DOS NIVEIS SÉRICOS DA FOSFATASE ALCALINA PRÉ-OPERATORIA.....	p. 11
2.2 MÉTODO DE INVESTIGAÇÃO HEPÁTICA TRANS-OPERATORIA.....	p. 13
2.3 OUTROS MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO PRÉ-OPERATORIOS.....	p. 14
2.4 CASUISTICA.....	p. 17
2.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	p. 19
2.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	p. 19
2.7 ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	p. 20
3 RESULTADOS.....	p. 25
3.1 PACIENTES.....	p. 26
3.2 TUMORES PRIMARIOS.....	p. 28
3.3 EXAMES.....	p. 32
4 DISCUSSÃO.....	p. 52
4.1 FOSFATASE ALCALINA.....	p. 53
4.2 TESTE PADRÃO.....	p. 54
4.3 RESULTADOS.....	p. 55
5 CONCLUSÕES.....	p. 61
6 RESUMO.....	p. 66
7 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	p. 68

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 METASTASES HEPATICAS SINCRONICAS

São aquelas metástases diagnosticadas concomitantes com o tumor primário, geralmente no tratamento cirúrgico deste.

O fígado é um órgão freqüentemente atingido por metástases do adenocarcinoma primário colorretal. (38, 89). As metástases hepáticas sincrônicas estão presentes em 10 a 30% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico (1, 11, 16, 21, 23, 27, 54, 63, 64, 66, 71, 72, 75, 86, 88).

O diagnóstico das metástases hepáticas sincrônicas do adenocarcinoma colorretal é de fundamental importância; para o cirurgião, no planejamento da cirurgia; para o paciente, no prognóstico e sobrevida em relação ao estágio de sua doença; para a equipe médica multidisciplinar do paciente, para a instituição de medidas adequadas complementares subseqüentes (5, 8, 10, 24, 25, 28, 52, 81).

Com a finalidade de diagnóstico das metástases hepáticas vários exames são solicitados. Dentre os inúmeros testes realizados para este fim, a fosfatase alcalina está incluída (7, 33, 67, 74, 79, 91).

1.2 FOSFATASE ALCALINA

A fosfatase alcalina faz parte de um grupo de enzimas que catalizam a hidrólise de um grande número de ésteres de fosfatos orgânicos, num pH alcalino ótimo. Sua função precisa é desconhecida. É encontrada nos osteoblastos, membrana canalicular do hepatócito, bordos escovados das células mucosas do intestino delgado, túbulos proximais renais, placenta e leucócitos (45).

Sua atividade é normalmente demonstrada no soro. No adulto, a taxa encontrada é, em sua grande parte, derivada do fígado e ossos. Seus níveis plasmáticos podem se elevar na presença de metástases hepáticas. Sua excreção é biliar (45).

A dosagem, por se constituir um método rápido, fácil, de baixo custo e acessível aos médicos, pode ser realizada em qualquer laboratório de análises clínicas, independentemente do nível de atendimento hospitalar.

A consciência dos custos sobre os benefícios ainda hoje pesa muito na solicitação dos exames. Os exames mais onerosos e sofisticados ficariam num plano posterior, quando necessário ou quando exequíveis (36).

Em contraste, a solicitação da fosfatase alcalina é verificada muitas vezes, em conjunto com estes exames sofisticados (35, 46).

1.3 OBJETIVOS

Constitui objetivo deste trabalho:

Nos pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal, submetidos ao tratamento cirúrgico; quanto às metástases hepáticas sincrônicas:

1 - Verificar o valor diagnóstico da fosfatase alcalina pré-operatória.

2 - Verificar o valor diagnóstico: da cintilografia hepática, ecografia abdominal e antígeno carcinoembriônico pré-operatórios, quando solicitados conjuntamente com a fosfatase alcalina.

2. CASUISTICA E METODOLOGIA

2 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Foram analisados os protocolos estabelecidos aos pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal submetidos ao tratamento cirúrgico, pelo Serviço de Colo-Proctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de 1977 até 1990 e que tiveram dosados, no período pré-operatório, os níveis séricos da fosfatase alcalina.

2.1 DOSAGEM DOS NÍVEIS SÉRICOS DA FOSFATASE PRÉ-OPERATORIA

No período de 1977 até 1990, 327 pacientes realizaram o exame, todos efetuados no Laboratório de Bioquímica do HCPA.

2.1.1 LABORATORIO DE BIOQUIMICA DO HCPA. VARIACÕES DAS UNIDADES DE MEDIDA.

No período de 1977 até 1979, foram realizados 35 exames. A técnica de realização adotada foi a preconizada por King e Armstrong (50), utilizando como substrato o fenilfosfato, e cujos valores de referência adotados pelo laboratório de bioquímica do HCPA era de 3 até 13 U.KA (unidades King-Armstrong), para o adulto.

No período de 1980 até 1990, foram realizados 292 exames. Foi realizada a técnica colorimétrica que utiliza reagentes fabricados pela Labtest Sistemas para Diagnóstico LTDA., que tem como substrato a timolftaleína monofosfato em meio alcalino, preconizado por King (49) e Roy (73), cujos valores de referência para o adulto é 13 até 43 UI/L (unidades internacionais/litro), valores adotados no laboratório de bioquímica do HCPA; sendo uma unidade igual a quantidade de enzima que libera por hidrólise 1 micromol de timolftaleína por minuto, por litro de soro, nas condições do teste.

As medidas das dosagens da fosfatase alcalina foram realizadas em espectrofotômetro Spectronic modelo 88 da Bausch Lomb em 590 nm.

2.1.2 UTILIZAÇÃO DOS RESULTADOS. FOSFATASE ALCALINA PADRONIZADA (FAP)

Os resultados foram analisados utilizando-se uma padronização para interpretação uniforme. Foi realizada a padronização de cada valor do resultado da dosagem da fosfatase alcalina, com relação ao valor máximo de referência de sua escala de mensuração, através da divisão de cada valor pelo valor máximo de referência de sua escala, 13 U KA ou 43 UI/L. Desta divisão resultou a Fosfatase Alcalina Padronizada (FAP).

Foram considerados para análise, os valores da FAP nos níveis de corte 1.0; 1.5 e 2.0. Os resultados foram considerados negativos, para metástases hepáticas, quando os valores da FAP eram inferiores aos pontos de corte determinados. Os

resultados foram considerados positivos, para metástases hepáticas, quando os valores da FAP eram superiores ou iguais aos pontos de corte determinados.

2.2 MÉTODO DE INVESTIGAÇÃO HEPÁTICA TRANS-OPERATORIA

Os 327 pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal foram submetidos à laparotomia para tratamento cirúrgico.

2.2.1 EQUIPE CIRÚRGICA DO SERVIÇO DE COLO-PROCTOLOGIA DO HCPA

Esta equipe, no período de 1977 até 1990, foi composta sempre pelos mesmos 3 cirurgiões assistentes, que participavam do ato cirúrgico, da qual fazia parte o autor.

2.2.2 CIRURGIA

A laparotomia era realizada por incisão longitudinal ampla, mediana ou para-mediana.

O fígado sempre era examinado por inspeção e palpação minuciosa na busca de metástases hepáticas sincrônicas.

A biópsia hepática sempre era realizada, quando acessível, através de incisão do nódulo metastático ou punção com agulha de Vim-Silverman, ou quando poderia haver dúvida quanto a etiologia da lesão hepática.

2.2.3 RESULTADOS

O teste considerado padrão ouro, o exame transoperatório do fígado, foi o teste de certeza para a comparação com os exames diagnósticos a serem testados (40).

Os achados da cirurgia foram considerados positivos, na presença de metástases hepáticas sincrônicas, e negativos na ausência de metástases hepáticas sincrônicas.

Metástases hepáticas sincrônicas foram consideradas aquelas presentes à laparotomia para o primeiro tratamento cirúrgico do adenocarcinoma colorretal primário.

2.3 OUTROS MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO

2.3.1 CINTILOGRAFIA HEPÁTICA PRÉ-OPERATORIA

Foram solicitadas 59 cintilografias hepáticas no período de 1977 até 1990, realizadas no Serviço de Medicina Nuclear do HCPA.

No período de 1977 até 1981, foram realizados 18 exames com gamacâmara e colimador de alta energia e média resolução (SEARLE-PHO-GAMA HP); o radiofármaco utilizado foi o $^{113m}\text{In-PVP}$ bicarbonato em dose de 30 MBq (800 μCi), nas projeções anterior, posterior e lateral direita, 500000 contagens por projeção.

No período de 1982 até 1990, foram realizados 41

exames com gamacâmara de grande campo de visão e colimador, de baixa energia, paralelo, de uso geral (OHIO NUCLEAR-SYGMA 410 S); o radiofármaco utilizado foi o ^{99m}Tc -fitato, em dose de 185 MBq (5 mCi), nas posições anterior, posterior e oblíqua anterior, 400000 contagens por projeção.

Os resultados dos exames foram considerados positivos na presença de alterações na distribuição do radiofármaco, compatível com processo de lesão metastática hepática, e negativos na ausência de alterações hepáticas sugestivas de processo metastático hepático (59).

2.3.2 ECOGRAFIA ABDOMINAL PRÉ-OPERATORIA

Foram solicitadas 86 ultrassonografias abdominais no período de 1977 até 1990, realizadas no Serviço de Radiologia do HCPA.

No período de 1977 até 1987, foram realizados 11 exames, sendo a primeira ecografia realizada a partir de 1984. Foi utilizado equipamento estático, com transdutor de 3.5 MHz, aparelho PHILIPS (ROHE), em cortes longitudinais e transversais da área hepática.

No período de 1988 até 1990, foram realizados 75 exames, sendo 17 com equipamento portátil, em 1988, aparelho ALOKA e SIEMENS, e 58 exames no período de 1989 e 1990, com aparelho TOSHIBA, de alta resolução, com transdutor de 3.5 MHz, em cortes longitudinais, transversais e oblíquos da área hepática.

Os resultados dos exames foram considerados positivos na presença de lesão focal hepática, compatível com metástase. Os resultados foram considerados negativos na ausência de lesão focal hepática sugestiva de processo metastático (15).

2.3.3 DOSAGEM DO ANTIGENO CARCINOEMBRIOMICO (CEA) PRÉ-OPERATORIO

Foram solicitados 130 dosagens de CEA, sendo realizados pelos métodos utilizados pelo Serviço de Imunologia do HCPA.

No período de 1977 até 1985, foram realizados 21 exames, sendo o primeiro realizado a partir de 1981. Foi utilizada a técnica de dosagem sérica pelo método do Radioimunoensaio, utilizando-se como marcador radioativo o Iodo 125 (41).

No período de 1986 até 1990, foram realizados 109 exames. A dosagem sérica foi medida utilizando-se o método de Enzimaimunoensaio com reagentes monoclonais fabricados pela Roche e Abbot, de acordo com as instruções fornecidas pelos fabricantes.

Ambas as técnicas tinham como valores de referência até 2.5 ng/ml (nanogramas/ml); e para tabagistas, até 5 ng/ml.

Os resultados foram analisados utilizando-se 3 situações: nos níveis de corte de 2.5; 5.0 e 10.0 ng/ml.

Os resultados foram considerados negativos, para metástases hepáticas, quando os valores das dosagens do CEA eram inferiores aos pontos de corte determinados.

Os resultados foram considerados positivos, para metástases hepáticas, quando os valores dos resultados das dosagens do CEA eram superiores ou iguais aos pontos de corte determinados.

2.4 CASUÍSTICA

Foram estudados 327 pacientes que tiveram dosados os níveis séricos da fosfatase alcalina pré-operatória, no período de 1977 até 1990.

2.4.1 TUMORES PRIMARIOS

Todos os pacientes eram portadores de adenocarcinoma primário colorretal, com comprovação histológica.

2.4.2 CIRURGIA

Todos os pacientes foram submetidos à laparotomia para tratamento cirúrgico do tumor primário colorretal.

2.4.3 CARACTERÍSTICAS

2.4.3.1 Os pacientes foram analisados quanto:

A - Idade

B - Cor

C - Sexo

2.4.3.2 Os tumores foram analisados quanto:

A - Localização

Ceco, ascendente, transverso, descendente, sigmóide e reto.

B - Grau de diferenciação celular

Foi utilizada a classificação histopatológica de Broders (17).

- I - bem diferenciado
- II - moderadamente diferenciado
- III - pouco diferenciado
- IV - indiferenciado

C - Classificação clínico-patológica

Foi utilizada a classificação histopatológica de Dukes (32), modificada, acrescentando o estágio D para metástases à distância, conforme Turnbull (24).

Estágios de classificação:

- A - carcinoma confinado à parede intestinal.
- B - invasão aos tecidos pericólicos e perirretais
- C - metástases em linfonodos regionais.
- D - metástases à distância ou órgãos adjacentes.

D - Outras Metástases

Metástases não hepáticas, quando detectadas em exames pré ou trans-operatório.

2.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os 327 pacientes incluídos no presente estudo:

1. Tiveram dosados, pré-operatoriamente, os níveis séricos da fosfatase alcalina.
2. Eram portadores de adenocarcinoma colorretal primário, com comprovação histopatológica.
3. Foram submetidos ao primeiro tratamento cirúrgico através de laparotomia no HCPA.
4. Foram operados, somente, pela equipe de colo-proctologia do HCPA.
5. Realizaram os exames pré-operatórios da fosfatase alcalina, CEA, ecografia abdominal e cintilografia hepática no HCPA, onde foram interpretados.
6. Tiveram um intervalo de, no máximo, 20 dias entre a realização dos exames e a laparotomia.
7. Realizaram os exames anatomo-patológicos no HCPA, onde foram interpretados.

2.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do presente trabalho:

1. Todas as cirurgias realizadas pelo Serviço de Colo-Proctologia do HCPA para tratamento de outras patologias que não fosse adenocarcinoma colorretal.

2. Os pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal que não realizaram o primeiro tratamento cirúrgico pela equipe de Colo-Proctologia do HCPA.

3. Todas as cirurgias subseqüentes, para tratamentos complementares do adenocarcinoma colorretal.

4. Todas as cirurgias, para tratamento do adenocarcinoma colorretal, realizadas por outras equipes de cirurgia do HCPA.

2.7 ANALISE DOS RESULTADOS

Serão calculadas: a sensibilidade; especificidade; valor preditivo positivo; valor preditivo negativo; acuidade e prevalência nas condições:

2.7.1 INDIVIDUAL

Serão analisados, individualmente, os resultados da fosfatase alcalina padronizada (FAP), CEA, cintilografia hepática e ecografia abdominal. Os resultados serão comparados.

2.7.2 EM ASSOCIAÇÕES

Os resultados da FAP serão combinados com os resultados da ecografia abdominal, cintilografia hepática e CEA, nos níveis de ponto de corte estabelecidos.

Associações de dois exames, com os dois exames positivos:

Nestas combinações, os resultados serão considerados positivos, quando os dois exames combinados tiverem os seus resultados positivos, e negativos, quando os dois exames tiverem seus resultados negativos, ou um dos exames tiver seu resultado negativo.

Associações de dois exames, com qualquer dos dois exames positivos:

Nestas combinações, os resultados serão considerados positivos, quando um dos dois exames associados tiver o seu resultado considerado positivo, e negativo, quando os dois resultados forem negativos.

2.7.3 TABELA QUADRUPLA

Para o cálculo das proporções do exame diagnóstico a ser testado da fosfatase alcalina, será usada a tabela quádrupla (37, 53, 60, 69) para a distribuição de resultados positivos e negativos; comparando-se com teste padrão ou padrão ouro, tendo os achados da cirurgia como diagnóstico conclusivo.

Os outros exames; CEA, cintilografia hepática e ecografia abdominal serão analisados da mesma maneira.

TABELA 1
TABELA QUADRUPLA

		DIAGNÓSTICO DE CERTEZA - CIRURGIA		
		POSITIVO PRESENÇA DE METASTASE HEPÁTICA	NEGATIVO AUSENCIA DE METASTASE HEPÁTICA	
R D I: E O A: S G: U N: L T O: T E S: A S T: B T I: G E C: O:	POSITIVO	VERDADEIRO POSITIVO	FALSO POSITIVO	a + b
	NEGATIVO	FALSO NEGATIVO	VERDADEIRO NEGATIVO	c + d
		a + c	b + d	a+b c+d

a; b; c; d - nº de pacientes em cada categoria

2.7.4 DEFINIÇÕES

Os resultados dos exames serão interpretados, conforme os enquadramentos na tabela quádrupla. Serão analisadas: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acuidade (37) do exame diagnóstico a ser testado; considerando-se:

SENSIBILIDADE (S): é a proporção de pacientes com a doença e que possuem o teste positivo para a mesma. $S = a/a+c$.

ESPECIFICIDADE (E): é a proporção de pacientes sem a doença e que tem o teste negativo para a mesma. $E = d/b+d$.

VALOR PREDITIVO POSITIVO (VP+): é a probabilidade de doença em um paciente com resultado do teste positivo. $VP+ = a/a+b$.

VALOR PREDITIVO NEGATIVO (VP-): é a probabilidade de não ter a doença, quando o resultado do teste é negativo. $VP- = d/c+d$.

ACUIDADE (A): é a proporção de todos os resultados corretos, tanto os positivos, quanto os negativos. $A = a+d/a+b+c+d$.

PREVALENCIA (P): é a proporção de pacientes verdadeiramente com a doença, dentre os submetidos ao teste do exame diagnóstico. $P=a+c/a+b+c+d$.

CURVA ROC - "receiver operator characteristic" - é uma curva construída para expressar a relação entre a sensibilidade e especificidade para um determinado teste que possui resultados contínuos de valores. É usada para descrever a acuidade de um teste num espectro de pontos de corte.

PONTOS DE CORTE: são pontos escolhidos arbitrariamente ao longo da série de valores dos resultados de um teste diagnóstico, modificando-se assim os valores a serem considerados positivos e negativos, para a busca de melhor desempenho do teste.

2.7.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística dos resultados dos exames a serem testados individualmente ou em associações, as comparações dos resultados foram verificadas pelo estabelecimento de intervalos de confiança (IC) para proporções, utilizando-se a aproximação normal da distribuição binomial, para um nível de significância de 5%.

$$P = p \pm z\alpha \sqrt{p \times q / n}$$

sendo:

P = proporção a ser calculada.

q = 100-p

p = proporção observada no resultado do teste.

n = número de casos observados na tabela quádrupla.

no cálculo da: sensibilidade: n = a+c.

especificidade: n = b+d.

valor preditivo positivo: n = a+b.

valor preditivo negativo: n = c+d.

acuidade: n = a+b+c+d.

$z\alpha$ (5%) = 1.96 ; valor crítico.

Pelo método usado, para os resultados de 100% não se obteve uma expressão de sua variabilidade.

3 RESULTADOS

3 RESULTADOS

3.1 PACIENTES

3.1.1 IDADE

Do grupo total de 327 pacientes estudados, a idade mínima foi 16 e a máxima 89 anos, com média de 60.8 anos (FIGURA 1).

Do grupo de 64 pacientes com metástases hepáticas, a idade média foi 62.6 anos (FIGURA 1).

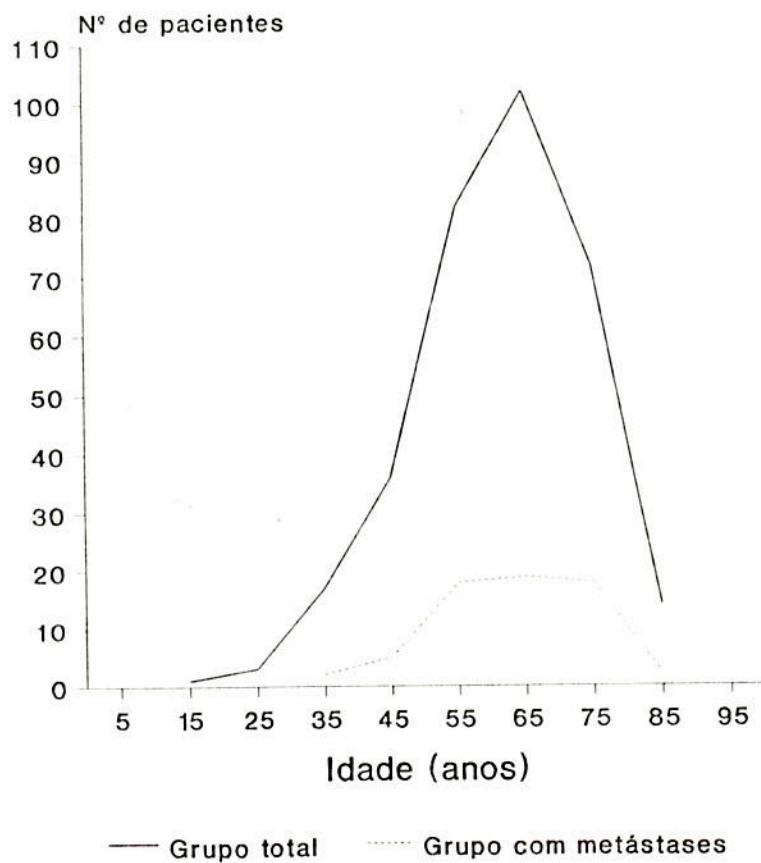


FIG. 1. IDADE, GRUPO TOTAL DE PACIENTES E GRUPO COM METATASES HEPATICAS

3.1.2 SEXO

TABELA 2
SEXO DOS PACIENTES

SEXO	No. PACIENTES	%
MASCULINO	147	45.0
FEMININO	180	55.0
TOTAL	327	100.0

3.1.3 COR

Quanto à cor dos pacientes, 97.2% eram brancos e 2.8% pretos.

3.2 TUMORES PRIMARIOS

3.2.1 LOCALIZAÇÃO

A localização reto e sigmóide abrangeu 76.1% dos pacientes do grupo total (TABELA 3) e 84.3% do grupo com metástases hepáticas (TABELA 4).

TABELA 3

LOCALIZAÇÃO; GRUPO TOTAL DE PACIENTES

LOCAL	CASOS	%
CECO	13	4.0
ASCENDENTE	21	6.4
TRANSVERSO	27	8.3
DESCENDENTE	17	5.2
SIGMOIDE	60	18.3
RETO	189	57.8
TOTAL	327	100.0

TABELA 4

LOCALIZAÇÃO; GRUPO COM METASTASES HEPATICAS

LOCAL	CASOS	%
CECO	1	1.6
ASCENDENTE	6	9.4
TRANSVERSO	2	3.1
DESCENDENTE	1	1.6
SIGMOIDE	15	23.4
RETO	39	60.9
TOTAL	64	100.0

3.2.2 DIFERENCIAÇÃO CELULAR

Mais da metade dos pacientes eram Broders grau II.
Tabela 5 e 6.

TABELA 5

DIFERENCIAÇÃO CELULAR; GRUPO TOTAL DE PACIENTE

GRAU	CASOS	%
I	97	29.7
II	175	53.5
III	22	6.7
IV	33	10.1
TOTAL	327	100.0

TABELA 6

DIFERENCIAÇÃO CELULAR; GRUPO COM METASTASES HEPATICAS

GRAU	CASOS	%
I	6	9.4
II	41	64.1
III	11	17.2
IV	6	9.4
TOTAL	64	100.0

GRAU I: bem diferenciado

GRAU II: moderadamente diferenciado

GRAU III: pouco diferenciado

GRAU IV: indiferenciado

3.2.3 CLASSIFICAÇÃO DE DUKES MODIFICADA

TABELA 7

CLASSIFICAÇÃO DE DUKES MODIFICADA

ESTAGIO	CASOS	%
A	44	13.5
B	101	30.9
C	96	29.4
D	86	26.3
TOTAL	327	100.0

3.2.4 METASTASES HEPATICAS SINCRONICAS

Dos 327 pacientes submetidos à cirurgia, 64 (19.6%) apresentavam metástases hepáticas sincrônicas ao exame trans-operatório do fígado.

Foram realizadas 21 biópsias hepáticas, em 32.8% dos casos de metástases hepáticas sincrônicas.

3.2.5 OUTRAS METASTASES

Foram diagnosticados nos exames pré-operatórios ou no trans-operatório, 33 locais de outras metástases à distância: sendo 22 somente em outros locais, sem metástases hepáticas simultâneas, e 11 em conjunto com as metástases hepáticas.

Os outros locais de metástases concomitantes com as 64 metástases hepáticas, eram: 6 no pulmão; 4 carcinomatoses abdominais; 1 em ossos.

Em 53 casos dos 64 de metástases hepáticas, não havia outra metástase distante do tumor primário.

3.3 EXAMES

3.1.1 INDIVIDUAIS

A: AVALIAÇÃO DA FOSFATASE ALCALINA PADRONIZADA (FAP)

No grupo total dos 327 pacientes o valor mínimo da FAP foi de 0.19 e o máximo foi de 8.19, com um valor médio de 1.00.

No grupo de pacientes com metástases hepáticas, o valor mínimo da FAP foi de 0.30, o máximo foi de 8.19, com um valor médio de 1.47.

No grupo de 263 pacientes sem metástases hepáticas, os valores da FAP foram; mínimo de 0.19; máximo de 4.65 e médio de 0.88.

TABELA 8

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORMES VALORES DA FAP

VALORES FAP	PAC: TOTAL	PAC: COM METASTASE HEP.	PAC: SEM METASTASE HEP.
0 até 0.99	222	30	192
1.0 até 1.49	61	11	50
1.5 até 1.99	23	10	13
2.0 e superior	21	13	8
	327	64	263

pontos de corte da FAP: 1.0; 1.5; 2.0

As proporções encontradas no cálculo da sensibilidade; especificidade, valor preditivo positivo e negativo; acuidade e prevalência da FAP encontram-se na tabela 9.

TABELA 9
 PROPORÇÕES DA FAP NOS PONTOS DE CORTE
 PARA a S, E, VP+, VP-, A, P.

	%S (IC95%)	%E (IC95%)	%VP+ (IC95%)	%VP- (IC95%)	%A (IC95%)	%P (IC95%)
FAP 1.0	40.9 53.1 65.3)	67.6 73.0 78.4)	23.4 32.4 41.3)	82.0 86.5 90.9)	66.5 69.1 71.6)	15.2 19.6 23.8)
FAP 1.5	24.1 35.9 47.7)	88.7 92.0 95.3)	37.5 52.3 67.1)	81.4 85.5 89.6)	76.7 81.0 85.3)	15.2 19.6 23.8)
FAP 2.0	10.4 20.3 30.2)	94.9 97.0 99.1)	41.1 61.9 82.7)	79.1 83.3 87.5)	77.7 81.9 81.6)	15.2 19.6 23.8)

1.0; 1.5; 2.0 - pontos de corte da FAP

S - sensibilidade

E - especificidade

VP+ - valor preditivo positivo

VP- - valor preditivo negativo

A - acuidade

P - prevalência

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

Foi construída uma curva ROC para FAP (FIGURA 2), em vários pontos de corte, para relacionarmos a sensibilidade e especificidade.

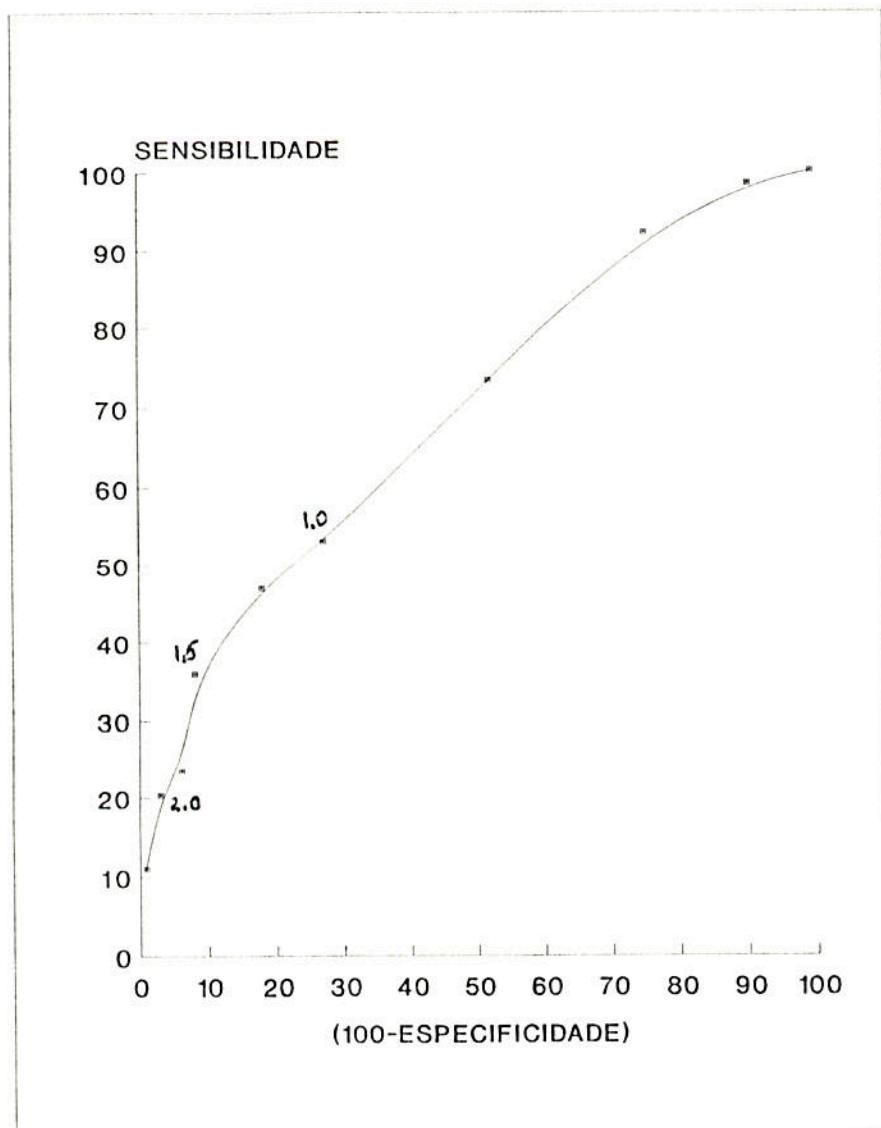


FIGURA 2. CURVA ROC DA FAP.

PONTOS DE CORTE 1.0; 1.5; 2.0 ASSINALADOS

B: AVALIAÇÃO DA CINTILOGRAFIA HEPATICA

Encontra-se na TABELA 10

C: AVALIAÇÃO DA ECOGRAFIA ABDOMINAL

Encontra-se na TABELA 10

D: AVALIAÇÃO DO CEA

Encontra-se na TABELA 10 e 11.

TABELA 10

PROPORÇÕES DA CINTILOGRAFIA HEPATICA; ECOGRAFIA ABDOMINAL E CEA
PARA A S; E; VP+; VP-; A e P

	%S (IC95%)	%E (IC95%)	%VP+ (IC95%)	%VP- (IC95%)	%A (IC95%)	%P (IC95%)
CINTILOGRAFIA HEPATICA	(25.5 50.0 74.5)	(89.0 95.3 100.0)	(55.2 80.0 100.0)	(73.4 83.7 94.0)	(73.4 83.0 92.6)	(15.8 27.1 38.4)
ECOGRAFIA ABDOMINAL	(41.0 60.9 80.8)	(92.5 96.8 100.0)	(71.3 87.5 100.0)	(79.2 87.1 95.0)	(80.1 87.2 94.3)	(17.3 26.7 36.1)
CEA 2.5	(77.9 89.3 100.0)	(34.5 44.1 53.7)	(20.5 30.5 40.5)	(87.0 93.8 100.0)	(45.2 53.8 62.4)	(14.4 21.5 28.6)
CEA 5.0	(72.7 85.7 98.7)	(59.6 68.6 77.6)	(29.9 42.9 55.9)	(89.5 94.6 99.7)	(64.6 72.3 80.0)	(14.4 21.5 28.6)
CEA 10.0	(42.6 60.7 78.8)	(77.2 84.3 91.4)	(34.4 51.5 68.6)	(82.4 88.7 95.0)	(72.2 79.2 86.2)	(14.4 21.5 28.6)

CEA 2.5; 5.0 e 10.0 - pontos de cortes adotados para o CEA

S - sensibilidade

E - especificidade

VP+ - valor preditivo positivo

VP- - valor preditivo negativo

A - acuidade

P - prevalência

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0.05$) entre os métodos empregados: para a realização da cintilografia hepática entre 1982 a 1990 e o resultado da soma dos dois métodos; entre os resultados da ecografia dinâmica e o resultado da soma dos dois métodos; e entre os resultados do CEA pelo método enzimaímunoensaio e o resultado da soma dos dois métodos.

TABELA 11
VALORES DO CEA PRÉ-OPERATORIO

	TOTAL DE PACIENTES	PACIENTES COM METASTASES HEPATICAS	PACIENTES SEM METASTASES HEPATICAS
MÍNIMO	0.2	0.4	0.2
MAXIMO	1100.0	1100.0	544.0
MÉDIA	46.9	164.8	14.4
Nº EXAMES	130	28	102
TOTAL DE PACIENTES	327	64	263

Resultados em ng/ml

3.3.2 ASSOCIAÇÃO DA FAP COM OS OUTROS MÉTODOS
UTILIZADOS

A - CONSIDERANDO OS DOIS EXAMES COMBINADOS POSITIVOS

Encontra-se na tabela 12.

TABELA 12

PROPORÇÕES DA FAP EM ASSOCIAÇÃO COM A CINTILOGRAFIA HEPÁTICA;
 ECOGRAFIA ABDOMINAL; E CEA: OS DOIS EXAMES POSITIVOS PARA A S; E;
 VP+; VP-; A; e P.

	XS (IC95%)	XE (IC95%)	XVP+ (IC95%)	XVP- (IC95%)	XA (IC95%)	XP (IC95%)
ECO + FAP 1.0	(19.2 39.1 59.0)	(95.3 98.4 100.0)	(71.4 90.0 100.0)	(72.9 81.6 90.3)	(74.5 82.5 90.5)	(17.3 26.7 36.1)
ECO + FAP 1.5	(19.2 39.1 59.0)	(95.3 98.4 100.0)	(71.4 90.0 100.0)	(72.9 81.6 90.3)	(74.5 82.5 90.5)	(17.3 26.7 36.1)
ECO + FAP 2.0	(4.9 21.7 38.5)	(95.3 98.4 100.0)	(53.5 83.3 100.0)	(68.3 77.5 86.7)	(69.1 77.9 86.7)	(17.3 26.7 36.1)
CINT + FAP 1.0	(13.8 37.5 61.2)	(89.0 95.3 100.0)	(45.0 75.0 100.0)	(69.5 80.4 91.3)	(69.3 79.6 89.9)	(15.8 27.1 38.4)
CINT + FAP 1.5	(3.8 25.0 46.2)	100.0	100.0	(67.3 78.2 89.1)	(69.3 79.6 89.9)	(15.8 27.1 38.4)
CINT + FAP 2.0	(0.1 6.3 18.2)	100.0	100.0	(62.8 74.1 85.4)	(63.4 74.5 85.6)	(15.8 27.1 38.4)
CEA 5.0 + FAP 1.0	(38.8 57.1 75.4)	(80.8 87.3 93.8)	(37.1 55.2 73.3)	(81.8 88.1 94.4)	(73.9 80.7 87.5)	(14.4 21.5 28.6)
CEA 5.0 + FAP 1.5	(31.5 50.0 68.5)	(93.8 97.1 100.0)	(64.3 82.4 100.0)	(81.5 87.6 93.7)	(81.1 86.9 92.7)	(14.4 21.5 28.6)
CEA 5.0 + FAP 2.0	(11.9 28.6 45.3)	100.0	100.0	(77.0 83.6 90.2)	(78.4 84.6 90.8)	(14.4 21.5 28.6)
CEA 2.5 + FAP 1.0	(38.8 57.1 75.4)	(76.1 83.3 90.5)	(31.4 48.5 65.6)	(81.0 87.6 94.2)	(70.4 77.6 84.8)	(14.4 21.5 28.6)
CEA 10.0 + FAP 1.0	(18.0 35.7 53.4)	(89.5 94.1 98.7)	(38.8 62.5 86.2)	(77.5 84.2 90.9)	(74.8 81.5 88.2)	(14.4 21.5 28.6)

S - sensibilidade

E - especificidade

VP+ - valor preditivo positivo

VP- - valor preditivo negativo

A - acuidade

P - prevalência

ECO - ecografia abdominal

CINT - cintilografia hepática

CEA - antígeno carcinoembriônico

FAP 1.0; 1.5; 2.0 - fosfatase alcalina padronizada nos pontos de
corte

CEA 2.5; 5.0; 10.0 - antígeno carcinoembriônico nos pontos de
corte

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

B - CONSIDERANDO UM DOS DOIS EXAMES COMBINADOS POSITIVOS

Encontra-se na tabela 13

TABELA 13

PROPORÇÕES DA FAP EM ASSOCIAÇÃO COM A CINTILOGRAFIA HEPÁTICA;
 ECOGRAFIA ABDOMINAL; E CEA: UM DOS EXAMES POSITIVO PARA A S; E;
 VP+; VP-; A; e P.

	%S (IC95%)	%E (IC95%)	%VP+ (IC95%)	%VP- (IC95%)	%A (IC95%)	%P (IC95%)
ECD + FAP 1.0	73.9 (56.0 91.8)	74.6 (63.9 85.3)	51.5 (34.4 68.6)	88.7 (80.2 97.2)	74.4 (65.2 83.6)	26.7 (17.3 36.1)
ECD + FAP 1.5	73.9 (59.7 94.1)	90.5 (83.3 97.7)	73.9 (56.0 91.8)	90.5 (83.3 97.7)	86.0 (78.7 93.3)	26.7 (17.3 36.1)
ECD + FAP 2.0	69.6 (50.8 88.4)	96.8 (92.5 100.0)	88.9 (74.4 100.0)	89.7 (82.5 96.9)	89.5 (83.0 96.0)	26.7 (17.3 36.1)
CINT + FAP 1.0	68.8 (46.1 91.5)	74.4 (61.4 87.4)	50.0 (29.1 70.9)	86.5 (75.5 97.5)	72.8 (61.5 84.1)	27.1 (15.8 38.4)
CINT + FAP 1.5	56.3 (32.0 80.6)	86.0 (75.6 96.4)	60.0 (35.2 84.8)	84.1 (73.3 94.9)	77.9 (67.3 88.5)	27.1 (15.8 38.4)
CINT + FAP 2.0	50.0 (25.5 74.5)	88.4 (78.8 98.0)	61.5 (35.0 88.0)	82.6 (71.6 93.6)	77.9 (67.3 88.5)	27.1 (15.8 38.4)
CEA 5.0 + FAP 1.0	85.7 (72.7 98.7)	52.0 (42.3 61.7)	32.9 (22.1 43.7)	93.0 (86.4 99.6)	59.2 (50.8 67.6)	21.5 (14.4 28.6)
CEA 5.0 + FAP 1.5	85.7 (72.7 98.7)	64.7 (55.4 74.0)	40.0 (27.6 52.4)	94.3 (88.9 99.7)	69.2 (61.3 77.1)	21.5 (14.4 28.6)
CEA 5.0 + FAP 2.0	85.7 (72.7 98.7)	65.7 (56.5 74.9)	40.7 (28.2 53.2)	94.4 (89.4 99.7)	70.0 (62.1 77.9)	21.5 (14.4 28.6)
CEA 2.5 + FAP 1.0	89.3 (77.9 100.0)	31.4 (22.4 40.4)	26.3 (17.4 35.1)	91.4 (82.1 100.0)	43.8 (35.3 52.3)	21.5 (14.4 28.6)
CEA 10.0 + FAP 1.0	82.1 (68.0 96.2)	60.8 (51.4 70.2)	36.5 (24.7 48.3)	92.5 (86.2 98.8)	65.3 (57.1 73.4)	21.5 (14.4 28.6)

S - sensibilidade

E - especificidade

VP+ - valor preditivo positivo

VP- - valor preditivo negativo

A - acuidade

P - prevalência

ECD - ecografia abdominal

CINT - cintilografia hepática

CEA - antígeno carcinoembriônico

FAP 1.0; 1.5; 2.0 - fosfatase alcalina padronizada nos pontos de
corte

CEA 2.5; 5.0; 10.0 - antígeno carcinoembriônico nos pontos de
corte

IC 95% - intervalo de confiança de 95%

3.3.3 PREVALÊNCIAS

TABELAS 9 E 10.

Não há diferença estatisticamente significativa
entre as prevalências ($p > 0.05$).

3.3.4 SENSIBILIDADE

TABELAS 9, 10, 12, 13. FIGURA 3.

A - EXAMES INDIVIDUAIS

TABELAS 9 e 10.

A maior sensibilidade da FAP foi no ponto de corte de 1.0 = 53.1% (IC 95%: 40.9 - 65.3).

A maior sensibilidade do grupo de exames foi do CEA 2.5 = 89.3% (IC 95%: 77.9 - 100.0).

Nos exames com resultados contínuos numéricos, a medida em que se aumentou o ponto de corte, diminuiu a sensibilidade.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o resultado da FAP 1.0 e FAP 1.5 e destas com a sensibilidade da cintilografia e ecografia ($p > 0.05$).

Há significância entre a sensibilidade da FAP 1.0 e as sensibilidades dos CEA 2.5 e 5.0 ($p < 0.05$).

Não há significância entre as sensibilidades dos CEA 2.5; 5.0 e 10.0 ($p > 0.05$).

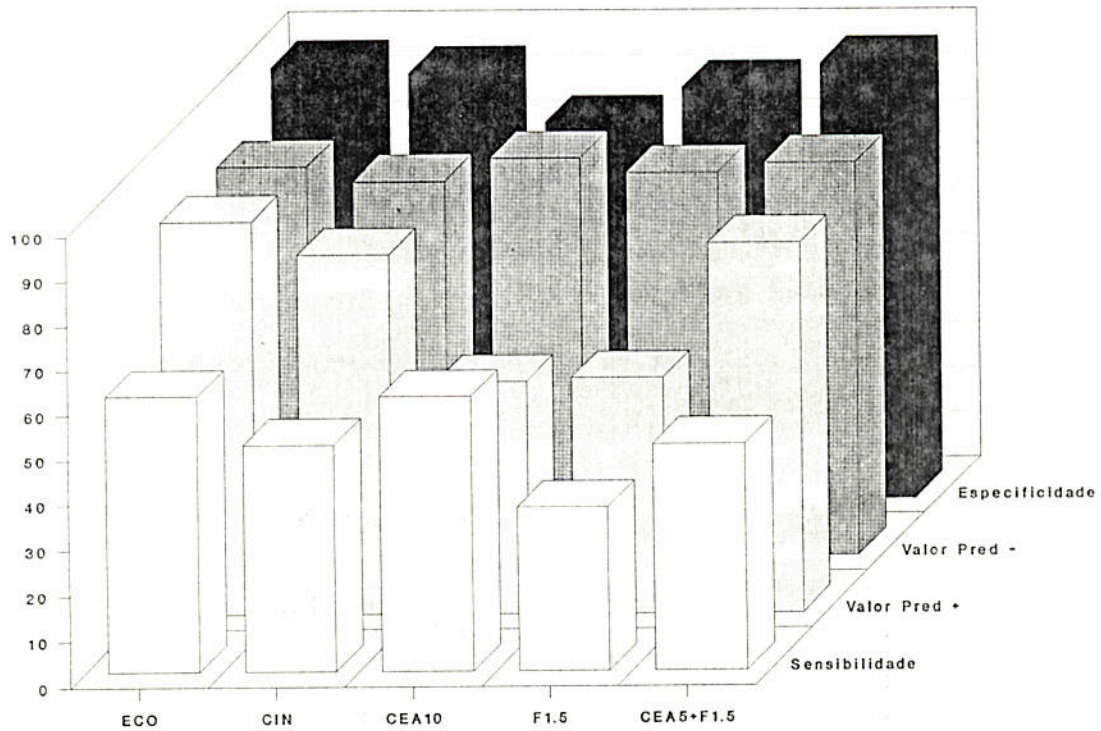


FIGURA 3

VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO; SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE
 ECOGRAFIA ABDOMINAL; CINTILOGRAFIA HEPATICA; CEA 10.0; FAP 1.5 INDIVIDUAIS
 E ASSOCIAÇÃO DOS DOIS POSITIVOS CEA 5.0 + FAP 1.5

ECO - ecografia abdominal

CIN - cintilografia hepática

CEA 10 - CEA 10.0 ng/ml

F1.5 - FAP 1.5

CEA 5 + F1.5 = CEA 5.0 ng/ml + FAP 1.5: os dois exames positivos

VALOR PRED - - valor preditivo negativo

VALOR PRED + - valor preditivo positivo

B - EXAMES ASSOCIADOS

TABELAS 12 e 13

B.1 - CONSIDERANDO OS DOIS EXAMES COMBINADOS POSITIVOS

TABELA 12

A maior sensibilidade foi da associação CEA 2.5 ou CEA 5.0 + FAP 1.0 = 57.1% (IC 95%: 38.8 - 75.4).

Não há diferença estatisticamente significativa entre os resultados das associações; ecografia ou cintilografia ou CEA 2.5 ou CEA 5.0 + FAP 1.0 ($p > 0.05$).

A maior sensibilidade deste tipo de associação é menor que a sensibilidade do CEA isolado ($p < 0.05$).

B.2 - CONSIDERANDO UM DOS EXAMES COMBINADOS POSITIVO

TABELA 13

A maior sensibilidade desta associação foi:

CEA 2.5 + FAP 1.0 = 89.3% (IC 95%: 77.9 - 100.0).

A maior sensibilidade desta associação tem o mesmo significado estatístico que a sensibilidade do CEA isolado ($p > 0.05$).

A associação da FAP + ecografia ou cintilografia aumentam a sensibilidade destes, isolados, porém, sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0.05$).

Os aumentos da sensibilidade da FAP neste tipo de associação não tem significância estatística ($p > 0.05$), exceto nas associações com o CEA ($p < 0.05$).

3.3.5 ESPECIFICIDADE

TABELAS 9, 10, 12 e 13. FIGURA 3

A - EXAMES INDIVIDUAIS

TABELAS 9 e 10

A maior especificidade da FAP foi no ponto de corte 2.0 = 97.0% (IC 95%: 94.9 - 99.1), que é também a maior deste grupo de exames.

Nos exames de resultados numéricos contínuos, aumentando o ponto de corte, aumenta a especificidade do exame. As diferenças das especificidades das FAP 1.5 e 2.0 com a FAP 1.0 tem significância estatística ($p < 0.05$).

A especificidade da FAP 2.0 não difere estatisticamente significativo das especificidades da ecografia; ou da cintilografia; ou da FAP 1.5 ($p > 0.05$), porém tem significância a diferença com a especificidade da FAP 1.0 ou CEA 2.5 ou CEA 10.0 ($p < 0.05$).

B - EXAMES ASSOCIADOS

TABELAS 12 e 13

B.1 - CONSIDERANDO OS DOIS EXAMES COMBINADOS

POSITIVOS

TABELA 12

A maior especificidade foi da associação cintilografia + FAP 1.5 ou 2.0 ou da associação CEA 5.0 + FAP 2.0 = 100%.

Não há diferença estatisticamente significativa entre as especificidades das associações: ecografia + FAP 1.0 ou 1.5 ou 2.0 com cintilografia + FAP 1.0 ou 1.5 ou 2.0 ou com a associação CEA 5.0 + FAP 1.5 ou 2.0 ($p > 0.05$).

B.2 - CONSIDERANDO UM DOS EXAMES COMBINADOS POSITIVO

TABELA 13

A maior especificidade desta associação foi ecografia + FAP 2.0 = 96.8% (IC 95%: 92.5 - 100.0); que é menor que a especificidade da FAP 2.0 isolada, porém, sem significância ($p > 0.05$).

3.3.6 VALOR PREDITIVO POSITIVO

TABELAS 9, 10, 12 e 13. FIGURA 3.

A - EXAMES INDIVIDUAIS

TABELAS 9 e 10

O maior valor preditivo positivo da FAP é no ponto de corte de 2.0 = 61.9% (IC 95%: 41.5 - 82.7).

O maior valor preditivo positivo dos exames individuais foi o da ecografia = 87.5% (IC 95%: 71.3 - 100.0).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores preditivos positivos da FAP 2.0 e da ecografia; ou da cintilografia ($p > 0.05$).

Nos exames de resultados numéricos contínuos, o aumento do ponto de corte aumentou o valor preditivo positivo do exame.

O valor preditivo da FAP 2.0 tem significância estatística em comparação com o valor preditivo da FAP 1.0 ou FAP 1.5 ($p < 0.05$).

B - EXAMES ASSOCIADOS

TABELAS 12 e 13

B.1 - CONSIDERANDO OS DOIS EXAMES COMBINADOS POSITIVOS

TABELA 12

Os maiores valores preditivos positivos foram das associações; ecografia + FAP 1.0 ou FAP 2.0 e CEA 5.0 + FAP 2.0 = 100%.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores preditivos positivos das associações: ecografia + FAP 1.0 ou 1.5 ou 2.0; com cintilografia + FAP 1.0 ou 1.5 ou 2.0; ou com CEA 5.0 + FAP 1.5 ou 2.0 ($p > 0.05$).

Os menores valores preditivos positivos, das associações FAP 1.0 + CEA 2.5 ou 5.0 ou 10.0, têm significado estatístico diferente dos valores preditivos positivos das outras associações ($p < 0.05$).

Este tipo de associação não aumentou, significativamente, o valor preditivo positivo da ecografia isolada ($p > 0.05$).

O melhor valor preditivo positivo da FAP foi encontrado na associação, considerando os dois exames positivos: FAP 1.0 ou 1.5 ou 2.0 com ecografia ou cintilografia ou CEA 5.0.

B.2 - CONSIDERANDO UM DOS EXAMES COMBINADOS

POSITIVO

TABELA 13

O maior valor preditivo positivo foi da associação: ecografia + FAP 2.0 = 88.9% (IC 95%: 74.4 - 100.0), que não tem significância em comparação com o da ecografia sozinha ($p > 0.05$).

Este tipo de associação aumentou, sem significância, o valor preditivo da FAP 2.0 ($p > 0.05$).

3.3.7 VALOR PREDITIVO NEGATIVO

TABELAS 9, 10, 12 e 13. FIGURA 3

A - EXAMES INDIVIDUAIS

TABELAS 9 e 10

O maior valor preditivo negativo da FAP foi no ponto de corte 1.0 = 86.5% (IC 95%: 82.0 - 90.9).

O maior valor preditivo negativo dos exames individuais foi do CEA 5.0 = 94.6% (IC 95%: 89.5 - 99.7).

Não têm significância os diferentes valores preditivos encontrados para a FAP 1.0; FAP 1.5; e FAP 2.0 ($p > 0.05$).

B - EXAMES ASSOCIADOS

TABELAS 12 e 13

B.1 - CONSIDERANDO OS DOIS EXAMES COMBINADOS

POSITIVOS

TABELA 12

O maior valor preditivo negativo foi da associação: CEA 5.0 + FAP 1.0 = 88.1% (IC 95%: 81.8 - 94.4).

As diferenças dos valores preditivos deste tipo de associação não têm significância ($p > 0.05$).

Não há diferença estatisticamente significativa entre os valores preditivos negativos da associação CEA 5.0 + FAP 1.0 e da FAP 1.0 sozinha.

B.2 - CONSIDERANDO UM DOS DOIS EXAMES COMBINADOS

POSITIVO

TABELA 13

O maior valor preditivo negativo desta associação foi do CEA 5.0 + FAP 2.0 = 94.4% (IC 95%: 89.1 - 99.7). Esta associação aumenta, sem significância, o valor preditivo negativo da FAP 1.0 ($p > 0.05$).

As diferenças entre os resultados dos valores preditivos negativos, deste tipo de associação, não têm significância ($p > 0.05$).

3.3.8 ACUIDADE

TABELAS 9, 10, 12 e 13

A - EXAMES INDIVIDUAIS

A maior acuidade da FAP, foi no ponto de corte 2.0 = 81.9% (IC 95%: 77.7 - 86.1).

A maior acuidade dos exames isolados foi da ecografia = 87.2% (IC 95%: 80.1 - 94.3).

A acuidade da FAP 1.0 difere estatisticamente significativo da acuidade das FAP 1.5 e 2.0 ($p < 0.05$).

Não houve diferença significativamente estatística entre os valores das acuidades da FAP 2.0, com a da ecografia, ou com a FAP 1.5 ($p > 0.05$).

Não têm significância as diferenças dos resultados da ecografia com os resultados da acuidade da cintilografia; do CEA 10.0; e das FAP 1.5 e 2.0 ($p > 0.05$).

B - EXAMES ASSOCIADOS

TABELAS 12 e 13

B.1 - CONSIDERANDO OS DOIS EXAMES COMBINADOS

POSITIVOS

TABELA 12

A maior acuidade desta associação foi: CEA 5.0 + FAP 1.5 = 86.9% (IC 95%: 81.1 - 92.7). Esta associação

aumentou, sem significância, a acuidade da FAP 1.5 e 2.0 sozinhas ($p > 0.05$). Este tipo de associação não aumentou a acuidade da ecografia sozinha.

B.2 - CONSIDERANDO UM DOS DOIS EXAMES COMBINADOS POSITIVO

TABELA 13

A maior acuidade desta associação foi: ecografia + FAP 2.0 = 89.5% (IC 95%: 83.0 - 96.0); que foi também a maior acuidade no geral, porém, a diferença das acuidades não tem significância se comparada com muitas outras; por exemplo a acuidade da associação CEA 5.0 + FAP 2.0 = 84.6% (IC 95%: 78.4 - 90.8), os dois exames positivos.

Neste tipo de associação, a melhor acuidade da FAP é combinada ecografia + FAP 2.0. A diferença da acuidade desta associação, comparada com a acuidade da FAP 1.5 ou 2.0 sozinha ou da cintilografia ou da ecografia sozinha, não tem significância ($p > 0.05$).

A associação ecografia + FAP 2.0 aumentou a acuidade da FAP 1.0 sozinha, com significância ($p < 0.05$).

4 DISCUSSAO

4. DISCUSSÃO

4.1 FOSFATASE ALCALINA

Muitos métodos de dosagem da fosfatase alcalina no plasma já foram utilizados (12, 13, 26, 49, 51), com equivalência de resultados (31).

Atualmente é de uso corrente a determinação em UI/L.

A determinação da fração hepática da fosfatase alcalina também foi dosada e utilizada na detecção de metástases hepáticas, porém sem grande vantagem (58, 83).

Muitos trabalhos demonstram que a fosfatase alcalina é de maior valor no diagnóstico de metástases hepáticas de tumores gastrointestinais ou, especificamente, de tumores colorretais, que outros testes de avaliação do fígado; ou de valor equivalente à gama-glutamyltranspeptidase (3, 4, 20, 22, 43, 61, 65, 71, 74, 91). A solicitação de dois destes testes não aumenta o valor diagnóstico (6, 44, 48).

Existem muitos trabalhos científicos já citados, que avaliam o comportamento da fosfatase alcalina no diagnóstico de metástases hepáticas. Os resultados, porém, mostram uma grande variabilidade de informações. Muitas vezes encontra-se um desempenho semelhante, outras vezes, diverso.

Em importante reunião de 27 trabalhos publicados neste sentido, no período de 1952 até 1975, PECTOR e ROCMANS (68) relatam uma variação de resultados para a fosfatase alcalina,

quanto à sensibilidade de 23% à 100% e especificidade de 47% à 100%.

Na análise de 13 publicações, no período de 1971 à 1989, encontramos um desempenho irregular da fosfatase alcalina, para o diagnóstico de metástases hepáticas em pacientes com câncer. A sensibilidade variou de 33 à 80%; a especificidade de 70 à 97%; o valor preditivo positivo de 36 à 73%; o valor preditivo negativo de 77 à 92%; e a acuidade de 63 à 90%. Destas variações de desempenho, BRUNETON (20) cita a sensibilidade em torno de 50% e especificidade de 90%.

Estas discordâncias nos resultados encontrados, gera uma interpretação ambígua para a utilização da fosfatase alcalina. Principalmente devido às informações deduzidas de metodologias diversas e outras vezes sem uma análise estatística para a comparação de resultados.

4.2 TESTE PADRÃO

é chamado, também, de padrão ouro ou diagnóstico de certeza, para a comparação dos testes (19, 37).

A avaliação do fígado, no trans-operatório, para o diagnóstico de metástases hepáticas é um método aceito e amplamente usado por inúmeros autores. é utilizado na maioria dos trabalhos científicos para esta finalidade (2, 3, 4, 6, 9, 11, 20, 22, 27, 29, 35, 39, 40, 42, 46, 55, 57, 62, 64, 66, 70, 77, 78, 80).

O trabalho clássico de HOGG e PACK (42), demonstrou

uma acurácia de 95% na palpação trans-operatória do fígado para metástases hepáticas. A comparação foi com os achados da necrópsia de 100 pacientes no pós-operatório imediato.

Outro trabalho, semelhante, de GRAY (40), de 1980, o cirurgião teve uma margem macroscópica de erro de 6.4% e de 7.8% no total. BENGMARK (9) demonstra uma acuidade de 95% do cirurgião para metástases hepáticas em comparação com achados da necrópsia.

Em trabalho recente, 1990, de LUNDSTEDT (55) comparou a tomografia computadorizada (CT), CT arterial (CTA) e achados cirúrgicos em pacientes portadores de câncer colorretal. No seguimento de 2.5 anos constatou, para avaliação dos métodos; descrição e detecção correta das metástases: cirurgia 88%, CT 86% e CTA 87%.

ALMERSJO (3) e KEMENY (46) concluem que a laparotomia é superior aos outros métodos de detecção de metástases hepáticas. NIELSEN (64) preconiza o exame de palpação pré e trans-operatória.

SCHREVE (76) concorda que a cirurgia possa ser usada como padrão ouro para metástases hepáticas, com variação de sensibilidade entre 84% e 95% (20).

4.3 RESULTADOS

4.3.1 PREVALENCIA

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados das prevalências nos grupos estudados

(p > 0.05). Portanto, sem interferência nas comparações dos resultados dos valores preditivos (85).

4.3.2 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

TABELAS 9, 10, 12 e 13. FIGURA 3

A FAP 1.0 foi a que mostrou melhor sensibilidade, mas um índice de falsos negativos de 46.9%.

A maior sensibilidade do grupo de exames foi do CEA 2.5, isolado, com um índice de falsos negativos de 10.7%.

O CEA mostra-se útil nos pacientes com câncer colorretal, no seu seguimento, visando detectar precocemente as recidivas ou metástases. Considera-se níveis normais até 2.5 ng/ml, intermediários de 2.6 até 5 ng/ml e elevados acima de 5 ng/ml, inclusive (56). Níveis elevados no pré-operatório significa doença avançada localmente ou metástases à distância, comumente hepáticas sincrônicas (78), com 80% dos valores superiores à 6 ng/ml.

Nossos resultados mostraram uma média de 164.8 ng/ml no grupo de 28 pacientes com metástases hepáticas (tabela 11). WANEBO (87) afirma que CEA pré-operatório acima de 20.0 ng/ml é muito sugestivo de metástases hepáticas sincrônicas.

O trabalho de BORRÉ (15) mostra índices de sensibilidade de 90.2% e especificidade de 94.9% para a ecografia no diagnóstico de metástases hepáticas de carcinoma primário de vários órgãos. Em nossos casos, e no trabalho de COLIZZA (27) e MOLKHOU (62), foi encontrado uma sensibilidade de 60.9%, 83.8% e 68%, respectivamente. GRACE (39) relata 7.2% de falsos negativos

da ecografia pré-operatória para metástases hepáticas do câncer colorretal.

A melhor sensibilidade dos exames nas associações utilizadas não é maior que a sensibilidade do CEA 2.5 isolado.

A maior especificidade da FAP foi no ponto de corte 2.0, sozinha, que se mostrou a maior especificidade do grupo de exames isolados, com um índice de 3% de falsos positivos, em 327 pacientes.

Utilizando os testes em associações, alcançou-se 100% de especificidade nas combinações da cintilografia com a FAP 1.5 ou 2.0 e na combinação CEA 5.0 com a FAP 2.0; considerando-se os dois exames positivos. Portanto, sem falsos positivos em 130 pacientes testados.

A especificidade da fosfatase alcalina encontrada em nosso trabalho, também é verificada elevada nos trabalhos de HUGUIER (43), ARNAUD (4) e PECTOR (68), com baixos índices de falsos positivos (66).

Das associações que alcançou especificidade de 100%, cintilografia ou antígeno carcinoembrionico mais a fosfatase alcalina 2.0 padronizada, devemos escolher, para esta finalidade, aquela de menor custo e maior exeqüibilidade.

A associação do exame mais sensível CEA 5.0 com o mais específico FAP 2.0 demonstrou um bom desempenho. TARTTER (80), KEMENY (47) e SCHREVE (76), BONFANTI (14), encontraram bons resultados utilizando o CEA e a fosfatase alcalina. Porém KEMENY utiliza, também, um teste de imagem.

A cintilografia hepática mostrou-se um exame com

específico, porém pouco sensível, com um índice elevado de falsos negativos (59); TEMPERO (82) mostra uma acurácia de 74.3%.

A ecografia abdominal também mostrou um índice elevado de especificidade de 96.8%, mas com 39.1% de falsos negativos, em 86 pacientes estudados.

O trabalho de ALDERSON (2), não demonstra diferença estatisticamente significativa, através da curva de ROC, entre as sensibilidades e especificidades da tomografia computadorizada, cintilografia hepática e ecografia abdominal em pacientes com câncer de mama e colon.

BRONSKILL (18), também através da curva ROC, conclui que não houve diferenças no desempenho diagnóstico de metástases hepáticas entre a tomografia computadorizada, a cintilografia hepática e a ressonância magnética, num total de 100 pacientes estudados.

4.3.3 VALORES PREDITIVOS POSITIVOS E NEGATIVOS

TABELAS 9, 10, 12 e 13. FIGURA 3

O maior valor preditivo positivo da FAP, individual, foi no ponto de corte de 2.0 = 61.9%, e do grupo individual foi da ecografia abdominal = 87.6%.

A associação dos dois exames combinados positivos tendem a aumentar numericamente o valor preditivo positivo do exame individual.

As associações da cintilografia com a FAP 1.5 ou 2.0 ou CEA 5.0 com a FAP 2.0, elevou o valor preditivo positivo da FAP, nestes pontos de corte, para 100%, sendo melhor o valor preditivo positivo numérico desta última associação.

O CEA 5.0 apresentou o melhor valor preditivo negativo do grupo total estudado. As combinações adotadas não aumentaram o valor preditivo negativo do CEA 5.0 sozinho.

O melhor valor preditivo negativo da FAP foi combinada com o CEA 5.0, um dos exames positivos.

O valor preditivo positivo da FAP 1.0 e 1.5 difere com significância do valor preditivo positivo da ecografia abdominal ($p < 0.05$).

MOLKHOU (62) encontrou os melhores valores preditivos para a ecografia na comparação com testes de enzimas hepáticas.

4.4.4 ACUIDADE

Na análise da acuidade aplicada na população em estudo (53), verificou-se um desempenho semelhante, sendo os melhores, individuais ou em associações, situados na faixa dos 80 a 89% (TABELAS 9, 10, 12, 13).

A melhor acuidade da FAP isolada foi de 81.9%. A melhor acuidade do grupo de exames isolados foi da ecografia abdominal de 87.2%.

SCHREVE (76) conclui que a ecografia com acuidade de 85% é o exame de sua escolha, o que está também de acordo com BORRÉ (15).

Em nosso estudo, os valores absolutos dos exames não significaram serem estes os únicos melhores. Fazendo uma comparação estatística verificou-se que os exames com melhores

resultados absolutos não diferem entre si ($p > 0.05$).

Dependendo do local de atendimento do médico, da disponibilidade da solicitação de exames e da exeqüibilidade dos mesmos o presente trabalho oferece uma variedade de alternativas que podem ser utilizadas, chegando-se a uma previsão bastante aproximada do diagnóstico desejado, podendo-se lançar mão do uso da fosfatase alcalina.

5 CONCLUSOES

5 CONCLUSÕES

Para o diagnóstico de metástases hepáticas sincrônicas do adenocarcinoma colorretal, buscamos um teste que tenha: um bom desempenho para este fim; fácil exequibilidade; baixo custo.

A análise do presente estudo permite concluir:

5.1 SOBRE A FOSFATASE ALCALINA

5.1.1 A fosfatase alcalina no ponto de corte de 2.0 (considerando-se duas vezes o seu valor máximo de referência) foi o exame de maior especificidade.

5.1.2 A associação da fosfatase alcalina com os outros exames não aumentou, com significância, as suas sensibilidades individuais ($p > 0.05$).

5.1.3 A FAP 2.0 é um exame de alta especificidade, porém, não difere com significância das especificidades da FAP 1.5, ou da ecografia abdominal, ou da cintilografia hepática ($p > 0.05$).

5.1.4 A associação da FAP 1.5 e FAP 2.0 com a cintilografia hepática, ou a associação da FAP 2.0 com o CEA 5.0 aumenta, com significância, a especificidade da FAP 1.0 isolada ($p < 0.05$).

5.1.5 Os valores preditivos positivos da FAP 2.0, da cintilografia hepática e ecografia abdominal se equivalem ($p > 0.05$).

5.1.6 Nas associações, considerando os dois exames positivos: cintilografia hepática mais a FAP 1.5 ou FAP 2.0; ou na associação CEA 5.0 mais FAP 2.0 há aumento, com significância, do valor preditivo positivo da fosfatase alcalina, quando considerado individualmente ($p < 0.05$).

5.1.7 O aumento do ponto de corte da fosfatase alcalina diminuiu, sem significância, o seu valor preditivo negativo ($p > 0.05$).

5.1.8 Os valores preditivos negativos da FAP 1.0; do CEA 5.0; ecografia abdominal e cintilografia hepática não têm diferença estatisticamente significativa ($p > 0.05$).

5.1.9 As associações utilizadas aumentaram, sem significância, a acuidade da fosfatase alcalina individual ($p > 0.05$).

5.1.10 A fosfatase alcalina no ponto de corte de 1.5 não difere estatisticamente significativo da ecografia abdominal e cintilografia hepática individual em sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e acuidade ($p > 0.05$). Há significância as diferenças de valores preditivos negativos ($p < 0.05$).

5.1.11 Não há significância, em relação ao valor preditivo negativo, da FAP 2.0 e da ecografia abdominal, da cintilografia hepática, individuais ($p > 0.05$).

5.2 SOBRE OS OUTROS EXAMES

5.2.1 No poder diagnóstico: os testes que apresentaram os melhores desempenhos; as diferenças encontradas entre seus resultados, foram, na sua grande maioria, sem significância ($p > 0.05$).

5.2.2 Nenhum teste, individualmente, obteve um desempenho perfeito, em todos os níveis avaliados.

5.2.3 Os exames de maior sensibilidade foram o CEA 2.5 e CEA 5.0, que diferem; com significância ($p < 0.05$), da maior sensibilidade da fosfatase alcalina e sem significância da ecografia abdominal sozinha ($p > 0.05$).

5.2.4 Nos exames de resultados contínuos, aumentando-se o valor do ponto de corte, diminuiu-se o valor da sensibilidade do exame individual; com significância para a fosfatase alcalina ($p < 0.05$) e sem significância para o CEA ($p > 0.05$).

5.2.5 Nos exames de resultados contínuos, o aumento do ponto de corte aumentou, com significância, a especificidade do exame individual ($p < 0.05$).

5.2.6 Nos exames de resultados contínuos, o aumento do ponto de corte aumentou o valor preditivo positivo, com significância, para a fosfatase alcalina ($p < 0.05$) e sem significância para o CEA ($p > 0.05$).

5.2.7 O valor preditivo positivo da ecografia abdominal e da cintilografia hepática não aumentaram, com significância, nas associações utilizadas ($p > 0.05$).

5.2.8 As associações utilizadas não aumentaram o valor preditivo negativo do maior individual, que foi o do CEA 5.0, nem da ecografia abdominal; nem da cintilografia hepática ($p > 0.05$).

5.2.9 As maiores acuidades dos exames individuais, ou em associações, situaram-se entre 80 e 89% e não têm diferença estatisticamente significativa ($p > 0.05$).

5.2.10 A maior acuidade isolada foi da ecografia abdominal, e, não tem diferença estatisticamente significativa, em relação as acuidades da FAP 1.5; FAP 2.0; CEA 10.0 ou da cintilografia hepática.

5.2.11 A maior acuidade das associações foi da ecografia abdominal mais FAP 2.0, porém, não tem diferença, estatisticamente significativa, em comparação com as acuidades isoladas da ecografia abdominal; da cintilografia hepática; da FAP 1.5 ou da FAP 2.0 ou da acuidade do CEA 10.0 ($p > 0.05$).

5.2.12 A melhor associação foi considerando os dois exames positivos do CEA 5.0 com a FAP 1.5, que não apresenta diferença, estatisticamente significativa, da ecografia abdominal ou cintilografia hepática individual ($p > 0.05$).

5.2.13 O CEA individualmente apresenta um baixo valor preditivo positivo que tem diferença, estatisticamente significativa, em relação aos valores preditivos da ecografia abdominal, ou cintilografia hepática, individuais, ou da associação, considerando os dois exames positivos, do CEA 5.0 mais a FAP 1.5 ($p < 0.05$).

6 RESUMO

6 RESUMO

A dosagem sérica da fosfatase alcalina foi realizada pré-operatoriamente em 327 pacientes portadores de adenocarcinoma primário colorretal, no período de 1977 até 1990, no HCPA.

Todos os pacientes foram tratados cirurgicamente, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foi verificado o valor diagnóstico da fosfatase alcalina, para metástases hepáticas sincrônicas. Os resultados foram comparados com os outros exames pré-operatórios; antígeno carcinoembrionário, ecografia abdominal e cintilografia hepática. Todos os exames citados, tiveram seus resultados comparados com a avaliação trans-operatória do fígado, 19.6% dos pacientes apresentaram metástases hepáticas sincrônicas à laparotomia.

A fosfatase alcalina mostrou-se um exame de baixa sensibilidade, e elevada especificidade. Considerando-se um ponto de corte de duas vezes o seu valor máximo de referência, a especificidade foi de 97%.

Quando, combinada com outros exames, a sua sensibilidade aumentou.

A melhor combinação encontrada foi da fosfatase alcalina no ponto de corte de 1.5 mais o CEA no ponto de corte de 5.0 ng/ml, considerando os dois resultados positivos. Esta combinação teve um desempenho semelhante ao da ecografia abdominal, ou da cintilografia hepática, consideradas individualmente.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ADSON, M. A. Diagnosis and surgical treatment of primary and secondary solid hepatic tumors in the adult. *Surg. Clin. North Am.*, v.61, p. 181-195, 1981.
2. ALDERSON, P. O. et al. Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiol.*, v. 149, p. 225-230, 1983.
3. ALMERSJO, O. et al. Accuracy of diagnostic tools in malignant hepatic lesions. *Am. J. Surg.*, v. 127, p. 663-668, 1974.
4. ARNAUD, J. P. et al. A prospective study of current diagnostic procedures for assessment of hepatic metastases in colorectal cancers. *Eur. J. Surg. Onc.*, v. 13, p. 335-358, 1987.
5. ATTIYEH, F. F.; WANEBO, H. J.; STEARS, M. W. Hepatic resection for colo-rectal cancer. *Dis. Colon Rectum*, v. 21, p. 160-162, 1978.
6. BADEN, H. et. al. Diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in liver metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.*, v. 133, p. 769-773, 1971.
7. BECK, P. R. et al. Serum enzymes in colorectal cancer. *Cancer*, v. 43, p. 1772-1776, 1979.
8. BEDIKIAN, A. Y. Regional and systemic chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum*, v. 26, p. 327-332, 1983.

9. BENGMARK, S.; HAFSTROM, L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. **Cancer**, v. 23 p. 198-202, 1969.
10. BENGMARK, S. et al. Metastatic disease in the liver from colorectal cancer: an appraisal of liver surgery. **World J. Surg.**, v. 6, p. 61-65, 1982.
11. BENGTSOON, G. et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. **Am. J. Surg.**, v. 141, p. 586-589, 1981.
12. BESSEY, O. A.; LOWRY, O. H.; BROCK, M. J. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. **J. Biol. Chem.**, v. 164, p.321-329, 1946.
13. BODANSKI, A. Phosphatase studies. II. Determination of serum phosphatase: factors influencig accuracy of determination. **J. Biol. Chem.** v. 101, p. 93-104, 1933.
14. BONFANTI, G. et al. The role of CEA and liver function tests in the detection of hepatic metastases from colo-rectal cancer. **Surg.**, v. 3, p.29-36, 1990.
15. BORRÉ, G.; BORRÉ, D. G. Valor de la ultrasonografía en el diagnóstico de las metastases hepaticas. **Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.**, v. 73, p. 143-150, 1988.
16. BRESALIER, R. S.; KIM, Y. S. Malignant neoplasms of the large and small intestine. In: SLEISENGER, M. H.; FORDTRAN, J. S. **Gastrointestinal Disease**. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 1989. 2 v. p. 1519-1560.

17. BRODDERS, A. C. Carcinoma. Grading and practical application. *Arch. Path.*, v. 2, p. 376, 1926.
18. BRONSKILL, M. J. et al. Magnetic resonance imaging, computed tomography and radionuclide scintigraphy in detection of liver metastases. *J. Canad. Assoc. Radiol.*, v.39, p. 3-9, 1988.
19. BROWNER, W. S.; NEWMAN, T. B.; CUMMINGS, S. R. Designing a new study: III. Diagnostic tests. In: HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R. *Designing Clinical Research: a epidemiologic approach*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988. 247 p. p. 87-97.
20. BRUNETON, J. N.; BOURRY, J.; OCCELI, J. P. Etude critique des différentes méthodes de détection des métastases hépatiques. *J. Radiol.*, v. 61, p. 575-580, 1980.
21. CADY, B.; MONSON, D. O.; SWINTON, N. W. Survival of patients after colonic resection for carcinoma with simultaneous liver metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.*, v. 131, p. 697-700, 1970.
22. CASTAGNA, J. et al. The reability of liver scans and function tests in detecting metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.*, v. 134, p. 463-466, 1972.
23. CHARNLEY, R. M. et al. Detection of colorectal liver metastases using intraoperative ultrasonography. *Br. J. Surg.*, v. 78, p. 45-48, 1991.
24. COHEN, A. M.; KAUFMAN, S. D.; WOOD, W. C. Treatment of colorectal cancer hepatic metastases by hepatic artery chemotherapy. *Dis. Colon Rectum*. v. 28, p. 389-393, 1985.

25. COHEN, A. et al. Transbrachial hepatic arterial chemotherapy using an implanted infusion pump. *Dis. Colon Rectum*, v. 23, p. 223-227, 1980.
26. COLEMAN, C. M.; STROJE, R. C. The syntheses of thymolphalein monophosphate: a new substrate for alkaline phosphatase. *Clin Chem. Acta*, v. 13, p. 401-403, 1966.
27. COLIZZA, S. et al. Combined ultrasounds and CEA in preoperative assessment of hepatic metastases from gastrointestinal malignancies. *J. Surg. Oncol.*, v. 28, p. 161-164, 1985.
28. COOKE, T. G. et al. Colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.*, v. 78, p. 122, 1991.
29. COOPER, E. H. et al. The contribution of serum enzymes and carcinoembryonic antigen to early diagnosis of metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, v. 31, p. 111-117, 1975.
30. DEMAS, B. E. et al. Magnetic resonance imaging diagnosis of hepatic metastases in the presence of negative CT studies. *J. Clin. Gastroent.*, v. 7, p. 553-560, 1985.
31. DEREN, J. J. et al. Comparative study of four methods of determining alkaline phosphatase. *N. E. J. Med.*, v. 270, p. 1277-1283, 1964.
32. DUKES, C. E. The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol. Bacteriol.*, v. 35, p. 323-332, 1932.
33. FENSTER, I.; KLATSKIN, G. Manifestations of metastatic tumors of the liver. *Am. J. Med.*, v. 31, p. 238-248, 1961.
34. FINLAY, I. G.; McARDLE, C. S. Occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br. J. Surg.*, v. 73, p. 732-735, 1986.

35. FINLAY, I. G. et al. Incidence and detection of occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br. Med. J.*, v. 284, p. 803-805, 1982.
36. FISHER, K. S.; ZAMBONI, W. A.; ROSS, D. S. The efficacy of preoperative computed tomography in patients with colorectal carcinoma. *Am. Surgeon*, v. 56, p. 339-342, 1990.
37. FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. *Epidemiologia Clínica*. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989. 312 p. p. 68-107.
38. FORTNER, J. G. et al. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.*, v. 199, p. 306-316, 1984.
39. GRACE, R. H. et al. Role of ultrasound in the diagnosis of liver metastases before surgery for large bowel cancer. *Br. J. Surg.*, v. 74, p. 480-481, 1987.
40. GRAY, B. Surgeon accuracy in the diagnosis of liver metastases at laparotomy. *Aust. N. Z. Surg.*, v. 50, p. 524-526, 1980.
41. GUS, P. et al. Antígeno carcinoembriônico (CEA) pré-operatório em câncer colorretal: diagnóstico e prognóstico. *Rev. HCPA*, v. 4, p. 41-46, 1984.
42. HODG, L.; PACK, G. T. Diagnostic accuracy of hepatic metastases at laparotomy. *Arch. Surg.*, v. 72, p. 251-252, 1966.
43. HUGUIER, M.; LACAINE, F. Hepatic metastases in gastrointestinal cancer. *Arch. Surg.*, v. 116, p. 399-401, 1981.

44. JHINGRAN, S. G. et al. Liver scintigrams compared with alkaline phosphatase and BSP determinations in the detection of metastatic carcinoma. *J. Nucl. Med.*, v. 12, p. 227-230, 1971.
45. KAPLAN, M. M. Laboratory tests. In: SCHIFF, L.; SCHIFF, E. **Diseases of the liver**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott, 1987. 2 v. p. 219-260.
46. KEMENY, M. M. et al. Preoperative staging with computerized axial tomography and biochemical laboratory tests in patients with hepatic metastases. *Ann. Surg.*, v. 203, p. 169-172, 1986.
47. _____. A prospective analysis of laboratory tests and imaging studies to detect hepatic lesions. *Ann. Surg.*, v. 195, p. 163-167, 1982.
48. KIM, N. K. et al. Value of alkaline phosphatase, 5' nucleotidase, gama-glutamyltransferase, and glutamate dehydrogenase activity measurements (single and combined) in serum in diagnosis of metastasis to the liver. *Clin. Chem.*, v. 23, p. 2034-2038, 1977.
49. KING, E. J. Preparation of phenolphthalein phosphatase. *J. Path. Bact.*, v. 55, p. 311-314, 1943.
50. KING, E. J.; ARMSTRONG, A. R. Convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. *Canad. M. A. J.*, v. 31, p. 376-381, 1934.
51. KLEIN, B.; READ, P.; BABSOS, A. L. Rapid method for quantitative determination of serum alkaline phosphatase. *Clin. Chem.*, v. 6, p. 269-275, 1960.

52. LEFOR, A. T. et al. Intra-abdominal extrahepatic disease in patients with colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum*, v. 31, p. 100-106, 1988.
53. LIND, S.; SINGER, D. Diagnosing liver metastases: a Bayesian analysis. *J. Clin. Oncol.*, v. 4, p. 379-388, 1986.
54. LOCALIO, S. A.; ENG., K.; COPPA, G. F. **Anorectal, perisacral and sacral tumors.** Philadelphia: Saunders, 1987. 356 p. p. 272-293.
55. LUNDSTED, C. et al. The accuracy of computed tomography of the liver in colo-rectal carcinoma. *Clin. Radiol.*, v. 42, p. 335-339, 1990.
56. MARCHI, E.; CARMELLINI, M.; DI TRANI, M. O papel do antígeno carcinoembriônico no diagnóstico e prognóstico dos pacientes afetados por neoplasias do cólon e reto. *Rev. Bras. Colo-Proct.*, v. 5, p. 77-83, 1985.
57. MATHEWS, J.; SLAVIN, J. D.; SPENCER, R. F. Liver functions tests: a study in patients with imaging-demonstrated metastases. *Clin. Nuc. Med.*, v. 11, p. 344-345, 1986.
58. MAYNE, P. D. et al. Identification of bone and liver metastases from breast cancer by measurement of plasma alkaline phosphatase isoenzyme activity. *J. Clin. Pathol.*, v. 40, p. 398-403, 1987.
59. MCCARTNEY, W. H.; HOFFER, P. B. Carcinoembryonic antigen assay in hepatic metastases detection. *JAMA*, v. 236, p. 1023-1027, 1976.

60. McNEIL, B. J.; ADELSTEIN, S. J. Determining the value of diagnostic and screening tests. *J. Nuc. Med.*, v. 17, p. 439-448, 1976.
61. MEDELSHOHN, M.; BODANSKY, O. The value of liver function tests in the diagnosis of intra hepatic metastases in the nonicteric cancer patient. *Cancer*, v. 5, p. 1-8, 1952.
62. MOLKHOU, J. M. et al. Dépistage des métastases hépatiques des cancers digestifs: place des dosages enzymatiques et de l'échographie. *La Presse Médicale*, v. 28, p. 1370-1374, 1989.
63. MORENO SIERRA, J. et al. Marcadores tumorales en metástasis del carcinoma colorrectal. *Rev. Esp. Enf. Digest.*, v. 78, p. 139-144, 1990.
64. NIELSEN, J.; BASLEV, I.; JENSEN, H. J. Carcinoma of the colon with liver metastases. *Acta Chir. Scand.*, v. 137, p. 463-465, 1971.
65. OSANAGA, E. et al. étude comparative entre la phosphatase alcalina et la gamma-glutamyltranspeptidase dans le diagnostic des métastases hépatiques. *J. Chir.*, v. 122, p. 17-20, 1985.
66. OXLEY, E. M.; ELLIS, H. Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases. *Br. J. Surg.*, v. 56, p. 149-152, 1969.
67. PALMER, M.; PETRELLI, N. J.; HERRERA, L. No treatment option for liver metastases from colorectal adenocarcinoma. *Dis. Colon Rectum*, v. 32, p. 698-701, 1989.

68. PECTOR, J. C.; ROOMANS, P. A. Detection des métastases hépatiques. Analyse critique de la littérature. *Acta Gastroent. Belg.*, v. 39, p. 90-103, 1976.
69. RANSOHOFF, D. F.; FEINSTEIN, A. R. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *New Eng. J. Med.*, v. 299, p. 926-930, 1978.
70. RANSON, J. H.; ADAMS, P. X.; LOCALIO, S. A. Preoperative assessment for hepatic metastases in carcinoma of the colon and rectum. *Surg. Gynec. Obstet.*, v. 137, p. 435-438, 1973.
71. READ, D. R. et al. The preoperative diagnosis of hepatic metastases in cases of colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum*, v. 20, p. 101-106, 1977.
72. RIDGE, J. A.; DALY, J. M. Treatment of colorectal hepatic metastases. *Surg. Gynecol. Obstet.*, v. 161, p. 597-607, 1985.
73. ROY, A. V. Rapid method for determining alkaline phosphatase activity in serum with thymolphthalein monophosphate. *Clin. Chem.*, v. 16, p. 431-436, 1970.
74. SCHAEFER, J.; SCHIFF, L. Liver function tests in metastatic tumor of the liver: study of 100 cases. *Gastroent.*, v. 49, p. 360-363, 1965.
75. SCHEELE, J.; STANGL, R.; HOFMANN, A. A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br. J. Surg.*, v. 77, p. 1241-1246, 1990.

76. SCHREVE, R. H. et al. Detection of liver metastases: a prospective study comparing liver enzymes, scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Br. J. Surg.*, v. 71, p. 947-949, 1984.
77. SMITH, T. J. et al. A prospective study of hepatic imaging in the detection of metastatic disease. *An. Surg.*, v. 195, p. 486-491, 1982.
78. SZYMENDERA, J. J. et al. Serial CEA assays and liver scintigraphy for the detection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum*, v. 25, p. 191-197, 1982.
79. TAN, C. O. et al. Serum enzymes in disease. *Cancer*, v. 16, p. 1373-1387, 1963.
80. TARTTER, P. I. et al. Screening for liver metastases from colorectal cancer with carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase. *Ann. Surg.*, v. 193, p. 357-360, 1981.
81. TAYLOR, I. Colorectal liver metastases: to treat or not treat? *Br. J. Surg.*, v. 72, p. 511-516, 1985.
82. TEMPERO, M. A. et al. Detection of metastatic liver disease: use of liver scans and biochemical liver tests. *JAMA*, v. 248, p. 1329-1332, 1982.
83. TRAYNOR, C. B. et al. Measurement of high molecular weight forms of enzymes in serum in the detection of hepatic metastases of colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, v. 53, p. 483-487, 1986.

84. TURNBULL, R. B. et al. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann. Surg.*, v. 166, p. 420-425, 1967.
85. VECCHIO, T. J. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *New Engl. J. Med.*, v. 274, p. 1171-1173, 1966.
86. VOGT, P. et al. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J. Surg.*, v. 15, p. 62-67, 1991.
87. WANEBO, H. J. et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *New Engl. J. Med.*, v. 299, p. 448-451, 1978.
88. _____. Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am. J. Surg.*, v. 135, p. 81-85, 1978.
89. WELCH, J. P.; DONALDSON, G. A. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann. Surg.* v. 189, p. 496-502, 1979.
90. WILSON, S.; ADSON, M. A. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch. Surg.*, v. 111, p. 330-333, 1976.
91. YESNER, R.; CONN, H. O. Liver function tests and needle biopsy in the diagnosis of metastatic cancer of the liver. *Ann. Intern. Med.*, v. 59, p. 62-71, 1963.

OBS.: As referências bibliográficas foram elaboradas conforme a norma ABNT, NBR 6023, de agosto de 1989.

ANEXO DAS TABELAS QUADRUPLAS

A. Exames individuais (tabelas 9 e 10)

1. FAP 1.0

Cirurgia Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	34	71	105
	-	30	192	222
		64	263	327

2. FAP 1.5

Cirurgia Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	23	21	44
	-	41	242	283
		64	263	327

3. FAP 2.0

Cirurgia Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	13	8	21
	-	51	255	306
		64	263	327

4. CINTILOGRAFIA HEPATICA

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	8	2	10
	-	8	41	49
		16	43	59

5. ECOGRAFIA ABDOMINAL

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	14	2	16
	-	9	61	70
		23	63	86

6. CEA 2.5

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	25	57	82
	-	3	45	48
		28	102	130

7. CEA 5.0

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	24	32	56
	-	4	70	74
		28	102	130

8. CEA 10.0

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	17	16	33
	-	11	86	97
		28	102	130

B. EXAMES ASSOCIADOS

B.1 - CONSIDERANDO OS DOIS EXAMES ASSOCIADOS
POSITIVOS (TABELA 12)

9. ECO+FAP 1.0

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	9	1	10
	-	14	62	76
		23	63	86

10. ECO+FAP 1.5

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	9	1	10
	-	14	62	76
		23	63	86

11. ECO+FAP 2.0

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	5	1	6
	-	18	62	80
		23	63	86

12. CINT+FAP 1.0

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	6	2	8
	-	10	41	51
		16	43	59

13. CINT+FAP 1.5

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	4	-	4
	-	12	43	55
		16	43	59

14. CINT+FAP 2.0

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	1	-	1
	-	15	43	58
		16	43	59

15. CEA 5.0+FAP 1.0

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	16	13	29
	-	12	89	101
		28	102	130

16. CEA 5.0+FAP 1.5

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	14	3	17
	-	14	99	113
		28	102	130

17. CEA 5.0+FAP 2.0

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	8	-	8
	-	20	102	122
		28	102	130

18. CEA 2.5+FAP 1.0

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	16	17	33
	-	12	85	97
		28	102	130

19. CEA 10.0+FAP 1.0

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	10	6	16
	-	18	96	114
		28	102	130

B.2 - CONSIDERANDO UM DOS EXAMES ASSOCIADOS
POSITIVO (TABELA 13)

20. ECO+FAP 1.0

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	17	16	33
	-	6	47	53
		23	63	86

21. ECO+FAP 1.5

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	17	6	23
	-	6	57	63
		23	63	86

22. ECO+FAP 2.0

		Cirurgia Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	16	2	18
	-	7	61	68
		23	63	86

23. CINT+FAP 1.0

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	11	11	22
	-	5	32	37
		16	43	59

24. CINT+FAP 1.5

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	9	6	15
	-	7	37	44
		16	43	59

25. CINT+FAP 2.0

Cirurgia
Metástases Hepática

		+	-	
teste	+	8	5	13
	-	8	38	46
		16	43	59

26. CEA 5.0+FAP 1.0

		Cirurgia		
		Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	24	49	73
	-	4	53	57
		28	102	130

27. CEA 5.0+FAP 1.5

		Cirurgia		
		Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	24	36	60
	-	4	66	70
		28	102	130

28. CEA 5.0+FAP 2.0

		Cirurgia		
		Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	24	35	59
	-	4	67	71
		28	102	130

29. CEA 2.5+FAP 1.0

		Cirurgia		
		Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	25	70	95
	-	3	32	35
		28	102	130

30. CEA 10.0+FAP 1.0

		Cirurgia		
		Metástases Hepática		
		+	-	
teste	+	23	40	63
	-	5	62	67
		28	102	130