

Neuroendokrin tüdőtumzorok laboratóriumi kivizsgálása

KAPPELMAYER JÁNOS, BHATTOA HARJIT PAL

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

Levezései cím:

Dr. Kappelmayer János, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: kappelmayer@med.unideb.hu, tel.: 52-340-006

Közlésre érkezett:

2018. március 20.

Elfogadva:

2018. április 5.

Az immunkémiai módszerekkel történő fehérje- és peptid-meghatározások az elmúlt évtizedek egyik legjelentősebb laboratóriumi diagnosztikai fejlesztései közé tartoznak. Ma már jóval a nmol/L-es mérési tartomány alatti koncentrációkat is rutinszerűen tudjuk vizsgálni fejlett immunkémiai módszerekkel (pl. immunfluorimetria, elektrokemilumineszcencia) vagy elválasztástechnikai módszerekkel (pl. nagy nyomású folyadékromatográfia). E technikák tették lehetővé azt, hogy a klinikai laboratóriumok reprodukálható módon és megfelelő leletátfordulási idővel tudnak ma tumormarkereket vizsgálni. Ezek a tumormarker-vizsgálatok inherens részeivé váltak a daganatok kivizsgálásának elsősorban a kezelés monitorizálásában, és jelentős segítséget nyújtanak a klinikusi döntéshozatalban. Ebben a közleményben a tüdőben előforduló neuroendokrin tumorok (NET) kivizsgálásában alkalmazható tumormarkerek felhasználhatóságát ismertetjük. A NET-ek kivizsgálásában alkalmazható analízisek a ritkán végzett tesztek közé tartoznak, így fontosnak tartottuk azt, hogy néhány gyakorlati szempontot is megismertessünk. A NET-ek vizsgálatában is érvényesül a tumormarkerekre általánosan érvényes szabály: a vizsgálatok kombinálásával a szenzitivitás és gyakran a specificitás is javítható, és ezen információk a diagnózis felállításában, de leginkább a kezelés monitorizálásában és a prognózis megítélésében lehetnek segítségünkre. *Magy Onkol* 62:108–112, 2018

Kulcsszavak: kissejtes tüdőrák, karcinoid, tumormarkerek

Perhaps innovations in protein and peptide analysis utilizing immunochemistry methodology have been the most demarcating in the field of routine laboratory diagnostics in the past few decades. Presently, the state of art immunochemistry (e.g., immunofluorimetry, electrochemiluminescence) and separation techniques (e.g., high pressure liquid chromatography) facilitate achievement of detection limits well below the nmol/L range. These techniques have allowed reproducible and high throughput analysis with a short turnaround time of tumor markers, among others, in the routine diagnostic laboratory setting. Tumor marker determination is an integral part of the diagnostic work-up of tumors, and is indispensable in therapeutic monitoring and clinical decision-making. This article presents the utility of tumor markers in the diagnostics of lung neuroendocrine tumors (NET). Furthermore, since the majority of the tests used in lung NET diagnostics are infrequently requested, quite a few practical issues are also discussed. The generally applicable rule pertaining to tumor markers is also valid for NET diagnostics, i.e., improved sensitivity and specificity is widely achieved with a combination of tumor markers, as such, promoting diagnosis, efficient therapeutic monitoring and defining the prognosis.

*Kappelmayer J, Bhattoa HP. Laboratory diagnostics of lung neuroendocrine tumors. *Magy Onkol* 62:108–112, 2018*

Keywords: small cell lung cancer, carcinoid, tumor markers

BEVEZETÉS

A neuroendokrin tumorokat (NET) korábban a biokémiai funkciójuk nyomán – melynek során aminprekursorokat vesznek fel és dekarboxilálnak – APUD-tumoroknak nevezték el. Ezek az endokrin szerveken kívül elhelyezkedő daganatok a szervezetben jelentős számban és számos lokalizációban meglévő neuroendokrin sejtekből keletkeznek. Nagyon sokféle NET létezik, de mindegyikben közös a nagy mennyiségű szekretoros granulum és az, hogy biogén aminokat és peptidhormonokat termelnek. A leggyakoribb előfordulási helyük a gasztrointesztinális rendszer, de jelentős számban megtalálhatók a hörgőkben is. A tüdő-NET-ek a tüdő-tumorkok közt egy nem túl gyakori csoportot képeznek, viszont az egyéb tüdő-daganatoktól eltérően, de a test egyéb részein előforduló NET-ekhez hasonlóan, peptid- és amintermelő neuroendokrin sejtek származékai. Lehet, hogy maga a NET némenklátúra sem teljesen helytálló, ugyanis kimutatták pl., hogy a gasztrointesztinális rendszerben lévő, neuroendokrinnak tartott Kulchitsky-sejtek nem neurális, hanem helyi eredetűek [1].

E folyóiratnak ebben a különszámában a tüdő-NET-ek genetikai hátterének elemzése egy másik közleményben kerül ismertetésre, így mi a jelen kéziratban kizárólag arra vállalkoztunk, hogy összegyűjtsük a neuroendokrin tüdő-daganatok esetén felhasználható hagyományos – vagyis nem nukleinsav alapú – laboratóriumi kivizsgálási lehetőségeket.

A laboratóriumi orvos egy bizonytalan diagnózisú lelet kapcsán tumorra gondolhat ismeretlen eredetű LDH-emelkedés, ureaszint-emelkedés, esetleges anémia esetén. Ezek természetesen egyáltalán nem specifikus jelek, de együttes jelenlétük, különösen, ha a megfelelő klinikai tünetekkel társulnak, mindenképpen gyanút keltő. Ezen általános laboratóriumi jeleken kívül több évtizede a laboratóriumi gyakorlat része a tumormarkerek analízise. A közhiedelemmel ellentétben a tumormarkerek általában teljesen alkalmatlanok szűrésre. Ott, ahol szűrésre használnak bizonyos tumormarker-vizsgálatokat (pl. prosztataspecifikus antigén meghatározása idősebb férfipopulációban) jelentős szervezési és anyagi megfontolások merülnek fel, és nagyon gyakran még a legfejlettebb országok sem alkalmazzák általánosan e szűrővizsgálatokat. A tüdő-daganatok esetén nincs olyan biomarker, amelyet szűrésre lehetne használni. Marad tehát a laboratóriumi tesztek másik három alkalmazási területe: (i) diagnózis, (ii) prognózis és (iii) monitorizálás. Kétségtelenül a tumormarkereket legáltalánosabban monitorizálásra javasolt felhasználni, de szerencsére több tumormarker – vagy azok kombinációja – hasznosnak bizonyult diagnózis felállításában, illetve alkalmazható prognosztikai markerként is.

A laboratóriumi lehetőségek tárháza jelentősen kinyílik akkor, ha a tüdőben detektált NET nem önállóan fordul elő, hanem egy szindróma részeként. Ilyen betegség pl. a multiplex endokrin neoplázia 1-es típusa (MEN1), ami egy autoszomális, dominánsan öröklődő betegség, melynél

a mellékpajzsmirigy, hasnyálmirigy, anterohipofízis daganatai mellett mellékvese-, ritkábban tüdő- vagy tímusz eredetű NET fordulhat elő, és ilyenkor a többi daganatnak megfelelő biomarker (pl. parathormon, glukagon) analízise jelentős segítséget nyújthat.

EPIDEMIOLOGIA

Felnőttekben a tüdő-NET-ek az összes tüdőmalignitás 20 százalékát teszik ki, és közöttük felnőttkorban leggyakoribb a kissejtes tüdőrák (SCLC) [2–5]. Gyermekkorban a tüdő-NET a leggyakoribb primer tüdő-daganatos elváltozás, jellegzetesen a késői pubertáskorban. Globálisan 100 000 lakosra évi 0,2–2-re tehető az előfordulási gyakoriság, és a legtöbb felmérés szerint a nőkben és a fehér rasszban a gyakoribb [2–4, 6–8]. Az országos adatok nyilvántartása szerint Svédországban a tüdő-NET-ek éves előfordulási rátája nőkben 0,2, míg a férfiakban 1,3/100 000 lakos [4]. Az egyesült államokbeli Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) adatbázis szerint 2000 és 2012 között a tüdő-NET-ek éves előfordulási gyakorisága 1,49/100 000 lakos volt [8]. Számos közlemény szerint újabban nő a tüdő-NET-ek gyakorisága [3, 4, 8], mely talán részben a képalkotói eljárások korszerűsítésének és fejlesztésének köszönhető, miszerint egyre több panaszmentes tumor is detektálásra kerül. Tipikus tüdő-NET-eknél a daganat felismerése átlagosan 45 éves korban történik, azonban a nem tipikus eseteknél az átlagos életkor ennél 10 évvel nagyobb [9, 10].

KLASSZIFIKÁCIÓ

A mai napig vitatott a tüdő-NET-ek klasszifikációja, így többféle osztályozás is napvilágot látott [11]. A 2004-es WHO-klaszifikáció szerint a tüdő-NET-ek spektruma hiperplasztikus neuroendokrin sejtes lézióktól (karcinoidtumor-félék és diffúz idiopátiás tüdő neuroendokrin sejt hiperplázia, DIPNECH) a high-grade kissejtes (SCLC) és a nagysejtes neuroendokrin karcinómáig (LCNEC) terjed [12]. A neuroendokrin tüdő-daganatok az összes tüdő-tumor 20%-át teszik ki, és beosztásuk dignitás alapján 4 fő csoportra osztható [13–15]. Amint az 1. táblázat túlélési adataiból is jól látszik, a karcinoid tumorok

1. TÁBLÁZAT. Neuroendokrin tüdő-daganatok besorolása és túlélése

Szöveti típus	5 éves túlélés
Típusos karcinoid	100%
Atípusos karcinoid	70%
LCNEC (nagysejtes neuroendokrin tüdőrák)	25%
SCLC (kissejtes neuroendokrin tüdőrák)	<10%

a spektrum benignus végét jelzik, míg a kissejtes tüdőrák az erősen malignus típusra példa [16]. Bizonyos kategorizálások egy 5. alcsoportot is megkülönböztetnek, melyet neuroendokrin típusú non-SCLC-ként tartanak számon.

LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

Ezen alcsoportok közül az SCLC kivételével mindegyik expresszál kromogranin A-t, és ez a peptid exocitózis által felszabadul, és kimutatható a perifériás vérben. Éppen ezért a European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) ajánlása alapján a kromogranin A egy obligát tumormarker a NET-ek vizsgálatában. Ennek ellenére a hazai laboratóriumok egészen a legutóbbi évekig kizárólag „egyéb tumormarker” vizsgálatként tudták ezt a tesztet elszámolni, mivel a kromogranin A laboratóriumi tesztjének NEAK általi befogadása csak néhány éve történt meg. A tüdőben lévő karcinoid daganatok, hasonlóan a gasztrointesztinális rendszer karcinoidjaihoz, szerotonint (5-hidroxi-triptamin) termelnek, melynek lebomlási terméke az 5-hidroxi-indolecetsav, és ennek analízise a vizeletben évtizedek óta laboratóriumi gyakorlat a betegség monitorizálásában [2. táblázat]. A karcinoid tumorok által okozott szindróma a vasoaktív aminok, mint pl. a szerotonin és a peptidek, mint pl. az ACTH felszabadulásának a következménye. A tünetek éppen sokszor a bronhiális tumoroknál jelentkeznek, me-

lyek közvetlenül juttatják peptidtermékeiket a keringésbe. Jellegzetes klinikai tünet a „flush”, amely a rohamokban jelentkező hőhullámot, az arc kivörösödését jelenti. E mellett gyakran megfigyelhető hasmenés, esetleg fájdalmas hasi görcsök, valamint palpitációérzés és verejtékezés.

A diagnosztikában nem magát a szerotonint, hanem annak vizeletben kimutatható lebomlási termékét, az 5-hidroxi-indolecetsavat (5-HIAA) vizsgáljuk. Itt egy preanalitikai szempont, hogy a beteg a vizsgálat előtt lehetőleg ne fogyasszon szerotonintartalmú ételeket, pl. diót, ananászt, paradicsomot, szilvát, banánt, avokádót. Fontos megjegyezni, hogy számos tüdődaganat, így a karcinoidok is képesek ektópiás ACTH-termelésre, mely esetén e hormon mérése ajánlott a betegség monitorizálására [17]. Egy korai publikáció megmutatta, hogy a tüdő karcinoid daganata akromegália formájában is megjelenhet, melynek hátterében growth hormone releasing hormone (GHRH) termelése állt [18].

Kiemelten fontos lenne, hogy a legrosszabb prognózisú SCLC esetén rendelkezünk olyan nem invazív lehetőséggel, lehetőleg vérből könnyen kimutatható biomarkerekkel,

2. TÁBLÁZAT. Neuroendokrin tumorok vizsgálatában alkalmazható néhány biomarker

Laboratóriumi paraméter	Szükséges mintatípus	Referenciatartomány	Vizsgálómódszer	Mely kórképekben emelkedett
Kromogranin A	natív vér (szérum)	20–100 µg/L	IRMA	karcinoid tumorok feokromocitóma medulláris pajzsmirigyák funkcionális vagy nem funkcionális szigetsejtes és gasztrointesztinális APUD tumorok hipofízis-adenóma
NSE	natív vér (szérum)	<16,3 µg/L	ECLIA	kissejtes tüdőkarcinóma karcinoidok szigetsejtes karcinóma, neuroblasztóma
Timidin-kináz	natív vér (szérum)	18–35 év: <30 U/L, 35–60 év: <25 U/L 60 év felett: 19 U/L	CLIA	általános proliferációs marker leginkább használt: CLL és NHL esetén szolid tumoroknál kiegészítő teszt
CEA	natív vér (szérum)	<3,4 µg/L	ECLIA	kolorektális karcinóma medulláris pajzsmirigyák
Cyfra 21-1	natív vér (szérum)	<3,3 µg/L	ECLIA	primer bronhiális karcinóma
Vizelet-5-HIAA	Vizelet (adalékmentes cső)	3,7–42,9 µmol/nap	HPLC	gasztrointesztinális NET tüdő-NET karcinoid szindróma
ACTH	K3-EDTA (plazma)	<60 ng/L	CLIA	számos endokrin kórkép: Cushing-szindróma ektópiás ACTH-termelő tumor adrenális kortizoltermelő tumor adrenális hiperplázia primer és szekunder adrenális elégtelenség – hipofíziselégtelenség – hipotalamuselégtelenség – kongenitális adrenális hiperplázia

IRMA – immuno-radiometrikus assay, NSE – neuronspecifikus enoláz, ECLIA – elektro-kemilumineszcens immunoassay, CLIA – kemilumineszcens immunoassay, CEA – karcinoembrionális antigén, Cyfra – citokeratinfragmens, HIAA – hidroxi-indolecetsav, HPLC – nagy nyomású folyadékkromatográfia, ACTH – adenokortikotrop hormon

amelyek javítanak e kórkép felismerésének hatékonyságát. A tumormarkerek esetén általánosan elmondható, hogy a vizsgálatok szenzitivitása és specificitása egyaránt növelhető több tumormarker kombinálásával. SCLC-ben a neuronspecifikus enoláz (NSE) mutatkozott a leghatékonyabb tumormarkereknek, különösen, hogy összefüggést találtak a limitált és kiterjedt tumorok esetén az NSE emelkedésének mértékében, mely jelentősen magasabb volt kiterjedt esetekben [19]. Korábbi tanulmányokban megállapítást nyert, hogy az SCLC-ben az NSE és a proGRP a leghatékonyabban alkalmazható tumormarker, viszont a timidin-kináz (TK) haszna nem volt igazolható ebben a tanulmányban [20]. E következtetéssel szemben, egy közelmúltban megjelent közlemény szerzői kimutatták, hogy háromféle tüdődaganat esetén mindegyik csoportban növelhető a kivizsgálás hatékonysága, ha az elsőként választott tumormarkert kombinálják a timidin-kinázzal [21]. A szerzők három vizsgált daganattípusban a CEA, Cyfra 21-1 és NSE markereket használták a diagnóziskor. Adataik szerint a NET-ek közé tartozó kissejtes tüdőrákban elsőként választott tumormarker – az NSE – specificitása 84%, míg szenzitivitása 86%-os volt, míg ha az NSE és a TK kombinálva került alkalmazásra, mind a specificitás, mind a szenzitivitás 95%-ra emelkedett, és ennek volt a legnagyobb a diagnosztikai hatékonysága, jobb, mint a laphámrák vagy az adenokarcinóma kivizsgálásában használt tumormarkerek, a CEA vagy a Cyfra 21-1 esetén.

A fentiekén kívül SCLC-ben a proGRP tűnik ígéretesnek a túlélés megítélésében és a kezelés monitorizálásában [22–25]. A proGRP egy prekürzora a biológiailag aktív GRP molekulának (teljes nevén gastrin releasing peptide). A névből következtethetően a GRP-t először a gyomor idegrostjaiból izolálták. Ez a 27 aminosavból álló peptid a gasztrointesztinális rendszeren kívül a tüdő neuroendokrin sejtjeiben is kimutatható volt, és nagy százalékban SCLC-ben, míg valamivel kisebb arányban a tüdőkarcinoidban. A plazma GRP-koncentrációját agyi metasztázissal is rendelkező SCLC-ben szenvedő betegekben vizsgálták, és 6-szoros emelkedést találtak [26]. Mivel azonban a pep-

tid féléletideje a vérben nagyon rövid, mindössze másfél perc, szérumban történő mérése nem kivihető, viszont a biológiailag inaktív prohormonja, a proGRP jól mérhető. A proGRP esetén a 31–99 aminosavszakaszok ellen termeltetett monoklonális antitestekkel – melyek a proGRP két külön epitópja ellen irányulnak – kialakíthatók voltak az első ELISA-tesztek. Jelenleg három diagnosztikai módszer létezik a proGRP mérésére, melyek zárt rendszerű immunoassay-k: egy immunfluorimetriás módszer (AutoDELFA, PerkinElmer), egy kemilumineszcens módszer (Architect, Abbott) és egy elektrokemilumineszcens módszer (Cobas, Roche).

A fentebb említett tumormarkereken túl a tüdő-NET-ek diagnosztikájába újabban egy – eredetileg ováriumdaganatok vizsgálatában alkalmazott – teszt, a HE4 is bekerült. A HE4 a human epididymis protein rövidítése, mivel a fehérjét eredetileg a mellékherében mutatták ki. A HE4, hasonlóan az NSE-hez és a proGRP-hez, kiterjedt SCLC-ben szignifikánsan emelkedett értéket mutatott, és a rosszabb prognózisú csoport tagjainak szintén magasabb HE4-értéke volt [27, 28]. A HE4 értékelésénél viszont nagyon fontos figyelembe venni azt, hogy ennek a tumormarkereknek a szintje jelentősen emelkedik romló vesefunkció mellett, és az emelkedés mértéke különbözhet pl. pre- és posztmenopauzában lévő nőkben [29, 30].

A NET-ek laboratóriumi kivizsgálásával kapcsolatosan ugyanaz mondható el, mint általában a tumorok vizsgálatakor, hogy ha lehetőségünk van több tumormarker vizsgálatára, azzal növelhetjük mind a vizsgálat szenzitivitását, mind annak specificitását. A ritkább tumormarkerek analízise nem része az általános laboratóriumi kivizsgálásnak, ezért fontos gyakorlati szempont az, hogy mely laboratóriumok biztosítanak ilyen típusú vizsgálatokat. A Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság kezdeményezésére e laboratóriumi tesztek is tartalmazó országos „Speciális Diagnosztikai Vizsgálati Regiszter” került kialakításra 2011-ben, melyet 2016 novemberében aktualizáltunk, és a klinikus kollégáknak így talán gyakorlati segítséget is tudunk nyújtani az ilyen betegek kivizsgálásában [31].

IRODALOM

- Fontaine J, LeDouarin NM. Analysis of endodermal formation in avian blastoderm by use of quail-chick chimeras. *J Embryol Exp Morphol* 4:209–222, 1977
- Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 12:1295–1300, 2001
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97:934–959, 2003
- Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 92:2204–2210, 2001
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 113:2655–2664, 2008

- Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 119:1647–1651, 2001
- Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, et al. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol* 7:132–140, 2006
- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3:1335–1342, 2017
- Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, et al. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 37:127–135, 2002
- Cao C, Yan TD, Kennedy C, et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term outcomes after resection. *Ann Thorac Surg* 91:339–343, 2011

11. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 39:707–712, 2010
12. Travis WB. The concept of pulmonary neuroendocrine tumors. In: *Pathology and Genetics of Tumours of Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Eds. Travis WB, Brambilla E, Muller-Hermeli HK, Harris CC, IARC Press, Lyon 2004, p 19
13. Seregni E, Ferrari L, Stivanello L, et al. Laboratory tests for neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med* 44:22–41, 2000
14. Righi L, Volante M, Rapa I, et al. Neuro-endocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchow Arch* 451 (Suppl 1):S51–S59, 2007
15. Tamási L, Müller V. A tüdő neuroendokrin daganatainak tünete és diagnosztikája. *Orv Hetil* 152:366–370, 2011
16. Sheppard MN. Neuroendocrinal differentiation of lung tumours. *Thorax* 46:843–850, 1991
17. Creutzfeld W, Stockman F. Carcinoids and carcinoid syndrome. *Am J Med* 82:4–16, 1987
18. Scheithauer BW, Carpenter PC, Bloch B, et al. Ectopic secretion of a growth hormone-releasing factor. *Am J Med* 76:605–616, 1984
19. Johnson PWM, Joel SP, Love S, et al. Tumour markers for prediction of survival and monitoring of remission in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 67:760–766, 1993
20. Holdenrieder S, vonPawel J, Duell T, et al. Clinical relevance of thymidine kinase for the diagnosis, therapy monitoring and prognosis of non-operable lung cancer. *Anticancer Res* 30:1855–1862, 2010
21. Jiang ZF, Wang M, Xu JL. Thymidin kinase 1 combined with CEA, CYFRA 21-1 and NSE improved its diagnostic value for cancer. *Life Sci* 194:1–6, 2018
22. Cuttitta F, Federko J, Gu J, et al. Gastrin-releasing peptide gene-associated peptides are expressed in normal human fetal lung and small cell lung cancer: a novel peptide family found in man. *J Clin Endocrinol Metab* 67:576–583, 1988
23. Maruno K, Yamaguchi K, Abe K, et al. Immunoreactive gastrin-releasing peptide as a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 49:629–632, 1989
24. Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin releasing peptide [31-98] is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 54:2136–2140, 1994
25. Wojcik E, Kulpa JK. Pro-gastrin releasing peptide (proGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment response. *Lung Cancer (Auckl)* 8:231–240, 2017
26. Castro MP, McDonald TJ, Qualman SJ, et al. Cerebrospinal fluid gastrin releasing peptide in the diagnosis of leptomeningeal metastases from small cell carcinoma. *Cancer* 91:2122–2126, 2001
27. Nagy B Jr, Bhattoa HP, Steiber Z, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) is a tumor marker in men with lung cancer. *Clin Chem Lab Med* 52:1639–1648, 2014
28. Wojcik E, Tarapacz J, Rychlik U, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in patients with small-cell lung cancer. *Clin Lab* 62:1625–1632, 2016
29. Nagy B Jr, Krasznai ZT, Balla H, et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem* 49:377–380, 2012
30. Kappelmayer J, Antal-Szalmás P, Nagy B Jr. Human epididymis protein 4 (HE4) in laboratory medicine and an algorithm in renal disorders. *Clin Chim Acta* 438:35–42, 2015
31. Kappelmayer J, Antal C, Bereczky Z. Speciális klinikai laboratóriumi vizsgálatok hazai elérhetősége. *Orv Hetil* 152:2056–2062, 2011