

KRYSTYNA MARKOCKA-MĄCZKA

CA 19-9 i sVCAM-1 w diagnostyce różnicowej guzów zapalnych i raka trzustki*

CA 19-9 and sVCAM-1 in Differential Diagnosis of Inflammatory and Neoplastic Pancreatic Tumors

Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Markery nowotworowe są cennym uzupełnieniem badań obrazowych w diagnostyce schorzeń trzustki.

Cel pracy. Ocena, czy zastosowanie oznaczeń stężenia CA 19-9 w surowicy w połączeniu z wartościami sVCAM-1 zwiększy dokładność diagnostyczną tego markera w różnicowaniu guzów głowy trzustki.

Materiał i metody. Badania przeprowadzono w grupie osób zdrowych i u chorych z rozpoznanymi klinicznie guzami głowy trzustki. U wszystkich badanych oznaczono metodą immunoenzymatyczną stężenie CA 19-9 i sVCAM-1 w surowicy. Wykonano porównanie skuteczności analitycznej testów laboratoryjnych i obliczonej funkcji Z uwzględniającej stężenia CA 19-9 i sVCAM-1.

Wyniki. Stężenia sVCAM-1, CA 19-9 i wartości funkcji Z w grupie chorych na raka trzustki były istotnie wyższe w stosunku do stężeń stwierdzanych u osób bez choroby nowotworowej. Porównanie dokładności diagnostycznej oznaczeń stężenia CA 19-9 i funkcji Z przy założonej 95% czułości i swoistości wykazało większą dokładność funkcji Z, natomiast przy 90% swoistości oba testy wykazywały tę samą skuteczność analityczną. Przy 90% czułości stwierdzono wynik korzystniejszy dla testu CA 19-9. Porównanie przeprowadzone za pomocą krzywych ROC dla CA 19-9 ($W = 0,899 \pm 0,039$) i funkcji Z ($W = 0,919 \pm 0,035$) wskazuje, że kompilacja wartości stężeń Ca 19-9 i sVCAM-1 daje możliwość zwiększenia dokładności diagnostycznej w stosunku do oznaczeń samego CA 19-9 ($p < 0,05$).

Wnioski. Łączna ocena stężenia w surowicy CA 19-9 i sVCAM-1 pozwala z większą dokładnością diagnostyczną na różnicowanie raka i przewlekłego zapalenia trzustki w stosunku do oznaczeń samego CA 19-9. Chorzy na przewlekłe zapalenie trzustki, u których wykazano wartość funkcji Z $> 0,50$ powinni być kwalifikowani do leczenia operacyjnego z zastosowaniem metod resekcyjnych (Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 969–974).

Słowa kluczowe: CA 19-9, sVCAM-1, rak trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki, różnicowanie.

Abstract

Background. Neoplastic markers are a valuable completion of picture examination in diagnosis of pancreatic diseases.

Objectives. The aim of the paper is to evaluate whether estimation of a level of sVCAM-1 concentration in serum together with CA 19-9 value improves diagnostic accuracy in differentiation of pancreatic tumors.

Material and Methods. Examinations were carried on patients with clinically diagnosed pancreatic head tumors and on healthy patients. In all cases concentrations of sVCAM-1 and CA 19-9 were estimated in serum by immuno-enzymatic methods. Considering concentration of CA 19-9 and sVCAM-1, analytical accuracy of laboratory tests and calculated Z function were compared.

Results. Concentrations of sVCAM-1, Ca 19-9 and Z function values in the group of patients with pancreatic carcinoma were significantly higher in comparison to these found in non carcinoma patients. For supposed 95% sensitivity and specificity, comparison of diagnostic accuracy of assessed CA 19-9 levels and Z function values showed higher accuracy of Z function, though for 90% specificity both tests presented the same analytical accuracy. For 90% sensitivity better result for CA 19-9 was obtained. Comparison by means of ROC curves for CA 19-9 ($W = 0.899 \pm 0.039$) and Z function ($W = 0.919 \pm 0.035$) indicated that compilation of CA 19-9 and sVCAM-1 concentrations brings possibility of improvement of diagnostic accuracy in comparison to level of CA 19-9 alone ($p < 0.05$).

* Praca finansowana z Grantu Uczelnianego nr 641.

Conclusions. Total evaluation of CA 19-9 and sVCAM-1 levels in serum allows for more accurate diagnostic differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis than estimation of level of CA 19-9 alone. Patients with chronic pancreatitis, in whom Z function value was > 0.50 should be qualified to resective surgery (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 969–974).

Key words: CA 19-9, sVCAM-1, pancreatic carcinoma, chronic pancreatitis, differentiation.

Diagnostyka guzów trzustki oparta jest przede wszystkim na wynikach badania ultrasonograficznego, tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i endoskopowej wstecznej cholangiopankreatografii [1, 2]. Uzupełnieniem tych badań obrazowych jest ocena stężenia krążących markerów nowotworowych [4, 5]. Są one szczególnie przydatne w różnicowaniu guzów zapalnych powstałych na tle przewlekłego zapalenia trzustki i raka części zewnątrzwydzielniczej tego gruczołu, zwłaszcza wówczas, gdy wyniki badań obrazowych nie są jednoznaczne, a biopsja nie potwierdza zmiany rozrostowej. Tymczasem odpowiedź na pytanie, czy konkretny guz, najczęściej głowy trzustki, jest rakiem, czy guzem zapalnym jest niezbędna do podjęcia właściwej decyzji o rodzaju i rozległości operacji. Radykalne leczenie operacyjne raka trzustki to zabiegi resekcyjne – najczęściej pankreatoduodenektomia sposobem Whipple’a lub Traverso-Longmire’a, rzadziej resekcja trzonu i ogona lub całkowite wycięcie trzustki. Sposób zależy oczywiście od umiejscowienia i rozległości nowotworu [5, 6]. W przewlekłym zapaleniu trzustki natomiast, oprócz metod resekcyjnych, są z powodzeniem stosowane operacje drenujące sposobem Puestowa w modyfikacji Gillesby’ego, Mercadiera czy Freya [7]. Jest oczywiste, że zastosowanie metod drenujących jest możliwe tylko po wykluczeniu rozrostu nowotworowego.

W klinice raka trzustki jest stosowane oznaczanie różnych markerów nowotworowych, ale za standardowy uważa się antygen towarzyszący nowotworom – CA 19-9 – antygen grupy krwi Lewis^a z przyłączoną resztą kwasu sjałowego. U chorych na raka trzustki odsetek wyników prawdziwie dodatnich CA 19-9 waha się według różnych autorów 60–90%, a wyników fałszywie dodatnich sięga do 44,3% [8, 9].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na zwiększoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych z nadrodziny immunoglobulin na powierzchni komórek raka trzustki i ich rolę w patogenezie choroby nowotworowej [10–12]. Do tej grupy należy cząsteczka adhezji komórkowej naczyń – VCAM-1 (CD106). Ekspresja VCAM-1 na komórkach śródbłónki naczyniowego wzrasta pod wpływem LPS, TNF- α i IFN- γ . Dzięki interakcji ze swoim ligandem VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$), który znajduje się na wszystkich leukocytach z wyjątkiem neutrofilów, wspo-

maga ich adhezję do komórek śródbłónki i migrację leukocytów poza układ naczyniowy. VCAM-1 występuje również w formie rozpuszczalnej w surowicy ludzi w wyniku uwalniania cząsteczek adhezyjnych z powierzchni komórek wskutek proteolitycznej degradacji. Krążące rozpuszczalne cząsteczki adhezyjne są mniejsze od postaci związanych z powierzchnią komórek – są to bowiem ich domeny zewnątrzkomórkowe [13].

Celem pracy jest ocena, czy zastosowanie oznaczeń stężenia CA 19-9 w surowicy w połączeniu z wartościami sVCAM-1 zwiększy dokładność diagnostyczną tego markera w różnicowaniu guzów głowy trzustki.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u chorych z rozpoznanymi klinicznie guzami głowy trzustki oraz w grupie osób zdrowych. Wśród osób z guzami głowy trzustki analizą objęto tylko chorych z jednoznacznie rozpoznaniem histopatologicznym przewlekłego zapalenia lub raka trzustki. Badanych podzielono na 3 grupy. Do grupy A (kontrolnej) należały 32 osoby (15 kobiet i 17 mężczyzn) w wieku 41–73 lat (Me 54). Grupa B to 32 chorych (5 kobiet i 27 mężczyzn) w wieku 31–72 lat (Me 45) leczonych z powodu zaawansowanych postaci przewlekłego zapalenia trzustki (p.z.t.). Zmiany zapalne umiejscowione przede wszystkim w głowie trzustki stwierdzono u 29 chorych, a obejmujące cały gruczoł u 3 osób. Operacyjnie leczono 28 chorych – pankreatoduodenektomię sposobem Whipple’a wykonano u 9 pacjentów, a sposobem Traverso-Longmire’a u 5, zespolenie trzustkowo-jelitowe sposobem Puestowa-Mercadiera u 7, u 7 chorych wykonano zespolenia omijające (zespolenie przewodu żółciowego wspólnego i żołądka z jelitem czczym sposobem Roux-en-Y).

Rozpoznanie histopatologiczne przewlekłego zapalenia trzustki postawiono u 28 chorych w badaniu wycinków pooperacyjnych, a u 4 osób na podstawie oceny histopatologicznej materiału pobranego w czasie biopsji przezskórnej. Czas obserwacji chorych po leczeniu wynosi 3–5 lat. Do grupy C należały 32 osoby (19 kobiet i 13 mężczyzn) w wieku 32–78 lat (Me 63,5) leczone z powodu raka trzustki. Zmiana nowotworowa była zlokalizowana u wszystkich chorych w głowie

trzustki. stadium zaawansowania nowotworu T₃ stwierdzono u 25 chorych, T₂ – u 6, a T₁ tylko u jednej pacjentki. Obecność przerzutów w węzłach okołotrzustkowych (N₁) stwierdzono u 27 osób, a przerzuty odległe (M₁) u 18 chorych. Klasyfikacja zaawansowania nowotworu przedstawiała się następująco: stopień 1 – stwierdzono u 1 osoby, stopień 2 – u 4, stopień 3 – u 9, a stopień 4 – u 18 chorych. Wszyscy chorzy z tej grupy byli operowani: pankreatoduodenektomię sposobem Whipple’a wykonano u 7 pacjentów, u pozostałych operacje paliatywne (zespolenia omijające) z powodu zaawansowania procesu nowotworowego. U wszystkich chorych w materiale pobranym śródoperacyjnie rozpoznano raka gruczołowego części zewnątrzwydzielniczej trzustki.

U wszystkich badanych oznaczono metodą immunoenzymatyczną fazy stałej (ELISA) stężenie sVCAM-1 i CA 19-9 w surowicy. Krew do badań pobierano z żyły obwodowej przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Odwirowaną surowicę przechowywano w temperaturze –20°C, a oznaczenia przeprowadzono jednorazowo po zebraniu wszystkich próbek. Oznaczenie stężenia sVCAM-1 przeprowadzono z użyciem zestawu CHEMICON INTERNATIONAL Inc., TEMECULA, (CA, USA), a CA 19-9 za pomocą zestawu diagnostycznego CanAg Diagnostics (Szwecja) zgodnie z instrukcją podaną przez producenta. Na przeprowadzenie badań i przedstawienie w pracy wyników wydała zgodę Komisja Etyki Badań Naukowych AM we Wrocławiu oraz uzyskano zgodę każdego z badanych na pobranie krwi do celów naukowych.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA i EXCEL. Ocenę zgodności ocenianych parametrów z rozkładem normalnym przeprowadzono testem W Shapiro-Wilka oraz testem Kołmogorowa-Smirnowa, jako

krytyczny poziom istotności przyjmując $p = 0,05$. Istotność różnic uzyskanych wartości w badanych grupach dla parametrów o rozkładzie różnym od normalnego sprawdzono nieparametrycznym testem Kruskala-Wallisa.

Obliczono funkcję $Y = f(X_1, X_2)$, której współczynniki określono w wyniku regresji nieliniowej:

$$Y = -9,51 + 0,488 \cdot \ln X_1 + 1,267 \cdot \ln X_2,$$

gdzie: X_1 – stężenie sVCAM-1, a X_2 – stężenie CA 19-9.

Wartości funkcji Z zostały obliczone za pomocą przekształcenia logistycznego:

$$Z = \frac{e^y}{1 + e^y}.$$

Jest to zmienna, która przyjmuje wartości w zakresie (0; 1).

Dla wykonanych testów laboratoryjnych i obliczonej funkcji Z wyznaczono czułość i swoistość diagnostyczną oraz wartości predykcyjne i skuteczność. Porównanie dokładności diagnostycznej testów przeprowadzono przy założonej 95% i 90% czułości i swoistości diagnostycznej. Ponadto wykreślono krzywe ROC (receiver operating characteristic) i obliczono pola pod uzyskanymi krzywymi.

Wyniki

Stężenia zarówno sVCAM-1, jak i CA 19-9 w grupie chorych na raka trzustki (grupa C) były wyższe ($p < 0,001$) w stosunku do stężeń stwierdzanych u osób bez choroby nowotworowej (grupa A + B) (tab. 1). Wartości obliczonej zmiennej Z w grupie C były również wyższe i wykazywały różnicę istotną statystycznie w stosunku do wartoś-

Tabela 1. Statystyki opisowe stężenia w surowicy sVCAM-1 i CA 19-9 w grupach A + B (osoby bez nowotworu) i C (chorzy na raka) oraz porównanie testem Kruskala-Wallisa

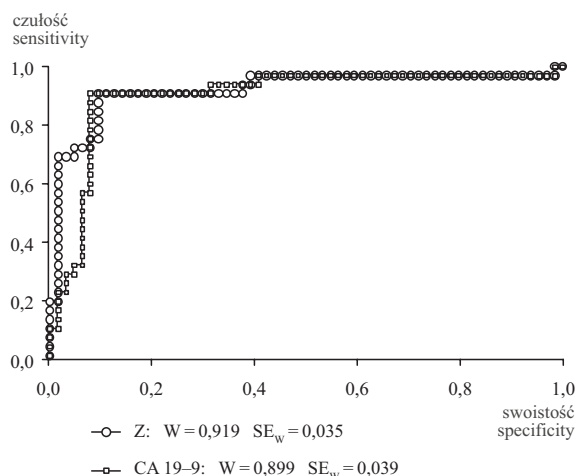
Table 1. Descriptive statistics of sVCAM-1 and CA 19-9 serum concentrations in A + B groups (without carcinoma) and C (with carcinoma) and their comparison by Kruskal-Wallis test

Parametr (Parameter)		Grupa A + B (A + B group) n = 64	Grupa C (C group) n = 32	A + B vs. C	
				H	p <
sVCAM-1 ng/ml	$\bar{x} \pm s$	1174,6 ± 936,5	2039,4 ± 1084,3	17,71	0,0001
	Me	955	2050		
	zakres (range)	345 ÷ 6445	255 ÷ 4320		
CA 19-9 U/ml	$\bar{x} \pm s$	44,23 ± 71,08	221,50 ± 78,71	40,33	0,0001
	Me	15,2	255,45		
	zakres (range)	0,0 ÷ 277,2	0,5 ÷ 321,2		

Tabela 2. Statystyki opisowe funkcji Z w grupach A + B (osoby bez nowotworu) i C (chorzy na raka) oraz porównanie testem Kruskal-Wallis

Table 2. Descriptive statistics Z function in A + B (non carcinoma) and C groups (with carcinoma) and their comparison by Kruskal-Wallis test

Funkcja Z (Z function)	Grupa A + B (A + B group) n = 64	Grupa C (C group) n = 32	H	p <
$\bar{x} \pm s$	0,161 \pm 0,212	0,681 \pm 0,220	44,47	0,0001
Me	0,057	0,766		
Zakres (Range)	0,000 \div 0,806	0,001 \div 0,869		



Ryc. 1. Porównanie krzywych ROC odcinających grupę A + B (chorzy bez nowotworu) od grupy C (chorzy na raka trzustki) dla funkcji Z i CA 19-9 (optymalna wartość odcinająca to $Z \geq 0,50$)

Fig. 1. Comparison of ROC curves that cut of out A + B group (non carcinoma patients) of C group (pancreatic carcinoma patients) for Z function and CA 19-9 (optimal diagnostic value that cut-out $Z \geq 0.50$)

ci w grupie A + B ($p < 0,001$) (tab. 2). Porównanie przeprowadzone przy założonej 95% swoistości diagnostycznej wykazało najwyższą dokładność analityczną dla funkcji Z (87,5%), natomiast przy 90% swoistości oba testy prezentowały tę samą dokładność – 90,6%. Przy założonej 95% czułości diagnostycznej dokładność analityczna dla funkcji Z była najwyższa (71,9%), a przy 90% czułości wynik był korzystniejszy dla testu CA 19-9 (90,6%) (tab. 3). Wykreślone krzywe ROC dla badanych wskaźników (sVCAM-1 i CA 19-9) wykazały, że większą dokładność diagnostyczną w różnicowaniu guzów głowy trzustki ma uznany marker, jakim jest CA 19-9 (dla CA 19-9: pole pod krzywą $W = 0,899 \pm 0,039$, dla sVCAM-1: $W = 0,763 \pm 0,055$). Porównanie pól pod krzywymi ROC dla CA 19-9 i obliczonej funkcji Z ($W = 0,919 \pm 0,035$) wykazuje wartość statystyki $z = 1,681$, co odpowiada poziomowi istotności $p = 0,046$ i oznacza, że pole pod krzywą dla funkcji Z jest większe w sposób istotny statystycznie (ryc. 1).

Omówienie

Antygen towarzyszący nowotworom CA 19-9 u ludzi zdrowych jest wytwarzany w niewielkich ilościach w gruczołach ślinowych, oskrzelowych oraz przewodach trzustkowych i żółciowych. Przyjęta wartość odcinająca dla CA 19-9 wynosi 37 U/ml, ale u około 1% osób zdrowych są spotykane stężenia dochodzące do 120 U/ml. Zdolność wytwarzania CA 19-9 zależy między innymi od stopnia zróżnicowania histologicznego raka. Około 60% raków nisko zróżnicowanych i anaplastycznych oraz około 90% raków zróżnicowanych wy-

Tabela 3. Wartość diagnostyczna testu sVCAM-1, CA 19-9 i funkcji Z

Table 3. Diagnostic value of sVCAM-1, CA 19-9 tests and Z function

Test (Test)	Wartość odcinająca (Cut-off value)	Swoistość diagnostyczna (Diagnostic specificity) %	Czułość diagnostyczna (Diagnostic sensitivity) %	PV(–) %	PV(+) %	Dokładność analityczna (Analytical accuracy) %
sVCAM-1	2694	95	34,4	74,4	78,6	75,0
CA 19-9	265,5	95	31,3	73,5	76,9	74,0
Z	0,701	95	71,9	87,1	88,5	87,5
sVCAM-1	2076	90	50,0	78,4	72,7	77,1
CA 19-9	115,3	90	90,6	95,1	82,9	90,6
Z	0,509	90	90,6	95,1	82,9	90,6
sVCAM-1	486	10,9	95	77,8	34,5	35,8
CA 19-9	17,3	59,4	95	95,0	53,6	70,8
Z	0,840	60,9	95	95,1	54,5	71,9
sVCAM-1	735	26,6	90	85,0	38,2	47,9
CA 19-9	155,3	92,2	90	93,7	84,8	90,6
Z	0,550	87,5	90	90,6	82,4	89,6

tworza ten marker, dlatego też jego podwyższone stężenia stwierdza się u 60–90% chorych [14]. Należy też brać pod uwagę, że tylko ludzie z określonym układem grupy krwi Lewis są zdolni do wytwarzania tego markera. Uzyskane wyniki potwierdzają wartość oznaczania stężenia CA 19-9 w surowicy u chorych na raka trzustki – odsetek wyników prawdziwie ujemnych przy wysokiej czułości (90 i 95%) jest znaczny – (PV(–) odpowiednio: 95,0 i 93,7%). W różnicowaniu raka i guzów zapalnych trzustki przy tej samej czułości diagnostycznej odsetek wyników prawdziwie dodatnich spada jednak (PV(+)) odpowiednio: 53,6 i 84,8%). Zaproponowana zmienna w postaci funkcji uwzględniającej stężenia sVCAM-1 i CA 19-9 przy założonej 95% swoistości i czułości wykazuje wyższą dokładność diagnostyczną niż test CA 19-9, przy założonej 90% swoistości, dokładność diagnostyczna obu testów jest równa, a przy 90% czułości korzystniejsze są wyniki testu CA 19-9 (tab. 3). Wskazanie tylko jednej wartości czułości i jednej swoistości może być jednak mylącym, a nawet ryzykownym uproszczeniem dokładności diagnostycznej. Testy nie mają jednej pary czułości i swoistości, lecz wiele – tyle, ile jest wartości obserwowanych w wyniku przeprowadzania testu. Zmieniając kolejno punkt odcięcia, czułość i swoistość będą zmieniać się także i to w przeciwnych kierunkach. Dlatego porównanie wyników testu CA 19-9 i funkcji Z przeprowadzono również za pomocą krzywych ROC, które dają pełny obraz całkowitego zakresu par czułości i swoistości, ponieważ wszystkie możliwe pary są odzwierciedlone na tym wykresie. Porównanie pól pod krzywymi dla testu CA 19-9 i proponowanej funkcji wykazuje, że pole powierzchni pod krzywą funkcji Z jest większe w sposób istotny statystycznie ($p < 0,05$). Zaproponowana kompilacja stężenia Ca 19-9 i sVCAM-1 z większą dokładnością diagnostyczną niż oznaczenie samego Ca 19-9 może wspomagać diagnostykę obrazową w niektórych trudnych w różnicowaniu przypadkach guzów głowy trzustki. Podobne porównania przeprowadzili Kuno et al. [15] oraz Pasanen et al. [16] w ocenie dwóch lub więcej markerów. Kuno et al. analizowali dwa zestawy wskaźników. Zestaw dający korzystniejsze wyniki obejmował CA 19-9, TPA, elastazę 1, γ -GTP, lipa-

zę, amylazę i fosfatazę alkaliczną. Odsetek wyników prawdziwie dodatnich dla raka trzustki wyniósł 80,9%, prawdziwie ujemnych w schorzeniach nienowotworowych – 94,1%, a wartość predykcyjna dodatniego wyniku wynosiła 66,7%. Był to jednak wynik oceniany przez autorów jako nieistotnie lepszy od wyników uzyskanych na podstawie oznaczenia samego CA 19-9. Pasanen et al. z omawianych markerów – CA 50, TPA, TPS i CA 242, najwyżej ocenili skuteczność diagnostyczną łącznej analizy Ca 50 i TPA – czułość testu wynosiła 44%, swoistość – 88,0%, PV(+) – 38%, PV(–) – 90% i skuteczność 82%.

W przedstawionym materiale wartość funkcji Z powyżej wyznaczonej z krzywej ROC optymalnej wartości odcinającej – 0,50, wystąpiła u 6 spośród 32 chorych (18,8%) na przewlekłe zapalenie trzustki. Wyniki te powinny posłużyć do wyodrębnienia grupy chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki o dużym ryzyku rozwoju raka lub nawet stanem, który można by określić jako przedrakowy z punktu widzenia immunologicznego. Przejście od przewlekłego zapalenia do raka trzustki nie może być procesem o ostrej granicy i musi na przestrzeni czasu wykazywać fazy przejściowe, o czym świadczą znane etapy rozwoju nowotworu złośliwego [17]. Związek między rakiem a przewlekłym zapaleniem trzustki nie jest ciągle wyjaśniony, a problem, czy rak powstaje na podłożu przewlekłego zapalenia trzustki pozostaje nierozstrzygnięty. Większość autorów wydaje się potwierdzać sugestię, że poalkoholowe i idiopatyczne przewlekłe zapalenie trzustki jest czynnikiem zagrożenia rakiem trzustki, a możliwość jego rozwoju wzrasta z czasem trwania choroby [18]. W zaawansowanych postaciach przewlekłego zapalenia trzustki stwierdza się większą aktywność mitotyczną komórek oraz hipertrofię, hiperplazję, metaplazję, a nawet dysplazję nabłonka gruczołowego oraz wzrost aktywności angiogenezy [19, 20]. W świetle przedstawionych wyników należy przyjąć, że chorzy z przewlekłym zapaleniem trzustki, u których wartość Z jest $> 0,50$ powinni być kwalifikowani do leczenia operacyjnego i to z zastosowaniem metod resekcyjnych, ponieważ są potencjalnie zagrożeni rozwojem nowotworu.

Piśmiennictwo

- [1] Rösch T, Schusdziarra V, Born P, Bautz W, Baumgartner M, Ulm K, Lorenz R, Allescher HD, Gerhardt P, Siewert JR, Classen M: Modern imaging methods versus clinical assessment in the evaluation of hospital in patients with suspected pancreatic disease. *Am J Gastroenterol* 2000, 95, 2261–2269.
- [2] Shams J, Stein A, Cooperman AM: Computed tomography for pancreatic diseases. *Surg Clin North Am* 2001, 81, 283–306.
- [3] Halm U, Rohde N, Klapdor R, Reith HB, Thiede A, Etzrodt G, Mossner J, Keller T: Improved sensitivity of fuzzy logic based tumor marker profiles for diagnosis of pancreatic carcinoma versus benign pancreatic disease. *Anticancer Res* 2000, 20, 4957–4960.

- [4] **Yusuf TE, Bhutani MS:** Differentiating pancreatic cancer from pseudotumorous chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002, 4, 135–139.
- [5] **Wagner M, Dikopoulos N, Kulli C, Friess H, Buchler MW:** Standard surgical treatment in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999, 10, Suppl. 4, 247–251.
- [6] **Magee CJ, Ghaneh P, Neoptolemos JP:** Surgical and medical therapy for pancreatic carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002, 16, 435–455.
- [7] **Cooperman AM:** Surgery and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2001, 81, 431–455.
- [8] **Tanaka N, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M:** The usefulness of serial changes in serum Ca 19-9 levels in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2000, 20, 378–381.
- [9] **Nazli O, Bozdog AD, Tansung T, Kir R, Kaymak E:** The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000, 47, 1750–1752.
- [10] **Tempia-Caliera AA, Horvath LZ, Zimmermann A, Tihanyi TT, Korc M, Friess H, Büchler MW:** Adhesion molecules in human cancer. *J Surg Oncol* 2002, 79, 93–100.
- [11] **Kuehn R, Lelkes PI, Bloechle C, Niendorf A, Izicki JR:** Angiogenesis, angiogenic growth factors, and cell adhesion molecules are upregulated in chronic pancreatic diseases: Angiogenesis in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas* 1999, 18, 96–103.
- [12] **Markocka-Mączka K:** Stężenie rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 (sICAM-1) i VCAM-1 (sVCAM-1) w surowicy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki i raka trzustki. *Wiad Lek* 2003, 56, 3–4, 148–151.
- [13] **Carlos TM, Harlan JM:** Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994, 84, 2068–2101.
- [14] **Kokocińska D:** Przydatność oznaczeń markerów nowotworowych w chirurgii układu pokarmowego. *Chir Pol* 1999, 1, 101–115.
- [15] **Kuno N, Kurimoto K, Fokushima M, Hayakawa T, Shibata T, Suzuki T, Sakakibara A, Katada N, Nakano S, Takayama T, Noda A, Iinuma Y, Horiguchi Y, Furukawa T:** Effectiveness of multivariate analysis of tumor markers in diagnosis of pancreatic carcinoma: a prospective study in multi-institutions. *Pancreas* 1994, 9, 725–730.
- [16] **Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I, Alhava E:** A prospective study of serum tumour markers carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigens 50 and 242, tissue polypeptide antigen and tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of pancreatic cancer with special reference to multivariate diagnostic score. *Br J Cancer* 1994, 69, 562–565.
- [17] **Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE:** Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6, 2969–2972.
- [18] **Sakorafas GH, Tsiotou AG:** Pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: a challenge from a surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 1999, 25, 207–217.
- [19] **Puchalski Z, Zimnoch L, Pałka J, Ładny JR:** Chronic pancreatitis – biochemical, morphological, diagnostic and surgical aspects. *Quality of life after surgery. Przegl Lek* 2000, 57, Supl. 5, 32–34.
- [20] **Ebert M, Schandl L, Schmid RM:** Differentiation of chronic pancreatitis from pancreatic cancer: recent advances in molecular diagnosis. *Dig Dis* 2001, 19, 32–36.

Adres do korespondencji:

Krystyna Markocka-Mączka
Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej AM
ul. Traugutta 57/59
50-417 Wrocław
e-mail: gastrosurgery@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.01.2004 r.

Po recenzji: 28.06.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 10.09.2004 r.

Received: 13.01.2004

Revised: 28.06.2004

Accepted: 10.09.2004