

# Hodgkin Hastalarında Beta-2 Mikroglobülinin Diğer Prognostik Belirleyicilerle Karşılaştırılması

Cengiz Demir, İmdat Dilek, Yusuf Üstün

## Özet:

**Amaç:** Hodgkin hastalarında (HH) Beta-2 mikroglobülinin ( $\beta_2\mu$ ) diğer prognostik belirleyiciler olan laktat dehidrogenaz (LDH), serum albümini, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ile karşılaştırılması.

**Yöntem:** Çalışmaya 34 HH (20E, 14K) ve kontrol grubu 19 (10E, 9K) sağlıklı birey alındı. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası iki kez ve kontrol grubunda bir kez LDH, ESR, serum albümini ve  $\beta_2\mu$  ölçümü yapıldı. Ölçülen bu parametreler aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla  $35.0 \pm 14.7$  ve  $36.6 \pm 10.0$  idi. Hastalarımızın 15'i (%44.2) erken evrede (Evre I-II), 19'u (%55.8) ileri evredeydi (Evre III-IV). Hastalarımızın tedavi öncesi ölçülen LDH seviyesi (U/L) ( $500.6 \pm 235.3$ ) tedavi sonrası ( $262.0 \pm 92.7$ ) ve kontrol grubuna ( $299.3 \pm 93.2$ ) göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ). Olgularımızın tedavi öncesindeki  $\beta_2\mu$  değeri (mg/L) ( $9.3 \pm 9.9$ ) tedavi sonrası ( $2.2 \pm 1.5$ ) ve kontrol grubuna ( $1.3 \pm 0.2$ ) göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ). Tedavi öncesi serum albümin değeri (g/dl) ( $3.3 \pm 0.7$ ), tedavi sonrası ( $3.9 \pm 0.3$ ) ve kontrol grubuna ( $4.2 \pm 0.3$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Tedavi öncesi ESR değeri (mm/sa) ( $51.6 \pm 19.7$ ), tedavi sonrası ( $24.2 \pm 11.8$ ) ve kontrol grubuna ( $6.3 \pm 3.6$ ) göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Bu hasta grubunda az çalışılmış olan  $\beta_2\mu$ 'in en az serum LDH, serum albümini ve ESR kadar tümör yükünü belirlemede etkin olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Beta-2 mikroglobülin, hodgkin hastalığı, LDH, ESR, albümin

Hodgkin hastalarında prognozu belirlemede laktat dehidrogenaz (LDH), ileri evre, erkek cinsiyet, ileri yaş, alt tip, B semptomları, büyük kitle, tutulan nodal bölge sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), anemi, lökositoz, lenfopeni, düşük serum albümini, masif splenik tutulum, kemik iliği tutulumu ve inguinal tutulum kullanılan kriterler arasındadır (1). Bunun yanında apoptotik index, serum  $\beta_2\mu$  ve doku eosinofilisi gibi prognostik kriterler de bildirilmiştir (2).  $\beta_2\mu$ 'in Hodgkin hastalığındaki (HH) değeri ile ilgili seyreki bulunmamaktadır.

Bu çalışmadaki amaç, HH'lerinde hastalığın yaygınlığını ve prognozu belirlemede LDH, serum albümini ve ESR'nın yanında daha az bilinen  $\beta_2\mu$ 'in değerini ortaya koymak ve ilave olarak hasta grubumuzun bazı epidemiyolojik özelliklerini vurgulamaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde, Ekim 1999 ile Kasım 2003 tarihleri arasında tanı konularak tedavi edilen 34 HH'si ve kontrol grubu olarak da 19 sağlıklı birey alındı.

**Yazışma Adresi:** Cengiz DEMİR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD (Hematoloji BD), Van

Hastaların histopatolojik sınıflandırılması Rye sınıflamasına göre ve klinik evrelemesi ise Ann Arbor sınıflamasına göre yapıldı. Olgularımızın hepsinde evreleme için fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin ölçümü, akciğer grafisi, toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi rutin olarak yapıldı. Hastalara 4-8 kür ABVD tedavisi ve altı hastaya ilave olarak RT verildi.

Tanı konan bütün hastalardan tedaviden önce 10 cc. kan alınarak 3000-5000 devirde 5 dakika santrifüj sonrası serumları ayrıştırıldı. Aynı şekilde kontrol grubunun da kanları alınarak serumları ayrıştırıldı. Hastalardan tedavi sonrası ikinci kan örnekleri alınarak serumlar ayrıştırıldı. Serumlar -20 derecede dondurularak çalışılana kadar saklandı.

Çalışma sırasında serumlar derin dondurucudan çıkarılarak oda ısısında 30-60 dakika bekletilerek çözümleri sağlandı. Saklanan serumlardan eş zamanlı olarak LDH, serum albümini ve  $\beta_2\mu$  ölçümü yapıldı. ESR değerleri hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez ve kontrol grubunda bir kez çalışıldı.

Serum laktat dehidrogenaz (LDH) ölçümü standardize metoda dayanan ultraviyole yöntemiyle (Roche, İsviçre ticari kiti; Roche-Hitachi Moduler, P800- Japonya cihazı) bakıldı. Serum  $\beta_2\mu$  ölçümü iki uçlu kemilüminesan enzim immünometri yöntemiyle

Tablo I: Çalışılan Parametrelerin Gruplarda Elde Edilen Ortalama Değerleri

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol Grubu
LDH U/L	500.6±235,3	262.0 ±92,7	299.3 ± 93.2
β2μ mg/L	9.3 ± 9.9	2.2 ± 1.5	1.3 ± 0.2
Albümin g/dl	3.3 ± 0.7	3.9 ± 0.3	4.2 ± 0.3
ESR mm/saat	51.6 ± 19.7	24.2 ±11.8	6.3 ±3.6

LDH: Laktat dehidrogenaz, β2M: Beta 2 Mikroglobulin, ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı

Tablo II: Grupların parametreler açısından karşılaştırılması (p değeri)

Gruplar	LDH	B2μ	Albümin	ESR
Tedavi öncesi- Tedavi sonrası	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
Tedavi öncesi- Kontrol	p=0.001	p=0.001	P<0.001	<0.001
Tedavi sonrası- Kontrol	p=0.167	p=0.015	p=0.004	p<0.001

p<0.05 olanlar anlamlı β2μ: Beta 2 mikroglobulin, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; LDH: Laktat dehidrogenaz

(DPC firmasının Immulite®, A.B.D. ticari kiti; Immulite® A.B.D. cihazı) bakıldı. Serum albümin ölçümü end-point metodunun kullanıldığı kolorimetrik yöntemle (Albümin plus® Roche İsviçre) ticari kiti; Roche-Hitachi 911 Japonya cihazı) bakıldı. ESR Westergren yöntemi ile ölçüldü.

Serum LDH değeri referans aralığı 90-310 U/L, serum β2μ değeri referans aralığı <2.4 mg/L, serum albümin seviyesi referans aralığı 3.2-4.5 g/dl ve ESR değeri referans aralığı <20 mm/saat kabul edildi.

Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri Wilcoxon yöntemiyle karşılaştırıldı. Hastaların tedavi öncesi sonuçları kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırılması Mann Whitney U yöntemi ile yapıldı. Tedavi sonrası elde edilen sonuçların, kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırılması ise Mann Whitney U yöntemi kullanılarak yapıldı. Elde edilen tüm sonuçlar p<0.05 olduğunda istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Ortalamalar ± standart sapma olarak belirtildi.

### Bulgular

34 hastanın tedavi sonrası 30'u remisyona girerken 4 hastada remisyon sağlanamadı. Hastalarımızın yaş ortalaması 35.0 ± 14.7 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 36.6 ± 10.0 idi. Olguların 20'si erkek (%58.8), 14'ü kadın (%41.2) E/K: (1.4:1) idi. Kontrol grubunun 10'u erkek (%52.6), 9'u kadını (%47.4). Hastaların yaşa göre bimodal dağılım gösterdiği ve ortalama kardeş sayısının 7.7 olduğu görüldü.

Çalışmamıza katılan 34 hastanın 19'u nodüler sklerozan (NS) (%55.9), 3'ü lenfosit depleted (LD)

(%8,9), 11'i mikst selüler (MS) (%32.3) ve 1'i de lenfosit predominant (LP) (%2.9) alt tipte idi. Hastaların 15'i erken evre (Evre I-II), 19'u ise ileri evre (Evre III-IV) idi.

Yeni tanı konulan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama LDH değerleri sırasıyla 500.6 ± 235,3 ve 262,0± 92,7 U/L idi. Kontrol grubunun ortalama LDH değeri ise 299.3 ± 93.2 idi. Hasta grubunun tedavi öncesi LDH değerleri, tedavi sonrası ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla, p<0.001 ve p<0.001). Tedavi sonrası ile kontrol grubu LDH değerleri arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.761).

Yeni tanı konulan hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama β2μ değerleri sırasıyla 9,3 ± 9,9 ve 2.2 ± 1.5 (mg/L) idi. Kontrol grubu ortalama β2μ değeri ise 1.3 ± 0.2 (mg/L) idi. Hasta grubunun tedavi öncesi β2μ değerleri tedavi sonrası ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (sırasıyla, p<0.001 ve p<0.001). Tedavi sonrası β2μ değeri oldukça düşmesine rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (p=0.015). Erken evre ve ileri evre hastalarımızın β2μ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0689).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol gruplarında ortalama serum albümin değerleri sırasıyla 3.3 ± 0.7, 3.9 ± 0.3 ve 4.2 ± 0.3 g/dl idi. Tedavi öncesi albümin değerleri, tedavi sonrası ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla, p<0.001, p<0.001). Tedavi sonrası grup ile kontrol grubu serum albümin değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0.004).

Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol gruplarında ortalama ESR değerleri sırasıyla  $51.6 \pm 19.7$ ,  $24.2 \pm 11.8$  ve  $6.3 \pm 3.6$  mm /saat idi. Tedavi öncesi ESR değerleri, tedavi sonrası ve kontrol grubu ESR değerleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Tedavi sonrası grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında fark tedavi sonrası grup lehine yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplardan elde edilen sonuçların ortalama değerleri ve birbirleriyle karşılaştırılmaları sırasıyla tablo 1 ve tablo 2 de özetlenmiştir.

### Tartışma

HH'nın yaşla dağılımı bimodal bir özellik göstermektedir. İlk birikim üçüncü dekatta ve ikinci birikim ise 50 yaş üzeridir (1). Hodgkin hastalığında erkek / kadın oranı 1.4:1 olarak bildirilmektedir (1). Ülkemizde de bu oran benzerdir (3,4). Gelişmiş ülkelerde HH'nın genç yaşlarda, anne eğitimi yüksek olanlarda ve kardeş sayısı az olanlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (1). Ancak gelişmekte olan ülkelerde bu durum görülmemektedir. Olgularımızdaki erkek/kadın oranı (1.4:1) ve dağılımı bimodal idi. Hastalarımızın çoğunluğu üçüncü dekatta, ikinci çoğunluk ise beşinci dekatta idi. Hastalarımızın ortalama kardeş sayısı 7.7 olup bu gelişmiş ülkelerdeki hastaların kardeş sayısından oldukça yüksek bir orandı.

Hodgkin lenfoma vakalarının histolojik subtipine göre yüzde dağılımı en sık olarak NS (%63-74) ve MS (%17-26) olarak bildirilmektedir (2). Ülkemizden bildirilen HH serilerinde ise en sık MS %36-50 ve NS %11-41 subtipleri olduğu bildirilmektedir (3,5). Ülkemizdeki oranların aksine çalışmamızda NS (%55.9) subtipi en sık olarak görüldü. İkinci sıklıkta ise MS (%32.3) alt tipi bulundu.

Hodgkin hastalarının tanı sırasında çoğunlukla erken evrede (%70) olduğu bildirilirken, çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunu ileri evre (%56) hastalığı olanlar oluşturmaktaydı (2,6). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise olguların çoğunun ileri evre (%60) olduğu belirlenmiş (4). Bu bulgular ülkemizde bu hastaların geç tanı aldığını ortaya koymaktadır.

Prognostik kriter hastalığın olası seyri konusunda bilgi veren ve hasta izleminde de kullanılabilen tanı aşaması veya sonrasındaki ölçümdür (1). Bunlardan  $\beta_2\mu$  ve LDH aynı zamanda çeşitli lenfoma tiplerinde de tümör yükü veya tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (7). Laktat dehidrogenazın HH'da ve abdominal kanserlerde arttığı iyi bilinmektedir. Aynı şekilde,  $\beta_2\mu$ 'in aralıklı ölçümlerinin B hücreli tümörleri izlemede yararlı olduğuna dair sınırlı sayıda çalışma vardır (8-10). Hasenclever ve ark.'nın ileri sürdüğü ve günümüzde en çok kabul gören skorlama sistemine göre ise

HH'da kötü prognostik kriterler  $<4$  gr/dl serum albümini,  $<10.5$  g/dl hemoglobin, erkek cinsiyet,  $>45$  yaş, evre IV hastalık, lökositoz ve lenfopenidir (11). Garcia ve ark.'nın 137 HH'lı hastada yaptığı bir çalışmada yüksek serum LDH'sı,  $>45$  yaş, ileri evre, extranodal tutulum, yüksek serum ALP, yüksek ESR prognostik kriter olarak kullanılmıştır (12). Bu çalışmada aynı zamanda LDH'in objektif, kolay ve yaygın şekilde ölçülebilmesi nedeniyle de iyi bir prognostik kriter olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda olgularımızın tedavi öncesi serum LDH seviyesi tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ). Tedavi sonrası grup ile kontrol grubu arasında LDH ortalaması yönünden fark bulunmadı ( $p=0.167$ ).

Literatürde  $\beta_2\mu$ 'in NHL'li olgulardaki önemiyle ilgili birkaç çalışma olmakla birlikte HH'larında serum  $\beta_2\mu$  ile tedaviye cevap ve tümör yükü arasındaki ilişkiyi açıklayan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Swan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada large-cell lenfomalı hastaların tedavi öncesi  $\beta_2\mu$  ve LDH değerlerinin yaşam beklentisi için anlamlı gösterge olduğu,  $\beta_2\mu$  seviyesinin tümör kütle ile korele olduğu ve izlemede  $\beta_2\mu$  ve LDH'nin kullanılabileceği belirtilmiştir (7).

Hagberg ve arkadaşları NHL ve HH'lı evre III-IV'deki olgularda evre I-II'dekilere göre serum  $\beta_2\mu$  değerlerinin daha yüksek olduğunu ve bütün evrelerdeki olgular arasında tedavi öncesi serum  $\beta_2\mu$  değeri yüksek olanlarda relapsın daha sık olduğunu bildirmişlerdir (13). Ayrıca bu çalışmada NHL'li hastalarda remisyonda serum  $\beta_2\mu$ 'nin normale indiği ve relapsta arttığı,  $\beta_2\mu$ 'in tümör kitlesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da serum  $\beta_2\mu$  düzeyinin diffüz büyük hücreli lenfomada önemli bir relaps göstergesi olduğu gerekçesiyle tümör skorlama sistemlerine dahil edilmesi önerilmiştir (14). Bununla birlikte Raida ve ark. HH'larında serum  $\beta_2\mu$  seviyesini tümör yaygınlığı ile ilişkili bulamadıklarını bildirmişlerdir (15).

Olgularımızdaki  $\beta_2\mu$  sonuçlarını değerlendirdiğimizde tedavi öncesi  $\beta_2\mu$  düzeyinin, tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Ancak erken evre ve ileri evre hastalarımızın  $\beta_2\mu$  değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.689$ ). Bu da bize  $\beta_2\mu$ 'nin HH'larında hastalık aktivitesini yansıtabilecek bir parametre olabileceğini, ancak hastalık yaygınlığını yansıtmadığını düşündürdü. Bu Raida ve arkadaşlarının gözlemini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hastalarımızın tedavi öncesi serum albümin düzeylerinin tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu (sırasıyla,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) görüldü. Tedavi sonrası albümin düzeyi tedavi öncesine göre anlamlı derecede yükselmesine rağmen kontrol grubuna göre hala

anlamli derecede düşüktü ( $p=0.004$ ). Serum albüminin düşük olması ve bunun tedaviyle düzelme göstermesi daha önceki çalışmalarda meme, akciğer, NHL ve bazı enfeksiyon hastalıklarında bildirilmiştir (16-18).

Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek ESR prognostik kriter olarak kullanılmıştır (12). Benzer olarak çalışmamızda da hastalarımızın tedavi öncesi ESR düzeyleri tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ).

Sonuç olarak,  $\beta_2\mu$  düzeylerinin en az LDH, ESR ve serum albümini kadar bu hasta grubunda hastalık aktivitesini yansıtmada değeri olduğu, ancak hastalık yaygınlığını yansıtmayabileceği sonucuna varıldı.

### Teřekkür

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (2002-TF-90 no'lu proje).

### Comparison beta-2 Microglobulin and Other Prognostic Factors in Hodgkin's Disease

*In this study beta-2 microglobulin ( $\beta_2\mu$ ) compared was with lactat dehydrogenase (LDH), serum albumin, erythrocyte sedimentation rate (ESR) in Hodgkin's disease. Thirty four patients (20 M, 14 F) and 19 (10 M, 9 F) healthy controls were enrolled in this study. In the group of Hodgkin's disease (HD) before and after treatment (two times) and in the control group one time  $\beta_2\mu$ , LDH, ESR, serum albumin were assayed and compared. Mean age of the HD group was  $35.0 \pm 14.7$  and mean age of the control group was  $36.6 \pm 10.0$ . Fifteen cases (%44.2) of the HD group were in early stage (stage I-II) and 19 cases (%55.8) were in advanced stage (stage III-IV). In the HD group, mean serum LDH level before treatment ( $500.6 \pm 235.3$ ) was significantly higher compared to post treatment ( $262.0 \pm 92.7$ ) and control groups ( $299.3 \pm 93.2$ ) ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$  respectively). In the HD group mean serum  $\beta_2\mu$  level before treatment ( $9.3 \pm 9.9$ ) was significantly higher compared to the post treatment ( $2.2 \pm 1.5$ ) and the control groups ( $1.3 \pm 0.2$ ) ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$  respectively). Mean serum albumin level before treatment ( $3.3 \pm 0.7$ ) was significantly lower than the post treatment ( $3.9 \pm 0.3$ ) and the control groups ( $4.2 \pm 0.3$ ) ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$  respectively). Mean serum ESR level before treatment ( $51.6 \pm 19.7$ ) was significantly elevated compared to the post treatment ( $24.2 \pm 11.8$ ) and control groups ( $6.3 \pm 3.6$ ), ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$  respectively). It is shown that serum  $\beta_2\mu$  level may be take place among these parameters as at least effective as others factors for reflecting tumor activity.*

**Key words:** Beta-2 microglobulin, LDH, ESR, albumin, hodgekin's disease

### Kaynaklar

1. Diehl V, Mauch PM, Harris NL: Hodgkin's Disease, In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds : Cancer Principles and Practice of Oncology. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, Pa : Lippincott Williams&Wilkins, 2339-2389, 2001.
2. Stein RS: Hodgkin's Disease. In : Lee GR, Foerster J, Lukens J.eds : Wintrobe's Chap 96. Clinical Hematology 10<sup>th</sup> ed. Egypt, Mass Publishing Co: 2538-2571, 1999.
3. Özdil A, Doęanay L, Demir M, Öz Puyan F, Bilgi S: Detection of Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease in Trakya Region of Turkey; by in Situ Hybridization. Turk J Haematol 19 (4): 461-464, 2002.
4. Cořkun HŞ, Eser B, Çetin M, Er Ö, Ünal A, Altınbaş M, Karahacıoğlu E, Kaplan B: Hodgkin's Disease : Results of a Single Center in Central Anatolia, Turk J Haematol, 18 (2):117-121, 2001.
5. Kaya H, Erman Z, Gündoędu C, Tekin SB, Gündoędu M: Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease Patients in Northeast Anatolia. Turk J Haematol 17 (2): 61-65, 2000.
6. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, Divine M, Andre M, Aoudijane M, Fleury J, Anglaret B, Baruchel A, Sensebe L and Colombat P: Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. Bone Marrow Transplant 20 (1): 21-26, 1997.
7. Swan F, Velasquez WS, Tucker S, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, Hagemester FB and Cabanillas F: A New Serologic Staging System For Large-Cell Lymphomas Based on Initial  $\beta_2$ -Microglobulin and Lactate Dehydrogenase Levels. J Clin Oncol 7 (10):1518-1527, 1989.
8. Johnson AM, Rohlfs EM and Silverman LM: Proteins, In: Burtis, C.A. and Ashwood ER eds: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3<sup>rd</sup> Ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Co; 477-540. 1999.
9. Moss DW and Henderson AR Clinical Enzymology, In: Burtis, C.A. and Ashwood ER eds :Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3<sup>rd</sup> Ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Co, 1999, pp: 617-721.
10. Straus DJ: High-Risk Hodgkin's Disease Prognostic Factors, Leuk Lymphoma. 15:Suppl 1: 41-42, 1995.
11. Hasenclever D and Diehl V: A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease, N Eng J Med 339 (21):1506-1514, 1998.
12. Garcia R, Hernandez JM, Caballero MD, Gonzalez M, Galende J, del Canizo MC, Vazquez L and San Miguel JF: Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease. Br J Cancer 68 (6):1227-1231, 1993.
13. Hagberg H, Killander A. and Simonsson B: Serum  $\beta_2$  Microglobulin in Malignant Lymphoma. Cancer 51(12):2220-2225, 1983.

14. Hagemester FB, Treatment of relapsed aggressive lymphomas: regimens with and without high-dose therapy and stem cell rescue, *Cancer Chemother Pharmacol.* 49 (Suppl 1): 13-20, 2002.
15. Ráida L, Papajik T, Hlusi A, Faber E, Urbanova R, Heczko M, Jancikova M, Zapletalova J, Komenda S, Indrak K: Importance of determination of serum beta-2 microglobulin levels in patients with Hodgkin's lymphoma. *Vnitr Lek* 48 (2): 91-95, 2002.
16. Pedersen LM and Sorensen PG : Clinical significance of urinary albumin excretion in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Hematol* 107 (4): 889-891,1999.
17. Pedersen LM, Sorensen PG: Increased urinary albumin excretion rate in breast cancer patients. *Acta Oncol* 39(2) : 145-149, 2000.
18. Dubaydo BA: Microalbuminuria: Simple, Inexpensive and Dynamic Marker of Critical Illness. *Chest* 120 (6):1769-1770, 2001.