

Klinische Wertigkeit der gleichzeitigen Bestimmung der Plasma-Konzentrationen des Beta-2-Mikroglobulin (β_2m) und des Carzino-embryonalen Antigens (CEA) bei der Erstdiagnostik und der Beurteilung der Operationsradikalität von Adenokarzinomen des Verdauungstraktes

I.O. Auer¹, Ch. Wätzel¹ und K. Hiesche²

¹ Medizinische Universitätsklinik Würzburg, Bundesrepublik Deutschland

² Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Schweden

Clinical Value of the Combined Determination of the Plasma Concentrations of β_2m and of CEA in the Primary Diagnosis and the Control of Radical Surgery of Adenocarcinoma of the Gastrointestinal Tract

Summary. To assess whether simultaneous measurement of plasma concentrations of β_2m and CEA increases the diagnostic *sensitivity* or *specificity* of these antigens as an adjunct in the primary diagnosis of gastrointestinal adenocarcinoma, we studied 57 patients with gastrointestinal adenocarcinoma. Fifty-seven patients suffering from various inflammatory gastroenterological diseases and 36 healthy volunteers served as controls.

Because of increased β_2m – and CEA-plasma levels in about 30% of patients suffering from various inflammatory gastroenterological disorders a cut of level of 3.0 mg/l β_2m – and 5.0 μ g/l CEA-plasma concentration was used to distinguish between malignancy and nonmalignancy.

Only 17 and 29% of the patients with colorectal carcinoma (n=42) had β_2m - and CEA-plasma levels, respectively, above these limits. The plasma levels of both antigens were dependent on the extent of disease. Increased values of either one of the two antigens were not found considerably more often than increased CEA levels alone; thus, diagnostic sensitivity could not be improved. Increases of both β_2m and CEA, i.e. an increase of diagnostic specificity, were virtually limited to colorectal cancer with metastatic spread (33% in Dukes D). In gastric cancer (n=15) increased β_2m - or CEA-plasma levels were only occasionally observed and were independent on the tumor stage.

In 41 patients with colorectal (n=29) or gastric (n=12) adenocarcinoma, preoperative and 4 months

postoperative plasmaconcentrations of both β_2m and CEA were determined. While in all but 4 of the 29 patients who had undergone potentially curative resection, the plasma CEA-levels had normalized within 4 months of surgery, β_2m -plasma levels had failed to return to normal in 40%. Moreover, in 72% of the patients, plasma β_2m -levels increased strongly in the first weeks after surgery, possibly due to an influence of postoperative inflammation on the β_2m -plasma concentration. Therefore, β_2m , in contrast to CEA is not suitable for early detection of residual tumour after potentially curative resection.

Key words: Adenocarcinoma- β_2m -CEA-Gastrointestinal tract

Zusammenfassung. Zum einen wurde untersucht, ob durch gleichzeitige Bestimmung von β_2m und CEA die diagnostische *Spezifität* oder *Empfindlichkeit* dieser Tests für die Erstdiagnose von gastrointestinalen Adeno-Karzinomen erhöht werden kann. Wegen der Erhöhung der Plasmakonzentrationen des β_2m und des CEA auch bei entzündlichen gastrointestinalen Erkrankungen wurde eine klinische Relevanzgrenze von 3,0 mg/l für das β_2m und von 5,0 μ g/l für das CEA zur Unterscheidung "maligne – nicht maligne" festgesetzt. Bei Patienten mit Kolon-Rektum-Karzinom (n=42) waren die β_2m - bzw. CEA-Plasmakonzentrationen in 17% bzw. 29% erhöht. Eine Erhöhung wenigstens eines der beiden Antigene brachte im Vergleich mit einer Erhöhung des CEA alleine keine wesentliche Verbesserung der diagnostischen Empfindlichkeit. Eine gleichzeitige Erhöhung beider Antigene, d.h. eine Verbesserung der diagnostischen Spezifität war beschränkt auf das Dukesstadium D. Bei Magen-Karzinomen (n=15) erbrachte die gleichzeitige Bestimmung keine zusätzliche Information verglichen mit der CEA-Bestimmung alleine.

Zum anderen wurden in einer prospektiven Studie bei 41 Patienten mit Kolon-Rektum- (n=29) oder

Magen-Adenokarzinom ($n=12$) sowohl präoperativ als auch während der ersten 4 postoperativen Monate die β_2m - und CEA-Plasmakonzentrationen bestimmt. Von 29 potentiell kurativ resezierten Patienten waren die Konzentrationen des β_2m bei 72% unmittelbar postoperativ zunächst stark angestiegen und nach 4 Monaten noch bei 40% erhöht, wogegen sich nach dieser Zeit die Plasmakonzentrationen des CEA mit Ausnahme von 4 Patienten normalisiert hatten. Bei 3 dieser 4 Patienten zeigte der weitere Verlauf, daß nicht kurativ reseziert worden war. Nur einer dieser Patienten hatte eine konstant ansteigende Verlaufstendenz der β_2m -Plasmakonzentration.

Wegen dieses starken Einflusses postoperativer Entzündungsprozesse auf die β_2m -Plasmakonzentration ist die Bestimmung derselben – im Gegensatz zur CEA-Plasmakonzentration – zur Früherkennung der nicht kurativen Resektion gastrointestinaler Adenokarzinome nicht geeignet.

Schlüsselwörter: Adenokarzinom – β_2m – CEA – Magen-Darmtrakt

Die Bestimmung der Plasma- bzw. Serumkonzentration des carcinoembryonalen Antigens (CEA) hat heute zur posttherapeutischen Verlaufskontrolle bestimmter Tumoren, so vor allem von Adenokarzinomen des Verdauungstraktes breiten Eingang in die Klinik gefunden [4, 15, 16]; Übersicht bei [2]. Für die frühe Erstdiagnose von Adenokarzinomen des Verdauungstraktes stellt die Einzelbestimmung des Beta-2-Mikroglobulins (β_2m ; [5, 12]) oder des CEA ([1, 3]; Übersicht bei [2]) jedoch kein zusätzliches Hilfsmittel dar.

Da einzelne Berichte darauf hinweisen, daß die Erhöhung des β_2m und des CEA bei Adenokarzinomen des Verdauungstraktes nicht notwendigerweise korrelieren [7, 8], untersuchten wir, ob durch *gleichzeitige* Bestimmung von β_2m und CEA die diagnostische *Spezifität* bzw. *Empfindlichkeit* gegenüber der Einzelbestimmung für die Erstdiagnose erhöht werden kann.

Des weiteren wurde die Wertigkeit des β_2m zur postoperativen Verlaufskontrolle bei Adenokarzinomen des Verdauungstraktes untersucht.

Karzinom-Patienten und Kontrollen

Karzinompatienten ($n=57$)

Diese Gruppe (GI-Adenokarzinom; Alter: Mittelwert ($\bar{x} \pm 1$ Standardabweichung (SD)): $61,3 \pm 9,8$ Jahre) bestand aus 42 Patienten mit histologisch gesichertem Kolon-Rektum-Adenokarzinom (Alter: $61,5 \pm 11,9$ Jahre) und 15 Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Magens (Alter: $61 \pm 7,7$ Jahre) unter-

schiedlicher Stadien. Die Stadien wurden mit Hilfe des intraoperativ erhobenen Befundes und der histologischen Befundung des Resektionsmaterials festgelegt, wobei für die Kolon-Rektum-karzinome die Einteilung nach Dukes [10] Verwendung fand.

Kontrollkollektive

a) *Gesunde* ($n=36$). Die gesunden Kontrollpersonen (Alter: $29,0 \pm 9,7$ Jahre) waren klinisch gesunde Nichtraucher ($n=26$) und Raucher ($n=10$; mindestens 20 Zigaretten pro Tag).

b) *Entzündliche gastroenterologische Erkrankungen* ($n=57$). GI-Entzündung ($n=13$; Alter: $48,4 \pm 14,2$ Jahre): Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wie chronische Pankreatitis ($n=5$), Divertikulitis coli ($n=3$), chronisch atrophische Gastritis ($n=1$), Ulcus ventriculi ($n=1$), Polyposis intestini ($n=2$). Morbus Crohn ($n=23$; Alter: $31,7 \pm 13,8$ Jahre). Colitis ulcerosa ($n=21$; Alter: $33,6 \pm 15,8$ Jahre).

Methodik

Die Konzentrationen des β_2m ¹ wurden nach Evrin et al. [11] und die des CEA² nach Hansen et al. [13] im EDTA-Plasma bestimmt. Alle Ansätze wurden als Doppelbestimmung durchgeführt. Desweiteren wurden bei allen Tests Referenz-Seren verwendet. Bei den postoperativen Verlaufskontrollen wurden die neuen Plasmaproben jeweils mit der zeitlich unmittelbar vorausgegangenen Plasmaprobe gleichzeitig untersucht. Nur Probanden (Gesunde wie Patienten) mit einem Kreatinin $\leq 1,2$ mg% wurden in die Studie eingeschlossen.

Statistik

Die Ergebnisse sind wiedergegeben in $\bar{x} \pm 1$ SD. Die Signifikanz der Differenz zwischen zwei Gruppen wurde mit Hilfe des Student-t-Test, die Signifikanz von Korrelationen mit der Regressionsanalyse ermittelt.

Ergebnisse

Erstdiagnose

Bei zwei der drei Untergruppen entzündlicher gastroenterologischer Erkrankungen (GI-Entzündung und Morbus Crohn) lag ein klarer Trend zu höher als normalen β_2m -Plasmakonzentrationen vor (Gesunde: $\bar{x} \pm 1$ SD: $1,59 \pm 0,46$ mg/l. GI-Entzündung: $2,30 \pm 0,95$ mg/l; $p < 0,05$. Morbus Crohn: $2,39 \pm 1,12$ mg/l; $p < 0,01$. Colitis ulcerosa: $1,71 \pm 0,43$ mg/l; n.s.). Aufgrund dieser Befunde wurde zur Tumordiagnostik für β_2m anstelle der sog. Normalgrenze von 2,4 mg/l [5] eine „klinische Relevanzgrenze“ von 3,0 mg/l festgelegt. Wegen des ähnlichen Trendes bei den CEA-Plasmakonzentrationen (Gesunde: $1,79 \pm 1,2$ µg/l; Morbus Crohn: $2,4 \pm 1,38$; $p < 0,05$. GI-Entzündung: $2,87 \pm 1,59$; $p < 0,05$. Colitis ulcerosa: $2,36 \pm 2,1$; $p < 0,05$) war für dieses die Relevanzgrenze

¹ Phadebas β_2m -Mikro-Test, Deutsche Pharmazie, Freiburg

² CEA-Roche-Test, Hofmann La Roche, Basel

Tabelle 1. Prozentuelle Verteilung erhöhter β_2m - bzw. CEA-Plasmakonzentration bei Patienten mit Kolon-Rektum-Adenokarzinom, aufgegliedert nach Dukes-Stadien

Ca Kolon/ Rektum	Spalte						
	1		2		3	4	
	n	β_2m	CEA	β_2m	CEA	β_2m/CEA	β_2m+CEA
Dukes A	6	0	0	0	0	0	0
Dukes B	20	25	60	10	15	25	0
Dukes C	7	57	57	14	43	43	14
Dukes D	9	67	89	44	67	78	33
Gesamt n	42	36	57	17	29	36	9

Spalte 1: Normalgrenze ($\beta_2m > 2,4$ mg/l; CEA $> 2,5$ µg/l)

Spalte 2: Klinische Relevanzgrenze ($\beta_2m > 3,0$ mg/ml; CEA $> 5,0$ µg/ml)

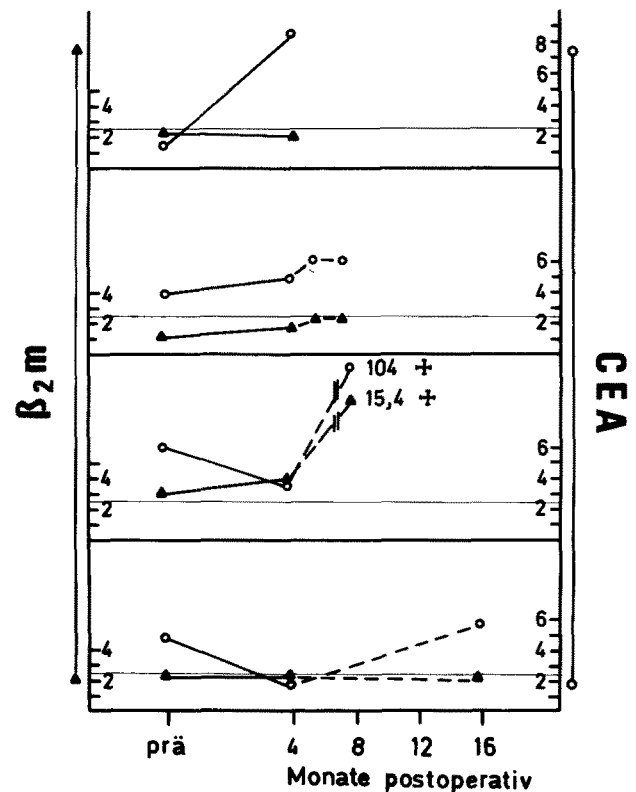
Spalte 3: Entweder $\beta_2m > 3,0$ mg/l oder CEA $> 5,0$ µg/l

Spalte 4: Sowohl $\beta_2m > 3,0$ mg/l als auch CEA $> 5,0$ µg/l

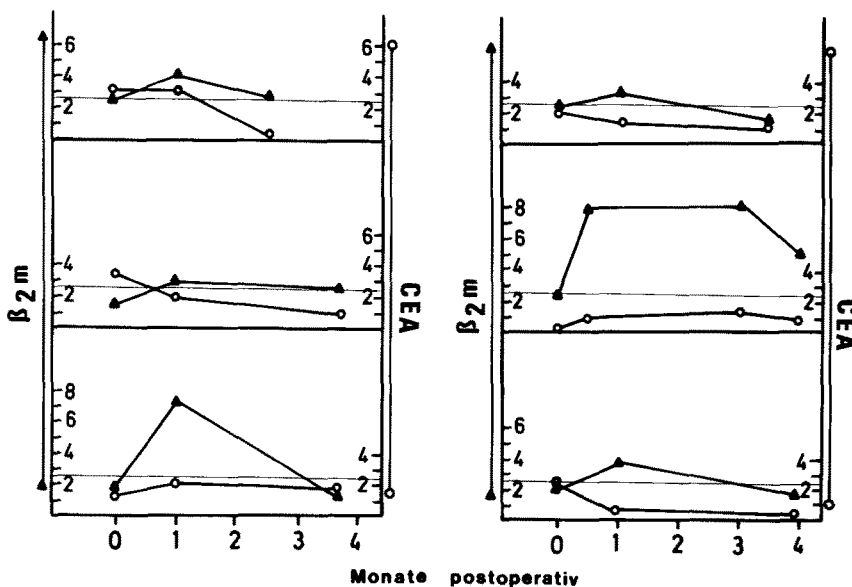
bereits früher bei 5,0 mg/l angesetzt worden (Übersicht bei [2]).

Bei den Kolon-Rektum-Karzinom-Patienten fand sich eine β_2m -Erhöhung über die klinische Relevanzgrenze wie auch über die Normalgrenze in einem wesentlich geringeren Prozentsatz als dies beim CEA beobachtet wurde (Tabelle 1). Wenn die Erhöhung wenigstens eines der beiden Antigene als "Hinweis auf Malignom" verwendet wurde (Spalte 3 vs. 2 in Tabelle 1), stieg die Frequenz der "Hinweise auf Malignom" gegenüber den durch das CEA allein gegebenen Hinweisen nur unwesentlich an. Eine gleichzeitige Erhöhung der Konzentrationen beider Antigene wurde im wesentlichen erst im Dukes-Stadium D gefunden (Spalte 4 in Tabelle 1).

Bei den Magenkarzinomen lagen 25% der β_2m - und 12% der CEA-Werte über der klinischen Rele-

**Abb. 1b.** Postoperativer Verlauf der Plasmakonzentration des β_2m (mg/l) und CEA (µg/l) bei 4 zunächst als radikal reseziert angesehenen, jedoch offensichtlich inkomplett resezierten GI-Karzinom-Patienten (Pat. 1–3 Kolon-Rektumkarzinom, Pat. 4 Magenkarzinom)

vanzgrenze, wenn der Tumor noch radikal resezierbar war. Bei nicht radikal resezierbaren Magenkarzinomen überstiegen die β_2m -Titer in keinem Fall die klinische Relevanzgrenze, im Gegensatz zu CEA-Erhö-
hung in 12% der Fälle. So zeigten 2 Patienten mit

**Abb. 1a.** Repräsentative Beispiele des unmittelbar postoperativen Verlaufs der Plasmakonzentration des β_2m (mg/l) und des CEA (µg/l) bei radikal resezierten Kolon-Rektum-Karzinom-Patienten (s. Text)

Filialisierung in die Leber, die von CEA-Werten von 240 $\mu\text{g/l}$ bzw. 215 $\mu\text{g/l}$ begleitet waren, β_2m -Konzentrationen von nur 2,6 mg/l bzw. 1,9 mg/l . Eine gleichzeitige Erhöhung der Konzentration beider Antigene trat nur ganz vereinzelt auf.

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen des β_2m und des CEA in der Gesamtgruppe der Karzinompatienten ($r = +0,2493$; $n = 57$; $p < 0,05$).

Postoperative Verlaufskontrolle

Zur Beurteilung der Radikalität des chirurgisch-therapeutischen Eingriffs wurden bei 41 Patienten mit Adenokarzinom des Verdauungstraktes die Plasmakonzentrationen des β_2m und CEA nicht nur präoperativ, sondern auch etwa nach den ersten vier postoperativen Monaten bestimmt.

Von den 12 *palliativ oder nicht radikal* resezierten Adenokarzinompatienten waren 4 Monate postoperativ die Plasmakonzentrationen des CEA bzw. β_2m gegenüber dem präoperativen Wert bei 6 bzw. 5 Patienten angestiegen, bei 2 bzw. 5 waren diese unverändert und bei 4 bzw. 2 Patienten abgefallen. Dabei waren die β_2m -Erhöhungen selbst bei stark angestiegenen CEA-Werten verhältnismäßig gering ausgeprägt, z.B. 3,96 mg/l β_2m vs. 86 $\mu\text{g/l}$ CEA, oder 3,72 vs. 17,3 und 4,82 vs. 18. Selten wurde der umgekehrte Trend beobachtet, wie z.B. 7,1 mg/l β_2m vs. 4,6 $\mu\text{g/l}$ CEA.

Von den nach chirurgischer und histopathologischer Beurteilung *radikal* resezierten 23 Kolon-Rektumkarzinomen und 6 Magenkarzinomen hatten sich in den vier postoperativen Monaten die CEA-Werte bei 87% (20) bzw. 83% (5), die β_2m -Werte bei 56% (13) bzw. 34% (2) normalisiert. Wie in Abb. 1a an 6 repräsentativen Einzelfällen verdeutlicht, fiel innerhalb der ersten 4 postoperativen Monate bei 72% (21/29) der Patienten ein Anstieg der β_2m -Konzentration weit über die präoperativen Werte hinaus auf, auch wenn es im weiteren Verlauf zur Normalisierung derselben kam. Bei 44% der Patienten war diese aber selbst nach 4 Monaten (Abb. 1a, Pat. 1, 2, 5) noch nicht erreicht, darunter auch Patienten, die nach bis zu 24 Monate dauernder postoperativer Beobachtung als radikal reseziert anzusehen sind. Für CEA wurde ein solcher postoperativer Anstieg bei nur 10 von 29 Patienten, und dann nur kurzzeitig beobachtet.

In diesem bis zu 24 Monaten dauernden Beobachtungszeitraum wurde bei 3 Kolon-Rektum- und bei 1 Magenkarzinom-Patienten deutlich, daß entgegen der ursprünglichen Beurteilung nicht radikal reseziert worden war. Wie Abb. 1b zeigt, imponierten 2 dieser Patienten durch fehlende Normalisierung der präoperativ erhöhten CEA-Werte innerhalb der ersten 4 postoperativen Monate und ein Patient durch eine konstant ansteigende Verlaufstendenz; ein Patient zeigte ähnliches Verhalten der β_2m -Plasmakon-

zentration. Bei einem dieser letztlich nicht radikal resezierten Patienten jedoch hatten sich beide Antigene zunächst normalisiert (Pat. 4 in Abb. 1b).

Diskussion

Diese Studie zeigt, daß – ähnlich dem CEA ([1, 3]; Übersicht bei [2]) – Erhöhungen der Plasma-Konzentration des β_2m über die sog. Normalgrenze nicht nur bei Karzinomen des Verdauungstraktes [5, 7, 8, 12, 14, 17], sondern auch bevorzugt bei solchen entzündlichen gastroenterologischen Erkrankungen auftreten, die bei Verdacht auf Malignom des Verdauungstraktes differentialdiagnostisch zur Diskussion stehen. Dies wurde auch von Descos et al. [9] für den Morbus Crohn beschrieben. Ähnlich dem CEA [3] ist somit auch für β_2m die Festlegung einer über dem Normalwert liegenden klinischen Relevanzgrenze notwendig. Dies und die bekannte Tatsache, daß die Plasmakonzentrationen beider Antigene in deutlicher Beziehung zur Tumorausdehnung stehen [1–3, 5] – was diese Untersuchung erneut bestätigte – beschränkt die klinische Wertigkeit beider Antigene bei der Primärdiagnose von Karzinomen des Verdauungstraktes darauf, daß CEA-Erhöhungen über 60 $\mu\text{g/l}$ eine eingetretene Fernmetastasierung anzeigen [3] bzw. sich für das β_2m kein Absolutwert als derartiger Hinweis eruieren ließ.

Deutlich wird zudem, daß auch die parallele Bestimmung des β_2m und CEA zu keiner Verbesserung der klinischen Aussagekraft führt. So liegt bei Heranziehung erhöhter Plasmakonzentrationen von wenigstens *einem* der beiden Antigene die Häufigkeit der Hinweise auf Malignom nicht wesentlich über der durch die Plasma-CEA-Bestimmung allein gegebenen Frequenz, d.h. die diagnostische Empfindlichkeit wird durch die Parallelbestimmung beider Antigene gegenüber der Aussagekraft des CEA allein nicht erhöht. Erhöhungen der Plasmakonzentrationen *sowohl* des β_2m *als auch* CEA sind praktisch nur bei Kolon-Rektumkarzinomen mit Fernmetastasierung zu finden. Somit wird die diagnostische Spezifität lediglich dort verbessert, wo klinisch meist bereits eine deutliche Symptomatik vorliegt und therapeutische Möglichkeiten nahezu nicht mehr gegeben sind.

Bei der postoperativen Verlaufskontrolle dieser Studie fiel eine deutliche Dissoziation zwischen den Plasmakonzentrationen des β_2m und CEA auf. Die bei potentiell kurativ resezierten Patienten gefundenen ausgeprägten lang dauernden postoperativen Anstiege des β_2m bei normalisiertem CEA sind am wahrscheinlichsten durch die postoperativen entzündlichen Reparatursprozesse bedingt. Derartige unmittelbar postoperative Anstiege werden nur selten, und dann meist nur wenige Wochen dauernd, beim CEA gefunden [4].

Im Gegensatz zu den 44% auch noch nach 4 Monaten erhöhten β_2m -Werte wies die bei nur 3 der potentiell kurativ resezierten Patienten nach dieser Zeit beobachtete Nichtnormalisierung bzw. konstant ansteigende Verlaufstendenz der Plasma-CEA-Konzentrationen in der Tat auf eine nicht kurative Resektion hin, frühere Berichte bestätigend ([4, 15, 16]; Übersicht bei [2]). Somit bietet bei der unmittelbar postoperativen Verlaufskontrolle die Bestimmung der β_2m -Plasmakonzentration – im Gegensatz zur CEA-Plasmakonzentration – keine diagnostische Hilfe zur frühzeitigen Beurteilung der Radikalität des chirurgisch therapeutischen Eingriffes.

Literatur

- 1 Auer IO, Münch L (1975) Die Aussagekraft der Konzentration des karzinoembryonalen Antigens im Plasma bei der Erstdiagnose von Malignomen des Verdauungstraktes. 30. Tagung der Deutsch. Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Wien 1975. Sonderheft Z Gastroenterol, S. 14–15
- 2 Auer IO (1977) Das karzinoembryonale Antigen bei Karzinomen des Verdauungstraktes. Dtsch Med Wochenschr 102:1101–1104
- 3 Auer IO, Münch L, Epping J, Schmit L (1977) Die klinische Aussagekraft der Plasmakonzentration des carcinoembryonalen Antigens (CEA) bei der Erstdiagnose von Malignomen des Verdauungstraktes. Z Gastroenterol 15:491–503
- 4 Auer IO, Schmit L, Hoecht G, Kaufner B, Leclecq R (1977) Die klinische Wertigkeit der Plasma-CEA-Konzentration bei der postoperativen Verlaufskontrolle von Karzinomen des Verdauungstraktes. Med Klinik 72:934–941
- 5 Auer IO, Wätzel Ch, Greulich M (1979) Beta-2-Microglobulin-Plasmakonzentrationen bei Karzinomen des Verdauungstraktes. Med Klinik 43:1581–1583
- 6 Axtell LM, Asire AJ, Myers MH (1976) Cancer patient survival. Report Nr. 5, Department of Health, Education and Welfare, Publ. No. (NIH) 77–992. pp 1–11
- 7 Daver A, Wafflart J, Ben Bouali A, Minier JF, Larra F, Agerup B: (1977) Beta-2-microglobulin and carcinoembryonic antigen in intestinal cancers—a correlation with stage of disease. In: Clinical application of carcinoembryonic antigen assay. Excerpta Medica 439:460–465
- 8 Daver A, Wafflart J, Ben Bouali A, Minier SF, Larra F, Agerup B: β_2 Microglobulin compared to carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with cancer. (Submitted for publ.)
- 9 Descos L, André C, Beorchia S, Vincent C, Revillard JP (1979) Serum levels of β_2 -Microglobulin. A new marker of activity in Crohn's disease. N Engl J Med 301:440–441
- 10 Dukes CE, Bussey HJR (1958) The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. Br J Canc 12:309–320
- 11 Evrin PE, Peterson pA, Wide L, Berggard I (1971) Radioimmunoassay of Beta-2-microglobulin in human biological fluids. Scand J Clin Lab Invest 28:439–443
- 12 Fateh-Moghadam A, Mantel W, Neumeier D, Hannig Ch, Otte M (1978) Wertigkeit der Bestimmung von β_2 -Microglobulin und karzinoembryonales Antigen in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms. Klin Wochenschr 56:267–270
- 13 Hansen H, Snyder J, Miller E, Vandevoorde J, Miller O, Hines LR, Burns J (1974) Carcino-embryonic antigen (CEA) assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. Human Pathol 5:139–154
- 14 Kin K, Sakurabayashi I, Kawai T (1977) Beta-2-microglobulin levels of serum and ascites in malignant diseases. Gann 68:427–434
- 15 Staab HJ, Anderer FA, Stumpf E, Fischer R (1978) Slope analysis of the postoperative CEA time course and its possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer. Am J Surg 136:321–327
- 16 Staab HJ, Anderer FA, Stumpf E, Fischer R (1977) Carcinoembryonales Antigen (CEA) Dtsch Med Wochenschr 102:1082–1086
- 17 Teasdale C, Mander AM, Fifield R, Keyser JW, Newcombe RG, Hughes LE (1977) Serum- β_2 -Microglobulin in controls and cancer patients. Clin Chim Acta 78:135–143

Eingegangen am 11. August 1980
Angenommen am 15. August 1980

PD Dr. I.O. Auer
Medizinische Univ.-Klinik
Josef-Schneider-Str. 2
D-8700 Würzburg
Bundesrepublik Deutschland