

β_2 -mikroglobulina (β_2 -M) jest białkiem niskocząsteczkowym, obecnym na powierzchni większości komórek ustroju, szczególnie na limfocytach T, B oraz makrofagach. Występuje w postaci wolnego monomeru oraz jako integralna część antygenów głównego układu zgodności tkankowej (HLA) klasy I. Białko to zostało uznane za istotny wskaźnik w diagnostyce schorzeń nefrologicznych oraz zaburzeń immunologicznych. Natomiast jego rola jako „markera nowotworowego”, określającego dynamizm przebiegu procesu rozrostowego w organizmie, nie jest jeszcze w sposób jednoznaczny ustalona. Znacząco podwyższone wstępne wartości β_2 -M stwierdzono u chorych dorosłych z rozpoznaniem wielu schorzeń limfoproliferacyjnych, takich jak szpiczak mnogi, chłoniaki złośliwe, przewlekła białaczka limfatyczna z komórek B, białaczka T-komórkowa dorosłych. W przypadku nowotworów litych, poza niektórymi ich typami histologicznymi, nie wykazano istotnej klinicznej roli oznaczania β_2 -M. W pracy przedstawiono dane na temat budowy, funkcji biologicznej i znaczenia określania poziomów β_2 -mikroglobuliny u pacjentów, dotkniętych chorobą nowotworową. Dokonano analizy współczesnych poglądów, dotyczących przydatności klinicznej oznaczania β_2 -mikroglobuliny w diagnostyce, przewidywaniu i monitorowaniu efektów leczenia onkologicznego. Ponieważ większość publikacji prezentuje obserwacje, które przeprowadzono w oparciu o schorzenia nowotworowe występujące u ludzi dorosłych, analizę poszerzono o obserwacje własne, obejmujące ocenę poziomu β_2 -M w surowicy krwi dzieci chorych na nowotwory.

Słowa kluczowe: β_2 -mikroglobulina, marker nowotworowy, choroba nowotworowa, białaczki, chłoniaki, złośliwe guzy łite, dorośli, dzieci.

Znaczenie kliniczne β_2 -mikroglobuliny w chorobie nowotworowej u dorosłych i dzieci

Clinical significance of serum β_2 -Microglobulin determination in neoplastic disease of adults and children

Ewa Bień, Anna Balcerska

Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii,
Akademia Medyczna w Gdańsku

CHARAKTERYSTYKA β_2 -MIKROGLOBULINY (β_2 -M)

Od momentu wyizolowania β_2 -mikroglobuliny w roku 1964 z moczu chorego z uszkodzeniem cewek nerkowych na skutek długotrwałej ekspozycji na kadm, a następnie scharakteryzowania jej przez Berggarda i Bearną w roku 1968, białko to stanowi przedmiot znacznego zainteresowania immunologów, onkologów i nefrologów [1-5, 8].

β_2 -mikroglobulina jest białkiem niskocząsteczkowym, o masie 11 800 daltonów, zbudowanym z pojedynczego łańcucha polipeptydowego zawierającego 100 aminokwasów, połączonych jednym wiązaniem dwusiarczkowym w pozycji 25-81 [2, 3, 6]. Sekwencja aminokwasów wykazuje uderzające podobieństwo do stałej części ciężkiego łańcucha immunoglobuliny IgG, zwłaszcza fragmentu CH₃. Wykazano jednak, że krążąca β_2 -M nie powstaje z rozszczepienia immunoglobulin, ale zależy od aktywacji antygenów głównego układu zgodności tkankowej (HLA) klasy I oraz stanu odpornościowego organizmu [3, 4, 7, 8].

Obecność β_2 -M stwierdzono na powierzchni większości komórek ustroju, w tym w szczególności dużej

ilości na limfocytach T, B oraz makrofagach [1, 7, 9]. W formie związanej z błoną komórkową, β_2 -M występuje w postaci wolnego monomeru oraz jako integralna część antygenów HLA klasy I [9, 10]. Dowiedziono, iż niekowalencyjne połączenie β_2 -M z resztą cząsteczki jest niezbędne do ujawnienia swoistości antygenów głównego układu zgodności tkankowej [9].

W warunkach fizjologicznych degradacja cząsteczek HLA stanowi główne źródło wolnej formy β_2 -M w surowicy i innych płynach ustrojowych [3, 8]. Istnieje również możliwość, że β_2 -M jest aktywnie wydzielana w formie monomeru przez komórki zdolne do jej syntetyzowania lub uwalniana w wyniku ich destrukcji [5]. Stężenie tego białka w surowicy ludzi zdrowych nie przekracza zwykle 2,5 mg/l [1, 4]. Nie wykazuje ono zależności od płci [19], natomiast wzrasta w okresie ciąży [20], a także u ludzi starszych [4, 11, 13]. Poza surowicą, niewielkie ilości β_2 -M wykrywa się również w moczu, płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie maziówkowym i otrzewnowym, ślinie oraz sianie [3, 4].

Stwierdzany surowiczy poziom β_2 -M jest wypadkową wielkości syn-

β_2 -Microglobulin (β_2 -M) is a low molecular weight protein that constitutes the light chain of the class I major histocompatibility complex (MHC). It is present on the cell surface of most nucleated cells (mainly lymphocytes T, B and macrophages) and the membrane turnover is the principal source of β_2 -M in blood and body fluids. It has been widely used as a nephrological and immunological diagnostic tool. Its significance as a tumour marker helpful in diagnostics and neoplasms' activity assessment has not been defined yet.

Elevated serum levels of β_2 -M have been stated in adult patients with several types of lymphoproliferative disorders, such as multiple myeloma, non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas, B-cell chronic lymphocytic leukemia and adult T-cell leukemia. To the contrary, the clinical usefulness of β_2 -M determination in most malignant solid tumors in adults seems to be rather limited.

The paper presents up-to-date knowledge concerning the structure, biological function and significance of serum β_2 -Microglobulin estimation in different malignant disorders. The diagnostic, prognostic and monitoring role of β_2 -M determination among oncological patients has been analysed. Since there have been no reports considering the role of serum β_2 -M in children with cancer, we have discussed the results of our own studies on clinical significance of β_2 -microglobulin in diagnostics and treatment monitoring in children suffering from neoplastic disease.

Key words: β_2 -Microglobulin, tumour marker, malignant disease, leukemias, lymphomas, malignant solid tumours, adults, children.

tezy i eliminacji tego białka z organizmu [1, 5]. Nerka stanowi zasadnicze miejsce katabolizmu β_2 -M. Po przefiltrowaniu w kłębkach nerkowych, β_2 -M ulega prawie całkowitej (99,9 proc.) reabsorpcji, a następnie degradacji do aminokwasów w komórkach cewki proksymalnej nefronu [14]. Wykazano, że upośledzenie przesączania kłębkowego wiąże się ze wzrostem stężenia β_2 -M w surowicy krwi, uszkodzenie zaś nabłonka cewki bliższej powoduje zwiększoną utratę tego białka z moczem. Oznaczanie β_2 -M w surowicy i moczu znalazło więc istotne zastosowanie w diagnostyce nefrologicznej [2]. Szczególnie w stanach przebiegających z upośledzeniem funkcji cewki proksymalnej, stężenie β_2 -M w moczu uznawane jest za najczulszy i najbardziej specyficzny wskaźnik stopnia uszkodzenia [1, 2, 4].

Interpretacja podwyższonego poziomu β_2 -M w surowicy krwi powinna obejmować ocenę przesączania kłębkowego [1, 4]. Wysokie surowicze stężenie β_2 -M przy prawidłowej wartości GFR wskazuje na zwiększoną syntezę tego białka, wynikającą z aktywacji układu HLA i komórek odpornościowych [6], bądź bezpośredniej produkcji przez komórki nowotworowe [9]. Podwyższony poziom β_2 -M stwierdzono w wielu chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym, takich jak celiakia, układowy toczeń rumieniowaty, choroba Leśniowskiego-Crohna czy choroba Gravesa-Base-dowa i wole Hashimoto [15–17]. W chorobach infekcyjnych najwyższe wartości β_2 -M wykazano u chorych z mononukleozą zakaźną, cytomegalią, AIDS oraz ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu A, B i C [19, 20]. Zakażeniom o etiologii bakteryjnej wzrost surowiczego poziomu β_2 -mikroglobuliny towarzyszy rzadziej [18, 21, 22].

ZNACZENIE β_2 -M W CHOROBIE NOWOTWOROWEJ

Poziom β_2 -M w surowicy u pacjentów dotkniętych chorobą nowotworową i jego ewentualna

przydatność kliniczna stanowi od wielu lat przedmiot zainteresowania onkologów. Mimo to, precyzyjna rola β_2 -M w procesach kancerogenezy i obrony przed rozwijającym się nowotworem pozostaje nadal nie w pełni poznana.

Wiadomo, że w przeciwnowotworowej odpowiedzi typu komórkowego specyficzne rozpoznanie komórek docelowych przez cytotoksyczne limfocyty T (CD8⁺) wymaga obecności na nich determinant antygenów zgodności tkankowej (MHC) klasy I, wiążących i prezentujących antygeny związane z nowotworem (tzw. *tumor associated antigens* – TAA). W wielu typach nowotworów wykazano zmniejszoną ekspresję lub całkowity brak cząsteczek MHC klasy I na powierzchni komórek atypowych [23]. Defekt ten dotyczył częściej zmian przerzutowych niż pierwotnych i występował zarówno w komórkach guzów litych [24], jak i schorzeń limfoproliferacyjnych [9, 25], korelując z większą złośliwością nowotworu. U dzieci znaczące zmniejszenie gęstości cząsteczek HLA klasy I stwierdzono na powierzchni komórek *neuroblastoma* [26]. Wykazano, że brak ekspresji antygenów głównego układu zgodności tkankowej związany jest najczęściej z upośledzeniem syntezy lub defektem strukturalnym łańcucha lekkiego HLA – β_2 -mikroglobuliny, uniemożliwiającym jej połączenie z resztą cząsteczki [23]. Zmiany te są następstwem mutacji genu dla β_2 -mikroglobuliny, zlokalizowanego u człowieka na chromosomie 15.

Istnieją sugestie, iż wspomniane osłabienie prezentacji TAA w kontekście antygenów MHC klasy I stanowi jeden z mechanizmów ucieczki komórki nowotworowej spod kontroli immunologicznej (immunoselekcja) [23–25]. Interesujący jest w tej sytuacji fakt występowania wysokich poziomów wolnej formy β_2 -mikroglobuliny w płynach ustrojowych chorych z różnymi typami nowotworów, zwłaszcza że poziomy te niejednokrotnie korelują z aktywnością choroby, stopniem odróżnicowania komórek nowotworowych oraz uzyski-

waną odpowiedzią na leczenie [1, 2, 4–6]. Istnieją koncepcje, że zwiększone uwalnianie β_2 -M przez komórki nowotworowe wykazujące osłabioną ekspresję MHC klasy I, wynika z zaburzonej równowagi między lekkim i ciężkim łańcuchem cząsteczki oraz względnej nadprodukcji β_2 -M. W innych przypadkach, wysoki poziom β_2 -mikroglobuliny w surowicy odzwierciedlać może przyspieszoną proliferację i rozpad komórek nowotworowych i/lub aktywację odpowiedzi immunologicznej, wtórnej do procesu rozrostowego. Sugestie te potwierdzono w badaniach *in vitro* [7].

Biologiczne znaczenie wysokich poziomów β_2 -M w przebiegu procesów rozrostowych nie jest w pełni wyjaśnione. Niewykluczony jest modulujący wpływ tego białka na ekspresję receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin, przez co dochodzi do zwiększenia odsetka supresorywnych limfocytów T i w efekcie – do hamowania przeciwnowotworowej reaktywności immunologicznej ustroju [4]. Poza osłabioną prezentacją TAA, byłby to więc kolejny mechanizm promujący wzrost nowotworu w organizmie. Z drugiej jednak strony, najnowsze badania Mori i wsp. dowodzą, iż β_2 -M pełni istotną rolę regulacyjną w eliminowaniu komórek nowotworowych poprzez oddziaływanie jako czynnik indukujący ich apoptozę [27].

PRZYDATNOŚĆ KLINICZNA OZNACZANIA β_2 -MIKROGLOBULINY U CHORYCH Z NOWOTWOREM

Rola β_2 -mikroglobuliny w diagnostyce choroby nowotworowej

Istnieją doniesienia, dowodzące ważnej roli diagnostycznej oznaczania β_2 -M w okresie wstępnym choroby u pacjentów z rozpoznaniem rozrostowych schorzeń układu krwiotwórczego, typowych dla wieku dorosłego. Znacząco podwyższone wstępne poziomy tego markera stwierdzono mianowicie w przypadku przewlekłej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej [28], białacz-

ki T-komórkowej dorosłych [29] oraz szpiczaka mnogiego [30, 31]. Zwłaszcza w tej ostatniej jednostce chorobowej oznaczenie β_2 -M, szczególnie w połączeniu z równoczesną oceną wartości CRP i LDH, ma niepodważalne znaczenie kliniczne. Niekwestionowana jest również diagnostyczna przydatność β_2 -mikroglobuliny w innych schorzeniach nowotworowych układu krwiotwórczego. Wysokie poziomy β_2 -M, znacząco różne od stwierdzanych u osób zdrowych, wykazano u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka ziarniczego [32, 33] i nieziarniczego [33, 34] oraz schorzeń mieloproliferacyjnych [36].

Zastosowanie kliniczne oznaczania β_2 -M u chorych z różnymi typami złośliwych guzów litych budzi wśród większości autorów liczne wątpliwości. Wiele bowiem doniesień dowodzi, że poza niektórymi typami nowotworów, takimi jak rak nosogardła [35], krtani [37], sutka [42] i trzustki [22], β_2 -M nie odgrywa znaczącej roli jako marker wzbogacający diagnostykę większości guzów litych. Nie wykazano jej użyteczności diagnostycznej m.in. w raku pęcherza, oskrzeli, jądra oraz mięsakach tkanek miękkich [13, 38, 44].

Korelacja wstępnego poziomu β_2 -M z klinicznymi czynnikami rokowniczymi

Większość prac dotyczących chłoniaków ziarnicznych i nieziarnicznych wykazała związek wyjściowego poziomu β_2 -M z klinicznym stadium zaawansowania choroby nowotworowej. Wśród chorych z ziarnicą złośliwą podwyższone wartości β_2 -M w momencie diagnozy stwierdzono u 8–15% pacjentów w stadium I i II choroby i 47–50 proc. w stadiach zaawansowanych (III i IV) [32, 33]. Podobne zależności zaobserwowano w przypadku chłoniaków nieziarnicznych, w których zarówno średnie stężenia β_2 -M, jak i odsetek nieprawidłowych jej wartości, były znacząco wyższe wśród chorych ze stadium III i IV, w porównaniu do chorych z procesem zlokalizowanym

[32]. Doniesienia, analizujące to zagadnienie u pacjentów z różnymi nowotworami litymi, przynoszą sprzeczne dane. Część badaczy stwierdziła związek pomiędzy stężeniem β_2 -M w surowicy, a stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu w przypadku raka nosogardzieli [35] i raka sutka [42]. Natomiast u chorych z rakiem pęcherza, oskrzeli ani rakiem krtani, nie obserwowano podobnych współzależności [13, 37, 38].

Istotnym czynnikiem pogarszającym rokowanie w chłoniakach ziarnicznych i nieziarnicznych jest obecność objawów ogólnych choroby. Child i wsp. dowiedli, iż wstępny poziom β_2 -mikroglobuliny wykazuje znacząco wyższe wartości u pacjentów z rozpoznaniem choroby Hodgkina ze stwierdzonymi objawami ogólnymi, w porównaniu do pacjentów bez tych objawów [32]. Wśród chorych z chłoniakami nieziarnicznymi natomiast, większość autorów nie stwierdziła korelacji pomiędzy wyjściowym poziomem β_2 -M, a obecnością objawów ogólnych choroby [33, 34].

Znaczenie prognostyczne β_2 -mikroglobuliny

W wielu doniesieniach podkreśla się, iż wyjściowy poziom β_2 -M stanowi niezależny czynnik prognostyczny, związany z odsetkiem uzyskiwanych remisji oraz długością całkowitego przeżycia u chorych z różnymi typami schorzeń limfoproliferacyjnych. Johnson i wsp. [39] wykazali w grupie 262 chorych z chłoniakiem nieziarnicznym, iż podwyższony wstępny poziom β_2 -M związany był z większym ryzykiem wznowy (56 vs 24 proc. u chorych z prawidłowym wyjściowym poziomem β_2 -M) oraz średnią długością przeżycia (12 mies. vs 108 mies.). Kliniczną remisję choroby osiągnęło 70 proc. chorych z prawidłowym stężeniem β_2 -mikroglobuliny w momencie diagnozy oraz 37 proc. pacjentów z poziomem badanego markera przekraczającym 3 mg/l. Wśród pacjentów z rozpoznaniem ziarnicy złośliwej różnice w odsetku uzyskanych CR były

nijsze, jednak statystycznie znamienne (93 proc., gdy β_2 -M nie przekraczała 2,5 mg/l vs 79 proc. gdy poziom markera był większy od 2,5 mg/l) [33]. Obserwacje podnoszące istotną rolę β_2 -mikroglobuliny jako niezależnego czynnika prognozującego prawdopodobieństwo i długość przeżycia potwierdzili Sadamori i wsp. [29] u chorych z ATL.

Schorzeniem, w którym ogromnie istotną rolę prognostyczną pełnią wyjściowe poziomy β_2 -M, jak również CRP oraz LDH, jest szpiczak mnogim. Na podstawie zachowania się dwóch pierwszych parametrów, Bataille i wsp. [30] wyodrębnili 3 grupy ryzyka, różniące się zasadniczo rokowaniem, co do szansy całkowitego przeżycia chorych. Wykazano również, iż szczególnie złe rokowanie w szpiczaku mnogim związane jest z opornością na standardową chemioterapię, podwyższonym poziomem β_2 -M oraz LDH w surowicy pacjentów. Taka sytuacja wydaje się być obecnie czynnikiem dyskwalifikującym od leczenia przy pomocy autologicznego przeszczepu szpiku. Stwierdzono także, że choć nieprawidłowy kariotyp uważany jest za najistotniejszy czynnik złego rokowania w szpiczaku mnogim, odpowiedzialny za oporność na leczenie chemiczne, to przy jednoczesnym prawidłowym poziomie CRP oraz β_2 -M, przestaje być on czynnikiem niekorzystnej prognozy! Tak więc u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego wstępny poziom LDH, CRP oraz β_2 -M wyznaczają nie tylko grupę ryzyka i warunkują prawdopodobieństwo przeżycia, ale także implikują wybór postępowania terapeutycznego [31].

Monitorowanie przebiegu choroby i uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie

Monitorowanie przy użyciu β_2 -M uzyskiwanego efektu terapeutycznego u chorych z procesem nowotworowym stanowiło przedmiot badań nielicznych autorów, przy czym ich wyniki nie są jednoznaczne [32, 33]. Analiza klinicznej przydatności tego markera u chorych z HD

i NHL przez Child i wsp. [32] wykazała, iż prowadzona chemioterapia związana była z wyraźnym obniżeniem się poziomu β_2 -M, jeszcze przed osiągnięciem przez pacjentów fazy CR. Brak postępu leczenia wiązał się ze stale podwyższonym poziomem β_2 -M w surowicy, natomiast w okresie wznowy choroby w części przypadków stwierdzano istotny wzrost tego markera. Niewątpliwie ujemną stroną cytowanych danych jest mała liczebność monitorowanej grupy pacjentów. Tego zarzutu nie sposób postawić doniesieniu Kleina i wsp., którzy podjęli próbę oznaczania poziomów β_2 -M na poszczególnych etapach choroby 365 kobiet z rozpoznaniem raka sutka [41]. Autorzy stwierdzili, że znamienne podwyższone wyjściowe wartości badanego markera obniżały się znacząco wraz z uzyskiwaną kliniczną odpowiedzią na leczenie, nie powracając jednak do poziomów cechujących grupę kontrolną zdrowych. Wystąpienie progresji procesu nowotworowego wiązało się ze statystycznie istotnym wzrostem wartości β_2 -M do poziomu podobnego do obserwowanego na wstępie leczenia. Mniej obiecujące wyniki uzyskali Lotzniker i wsp., nie wykazując znamienych różnic pomiędzy fazą klinicznej remisji i wznowy choroby u 186 pacjentów z różnymi typami nowotworów litych [10].

Diagnostyka zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez proces rozrostowy

Wśród dorosłych pacjentów z zajęciem przez proces nowotworowy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wykazano istotną kliniczną przydatność oznaczania β_2 -M w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) oraz określania relacji wartości β_2 -M w PMR w stosunku do surowicy [42]. Większość autorów natomiast jest zgodnych, iż badanie to ma ograniczone zastosowanie u dzieci, zarówno w guzach pierwotnie zlokalizowanych w obrębie OUN, jak i w zmianach prze-

rzutowych o tej lokalizacji [40]. Szczególnej ostrożności wymaga interpretacja poziomów β_2 -M w PMR, uzyskanych w trakcie dokanałowego profilaktycznego podawania metotreksatu u dzieci z rozpoznaniem ALL oraz NHL. Dowiedziono, iż leczenie metotreksatem dokanałowo wywołuje długotrwały (ponad 3 tyg.) i znaczący wzrost stężenia β_2 -M w PMR, szczególnie wyraźny u chorych z objawami zespołu punkcyjnego [43].

Poziom β_2 -M w surowicy krwi w nowotworach złośliwych wieku rozwojowego

Przedstawione dane opierają się na obserwacjach własnych, których dokonano, analizując poziom β_2 -mikroglobuliny u 100 pacjentów w wieku od 0,3 do 16,9 lat z rozpoznaniem nowotworów typowych dla wieku rozwojowego [45]. Byli to chorzy leczeni z powodu ostrej białaczki limfo- i nieлимfoblastycznej, chłoniaków ziarnicznych i niezziarnicznych oraz złośliwych guzów litych: guza Wilmsa i mięsaków tkanek miękkich. Stwierdzono odmienne zachowanie się β_2 -M w zależności od typu histologicznego nowotworu. W aktywnej, wstępnej fazie choroby u dzieci ze schorzeniami limfoproliferacyjnymi średni poziom badanego markera przewyższał znacząco wartości stwierdzone u zdrowych, podczas gdy u pacjentów z rozpoznaniem nowotworów litych – nie odbiegał od normy. Wraz z osiągnięciem przez chorych klinicznej remisji, poziom β_2 -M obniżał się do wartości cechujących dzieci zdrowe. Wystąpienie wznowy procesu nowotworowego u 14 proc. badanych pacjentów wiązało się ze wzrostem stężenia β_2 -M do wartości sprzed leczenia. Badania własne sugerują więc, iż oznaczanie poziomów β_2 -M w surowicy dzieci dotkniętych nowotworem stanowi dodatkowy biochemiczny wskaźnik aktywności choroby i jej odpowiedzi na prowadzone leczenie onkologiczne. Podobnie, jak w większości złośliwych nowotworów

litych u dorosłych, również u dzieci z guzem Wilmsa i mięsakami tkanek miękkich, wstępny poziom β_2 -M wydaje się nie mieć znaczenia diagnostycznego.

Autorzy zdają sobie sprawę z faktu, iż przeprowadzone badania nie upoważniają ich do uznania β_2 -mikroglobuliny za marker przydatny w diagnostyce i monitorowaniu aktywności procesu nowotworowego w ustroju dziecka. Zarówno liczba pacjentów z poszczególnymi typami histologicznymi nowotworów, jak i brak porównywalnych badań w literaturze, uniemożliwiają precyzowanie zdecydowanych wniosków, zwłaszcza że w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień określających diagnostyczną i rokowniczą wartość oznaczania poziomów β_2 -mikroglobuliny w surowicy w nowotworach wieku rozwojowego. Jednakże wstępne obserwacje własne są dla nas zachętą do kontynuacji badań nad zachowaniem się poziomu β_2 -M w przebiegu schorzeń rozrostowych u dzieci.

PIŚMIENNICTWO

- Bethea M, Forman DT. β_2 -Microglobulin: Its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 1990; 20: 163-8.
- Bukowska C, Krzywiecka M, Książewska M. Właściwości i występowanie β_2 -mikroglobuliny oraz jej przydatność diagnostyczna. *Przegl Ped* 1998; 28: 167-9.
- Cylwik B, Szmitkowski M. Przydatność diagnostyczna β_2 -mikroglobuliny w praktyce klinicznej. *Pol Merk Lek* 1997; 2: 224-7.
- Kopec J. Znaczenie diagnostyczne oznaczenia β_2 -mikroglobuliny. *Przegl Lek* 1983; 40: 449-54.
- Messner RP. β_2 -Microglobulin: An old molecule assumes a new look. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 141-5.
- Wiela-Hojeńska A, Hurkacz M. Znaczenie β_2 -mikroglobuliny w diagnostyce i terapii. *Post Hig Med Dośw* 1998; 52: 507-14.
- Bernier GM, Fanger MW. Synthesis of β_2 -Microglobulin by stimulated lymphocytes. *J Immunol* 1972; 109: 2, 407-9.
- Karlsson FA, Groth T, Sege K, et al. Turnover in humans of β_2 -Microglobulin: the constant chain of HLA-antigens. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 293-300.
- Welsh KI, Dorval G, Nilsson K, et al. Quantitation of β_2 -Microglobulin and HLA on the surface of human cells. *Scand J Immunol* 1977; 6: 265-71.
- Lotzniker M, Pavesi F, Marbello L, et al. Beta-2-Microglobulin as a tumor marker in solid malignancies. *Oncology* 1988; 45: 162-5.
- Evrin P-E, Wibell L. The serum levels and urinary excretion of β_2 -Microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29: 69-74.
- Kondera-Anasz Z, Mertas A, Respondek S. Beta-2-Microglobulin level in pregnancy. *Central-Europ J Immunol* 1996; 21: 146-9.
- Hällgren R, Nou E, Lundqvist G. Serum β_2 -Microglobulin in patients with bronchial carcinoma and controls. *Cancer* 1980; 45: 780-5.
- Gauthier C, Nguyen-Simonnet H, Vincent C, et al. Renal tubular absorption of β_2 -Microglobulin. *Kidney Int* 1984; 26: 170-5.
- Bukowska C, Krzywiecka M, Sikora A i wsp. Przydatność oznaczania β_2 -mikroglobuliny w surowicy krwi u dzieci z zespołami zaburzeń wchłaniania. *Przegl Ped* 1998; 28: 35-9.
- Evrin PE, Strom T. β_2 -Microglobulin and its binding activity in serum from patients with SLE. *Ann Rheumat Dis* 1984; 43: 267-74.
- Harvath L, Andersen BR. Serum levels of β_2 -Microglobulin – a new marker of activity in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1974; 301: 440-1.
- Collazos J, Marines E, Mayo J. Evolution of serum β_2 -Microglobulin concentrations during treatment of tuberculosis patients. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 265-7.
- Radkowski M, Goch A, Łoch T i wsp. Beta-2 mikroglobulina jako nieswoisty wskaźnik zaburzeń odporności u osób zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). *Pol Arch Med. Wewn* 1991; 85: 174-8.
- Tomasiewicz K, Jagiełło-Wójtowicz E, Krawczuk G i wsp. Poziom β_2 -mikroglobuliny w surowicy krwi chorych na ostre wirusowe zapalenie wątroby typów A, B i C. *Przeg Epid* 1996; 50: 259-64.
- Murawska E, Szychowska Z, Jarno A. β_2 -mikroglobulina w neuroinfekcjach u dzieci. *Przeg Epid* 1997; 51: 457-63.
- Pezzilli R, Billi P, Fiocchi M, et al. Serum β_2 -Microglobulin in chronic diseases of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995; 17: 161-6.
- Żeromski J. Zaburzenia odporności typu komórkowego w chorobach nowotworowych. *Central-Europ J Immunol* 1996; 21: 36-42.
- Turbitt ML, Mackie RM. Loss of β_2 -microglobulin from the cell surface of cutaneous malignant and premalignant lesions. *Br J Dermatol* 1981; 104: 507-13.
- Plesner T, Karle H, Rubin B, et al. Evidence for a change in the expression of β_2 -Microglobulin-associated membrane structures in leukaemic human cells. *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 269-75.
- Lampson LA, Fisher CA, Whelan JP. Striking paucity of HLA-A, B, C and β_2 -Microglobulin on human neuroblastoma cell lines. *J Immunol* 1983; 130: 2471-78.
- Mori M, Terui Y, Ikeda M, et al. β_2 -Microglobulin identified as an apoptosis-inducing factor and its characterization. *Blood* 1999; 94: 2744-53.
- Molica S, Levato D, Cascavilla N, et al. Clinico-prognostic implications of simultaneous increased serum levels of soluble CD23 and β_2 -Microglobulin in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1999; 62: 117-22.
- Sadamori N, Mine M, Hakariya S, et al. Clinical significance of β_2 -Microglobulin in serum of adult T cell leukemia. *Leukemia* 1995; 9: 594-7.
- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-Reactive protein and β_2 -Microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-7.
- Skotnicki AB, Wolska-Smołek T, Jurczyszyn A. Szpiczak mnogi – nowe perspektywy terapeutyczne. *Przegl Lek* 1999; 56: 67-72.
- Child JA, Spati B, Illingworth S, et al. Beta 2 microglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas. *Cancer* 1980; 45: 318-26.
- Dimopoulos MA, Cabanillas F, Lee JJ, et al. Prognostic role of serum β_2 -Microglobulin in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1108-11.
- Perez-Encinas M, Quintas A, Bendaña A, et al. Correlation and prognostic value of serum soluble ICAM-1, beta-2 microglobulin, and IL-2 α R levels in non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 1999; 33: 551-8.
- Shiu W, Leung SF, Leung WT, et al. Expression of beta-2-Microglobulin by nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 66: 555-7.
- Bourantas KL, Hatzimichael EC, Makis AC, et al. Serum beta-2-Microglobulin, TNF- α and interleukins in myelo-

- proliferative disorders*. Eur J Haematol 1999; 63: 19-25.
37. Dębowska-Jarzębska E, Pilch J, Gierrek T. *Ocena stężenia β_2 -mikroglobuliny w surowicy krwi u chorych na raka krtani leczonych napromienianiem*. Otolaryngologia Pol 1999; LIII: 149-52.
38. Engström W. *Serum levels and urinary excretion of beta-2-Microglobulin in patients with urinary bladder carcinoma*. Eur Urol 1988; 14: 218-21.
39. Johnson PWM, Whelan J, Longhurst S, et al. *β_2 -Microglobulin: A prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas*. Br J Cancer 1993; 67: 792-7.
40. Chan KW, Rogers PCJ, Teasdale JM. *Beta₂-Microglobulin levels in cerebrospinal fluid of children with leukemia and lymphoma*. Clin Biochem 1985; 18: 180-3.
41. Klein B, Klein T, Figer A, et al. *Soluble histocompatibility antigen class I in breast cancer patients in relation to tumor burden*. Cancer 1991; 67: 2295-9.
42. Hansen PB, Kjeldsen L, Dalhoff K, et al. *Cerebrospinal fluid beta-2-Microglobulin in adult patients with acute leukemia or lymphoma: a useful marker in early diagnosis and monitoring of CNS-involvement*. Acta Neurol Scand 1992; 85: 224-7.
43. Zdziarska B, Nowacki P, Millo B. *Cerebrospinal fluid beta-2-Microglobulin in patients with acute leukemia or high-grade malignant lymphoma. Relationship to CNS involvement and effect of intrathecal methotrexate prophylaxis*. Acta Haematol Pol 1996; 27: 389-93.
44. Johnson H Jr, Flye WM. *Serum β_2 -Microglobulin determinations in patients bearing soft tissue sarcomas*. J Surg Oncol 1983; 22: 175-8.
45. Bień E, Balcerska A, Ciesielski D. *Czy β_2 -mikroglobulina odgrywa rolę w diagnostyce choroby nowotworowej u dzieci?* Wiad Lek 2002 (in press).

ADRES DO KORESPONDENCJIdr med. **Ewa Bień**

Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel. 0 (prefiks) 58 349 28 92
faks 0 (prefiks) 58 349 28 63
e-mail: ebien@amedec.amg.gda.pl,
ewabien1@wp.pl