

杨宁,李鸿雁,吴常青,等. *SEPTIN9* 基因与结直肠癌诊断及预后的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(12): 127-132.

Yang N, Li HY, Wu CQ, et al. Advances in the research of *SEPTIN9* gene in diagnosis and prognosis of colorectal cancer [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(12): 127-132.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.12.020

SEPTIN9 基因与结直肠癌诊断及预后的研究进展

杨 宁^{1,2#}, 李鸿雁^{1#}, 吴常青², 李 非^{1*}

(1.首都医科大学宣武医院,普通外科,北京 100053;
2.北京大学第一医院密云医院,心胸血管外科,北京 101500)

【摘要】 结直肠癌是世界第四大致死癌症,早期发现结直肠癌,可以明显降低其死亡率。甲基化 *SEPTIN9* (*mSEPT9*) 与结直肠癌的发生发展机制有关,检测外周血中 *SEPTIN9* 基因甲基化水平不仅可用于结直肠癌的筛查,还可以用于手术疗效评价及预后预测。本文就 *SEPTIN9* 基因、*mSEPT9* 试验、临床应用、存在问题的相关研究作一综述。希望本文能使临床医生对 *SEPTIN9* 及其与结直肠癌相关的研究有初步了解,并能够以此选择合适的检测方法和开发出以基因甲基化为突破口的治疗方法。

【关键词】 *SEPTIN9*; 结直肠癌; 甲基化; 筛查; 标记物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 12-0127-06

Advances in the research of *SEPTIN9* gene in diagnosis and prognosis of colorectal cancer

YANG Ning^{1,2#}, LI Hongyan^{1#}, WU Changqing², LI Fei^{1*}

(1. Department of General Surgery, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China.
2. Department of Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Peking University First Hospital Miyun Hospital, Beijing 101500)

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is the fourth deadliest cancer in the world. Early detection of colorectal cancer can significantly reduce its mortality. Methylation of the *SEPTIN9* gene is related to the occurrence and development mechanism of colorectal cancer. Therefore, detection of the *SEPTIN9* gene methylation level in the peripheral blood can be used for the screening of colorectal cancer and for surgical efficacy evaluation and prognosis prediction. The studies on *SEPTIN9* gene, *mSEPT9* assay, clinical application and existing problems are reviewed in this paper. It is hoped that this article will provide clinicians with a preliminary understanding of *SEPTIN9* and its related research on colorectal cancer, allowing them to select appropriate detection method and develop a method based on gene methylation as a breakthrough point.

【Keywords】 *SEPTIN9*; colorectal cancer; gene methylation; cancer screening; biomarkers

[作者简介] 杨宁(1989—),男,硕士,主要从事消化道肿瘤和肺癌研究。E-mail: yndoctor@126.com

李鸿雁(1984—),女,博士,主治医师,主要从事肿瘤转移机制研究。E-mail: hongyanli@xwhosp.org #共同第一作者

[通信作者] 李非,男,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事急慢性胰腺炎、胰腺癌、胃癌、结直肠癌、胃肠道间质瘤研究。
E-mail: feili36@ccmu.edu.cn

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第三大常见癌症,第四大致死癌症(仅次于肺癌、肝癌和胃癌)。2015 年我国结直肠癌的新发病例数为 37.63 万人,因结直肠癌死亡患者 19.10 万人^[1]。早期 CRC 的 5 年生存率为 90%,进展期的 CRC 则低至 14%^[2],及早发现疾病是降低死亡率的关键。

目前对 CRC 的筛查基于粪便的试验有粪便潜血试验 (FOBT)、粪便免疫化学试验 (FIT) 及多靶点粪便-脱氧核糖核酸 (FIT-DNA),但对粪便的厌恶造成该类试验筛查率低。结肠镜检查具有侵袭性,偶尔伴有严重的并发症^[3]。癌胚抗原 (CEA) 和糖类抗原 199 (CA199) 表现不佳,而不作为 CRC 早期检测的标志物^[4]。

循环游离的脱氧核糖核酸 (DNA) 作为癌症血液标志物近年来备受关注。而其中的 SEPTIN9 基因因其在结直肠癌病变早期高度甲基化使得其成为结直肠癌早期诊断、治疗及判断预后的潜在标志物,目前已成为该领域研究热点。本文将对外周血 SEPTIN9 及与结直肠癌相关研究及其进展进行综述。

1 SEPTIN9 基因和 mSEPT9

1.1 SEPTIN9 基因

SEPTIN 基因家族共有 14 个成员 (SEPT1 ~ SEPT14) 组成,由 Scott 等^[5]于 1971 年在酿酒酵母中筛选温度敏感性突变基因过程中发现。SEPTIN9 基因属于其家族中的一员,广泛于除植物以外的所有真核细胞中,位于染色体 17q25.3,长约 24×10^4 bp,含有 17 个外显子,有 18 种不同的转录产物和编码 15 个多肽。其 5' 端产生 6 个不同的 mRNA 变异剪接体 (即 SEPTIN9-v1、v2、v3、v4、v4* 和 v5),而 3' 端的可产生 3 种不同信使 mRNA (即 SV1、SV2 和 SV3)^[6]。

1.2 SEPTIN9 甲基化与 CRC 发生发展

SEPTIN9 基因编码 SEPTIN9 蛋白,该蛋白在细胞代谢中发挥着重要的生理作用。研究发现 SEPTIN9 蛋白能够调节细胞生长,防止细胞分裂过快或以不受控制的方式进行分裂增殖,具有相应的抑癌作用^[7]。

DNA 甲基化即甲基加到胞嘧啶或腺嘌呤核苷酸,主要发生在-胞嘧啶-磷酸酯-腺嘌呤(-CpG-)位点,是正常发育过程中的表观遗传现象,对胚胎发育和体细胞分裂都是至关重要的,且通常以很高的保真度传递给子细胞。已有研究表明^[8],哺乳动物

中有 60%~90% 的 CpG 是甲基化的,未甲基化的 CpG 通常以团簇形式存在,称为 CpG 岛。CpG 岛通常存在于许多基因的 50 个调控区域,尤其是启动子区域。当甲基化发生在 CpG 岛时,启动子区域高水平的 5-甲基胞嘧啶基因在转录上是沉默的,阻碍 SEPTIN9 蛋白表达,从而促进 CRC 发生发展。

1.3 入血方式及其节律

Mandel 和 Metais 于 1948 年首次于外周血中发现游离基因片段 (cfDNA),mSEPT9 作为 cfDNA 的一种,近年来被广泛研究。其入血方式有多种理论,其中“肿瘤细胞的主动释放和坏死”占主流地位。研究表明,mSEPT9 是从肿瘤细胞中被积极释放到血液循环中的,它可以通过类似转染的机制促进易感细胞向癌细胞转化,这种现象目前被称为“基因转移”理论^[9]。同时,相比于凋亡所产生的 180 bp 或更短的 cfDNA,在癌症患者外周血中发现的大于 250 bp 的 mSEPT9 更符合坏死所释放的 cfDNA^[10],这表明坏死可能是外周血 mSEPT9 的主要来源。坏死的主要原因可能是肿瘤的生长过快超出了血液供应。

哺乳动物的昼夜节律是由下丘脑视交叉上核控制的,它调节代谢稳态、免疫反应、细胞增殖及凋亡、DNA 损伤反应和肿瘤抑制等多种机制^[11]。Toóth 等^[12]研究表明外周血 mSEPT9 水平在 CRC 患者的样本中存在微弱的昼夜节律性。mSEPT9 浓度最高时为午夜平均 (31.99 ± 31.33) ng/mL,最低时为下午 6 时平均 (27.05 ± 16.97) ng/mL。该研究同时发现在 mSEPT9 浓度较低的情况下,日间活动可影响 mSEPT9 检测结果,因此可以通过在早晨早些时候收集样本来提高筛选灵敏度。然而 Toóth 研究的样本数量过少,这种节律性的存在与否需要更多的实验研究来证实。

2 mSEPT9 试验

DNA 甲基化的检测方法很多,根据样本预处理不同大体可以分为三种类型,分别为消化酶法、亲和富集法及重亚硫酸盐转化法。目前 CRC 患者外周血 mSEPT9 检测的方法 (mSEPT9 试验) 主要是重亚硫酸盐转化法。mSEPT9 试验即应用某种试剂盒检测外周血 SEPTIN9 基因 V2 区胞嘧啶甲基化程度。该试验是在 2008 年开发的,最初用于不符合结肠镜检查患者早期 CRC 检测,后经不断改进,于 2016 年美国 FDA 批准用于 50~75 岁的平均风险人群的筛查。

2.1 试剂盒

表观基因组学公司于 2008 年首次研究了外周血 mSEPT9 检测癌症的性能并随之推出第一代 Epi proColon 试剂盒 (Epi proColon 1.0)。Church 等^[13]大型前瞻性研究报道, Epi proColon 1.0 检出 CRC 患者敏感性 I 期为 35%, II 期 63%, III 期 46%, IV 期 77.4%, 总体特异性为 91.4%。Nian 等^[14]对 25 项研究的 meta 分析中指出 Epi proColon 1.0 试验的总体敏感性为 71%, 总体特异性为 92%。可以看出, 第一代 Epi proColon 在 CRC 筛查方面已经表现出很高的敏感性。

目前, 第二代检测试剂盒 Epi proColon 2.0 已经上市。与第一代 Epi proColon 试验相比, 第二代检测方法在提高效率的同时, 达到了更高的敏感性和特异性。Wang 等^[15]指出应用 Epi proColon 2.0 后, 检测灵敏度从 48.2% ~ 73.3% 提高到约 71.00% ~ 95.6%, 特异性从 80.0% ~ 91.5% 提高到 84.8% ~ 98.9%。根据 Potter 等^[16]的报告, Epi proColon 2.0 可以检测低至 7.8 pg/mL 的甲基化 SEPTIN9。

此外, 新兴的 senicolon 检测法同样具有较好性能。Wu 等^[17]的 RESEP 机会性筛查研究中表明, senicolon 检测法的结直肠癌的检出率为 76.6%, 特异性为 95.9%。且该种检测方法具有更优化的技术、更便捷的操作和更低的成本, 与商业化的 mSEPT9 检测方法 Epi proColon 2.0 相比, 其性能没有差异。然而该方法需要更多的临床试验数据加以证实。

2.2 算法及选择

由于 mSEPT9 试验是在未甲基化 cfDNA 的大背景下检测微量的 mSEPT9 而设计的, 所以大多数研究都进行了多次聚合酶链式反应 (PCR) 以增强检测敏感性。mSEPT9 试验的算法规定在这 m 次

PCR 重复实验中至少需要出现 n 次阳性, 才可以判定为此次试验阳性, 该规定计作 n/m 算法 ($n \leq m$)。常用的有 1/1、1/2、1/3 和 2/3 四种算法, 1/1 算法为 1 次 PCR 重复实验中要求出现 1 个阳性, 则判断样品为阳性; 1/2 算法为 2 次 PCR 重复实验中要求至少出现 1 次阳性, 则判断样品为阳性; 1/3 算法为 3 次 PCR 重复试验中要求至少出现 1 次阳性, 则判断样品为阳性; 2/3 算法为 3 次 PCR 重复试验中要求至少出现 2 次阳性, 则判断样品为阳性。

在使用多种算法的研究中可以观察到不同的算法拥有不同的检测性能。Song 等^[18]对 19 项相关研究不同算法的灵敏度和特异性进行了分析比较, 结果显示, 1/3 算法的敏感性 (0.80) 显著高于其他所有算法, 特异性 (0.85) 显著低于其他所有算法, 而 2/3 算法的特异性最高 (0.95)。2/3 和 1/1 算法的敏感性和特异性非常相似 (敏感性: 0.74 vs 0.73, 特异性: 0.95 vs 0.93)。1/2 算法灵敏度最低 (0.59), 特异性 (0.91) 可接受。可以看出, 2/3 算法的整体性能最好, 而 1/3 算法的感敏度最好。1/3 算法以较低的特异性为代价提供了最佳的敏感性, 而 2/3 算法在敏感性和特异性之间提供了最佳的平衡, 这与 Nian 等^[14]研究结论一致。

算法的选择应该基于研究的特定需求。如果优先级是排除健康的阴性患者, 应该使用特异性较高的算法, 此时推荐使用 1/3 算法, 但是, 如果优先级是识别尽可能多的真正病人来提高疾病检出率, 如筛选试验, 应该使用敏感度最高的算法, 此时推荐 2/3 算法。

2014—2018 年国内外关于 mSEPT9 检测结直肠癌不同试剂盒不同算法的敏感性和特异性检验结果, 详见表 1。

表 1 mSEPT9 检测结直肠癌的敏感性和特异性结果

Table 1 Sensitivity and specificity of mSEPT9 in colorectal cancer detection

研究 Studies	病例总数 Total cases	CRC 例数 CRC cases	对照例数 Control cases	敏感性 Sensitivity	特异度 Specificity	算法 Algorithm	试剂盒 Kit
Church 等 (2014)	1516	53	1457	48.2%	91.5%	1/2	Epi proColon 1.0
Jin 等 (2014)	476	135	341	74.8%	87.4%	2/3	Epi proColon 2.0
Tóth 等 (2014)	58	34	24	88.2%	91.7%	2/3	Epi proColon 2.0
He 等 (2014)	298	79	219	71.1%	95.6%	2/3	Epi proColon 2.0
Potter 等 (2014)	1544	44	1500	68.2%	80.0%	1/3	Epi proColon 2.0
Ørntoft 等 (2015)	300	150	150	73.0%	82.0%	1/3	Epi proColon 1.0
Jin 等 (2015)	226	135	91	74.8%	96.70%	2/3	Epi proColon 2.0
Yu 等 (2016)	123	70	53	81.4%	86.8%	2/3	Epi proColon 2.0
Wu 等 (2016)	1031	291	740	76.6%	95.9%	1/1	SensiColon
Fu 等 (2018)	558	98	460	61.2%	93.7%	2/3	Epi proColon 2.0
He 等 (2018)	1160	300	860	73.7%	91.9%	2/3	Epi proColon 2.0

2.3 试验敏感性与临床病理参数的关系

mSEPT9 试验敏感性主要取决于外周血 SEPTIN9 水平, 而外周血 SEPTIN9 主要来源于肿瘤细胞的释放, 不同分期的肿瘤, 其肿瘤大小, 浸润程度, 分化程度均大有不同, 因此其外周血 SEPTIN9 水平也有显著差异。He 等^[19] 对其进行了多中心的系统性研究, 结果表明早期 CRC (0 期和 1 期) 的敏感性明显低于晚期 CRC (II、III 和 IV 期)。Jin 等^[20] 和 Ørntoft 等^[21] 的研究结果也证实了此点。Song 等^[22] 研究发现血浆 mSEPT9 水平与肿瘤最大直径呈线性关系。Fu 等^[23] 研究表明肿瘤大小为 >5 cm 的 CRC 患者 mSEPT9 阳性率明显高于肿瘤大小 ≤5 cm 的 CRC 患者 (77.3% vs 51.7%)。He 等^[19] 研究中对不同浸润程度的 CRC 进行比较, 结果显示未触及浆膜层的 CRC 的 mSEPT9 敏感性低于触及或生长于浆膜层外的肿瘤。分化程度越低 mSEPT9 检出率越高, Fu 等^[23] 研究同样指出与组织学分级较低 (1 级和 2 级) 的 CRC 病例相比, 组织学分级较高的 3 级和 4 级 mSEPT9 阳性率较高, 具有统计学意义 (75.0% vs 51.5%)。

He 等^[19] 还进一步研究比较了 CRC 常见肿瘤位置的敏感性, 得出 mSEPT9 在升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠的敏感性无差异, 这与 Song 等^[24]、Church 等^[13] 及 Jin 等^[20] 研究结果一致。

3 mSEPT9 试验在 CRC 患者中的临床应用

3.1 结直肠癌筛查及早期诊断

mSEPT9 试验在人群筛查试验中有很高的敏感性和特异性。PRESEPT 研究^[13] 是迄今为止唯一对平均风险无症状人群进行的筛查研究。该研究显示 mSEPT9 试验检测 CRC 的总体敏感性为 48.2%, 总体特异性为 91.5%。Wu 等^[17] 的 RESEPT 研究中, 首次报道了针对中国人 mSEPT9 试验机会性筛查 (有症状高危人群) 结果。该研究指出 mSEPT9 试验的敏感性为 76.6%, 特异性为 95.9%。此外, 在最近 Song 等^[25] 一项机会性筛选研究中, mSEPT9 试验的敏感性为 75.1%, 特异性为 95.1%。可以看出, mSEPT9 试验在 CRC 人群筛查中表现出良好性能。

除人群筛查试验外, 多项临床病例研究也表明, mSEPT9 是 CRC 筛查的可靠生物标记物。Wang 等^[15] 2018 年对多项临床病例研究进行 meta 分析后指出, 应用 Epi proColon 2.0 检测 mSEPT9 的敏感度约为 71.0%~95.6%, 特异性约为 84.8%~98.9%。

Nian 等^[14] 2017 年的 meta 分析 (25 项研究) 中指出应用 Epi proColon 1.0 试验的总体敏感性为 71%, 总体特异性为 92%, Epi proColon 2.0 试验的总体敏感性为 76%, 总体特异性为 94%。Sun 等^[26] 2018 年的 meta 分析 (29 项研究) 报告的敏感性范围在 37% 至 96% 之间, 特异性约 79% 到 99%, 同时该 meta 分析还利用受试者工作特征曲线下方面积 (AUC) 和诊断优势比 (DOR) 研究了总体测试性能以及病例间的紧密性和诊断效率, 证实了甲基化 SEPTIN9 无论在 1/3 和 2/3 算法中都是 CRC 良好的肿瘤标志物。

虽然 mSEPT9 试验对 CRC 的检测具有足够的敏感性和特异性, 早期筛查诊断 CRC 的能力更值得我们关注及检验。对此, Song 等^[24] 一项 meta 分析 (19 项研究) 将各阶段的阳性检出率 (PDR) 汇总分析, 得出随着临床分期的增加, 其检出率呈上升趋势, 更重要的是, 在目前的体外诊断方法中 mSEPT9 试验早期 CRC 检出率相当高 (I 期和 II 期的检出率分别为 59.6% 和 85.7%)。使用 2/3 或 1/1 算法进行 mSEPT9 试验检测, 分别检测出大约 50% 的 I 期 CRC 和 70% 的 II 期 CRC, 都代表早期 CRC 的高 PDR。因此 mSEPT9 试验对早期 CRC 筛查及诊断具有高度敏感性及特异性。

3.2 CRC 手术疗效评价、预后预测及监测复发

常规外科手术疗效多以创伤程度、恢复速度及术后生存时间等方面加以评价, 然而利用 cfDNA 水平评价手术疗效研究很少。Song 等^[22] 首次研究了 mSEPT9 试验在 CRC 手术疗效评价的作用, 结果显示 97.5% (117/120) 的受试者术后 1 d mSEPT9 水平明显下降, 且超过一半的患者外周血 mSEPT9 下降到检测不到的水平, 术后 7 d mSEPT9 水平进一步下降。Fu 等^[23] 对 19 例经手术治疗的结直肠癌患者术前和术后的 mSEPT9 进行配对研究, 结果显示, 16 例中有 14 例 (87.5%) mSEPT9 由术前阳性转为术后阴性。可见, 血浆 mSEPT9 水平与 CRC 具有显著负相关性。手术疗效越好, 术后 mSEPT9 水平越低, 甚至转为阴性。

另外有研究表明, mSEPT9 对 CRC 的复发及转移具有较好的提示作用。Song 等^[22] 通过监测 mSEPT9 水平对 120 名患者的预后预测及监测复发能力进行了评价, 结果显示: mSEPT9 检测阳性的患者死亡风险高于检测阴性的患者 (危险比 [HR] = 2.51; 95% 置信区间: 1.03 ~ 6.12; p = 0.036), 表明 mSEPT9 是手术治疗后预后及复发、转移的监测指标, 这与 Fu 等^[23] 研究结果一致。此外在 Tham

等^[27]一项对 150 名 CRC 患者为期 5 年的前瞻性队列研究结果显示,血清中 SEPTIN9 的高甲基化水平是肿瘤复发和肿瘤特异性生存不良的独立预测因子。术后 mSEPT9 状态可能直接提示患者是否存在隐匿性肿瘤细胞,并预测术后疾病复发可能。

3.3 作为辅助分子参数,参与 TNM 分期

结肠镜检查 and 最新影像学对 CRC 的准确分期是治疗计划和预后的基础。定期更新的 UICC 和 TNM 分级系统仍然是全球分级标准,仅仅根据放射学上确定的解剖程度来分期癌变病变,忽视了对实体肿瘤生物学行为和侵袭性的新认识,而且在准确性方面也有相当大的缺陷。SEPTIN9 甲基化作为辅助分子分期参数表现突出,能够以增量的方式区分病理性 UICC 和 TNM 分期,因此与已建立的 TNM 系统相结合,能够提高现有方案的效率^[28]。

3.4 与其他标记物(或方法)对比及联合应用

CEA 作为广谱肿瘤标志物,对于胃肠道(尤其是结直肠癌)及其他脏器的肿瘤监测具有一定提示作用,但对肿瘤的早期诊断效果不佳。但将 mSEPT9 同 CEA 联合应用时则显示出优于二者单独使用的效果。Wu 等^[17]研究结果表明,单独使用 mSEPT9 法的灵敏度为 77.0%,CEA 则为 41.3%,而 mSEPT9+CEA 联合法敏感性可达到 86.4%。所以与单独使用 mSEPT9 相比,更推荐 mSEPT9+CEA 联合方法作为 CRC 患者的筛查。

大便潜血试验作为消化系统疾病的常规检查,其阳性结果表明存在急性或慢性消化道出血,常提示溃疡,肿瘤等疾病的存在。但其对疾病的特异性极低。虽不作为特异性筛查指标,但作为常规筛查选项,其阳性结果则同样可增加 mSEPT9 试验的敏感性。Xie 等^[29]研究表明 mSEPT9+FOBT 联合法提高了 CRC 筛查的敏感性,与单独使用 SEPTIN9 有显著性差异(84.1% vs 61.8%)。Johnson 等^[30]及 Wu 等^[17]同样证实联合应用的有效性。

粪便免疫化学试验(FIT)是近年来新兴的结肠癌筛查方法。其通过免疫组化方法检测粪便中的血红蛋白,其结果较粪便潜血试验具有更高的精确性。关于 FIT 与 mSEPT9 试验在结肠癌早期诊断中的敏感性比较,目前仍有较大争议^[20,26],但两者联合应用的敏感性明确高于二者的单独应用^[19-21]。

mSEPT9 作为新兴的 CRC 早期诊断标志物具有较高的特异性及敏感性,而联合其他显著性较高的标记物筛查 CRC 则可获得更好的效果。但由于每个标记物的假阳性病例的积累,特异性可能会降低,因此,这些组合的特异性还需要进一步检查。

最佳组合可能是最能平衡敏感性和特异性的组合。

4 存在问题

mSEPT9 试验虽然对 CRC 疾病所有阶段显示出高敏感性和特异性,但目前检查仍未实现全自动化,检测过程仍需较多人工操作,成本较高。由 Ladabaum 等^[31]进行的成本模拟分析显示,与 FOBT、FIT 和结肠镜检查等现有筛查策略相比,基于 mSEPT9 的筛查方法并没有节省成本。但在群体水平上 mSEPT9 能够增加人群的参筛比例,在可接受的成本下可以让 CRC 患者获得更多其它受益。

CRC 通常由腺瘤演变而来,非侵袭性肿瘤(腺瘤性息肉)的检测是 CRC 筛查计划的重要组成部分。早期发现这些癌前病变,能够明显降低 CRC 的死亡率。Nian 等^[14]在 2017 年发表的 meta 分析结果显示,mSEPT9 对腺瘤和息肉的检测灵敏度分别为 15%和 5%,2018 年 Fu 等^[23]研究报道中指出腺瘤患者 mSEPT9 阳性率明显低于 CRC (7.9% vs 61.2%),因此 mSEPT9 对 CRC 癌前病变的筛查仍有较大缺陷。

5 小结及未来展望

综上所述,外周血甲基化 SEPTIN9 与结直肠癌的发病机制密切相关,外周血中 SEPTIN9 基因甲基化水平不仅可以用于结直肠癌的筛查及早期诊断,还可以用于 CRC 手术疗效评价及预后监测。但其具体效果评价仍需要更多的临床评估。

在未来,破译 DNA 甲基化在内的表观遗传信息,并将其应用于选择合适的检测方法和开发相应的治疗方法,从而进一步优化 mSEPT9 检测后,有可能改变结直肠癌的诊断和治疗,提高预后。同时如将 mSEPT9 与已建立的 TNM 系统相结合,将有助于 CRC 的分子疾病分期,可能会提高现有方案的效率达到个性化治疗。近年来虽然酪氨酸激酶抑制剂(TKI)靶向治疗和程序性死亡-1/程序性死亡配体-1(PD-1/PD-L1)免疫治疗已经在肿瘤治疗方面有了重大突破,但尚无任何治疗与基因甲基化状态相关。基因甲基化相关治疗的建立可能是癌症治疗的又一个巨大飞跃。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. Ca Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 李鹏,王拥军,陈光勇,等.中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识[J].中国实用内科杂志,2015,35

- (3): 211–227.
- [3] Song LL, Li YM. Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(11): 793–800.
- [4] Yan S, Liu Z, Yu S, et al. Diagnostic value of methylated Septin9 for colorectal cancer screening: A meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3409–3418.
- [5] Scott M, Hyland PL, McGregor G, et al. Multimodality expression profiling shows SEPT9 to be overexpressed in a wide range of human tumours [J]. *Oncogene*, 2005, 24(29): 4688–4700.
- [6] Spiliotis ET, Kinoshita M, Nelson WJ. A mitotic septin scaffold required for Mammalian chromosome congression and segregation [J]. *Science*, 2005, 307(5716): 1781–1785.
- [7] Burrows JF, Chanduloy S, McIlhatton MA, et al. Altered expression of the septin gene, SEPT9, in ovarian neoplasia [J]. *J Pathol*, 2003, 201(4): 581–588.
- [8] Banister CE. Review of Epigenetics: A reference manual; A book edited by Jeffrey M. Craig and Nicholas C. Wong [J]. *Epigenetics*, 2012, 7(8): 963–964.
- [9] García-Olmo DC, Domínguez C, García-Arranz M, et al. Cell-free nucleic acids circulating in the plasma of colorectal cancer patients induce the oncogenic transformation of susceptible cultured cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 560–567.
- [10] Petit J, Carroll G, Gould T, et al. Cell-free DNA as a diagnostic blood-based biomarker for colorectal cancer: A systematic review [J]. *J Surg Res*, 2019, 236: 184–197.
- [11] Kettner N M, Katchy CA, Fu L. Circadian gene variants in cancer [J]. *Ann Med*, 2014, 46(4): 208–220.
- [12] Tóth K, Patai ÁV, Kalmár A, et al. Circadian rhythm of methylated septin 9, cell-free DNA amount and tumor markers in colorectal cancer patients [J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(3): 699–706.
- [13] Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer [J]. *Gut*, 2014, 63(2): 317–325.
- [14] Nian J, Sun X, Ming SY, et al. Diagnostic accuracy of methylated SEPT9 for blood-based colorectal cancer detection: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8(1): e216.
- [15] Wang Y, Chen PM, Liu RB. Advance in plasma SEPT9 gene methylation assay for colorectal cancer early detection [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2018, 10(1): 15–22.
- [16] Potter NT, Hurban P, White MN, et al. Validation of a real-time PCR-based qualitative assay for the detection of methylated SEPT9 DNA in human plasma [J]. *Clin Chem*, 2014, 60(9): 1183–1191.
- [17] Wu D, Zhou G, Jin P, et al. Detection of colorectal cancer using a simplified SEPT9 gene methylation assay is a reliable method for opportunistic screening [J]. *J Mol Diagn*, 2016, 18(4): 535–545.
- [18] Song L, Yu H, Jia J, et al. A systematic review of the performance of the SEPT9 gene methylation assay in colorectal cancer screening, monitoring, diagnosis and prognosis [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(4): 425–432.
- [19] He N, Song L, Kang Q, et al. The pathological features of colorectal cancer determine the detection performance on blood ctDNA [J]. *Technol Cancer Res Treatment*, 2018, 17: 1–9.
- [20] Jin P, Kang Q, Wang X, et al. Performance of a second-generation methylated SEPT9 test in detecting colorectal neoplasm [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(5): 830–833.
- [21] Ørntoft MB, Nielsen HJ, Ørntoft TF, et al. Performance of the colorectal cancer screening marker Sept9 is influenced by age, diabetes and arthritis: a nested case-control study [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 819.
- [22] Song L, Guo S, Wang J, et al. The blood mSEPT9 is capable of assessing the surgical therapeutic effect and the prognosis of colorectal cancer [J]. *Biomark Med*, 2018, 12(9): 961–973.
- [23] Fu B, Yan P, Zhang S, et al. Cell-free circulating methylated SEPT9 for noninvasive diagnosis and monitoring of colorectal cancer [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 1–11.
- [24] Song L, Jia J, Peng X, et al. The performance of the SEPT9 gene methylation assay and a comparison with other CRC screening tests: A meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3032.
- [25] Song L, Peng X, Li Y, et al. The SEPT9 gene methylation assay is capable of detecting colorectal adenoma in opportunistic screening [J]. *Epigenomics*, 2017, 9(5): 599–610.
- [26] Sun G, Meng J, Duan H, et al. Diagnostic assessment of septin9 DNA methylation for colorectal cancer using blood detection: A meta-analysis [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018(3): 1–10.
- [27] Tham C, Chew M, Soong R, et al. Postoperative serum methylation levels of TAC1 and SEPT9 are independent predictors of recurrence and survival of patients with colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2014, 120(20): 3131–3141.
- [28] Bergheim J, Semaan A, Gevensleben H, et al. Potential of quantitative SEPT9 and SHOX2 methylation in plasmatic circulating cell-free DNA as auxiliary staging parameter in colorectal cancer: a prospective observational cohort study [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(9): 1217–1228.
- [29] Xie L, Jiang X, Li Q, et al. Diagnostic value of methylated Septin9 for colorectal cancer detection [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 247.
- [30] Johnson DA, Barclay RL, Mergener K, et al. Plasma Septin9 versus fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening: A prospective multicenter study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98238.
- [31] Ladabaum U, Allen J, Wandell M, et al. Colorectal cancer screening with blood-based biomarkers: cost-effectiveness of methylated septin 9 DNA versus current strategies [J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2013, 22(9): 1567–1576.