

NETest 液体活检技术在神经内分泌瘤诊疗领域研究进展

邢加彰¹,程月鹃²,白春梅²

(1. 中国医学科学院北京协和医学院,北京 100730; 2. 中国医学科学院北京协和医院,北京 100730)

摘要:神经内分泌肿瘤是一组具有高度异质性的肿瘤,目前临床应用的评估方法主要有病理学、影像学检查及血液生物标志物。NETest 是近年来提出的一种基于神经内分泌瘤循环转录组的液体活检技术。大量临床研究数据证实了 NETest 在神经内分泌瘤的临床诊断、术后残留病灶评价、疗效评估与预测及预后方面的应用价值。与传统评估手段相比,NETest 能够动态监测疾病发展,更准确地检测出微小病灶。全文就 NETest 的研究进展及临床应用价值作一综述。

关键词:NETest;液体活检;神经内分泌瘤

中图分类号:R73 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2021)10-0789-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.10.A012

NETest Liquid Biopsy in Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors

XING Jia-zhang¹, CHENG Yue-juan², BAI Chun-mei²

(1. Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China;

2. Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

Abstract: Neuroendocrine tumors constitute a heterogeneous group of neoplasms. Current methods for clinical evaluation include biopsy, imaging, and blood biomarkers. NETest is a newly developed liquid biopsy technique based on circulating transcriptome of neuroendocrine tumors. A large number of researches have confirmed the clinical value of NETest in the diagnosis, post-surgery assessment, therapy efficacy prediction and prognosis of neuroendocrine tumors. Compared with traditional methods, NETest can monitor the disease dynamically and detect small lesions more accurately. This article reviews the research progress and clinical application of NETest.

Key words: NETest; liquid biopsy; neuroendocrine tumor

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一组起源于胃肠道、胰腺、肺等多种器官神经内分泌系统、具有高度异质性的肿瘤。其中分化良好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)因原发部位、诊断时疾病分期及肿瘤负荷、进展速度等不同,其治疗方法包括观察等待、手术、药物等。根据传统的病理学、影像学检查及血液生物标志物结果制定治疗方案与评估疗效具有局限性。NETest 是 Modlin 等研发的一项针对 NET 的基于循环转录组的液体活检技术,利用涵盖的组学信息可研究 NET 的肿瘤生物学特征,动态监测疾病进展状况,预测治

疗疗效^[1]。大量临床研究数据证实其在 NET 诊断与治疗方面的应用价值。本文就 NETest 的研究及临床应用进展作一综述。

1 NET 的诊治现状

目前临床中应用的 NET 评估方法包括病理学检查、影像学检查、血液生物标志物[如血液嗜铬球蛋白 A(CgA)、血清素等]。

NET 的确诊依靠病理学检查,病理分级依据为 Ki-67 指数和/或核分裂数,与疾病预后和进展显著相关,但却无法预测微转移和治疗疗效;肿瘤组织活检也难以做到动态实时监测,限制了疾病变化时

收稿日期:2021-01-30;修回日期:2021-05-30

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-1-001)

通信作者:白春梅, E-mail:baichunmei1964@163.com

的重复评估^[2]。

影像学检查是疾病分期和疗效评估的主要手段,但由于分辨率的限制,使得部分患者的微转移灶难以被发现,而这些微转移灶很可能与肝转移切除后肿瘤高复发率相关^[3]。CT/MRI难以准确评估骨转移的进展,需要结合¹⁸F-FDG和⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT检查结果。

CgA是神经内分泌细胞分泌颗粒的组成部分,可在血液中检测到,是临床中常用的NET血液学标志物。尽管有学者提出CgA可能作为疾病的标志物和辅助评估治疗效果的工具^[4],但由于其在灵敏度、特异度和可重复性的限制,未被FDA接受为NET生物标志物。

随着肿瘤精准治疗研究的进展,液体活检的重要性日益凸显。液体活检比肿瘤组织活检更容易操作,具有非侵入性、易于采集、可动态监测疾病等优点,与影像学检查结合,可提供肿瘤临床和分子特征的实时、多维信息,并减少辐射暴露和经济成本。在NET的液体活检研究中,目前的主要研究方向有循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、miRNA检测和转录组mRNA分析。CTC在单细胞基因组分析中有巨大的潜力,但其复杂而昂贵的检测方法限制了临床广泛使用^[5]。由于NET肿瘤组织中的突变基因多为抑癌基因,ctDNA研究在NET领域仍处于初级阶段^[6]。与此同时,miRNA在NET中检测困难,缺少标准化检测方法^[7],因此基于转录组mRNA检测分析是目前最主要的NET生物学标志物研究方向。

2 NETest的研究进展

循环转录组分析在疾病研究中应用十分广泛,其主要原理是分离外周循环中的mRNA进行cDNA的合成,再对靶基因进行PCR扩增和分析,目前这一技术已成功地在乳腺癌和肝炎治疗中运用。使用cDNA微阵列技术的基因检测工具MammaPrint已被FDA批准,可进行乳腺癌转移和复发危险性的评估^[8];检测肝纤维化程度的非侵入性工具FibroSURE(FibroTest)则被用于丙肝的检测^[9]。

Modlin等^[10]首先通过对胃肠胰神经内分泌瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NET)组织、外周血和腺癌的转录组进行交叉分析,

结合以往文献中已知的循环mRNA,得到51个GEP-NET标记鉴定基因。利用MATLAB软件中的四种不同的机器学习算法分类器:基本概念支持向量机(support vector machine)、线性判别分析(linear discrimination analysis)、K近邻算法(K-nearest neighbor)及朴素贝叶斯法(naïve Bayes)。同时根据外周血中51个标记鉴定基因的表达情况,对GEP-NET组及对照组构成的训练集进行区分分类学习形成程序算法。每一种算法的阳性分类记2分,相加将4种算法分析结果转换为0~8分的NET得分。对于单个样本,如果4种算法中超过1个算法将样本分类为GEP-NET(即NET得分>2分),则最终诊断结果为GEP-NET^[10]。以>2分为GEP-NET诊断界值时,检测方法的灵敏度大于95%,特异度大于90%^[3]。

NET得分之后被推广到包含了更多组学信息的NETest算法(区间:0~100%)。基于对肿瘤特征的经典描述^[11]以及蛋白质间相互作用组网络^[12],研究人员将NET得分中的30个标记鉴定基因分为9个代表肿瘤特征的基因簇。其中6个基因簇(SSTRome, proliferome, metabolome, secretome, epigenome, plurome)在NET患者与对照组的研究中被证实可区分NET病情的稳定与进展。6个基因簇包含的标记鉴定基因求和得分可很好地预测疾病进展。利用基因簇求和得分对NET得分进行加权,形成拓展NETest算法^[1]。相比于NET得分,NETest可以作为GEP-NET的诊断手段,同时也可以反映临床疾病活动状况:其评分≤20%被设为NETest的正常界值,21%~40%被认为疾病稳定,而41%~100%反映了疾病进展^[6,13-14]。同时,NETest中定量基因簇信息(例如RAF/RAS信号传导或生长抑素受体表达情况)分析可能为相应治疗提供参考^[1]。

NETest已通过美国要求的临床实验室验证。来自约100个不同机构的5500例患者样本数据表明,NETest日常变异性极低(<2%),且测试本身具有高度可重复性;食物摄入、质子泵抑制剂(PPI)使用、年龄、性别和种族均不影响检测的准确性^[15]。

3 NETest的临床应用价值

3.1 诊断

NETest在不同临界值下对于GEP-NET诊断的灵敏度为89%~97%,特异度为72%~98%^[10,16-19]。

NETest 检测不受使用 PPI 和生长抑素类似物 (somatostatin analogue, SSA) 治疗的影响;对于不同分级的肿瘤(G₁~G₃),NETest 均有检测意义^[16]。对于远处转移 GEP-NET(如肝、骨转移),NETest 分值更高($P<0.05$),可准确敏感地区分局限期肿瘤与转移性肿瘤^[18]。

研究发现,利用 NETest 能够准确诊断肺支气管神经内分泌瘤(bronchopulmonary neuroendocrine tumor, BPNET)^[20]。最新研究发现,NETest 在 BPNET 中灵敏度为 84%~95%,特异度为 82%~100%,可准确将 BPNET 与肺鳞癌、腺癌和慢性阻塞性肺疾病区分,并且在 RECIST 定义的病情进展患者中,NETest 水平显著增加($P<0.001$),与影像学变化相比差异无统计学意义^[21-23]。对于分化良好的嗜铬细胞瘤和副神经节细胞瘤(pheochromocytomas and paragangliomas, PPGL),NETest 也被证实可用作临床标志物。以 26.7%为 NETest 阳性阈值,所有 PPGL 患者均显示出高于对照组的评分。转移性和多发性 PPGL 得分显著高于局部 PPGL 患者($P<0.04$)。进展性患者也显著表现出高 NETest 数值($P<0.001$),而 NETest 数值 $>53\%$ 则是一个独立的预后因素^[24]。对于卵巢 NET 以及原发灶未知的 NET 也有小样本研究证实了 NETest 的诊断价值^[16]。

由于涵盖了大量单项检测结果无法获得的生物学信息,NETest 对于 NET 的检测效力优于既往血液生物标志物(如 CgA、胰腺素、神经激肽 A)($P<0.001$)^[17]。目前,临床中广泛应用的诊断标志物为 CgA,在确诊为 NET 的病例中,CgA 的升高敏感且准确(灵敏度:60%~90%)^[25],然而由于 CgA 在其他疾病中也会升高,并且受 PPI 的影响,导致其检测特异度非常低(10%~35%)^[26]。与传统 CgA 检测相比,NETest 的干扰因素较少,检测结果更加准确,尤其在低 CgA 患者中,NETest 检测仍然有效,约 97%的 NET 可被 NETest 检出^[15-16]。CgA 在胰腺神经内分泌瘤(pancreatic neuroendocrine tumor, PNET)中常呈阴性,而 NETest 对于 PNET 的检测效力与在 GEP-NET 中一致^[10,16]。

在一项荟萃分析中,十项关于 NETest 高质量临床研究被纳入,分析指出 NETest 的诊断准确性为 95%~96%,AUC 值为(0.954±0.005);在区分病情稳定和进展方面准确性为 84.5%~85.5%^[27]。以上提示,NETest 在多部位 NET 中均表现出较既往生物标志物更为优异的检测效力,实现了较高的灵敏度和和特

异度。不过仍需更多数据支持。

3.2 术后残留病灶评价

目前,手术治疗是 NET 唯一可治愈的手段。临床中,影像学检查是切除完整性和术后复发常用的评估方法,由于分辨率的限制以及容积效应等因素,隐匿病灶往往难以被发现^[3],NETest 可作为术后有无残留病灶的评价指标。一项样本量为 35 例的 GEP-NET 前瞻性研究表明,术后 NETest 从(80%±5%)显著降低至(29%±5%)($P<0.001$),与肿瘤体积减小和肿瘤细胞减少的程度显著相关($R^2=0.29$, $P=0.03$)。在接受 R0 切除的 11 例患者中,有 4 例患者在 1 个月时 NETest 水平仍然较高,在术后 6 个月时,这 4 例患者均被影像学证实有肿瘤复发。以上提示利用 NETest 预测术后复发的灵敏度为 100%,特异度为 20%^[28]。另有一项纳入了 35 例 PNET 术后患者的研究证实了 NETest 可作为评估手术疗效和术后复发检测的生物标志物,当结合临床标准(肿瘤大小、分级和淋巴结转移)时,对切除后复发的预测准确率达到 91%^[29]。上述研究结果有可能为目前尚缺少证据的 NET 术后辅助治疗领域提供患者选择的依据。

对于 BPNET,一项包含 21 例手术患者的前瞻性研究说明,复发患者 NETest 水平从术前(71%±11%)到术后(66%±8%)基本保持不变($P>0.05$),而未复发组,术前 NETest 水平为(70%±7%),通过手术显著降低至(23%±3%)($P<0.001$)^[21]。

这些结果表明,NETest 可应用于手术切除程度的评估,有助于早期识别 GEP-NET 和 BPNET 术后的残留病灶。与肿瘤的临床特征结合后,NETest 预测准确性可进一步提高。

3.3 疗效评估与预测

NETest 可用于评估 SSA 治疗后反应。在一项纳入 28 例接受 SSA 治疗 GEP-NET 患者的实验中,以 80%为阈值时,NETest 分值与治疗反应显著相关($P=0.002$),可以预测 SSA 治疗中的疾病进展($P<0.001$),且将 NETest 与病理分级相结合可达到 86%的预测准确性。同时,NETest 值改变早于影像学变化平均约 146 d,有利于对疾病进展进行及早控制^[30]。类似结果在一项包含了 GEP-NET、BPNET 及未知来源 NET 的真实世界研究中也得到了证实^[14]。多项研究证实,疾病进展时,NETest 可以比目前临床常用的影像学技术提前 6~24 个月发现改变,但这些研究均为小

样本研究,尚不能判断当影像学检查未提示疾病复发或进展时仅根据 NETest 检测结果改变治疗策略对患者是否有益,特别是在治疗方法选择可能有限的情况下^[3,13-14,31]。

在 GEP-NET 和 BPNET 患者中,NETest 也能够预测并评估肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy,PRRT)对 NET 的治疗功效。目前,PRRT 疗效预测主要基于功能性影像 [如 ⁶⁸Ga-SSA 正电子发射断层扫描(⁶⁸Ga-SSA PET)] 显示的生长抑素受体表达。NETest 评分与 ⁶⁸Ga-SSA PET 成像参数(SUV_{max})具有一致性^[32]。以 NETest 评估 PRRT 治疗反应准确性可达到 89%,而 CgA 准确性仅为 24%。将 NETest 组学信息表达与分级相结合形成新的预测公式 (PRRT predictive quotient,PPQ)后预测准确性提高至 94%^[31],经 157 例患者 PRRT 治疗疗效验证,PPQ 对于预测肿瘤对 PRRT 的反应准确性为 97%,有望作为 PRRT 疗效的预测标志^[33]。

3.4 评价预后

根据一项 5 年随访的回顾性研究显示,NETest 的基线水平可预测 GEP-NET 的疾病发展情况。NETest 值<40%可预测 5 年内疾病稳定,而>80%则与疾病进展显著相关。NETest 水平与中位无进展期(mPFS)显著相关^[13]。一项前瞻性研究显示,患者进行为期 12 个月的随访,治疗前较低的 NETest 评分与治疗后更长的 mPFS 相关,较高的 NETest 评分与短 mPFS 相关,两者统计学差异显著($P<0.001$)^[3]。对于多种器官来源的 NET 的研究也证实了 NETest 评价预后的价值。一项纳入 100 例患者的前瞻性研究也表明 NETest 对 mPFS 的预测作用,而 CgA 则没有相应的预后预测价值^[14]。最新的研究表明,NET 进展与 7 个组学信息显著相关,将 NETest 评分与其中 4 个组学信息整合后对预后的预测准确性可达 93%^[34]。

以上提示,NETest 具有传统生物标志物不具备的预后价值,NETest 基线水平可帮助评估 NET 患者的预后情况与 mPFS。

4 总结与展望

NETest 是一种基于 NET 循环转录组学的分析技术,作为液体活检技术,NETest 可避免侵入性操作和射线暴露,同时能够实现对微小病变的检测和

疾病的动态监测。与其他单分析标志物相比检测更准确,不受干扰。NETest 在检测不同原发灶 NET 时都表现出高灵敏度和特异度,对于 GEP-NET 和 BPNET,NETest 也能够准确地进行治疗评估及预后评价。通过结合临床病理学指标和影像学,NETest 的临床应用潜力可以得到进一步提升^[28-31]。然而,由于 NET 较为罕见,同时原发病灶广泛,目前关于 NETest 的研究多为小样本研究,且集中于胃肠道、胰腺及肺来源的 NET,其他部位来源的 NET 研究数据较为匮乏,需要临床数据进一步支持。同时,由于 NETest 针对 51 个靶向基因进行实时 PCR,每个样本测定需要在 384 孔板中单独进行,测定技术十分耗时,也需要一定的质量控制,其算法实现也有一定的复杂性和跨学科性^[2,29],目前仅在美国与英国的部分实验室可以进行 NETest 的检测,尚未广泛运用到临床中^[6]。不过,已有研究建立了 NETest 的即用型 PCR 板(pre-spotted PCR plate,PSP),根据临床实验数据,PSP 具有高度可重复性,能够产生与标准 PCR 测定法一致的(>96%)NETest 结果,有希望在不同实验室实现标准化检测及临床应用推广^[35]。

参考文献:

- [1] Kidd MD,Modlin IM. Blood and tissue net gene cluster analysis correlate,define hallmarks and predict disease status[J]. *Endocr Relat Cancer*,2015,22(4):561.
- [2] Oberg K,Modlin IM,De Herder W,et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease[J]. *Lancet Oncol*,2015,16(9):e435-e446.
- [3] Modlin IM,Kidd M,Malczewska A,et al. The NETest;the clinical utility of multigene blood analysis in the diagnosis and management of neuroendocrine tumors [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*,2018,47(3):485-504.
- [4] Yao JC,Pavel M,Phan AT,et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*,2011,96(12):3741-3749.
- [5] Hodgkinson CL,Morrow CJ,Li Y,et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer[J]. *Nat Med*,2014,20(8):897-903.
- [6] Malczewska A,Kos-Kudla B,Kidd M,et al. The clinical applications of a multigene liquid biopsy (NETest) in neuroendocrine tumors[J]. *Adv Med Sci*,2019,65(1):18-29.
- [7] Li SC,Essaghir A,Martijn C,et al. Global microRNA profiling of well-differentiated small intestinal neuroendocrine tumors[J]. *Mod Pathol*,2013,26(5):685-696.
- [8] Kittaneh M,Montero AJ,Glück S. Molecular profiling for breast cancer;a comprehensive review[J]. *Biomarker Can-*

- cer, 2013, 5(5):61.
- [9] Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C[J]. *Com Hepatol*, 2004, 3(1):8.
- [10] Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63364.
- [11] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer; the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646–674.
- [12] Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41 (Database issue): D808–D815.
- [13] Pavel M, Jann H, Prasad V, et al. NET blood transcript analysis defines the crossing of the clinical rubicon; when stable disease becomes progressive [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(2): 170–182.
- [14] Liu E, Paulson S, Gulati A, et al. Assessment of NETest clinical utility in a U.S. registry-based study [J]. *Oncologist*, 2019, 24(6):783–790.
- [15] Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. Gut neuroendocrine tumor blood qPCR fingerprint assay: characteristics and reproducibility[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(3):419–429.
- [16] Modlin IM, Aslanian H, Bodei L, et al. A PCR blood test outperforms chromogranin A in carcinoid detection and is unaffected by proton pump inhibitors[J]. *Endocr Connect*, 2014, 3(4):215–223.
- [17] Modlin IM, Drozdov I, Alaimo D, et al. A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs (chromogranin A, pancreastatin, neurokinin A) for neuroendocrine tumor detection[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(4):615–628.
- [18] Modlin IM, Kidd M, Bodei L, et al. The clinical utility of a novel blood-based multi-transcriptome assay for the diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(8):1223–1232.
- [19] van Treijen MJC, Korse CM, van Leeuwen RS, et al. Blood transcript profiling for the detection of neuroendocrine tumors: results of a large independent validation study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:740.
- [20] Kidd M, Modlin IM, Drozdov I, et al. A liquid biopsy for bronchopulmonary/lung carcinoid diagnosis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(6):7182–7196.
- [21] Filosso PL, Kidd M, Roffinella M, et al. The utility of blood neuroendocrine gene transcript measurement in the diagnosis of bronchopulmonary neuroendocrine tumours and as a tool to evaluate surgical resection and disease progression[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(3):631–639.
- [22] Malczewska A, Oberg K, Bodei L, et al. NETest liquid biopsy is diagnostic of lung neuroendocrine tumors and identifies progressive disease[J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 108(3):219–231.
- [23] Filosso PL, Obergrather K, Malczewska A, et al. Molecular identification of bronchopulmonary neuroendocrine tumours and neuroendocrine genotype in lung neoplasia using the NETest liquid biopsy[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 6:6.
- [24] Peczkowska M, Cwikla J, Kidd M, et al. The clinical utility of circulating neuroendocrine gene transcript analysis in well-differentiated paragangliomas and pheochromocytomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2):143–157.
- [25] Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(9):2427–2443.
- [26] Marotta V, Nuzzo V, Ferrara T, et al. Limitations of chromogranin A in clinical practice[J]. *Biomarkers*, 2012, 17(2):186.
- [27] Oberg K, Califano A, Strosberg JR, et al. A meta-analysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2):202–212.
- [28] Modlin IM, Frilling A, Salem RR, et al. Blood measurement of neuroendocrine gene transcripts defines the effectiveness of operative resection and ablation strategies[J]. *Surgery*, 2016, 159(1):336–347.
- [29] Genç CG, Jilesen APJ, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Measurement of circulating transcript levels (NETest) to detect disease recurrence and improve follow-up after curative surgical resection of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(1):37–48.
- [30] Cwikla JB, Bodei L, Kolasinska-Cwikla A, et al. Circulating transcript analysis (NETest) in GEP-NETs treated with somatostatin analogs defines therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11):E1437–E1445.
- [31] Bodei L, Kidd M, Modlin IM, et al. Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2016, 43(5):839–851.
- [32] Bodei L, Kidd M, Modlin IM, et al. Gene transcript analysis blood values correlate with ⁶⁸Ga-DOTA-somatostatin analog(SSA) PET/CT imaging in neuroendocrine tumors and can define disease status [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2015, 42(9):1341–1352.
- [33] Bodei L, Kidd M, Singh A, et al. PRRT neuroendocrine tumor response monitored using circulating transcript analysis: the NETest[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2020, 47(4):895–906.
- [34] Kidd M, Kitz A, Drozdov I, et al. Neuroendocrine tumor omic gene cluster analysis amplifies the prognostic accuracy of the NETest [J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(5):490–504.
- [35] Kidd M, Drozdov IA, Matar S, et al. Utility of a ready-to-use PCR system for neuroendocrine tumor diagnosis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0218592.