

Estudio Comparativo entre la fosfatasa alcalina y la Gammaglutamil transpeptidasa en el diagnóstico de metastasis hepáticas

RESUMEN

Los autores, a los efectos de valorar su utilidad en el diagnóstico del secundarismo hepático, evaluaron en 48 pacientes portadores de carcinomas digestivos la actividad de la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma glutamil transpeptidasa (GGT). El estudio fue preoperatorio, prospectivo y ciego. Evaluadas estadísticamente la GGT se mostró como un test superior a la FA en el diagnóstico de metastasis hepáticas; sobre todo por su mayor sensibilidad. Ambas enzimas mostraron mayor valor predictivo en descartar las metastasis hepáticas que en asegurar su existencia.

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY BETWEEN THE ALKALINE PHOSPHATASE AND GAMMA-GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE ON THE DIAGNOSIS OF HEPATIC METASTASES.

In order to evaluate the utility on the diagnosis of the hepatic metastases, the authors evaluated in 48 patients with digestive carcinomas, the activity of the Alkaline Phosphatase (FA) and the Gamma Glutamyl Transpeptidase (GGT). It was an study preoperative, prospective and blind. Evaluated statistically the GGT was a superior test than the FA in the diagnosis of hepatic metastases, specially for its better sensitivity. Both enzymes showed a higher predictive value in the hepatic metastases than in assure its existence.

RESUME

ETUDE COMPARATIF ENTRE LA FOSPHATASE ALCAINE ET LA GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASE DANS LE DIAGNOSTIC DES METASTASES HEPATIQUES.

Les auteurs, ont étudié en 48 patients avec des tumeurs digestives l'activité de la fosfatase alcaline (FA) et de la gamma glutamil transpeptidase (GGT) pour évaluer son utilité dans le diagnostic des metastases hépatiques. Ce fut une étude préopératoire, prospective et aveugle. Evaluée du point de vu statistique la GGT s'est présentée comme un test supérieur à la FA dans le diagnostic des metastases hépatiques surtout par sa plus grande sensibilité. Les deux enzymes ont montré une plus grande valeur prédictive pour écarter les metastases hépatiques que pour affirmer son existence.

Presentado a la Sociedad de cirugía del Uruguay, el 11 de noviembre de 1982.

Dirección: Av. 8 de Octubre 3241 Montevideo (Dra. A. Larre Borges).

Ayudante de Investigación, Ayudante de Laboratorio, Asistente Interino de Clínica Quirúrgica, Ayudante de Clase Becaria y Ayudante de Clase.

Dres. Alba Larre Borges, Eduardo Osinaga, Julio Sanguinetti, Alfonso Cayota, Ana López, Uruguay Larre Borges (h).

Laboratorio de Biopatología de la Clínica Quirúrgica "2", Prof. Uruguay Larre Borges, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

INTRODUCCION

Los recientes avances en el manejo de las metastasis hepáticas han incrementado la importancia de su diagnóstico para la correcta estadiación del enfermo neoplásico, a los efectos de ajustar los planes terapéuticos. Muchos tests biológicos se han propuesto a tal efecto, pero la revisión de la literatura muestra discrepancias sobre cual es el mejor previo a la laparotomía, no existiendo ninguno que reúna todas las cualidades (22, 23)

Dentro de los parámetros humorales la fosfatasa alcalina (FA) es uno de los más empleados (13, 18), pero en los últimos años distintos autores (2, 6, 8, 9, 10, 21) indican la utilidad de la cuantificación sérica de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) para el diagnóstico del secundario hepático.

El presente trabajo tiene por objeto confrontar el valor de la FA y de la GGT en el diagnóstico de metastasis hepáticas, en pacientes portadores de neoplasias malignas digestivas, mediante un estudio preoperatorio, prospectivo y ciego, correlacionando los resultados con los hallazgos de la laparotomía.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 48 pacientes (27 hombres y 21 mujeres) portadores de neoplasmas malignos digestivos diagnosticados histológicamente previo al acto quirúrgico, (4 de esófago, 14 gástricos, 30 colorrectales). Sus edades oscilaron entre 37 y 91 años con una media de 64 años. Todos fueron laparotomizados.

En todos se realizó en el preoperatorio:

1 — Valoración de la actividad sérica de FA (EC. 3.1.3.1.) por el método cinético de Bessey, O.A (5) cuyo rango normal es entre 20 y 48 U/1.

2 — Valoración de la actividad sérica de la GGT (EC.2.3.2.2.) por el método cinético de Szasz, G. (25), con valores normales entre 6 y 28 U/1.

3 — Cuantificación de la bilirrubina sérica por el método colorimétrico de Jendrassik, L. (17)*.

*Todos los reactivos utilizados fueron Boehringer.

Las determinaciones se efectuaron en forma independiente, desconociendo quienes las realizaron las cifras de los otros parámetros.

Como la FA y la GGT son sensibles indicadores de colestasis se excluyeron del presente estudio todos los pacientes con bilirrubinemia elevada, así

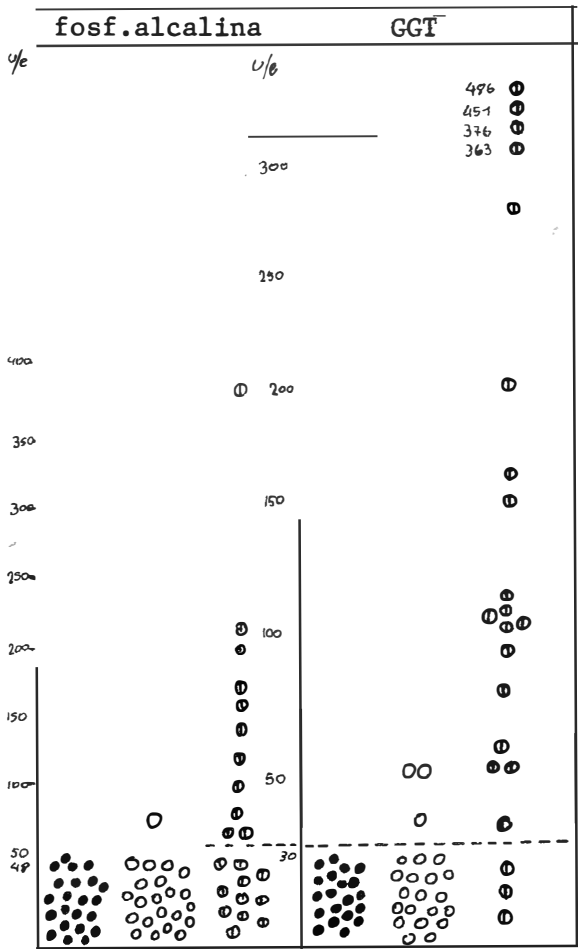
como los portadores de cualquier otra hepatopatía asociada (13, 24, 26).

Los valores normales en nuestra población para la FA y la GGT se obtuvieron del estudio de 20 individuos sanos (controles) con edades entre 21 y 82 años. La media hallada para la FA es de 29.02 U/l — 10.1 y para la GGT de 15.7 U/l — 8.1. No se encontraron diferencias significativas entre las distintas edades y sexos.

El análisis estadístico de los resultados se realizó empleando el test de Student (11).

RESULTADOS

La población estudiada se dividió en dos grupos de acuerdo a los hallazgos de la laparotomía:



- sanos (controles)
- neoplásicos s/metast.hepat.(A)
- ⊙ neoplásicos c/metast.hepat.(B)

— Grupo A: 26 pacientes con carcinomas digestivos sin metástasis hepáticas en la exploración.

— Grupo B: 22 pacientes con carcinomas digestivos con metástasis hepáticas en la exploración.

Los valores de FA y GGT para cada caso individual son mostrados en la figura 1, comparados con los individuos sanos. La FA estuvo dentro de los límites normales en todos los neoplásicos sin metástasis, salvo en uno que tenía 64 U/l, portador de un carcinoma de recto, en quien no se encontraron metástasis hepáticas en la laparotomía (falso positivo). En el 50% (5) de los pacientes con metástasis hepáticas la actividad de FA se elevó por encima de lo normal.

La GGT mostró un comportamiento similar a la FA en los controles. En el grupo A (sin metástasis hepáticas) existieron tres falsos positivos, mientras que en el grupo B (con metástasis hepáticas) se encontró elevada en el 86% de los pacientes (1), alguno de ellos con cifras de hasta 16 veces el máximo normal. Todos los pacientes con FA elevada y metástasis hepática presentaron elevación de la GGT, y 8 con GGT alta y metástasis hepáticas tuvieron la FA en el rango de la normalidad.

El estudio de las cifras medias de FA y GGT con sus respectivos desvíos standard para cada grupo se expresan en la tabla 1.

| GRUPO | NUMERO | F. ALC (U/L) | GGT (U/L) |
|-----------|--------|--------------|--------------|
| CONTROLES | 20 | 29.02 ± 10.1 | 15.7 ± 8.1 |
| A | 26 | 22.0 ± 14.1 | 18.6 ± 12.3 |
| B | 22 | 78.3 ± 73.5 | 149. ± 145.5 |

TABLA I

La significación de las diferencias halladas entre los dos grupos y los controles se resume en la Tabla 2.

| TEST DE STUDENT | | | |
|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| DETERMINACIÓN ENZIMÁTICA | CONTROLES VS GRUPO A | CONTROLES VS GRUPO B | GRUPO A VS GRUPO B |
| FOSFATASA ALCALINA | P > 0.05 | P < 0.001 | P < 0.001 |
| γ-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA | P > 0.05 | P < 0.001 | P < 0.001 |

P > 0.05 : DIF. NO SIGNIFICATIVA
 P < 0.001 : DIF. MUY SIGNIFICATIVA

TABLA II

Para ambas enzimas solo se encontraron diferencias estadísticamente muy significativas al comparar el grupo con metástasis hepáticas con los controles o con el grupo sin metástasis hepáticas. No hay diferencias significativas entre los controles y el grupo sin metástasis.

La capacidad del método para detectar metástasis hepáticas (sensibilidad), para determinar cuál es la población no afectada (especificidad) y su valoración global (exactitud), se expresa en la Tabla 3.

| TEST | GRUPO A | | GRUPO B | | ESPECIFICIDAD $\frac{VN}{VN + FP}$ | SENSIBILIDAD $\frac{VP}{VP + FN}$ | EXACTITUD $\frac{VN + VP}{VN + FP + VP + FN}$ |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--|
| | NORMAL (VERDADERO NEG) | PATOLÓGICO (FALSO NEG) | NORMAL (FALSO POSIT) | PATOLÓGICO (VERDADERO POSIT) | | | |
| | VN | FN | FP | VP | | | |
| FOSFATASA ALCALINA | 25 | 1 | 11 | 11 | 96.1 | 50 | 75 |
| GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA | 23 | 3 | 3 | 19 | 88.4 | 86.3 | 87.5 |

TABLA III

El test más sensible fue la GGT (86.3%), el más específico la Fa (96.1%). Valorado por su exactitud el mejor test fue la GGT (87.5%) contra 75% de la FA.

La probabilidad de que un paciente con un carcinoma digestivo tenga o no metástasis hepáticas, según el resultado de cada test, se determina por el teorema de Bayes (3), en el que se tiene en cuenta no sólo la sensibilidad y especificidad de cada test, sino también la frecuencia o prevalencia de la enfermedad en la población estudiada (19). Tabla 4. La

| TEST | P(D+)T+ | P(D+)T- |
|-----------------------------------|---------|---------|
| FOSFATASA ALCALINA | 70% | 9% |
| γ -GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA | 57% | 2% |

P(D+)T+: PROBABILIDAD TENIENDO TEST POSITIVO DE TENER METASTASIS.

P(D+)T-: PROBABILIDAD TENIENDO TEST NEGATIVO DE TENER METASTASIS.

TABLA IV

FA es la que tiene mayor valor en asegurar la existencia de metástasis hepáticas (70%), mientras que la GGT se destaca como el mejor test para excluir la

existencia de un secundarismo hepático o sea que ante un test negativo existe un 2% de probabilidad de que tenga metástasis hepáticas.

DISCUSION

La FA y la GGT junto con la lipoproteína-x son los más sensibles indicadores de colestasis (1). La GGT tiene también importancia en la valoración y seguimiento de etilista (4). En oncología el principal interés de la cuantificación de la actividad sérica de ambas enzimas radica en que aportan datos para la estadificación de la enfermedad

neoplásica; a tales efectos el aumento de la actividad de la FA se ha vinculado con tumores hepáticos (primitivos o secundarios) y óseos (7,13); mientras que la GGT con neoplasias malignas hepáticas, renales o pancreáticas (12).

En el presente trabajo la GGT aparece como un test superior a la FA en el diagnóstico de metástasis hepáticas (86.3% contra 50% de sensibilidad con una especificidad de 88.4% y 96.1% respectivamente). Estos hallazgos están de acuerdo con los trabajos de Champault (10), Touboul (27) y Aronsen (2), que expresan que dentro de los distintos tests enzimáticos la GGT es la más confiable en el diagnóstico de metástasis hepáticas, siendo además la que se eleva más precozmente (14, 24). No concuerdan con los resultados de Irving (16) y Huguier (15) que dan a la FA igual valor que la GGT en el diagnóstico del hígado secundario.

La menor sensibilidad de la FA explica que todos los pacientes en los que ella estaba elevada por metástasis hepáticas tenían la GGT aumentada, pero ello no indica la exclusión de la determinación de la FA en la valoración del enfermo neoplásico, ya que cifras elevadas de FA con GGT en el rango de la normalidad deben sugerir un origen extrahepático del aumento de la FA, en particular óseo.

Con respecto a la población estudiada, los grupos numéricamente similares si bien son muy útiles para el cálculo de la especificidad, sensibilidad y exactitud del test (15; 19), no son representativos de la real incidencia de las metástasis he-

páticas por carcinomas digestivos en nuestro medio. Por esta razón para la aplicación del teorema de Bayes, la cifras de prevalencia del secundarismo hepático en los carcinomas digestivos, fueron obtenidas de las estadísticas de Huguier (15), 15% y de Morris (20) 14.5%.

Teniendo en cuenta estos datos y nuestros resultados, la probabilidad de que pacientes con cánceres digestivos con GGT normal tengan metástasis hepáticas es muy baja (2%) no teniendo en este aspecto mayor valor predictivo la normalidad de la FA (9%). La probabilidad de existencia de metástasis hepáticas cuando la FA está elevada en nuestra población es del 70%, cuando lo está la GG-T es del 57%.

Si ambos parámetros son empleados sin seleccionar la población, el número de falsos positivos es mucho mayor (por colestasis, alcoholismo, otras patologías), por lo que no pueden ser empleados como "screening test".

Mientras que sí son de real utilidad para determinar la extensión lesional de enfermos oncológicos; desprendiéndose del análisis de nuestros resultados que tienen mayor valor en la exclusión del secundarismo hepático que en asegurar su existencia.

En el presente estudio se utilizó como control de los resultados a la laparotomía para el diagnóstico de metástasis hepáticas. Se debe tener en cuenta que la sensibilidad de la misma para el diagnóstico de secundarismo hepático en carcinomas digestivos es del 90-95% (22). Por ello el seguimiento de la población estudiada será en definitiva el que nos brindará el real valor del test.

CONCLUSIONES

1 — La FA y la GGT son parámetros útiles para el diagnóstico del secundarismo hepático.

2 — Con nuestra experiencia la GGT se presentó como un test superior a la FA, fundamentalmente por su mayor sensibilidad.

3 — Ambos tests enzimáticos tienen mayor valor predictivo en excluir las metástasis hepáticas que en asegurar su existencia.

Por lo tanto en pacientes con cánceres digestivos con FA y GGT normales es muy probable la existencia de metástasis hepáticas. Su elevación en cambio no asegura su presencia, ni aporta datos morfológicos, por lo tanto requiere continuar las etapas diagnósticas por otros procedimientos.

4 — Por su precisión diagnóstica, inocuidad y costo razonable, creemos que son los métodos que deben iniciar la investigación de la existencia de metástasis hepáticas en pacientes portadores de cánceres digestivos siendo, particularmente útiles en el seguimiento post-operatorio.

1. ALEGRE B., MARTINEZ M., BRETO M., GARCIA A.M., CABADES F., BERENGER J., Determinación de la lipoproteína-x (Lp-x) y gamma glutamil transpeptidasa séricas. Su utilidad para el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepatobiliares. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 50: 641, 1977.

2. ARONSEN K.F., NOSSLIN G., PHIL B., The value of gamma

ma glutamyl transpeptidase as a screening test for liver tumor. *Acta Chir. Scand.* 136: 17, 1970.

3. BAYES T.R., An essay towards solving a problem in the doctrine of chance. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 53: 370, 1764.

4. BEL A., TROUYEZ R., DECELETTE P., LENGLET J., Valeur clinique de la gamma glutamil transpeptidase sérique à propos de 920 dosages. En: *Colloque International sur la gamma glutamil transpeptidase*. Paris, Paris, 1973 p. 37-45.

5. BESSEY O.A., A method of the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. *J. Biol. Chem.* 164: 321, 1946.

6. CAMMAY H., OSINAGA E., MARQUILLO C., LARRE BORGES., PUPPI R., Valores de actividades enzimáticas en suero de pacientes portadores de neoplasias malignas digestivas. *An. Fac. Med. Montevideo*, 2ª época, 4: 147, 1981

7. CLEEVE H.J.W., Origin of an elevated plasma alkaline phosphatase activity in non-jaundiced patients. *Ann. Clin. Biochem.* 15: 86, 1978.

8. COOPER E.H., TURNER R., STEELE L., NEVILLE A.M., MACKAY A.M., The contribution of serum enzygemes and carcinoembryonic antigen to the early diagnosis of metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 31: 111, 1975.

9. CHAIMOFF C., WOLLOCH Y., EICHORN F.E., DINTSMAN M., Gamma glutamyl transpeptidase as aid in the diagnosis of liver metastases. *Israel J. Med. Sci.* 8: 781, 1975.

10. CHAMPAULT G., GARNIER M., PATEL J.C., Diagnostic des metastases hepatiques par dosage enzymatique. *Interet de la gamma glutamyl transpeptidase*. *Nouv Presse Med.* 6: 1635, 1977.

11. FENSTEIN A.R., Clinical biostatistic XXXI. On the sensitivity, specificity and discrimination of diagnostic tests. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17: 104, 1975.

12. GOLDBERG D.M., WALKER W.H.C., Structural, functional, and clinical aspects of gamma glutamil transferase. *CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1980.

13. GUTMAN A.B., Serum alkaline phosphatase activity in diseases of the skeletal and hepatobiliary systems. *Am. J. Med.* 27: 875, 1959.

14. HUGUET C., AZZOPATDE D., Valeur de la gamma glutamyl transpeptidase dans le despitage des métastases hépatiques. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie* 45: 113, 1970.

15. HUGUIER M.D., LACAINE F., Hepatic metastases in gastrointestinal cancer. *Arch. Surg.* 108: 116, 1981.

16. IRVIN T., EDWARDS J.P., GOLIGHERT J.C., The value of plasma gamma-glutamyl transpeptidase in the detection of hepatic metastases. *Br. J. Surg.* 60: 347, 1973.

17. JENDRASSIK L., Vereinfachte Photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem. Ztschr.* 297: 81, 1938.

18. KIM N.K., Value of alkaline phosphatase, 5' — nucleotidase, gamma glutamiltransferase and glutamate dehydrogenase activity measurements in serum in diagnosis of metastases to the liver. *Clin. Chem.* 23 (11): 2023, 1977.

19. LACAINE F., HUGUIER M., GREMY F., L'efficacité d'un examen à but diagnostique: de la donnée à la décision médicales. *Nouv Presse Med.*, 7: 1451, 1978.

20. MORRIS M.J., NEWLAND R.C., PHEILS M.T., et al. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: An analysis of survival rates and histopathology. *Aust. N Z J. Surg.* 47: 365, 1977.

21. OSINAGA E., LARRE BORGES A., PUPPI R., CAYOTA A., PACHECO R., HEUGUEROT C., MUT F., MARTINEZ S., LAGO G., TOUYA E., Valor de la Gamma glutamil transpeptidasa en la detección de metástasis hepáticas. Su correlación con la centellografía. *An. Fac. Med. Montevideo*, 2ª época, 5: 1982.

22. PECTOR J.C., ROCMANS P.A., Detection of liver metastases. Critical analysis of the literature. *Acta Gastroent. Belg.* 39, 1976.

23. READDON R., HAMBRICK E., ABCARIAN H., LEVINE H., The diagnosis preoperative of hepatic metastases in cases of colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum*, 1977.

24. RUTENBURG A.M., GOLDBARG J.A., PINEDA P., Serum gamma glutamil transpeptidase activity in hepatobiliary and pancreatic disease. *Gastroenterology* 45: 43, 1963.

25. SZASZ G., A kinetic photometric method for serum gamma glutamyl trans peptidase. *Clin. Chem.* 15: 124, 1969.

26. SZCZELIK E., ORLOWSKY M. and SZEWCZUK A., Serum gamma glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gastroenterology*, 41: 353, 1963.

27. TOUBOUL J.P., HECHT Y., FENEANT M., VAN BETTEN, Affort de la gamma glutamyl transpeptidase en pathologie pancréatique et hépto-biliare. *Med., Chir. Dig.* 4: 227, 1975.