

## 阑尾黏液性肿瘤临床病理及分子病理特征分析

王学丹, 刘一帆, 杨子寒, 张丹丹, 段 怡, 杨志惠

(西南医科大学附属医院病理科/重大疾病精准病理诊断泸州市重点实验室, 四川 泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 探讨阑尾黏液性肿瘤(appendiceal mucinous neoplasms, AMNs)的临床病理及分子病理特征, 比较低级别阑尾黏液性肿瘤(low grade appendiceal mucinous neoplasm, LAMN)与高级别阑尾黏液性肿瘤(high grade appendiceal mucinous neoplasm, HAMN)的差异性。**方法** 回顾性分析2015年1月至2021年9月西南医科大学附属医院确诊的32例阑尾黏液性肿瘤(appendiceal mucinous neoplasms, AMNs)患者的临床病理资料, 并选择10例样本进行高通量测序分析。**结果** 大部分AMNs患者出现消化道肿瘤标志物阳性。HAMN患者出现远处转移、死亡的比例比LAMN患者高。AMNs突变基因主要为KRAS、GNAS、BRAF。AMNs患者普遍存在MTHFR和NQO1基因多态性。LAMN和HAMN患者的TMB均较低, 两者比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** AMNs有特殊的临床病理及分子病理改变, 但HAMN与LAMN之间没有显著性差异。

**[关键词]** 阑尾黏液性肿瘤; 临床病理特征; 分子病理特征; 高通量测序

**[中图分类号]** R365 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)07-0042-07

## Analysis of the Clinicopathological and Molecular Features of Appendiceal Mucinous Neoplasms

WANG Xuedan, LIU Yifan, YANG Zihan, ZHANG Dandan, DUAN Yi, YANG Zhihui  
(Dept. of Pathology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University/Precision Pathology  
Diagnosis for Serious Diseases Key Laboratory of LuZhou, Luzhou Sichuan 646000, China)

**[ Abstract ] Objective** To investigate the clinicopathological and molecular features of appendiceal mucinous neoplasms (AMNs), compare the differences between the LAMN and HAMN. **Methods** 32 cases of AMNs were collected between January 2015 and September 2021. They were hospitalized in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University. 10 samples of them were selected for Next Generation Sequencing (NGS) analysis of 425 genes. **Results** The majority of AMNs were female (68.8%). Most patients had positive tumor markers. The proportion of distant metastasis, recurrence and death in HAMN patients were higher than those in LAMN patients. KRAS, GNAS and BRAF gene mutations were common in AMNs patients. The SNP of MTHFR and NQO1 were common in AMNs patients. The TMB of LAMN and HAMN patients were both lower, and there was no statistical significance between them ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** AMNs have special clinical pathological and molecular pathological changes, but there is no significant difference between HAMN and LAMN.

**[ Key words ]** Appendiceal mucinous neoplasms; Clinicopathological features; Molecular features; Next generation sequencing

阑尾黏液性肿瘤(appendiceal mucinous neoplasms, AMNs), 是阑尾以特征性黏液上皮增生伴有

细胞外黏液和推挤性肿瘤边缘为特征的肿瘤。在第五版世界卫生组织(World Health Organization,

**[收稿日期]** 2024-03-13

**[基金项目]** 四川省科技厅科技计划基金资助项目(No.2022YFS0636)

**[作者简介]** 王学丹(1998~), 女, 四川成都人, 在读硕士研究生, 住院医师, 主要从事肿瘤病理研究工作。刘一帆与王学丹对本文具有同等贡献。

**[通信作者]** 杨志惠, E-mail: [yzhih73@swmu.edu.cn](mailto:yzhih73@swmu.edu.cn)

WHO)消化系统肿瘤分类中, AMNs的组织学分级更新为低级别阑尾黏液性肿瘤(low grade appendiceal mucinous neoplasm, LAMN)和高级别阑尾黏液性肿瘤(high grade appendiceal mucinous neoplasm, HAMN)<sup>[1]</sup>。HAMN是AMNs新的亚分类。HAMN的组织学特征与LAMN类似,但肿瘤性上皮具有明确的高级别细胞学特征<sup>[2]</sup>。LAMN常为惰性进展,多局限于阑尾,总体预后较好<sup>[3]</sup>。而HAMN常伴有高级别腹膜假黏液瘤,生物学行为较LAMN更具侵袭性,且预后更差<sup>[4]</sup>。但目前对于AMNs的临床病理特征、相关分子病理学改变尚不完全明确。为进一步探究LAMN和HAMN的临床病理特征及分子改变,本研究通过分析已确诊的LAMN和HAMN患者的临床病理资料,并选择10例样本进行高通量测序(next generation sequencing, NGS),总结分析AMNs的临床病理及分子特征,比较LAMN和HAMN的差异性,以加深对AMNs的认识,为临床选择更合适的治疗方案、预后判断提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及样本

回顾性分析2015年1月至2021年9月西南医科大学附属医院确诊的AMNs手术患者共32例。纳入标准:(1)术后经组织病理学确诊的AMNs<sup>[2]</sup>;(2)具有完整的临床病理资料。排除标准:(1)临床病理资料缺失的病例;(2)合并了其他恶性肿瘤。所有切片均由2位高年资病理医师根据第五版《世界卫生组织(WHO)消化系统肿瘤分类》<sup>[2]</sup>重新阅片评估。本研究经西南医科大学附属医院伦理委员会批准(MR-51-24-012517)。

### 1.2 观察指标及随访

观察指标包括临床和病理资料,如年龄、性别、临床症状、消化道肿瘤标志物,肿瘤大小、组织形态特征、浸润深度、淋巴结转移、远处转移及临床分期等情况。术后行电话随访,随访时间从手术日起至最后1次随访或患者死亡为止,随访截至时间为2022年3月。随访信息收集包括治疗方案、复发、转移和生存情况。

### 1.3 免疫组织化学检测

检测指标包括CK20(Abcam, ab76126)、CDX2(Abcam, ab76541)、MUC2(Abcam, ab272692)、CK7(Abcam, ab181598)、Ki67(Abcam, ab16667)。以上一抗均购自Abcam上海贸易有限公司。使用

Roche Bench Mark Ultra (Roche Diagnostics, 中国上海)全自动免疫组织化学染色平台以及各自的检测试剂盒进行染色。

### 1.4 高通量测序

从福尔马林固定-石蜡包埋组织块中提取基因组DNA,委托南京世和基因生物技术股份有限公司采用425基因大Panel检测试剂盒进行NGS检测,在Illumina HiSeq平台进行文库制备和测序,20×靶区覆盖率>90%,基因突变、拷贝数变异(copy number variation, CNV)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)等均纳入信息分析。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS26.0统计软件,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )、例数及百分比表示研究对象的一般临床病理特征、预后情况、基因突变及TMB情况等定量资料及定性资料。应用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法分析LAMN和HAMN患者临床病理特征的关系。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组织病理学特征

LAMN内衬波浪状或单层平坦的高柱状黏液上皮,伴有推挤性浸润,致黏膜下层萎缩纤维化,见图1A。可见细胞外粘液,见图1B。细胞单层,高柱状或立方状,核小而规则,轻度异型,见图1C。而HAMN不仅具有LAMN的结构特征,还可以拥有复杂的结构异常,包括微乳头状结构和肿瘤上皮筛状结构,见图1D。且肿瘤性上皮还具有明确的高级别细胞学特征,细胞排列密集,细胞核体积增大、形状不规则、染色质深,胞浆变少,见图1E。核分裂像易见,见图1F。

### 2.2 免疫组织化学检测结果

AMNs患者中CK20呈阳性表达,为细胞质着色,见图2A。CDX2呈阳性表达,为细胞核着色,见图2B。MUC2呈阳性表达,为细胞质着色,见图2C。CK7呈阴性表达,见图2D。Ki67阳性表达(1%~20%),为细胞核着色,见图2E~2F。

### 2.3 临床病理特征

32例AMNs,其中LAMN 27例(84.4%),HAMN 5例(15.6%)。LAMN中男性10例(37.0%),女性17例(63.0%),发病年龄31~80岁,平均年龄63.2岁。HAMN均为女性(100%),发病年龄

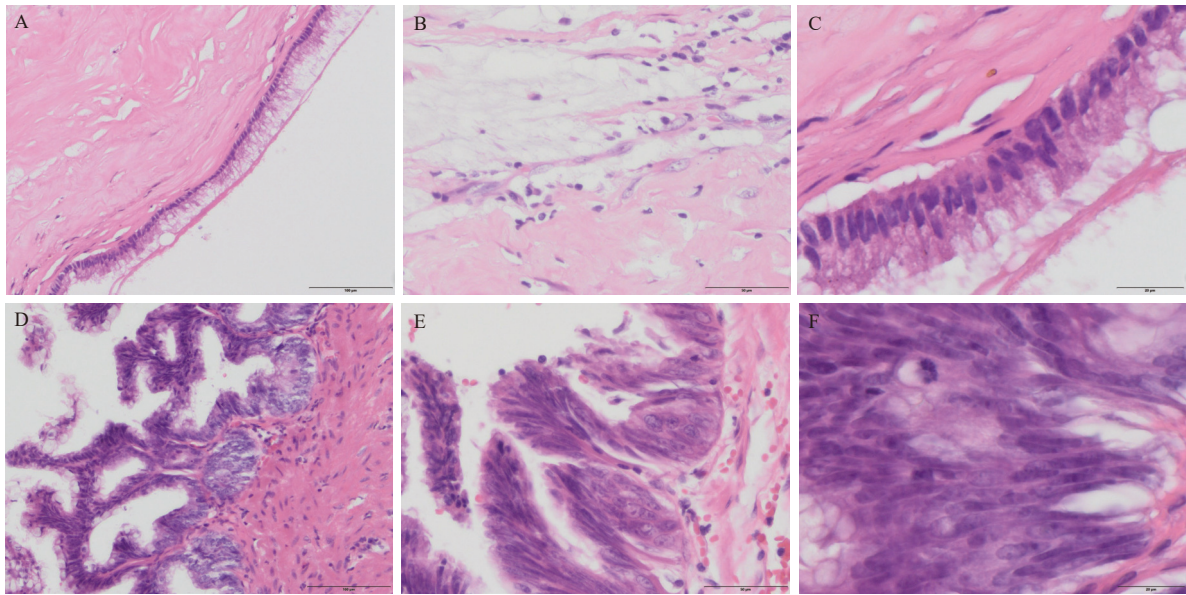


图 1 AMNs 的组织学特征

Fig. 1 The histologic features of AMNs

A: LAMN 细胞单层, 高柱状或立方状(100 ×); B: LAMN 中阑尾壁未见显著细胞黏液(200 ×); C: LAMN 细胞质丰富, 核小而规则, 排列于基底部(400 ×); D: HAMN 细胞层次增生, 排列构象紊乱; E: 细胞核体积增大、核形不规则, 染色质深; F: 可见核分裂。

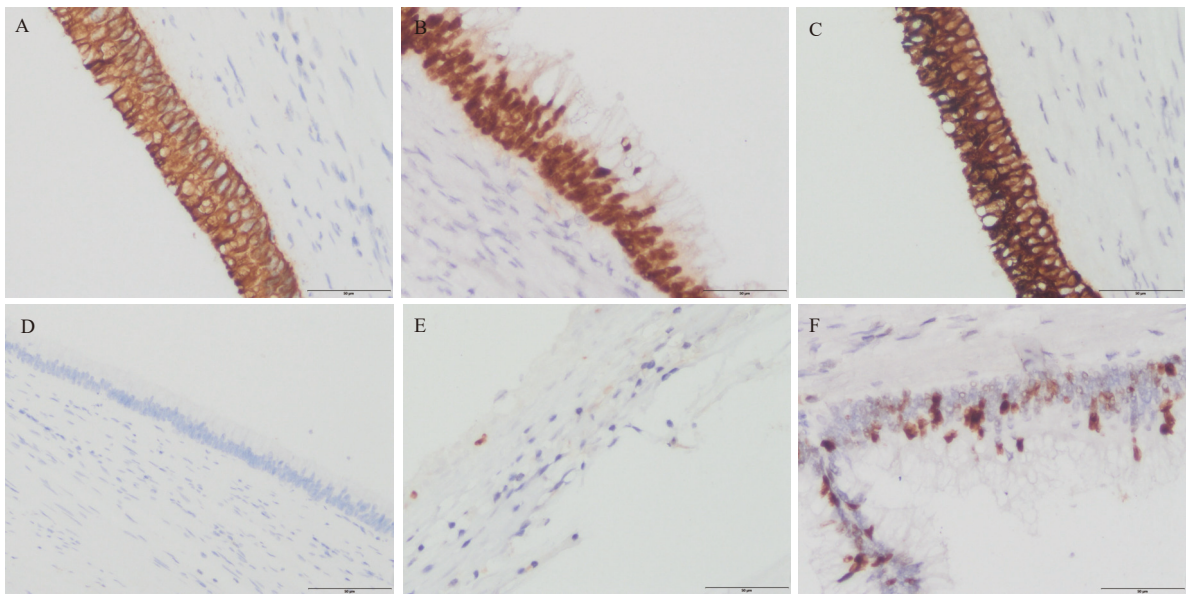


图 2 AMNs 的免疫组织化学特征

Fig. 2 Immunohistochemistry features of AMNs

A ~ C: CK20、CDX2、MUC2 表达呈阳性(200 ×); D: CK7 表达呈阴性(200 ×); E ~ F: Ki67 指数分别为 1%、20%(200 ×)。

32 ~ 75 岁, 平均年龄 57.8 岁。LAMN 和 HAMN 患者主要临床症状是腹痛、腹胀, 还有部分 HAMN 患者是在行其他手术(如剖宫产)时偶然发现。LAMN 肿瘤直径 0.5 ~ 15.0(5.4 ± 3.3) cm, HAMN 肿瘤直径 0.6 ~ 6.0(3.8 ± 2.0) cm。共 26 例 AMNs 患者检测了消化道肿瘤标志物 CEA、CA199、CA125、CA724、CA242、CA50、AFP、铁蛋白。阳

性指标主要有 CEA(12, 46.1%)、CA199(9, 34.6%)、CA724(6, 23.1%)、CA242(6, 23.1%)。这 4 项指标超过各参考值 2 倍的比例分别为 91.7%、55.5%、83.3%、83.3%。LAMN 与 HAMN 患者肿瘤标志物阳性比例相当。T 分期, LAMN 患者以 Tis 期多见(63.0%); HAMN 患者多为 T3 期(60%)。LAMN 患者 6 例(22.2%)出现远处转移, HAMN 患者 2 例

(40%)出现转移。LAMN 患者伴有腹膜假黏液瘤 (pseudomyxoma peritonei, PMP) 6 例 (22.2%), HAMN 患者伴有 PMP 1 例(20%)。对于临床分期情况, HAMN 患者临床晚期比例(40.0%)比LAMN 患者(22.2%)高, 上述差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组患者的临床病理特征比较见表 1。

表 1 32 例 AMNs 患者临床病理特征 [n(%)]

Tab.1 Clinicopathological characteristics of 32 AMNs [n(%)]

临床资料	n(%)	诊断		P
		LAMN	HAMN	
性别				0.155
男	10(31.3)	10(37.0)	0(0.0)	
女	22(68.8)	17(63.0)	5(100.0)	
年龄(岁)				0.637
≤60	10(31.3)	8(29.6)	2(40.0)	
>60	22(68.8)	19(70.4)	3(60.0)	
肿块大小(cm)				0.338
≥5	15(46.9)	14(51.9)	1(20.0)	
<5	17(53.1)	13(48.1)	4(80.0)	
消化道肿瘤标志物				1.000
阴性	8(30.8)	7(31.8)	1(25.0)	
阳性	18(69.2)	15(68.2)	3(75.0)	
T分期				0.374
Tis、T1/T2	19(59.4)	17(63.0)	2(40.0)	
T3/T4	13(40.6)	10(37.0)	3(60.0)	
临床分期				0.578
0/ I / II	24(75.0)	21(77.8)	3(60.0)	
III/IV	8(25.0)	6(22.2)	2(40.0)	
远处转移				0.578
是	8(25.0)	6(22.2)	2(40.0)	
否	24(75.0)	21(77.8)	3(60.0)	
PMP				1.000
伴有	7(21.9)	6(22.2)	1(20.0)	
不伴有	25(78.1)	21(77.8)	4(80.0)	

2.4 随访结果及预后

27 例 LAMN 患者中成功随访的有 23 例, 失访 4 例, 随访率 85.2%, 随访时间 3 ~ 81 个月。23 例 LAMN 患者中有 5 例(21.7%)进行术后化疗, 1 例患者出现复发, 3 例患者死亡, 其余 19 例目前均无病存活, 死亡比例为 13.0%。5 例 HAMN 患者中成功随访 5 例, 失访 0 例, 随访率 100%, 随访时间 9 ~ 52 个月。5 例 HAMN 患者中有 3 例(60%)进行术后化疗, 1 例患者出现复发及死亡, 其余 4 例患者目前均无病存活, 死亡比例为 20%。LAMN 组患者的生存时间为 (24.1 ± 18.13) 月,

HAMN 组患者的生存时间为(28.2 ± 17.57)月。

2.5 NGS 检测结果

2.5.1 LAMN 和 HAMN 的突变差异 对 5 例 LAMN 和 5 例 HAMN 样本进行 NGS 检测, 共发现 84 个变异位点, 共有 43 个基因变异。其中有 28 个体细胞基因突变, 12 个 SNP, 2 个胚系突变 (Germline), 1 个 CNV。变异方式主要是体细胞突变, 10 例样本共检测出 43 个非同义体细胞突变, 包括 34 个错义突变、5 个移码突变及 4 个终止密码子突变, 其中 1 个基因同时出现 2 类突变类型。突变比例较高的基因有 KRAS(100%)、GNAS(40%)、BRAF(20%)、SMAD2(20%)。还有其他基因如 APC、ARAF、ASXL1 等存在少量突变。在 LAMN 中最常见的突变基因是 KRAS(100%)和 SMAD2(40%), 而 HAMN 中最常见的突变基因是 KRAS(100%)和GNAS(60%)。5 例 LAMN 的肿瘤突变负荷 (Tumor Mutation Burden, TMB) 在 1.1 ~ 6.3 (2.95 ± 2.01) Muts/Mb; 5 例 HAMN 的 TMB 在 0 ~ 7.4 (3.60 ± 2.86) Muts/Mb, 两者比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。TMB 值及详细的基因变异结果见图 3、图 4。

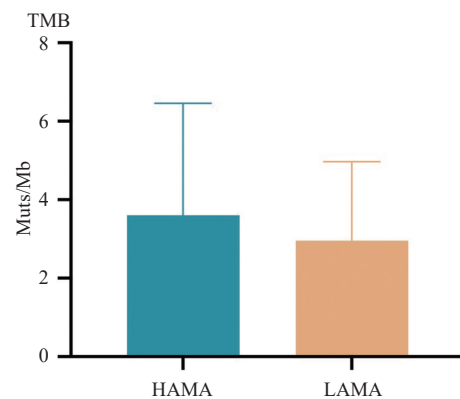


图 3 AMNs 患者的 TMB 值

Fig. 3 TMB values of AMNs patients

2.5.2 LAMN 和 HAMN 的 SNP 差异 SNP 在 10 例样本中也较为常见, 常见的 SNP 有 MTHFR rs1801133(70%)、NQO1 rs1800566(70%)、XRCC1 rs25487(50%)、ERCC1 rs11615(30%)、DPYD rs1801159(30%)、GSTP1 rs1695(30%)、TYMS 6bp rs151264360(30%)。LAMN 中常见的 SNP 为 NQO1 rs1800566(100%)、MTHFR rs1801133(60%), HAMN 中常见的 SNP 为 MTHFR rs1801133(80%)、XRCC1 rs25487(60%)。SNP 变异见图 5。

2.5.3 AMNs 的 Germline、CNV 及 MSI 10 例样本中检测到 2 例 Germline, 其中 1 例为 MLH1 基因, 发生在 LAMN(病例 8)中, 另 1 例为 MRE11

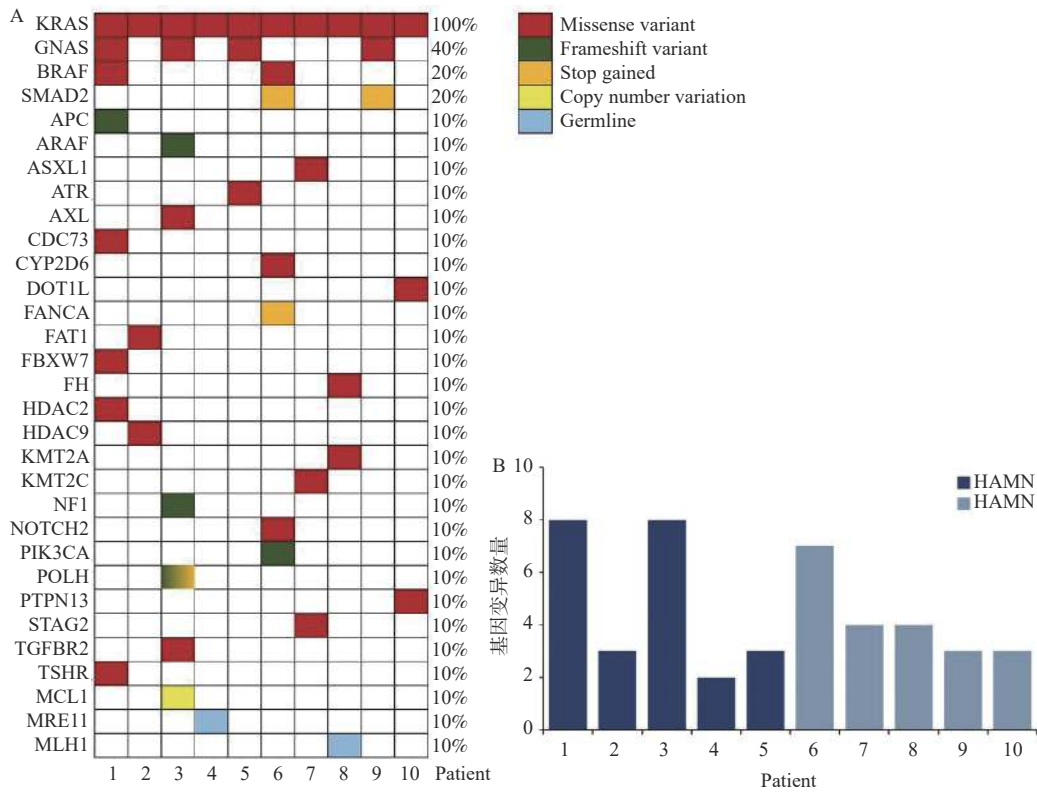


图 4 AMNs 患者的基因变异情况

Fig. 4 Genetic variations in AMNs patients

A: 10 例 AMNs 患者的基因变异图; B: 各患者对应基因变异数量。

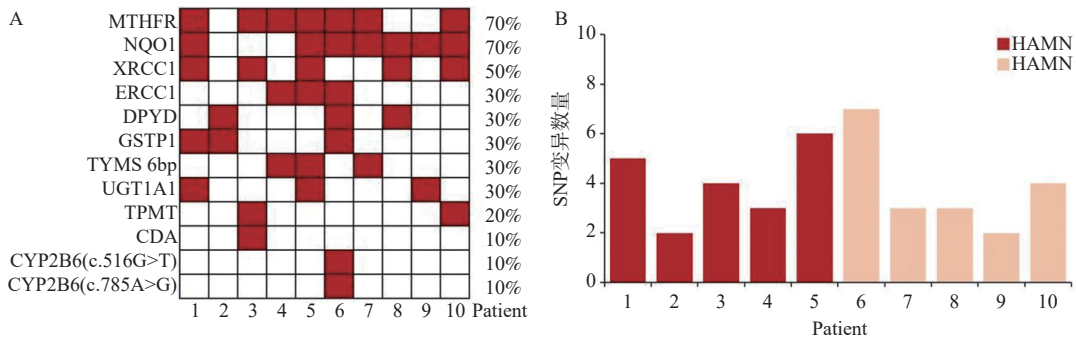


图 5 AMNs 患者的 SNP 变异情况

Fig. 5 SNP variations in AMNs patients

A: 10 例 AMNs 的 SNP 变异图; B: 各患者对应 SNP 变异数量。

基因，发生在 HAMN(病例4)中。此外还在 1 例 HAMN(病例3)中检测到MCL1 基因出现 CNV。这 10 例样本均为微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)。

### 3 讨论

AMNs 是 1 种罕见的异质性肿瘤，在胃肠道肿瘤中发病率不到 1%<sup>[5]</sup>，并在阑尾切除标本中仅约占 0.2%~0.3%<sup>[6]</sup>，但 AMNs 发病率有逐年增高的趋势<sup>[7]</sup>。本研究收集的 32 例 AMNs 患者占西南

医科大学附属医院同期 4712 例阑尾切除标本的 0.68%，高于其他研究<sup>[6]</sup>。

#### 3.1 AMNs 患者临床病理特征

本研究 32 例 AMNs 患者中女性(68.8%)多于男性(31.3%)，且 60 岁以上患者比例更高(68.8%)，与其他研究大致相同，提示年龄和性别因素可能与疾病发生有关<sup>[8]</sup>。AMNs 缺乏特征性临床表现，本研究中患者主要临床症状为腹痛及腹胀，这与急性阑尾炎症状相似。并且超过半数的患者出现了消化道肿瘤标志物的阳性，其中以 CEA、CA199、CA724 和 CA242 更多见，有研究表明肿

瘤标记物 CEA、CA199 和 CA125 高于参考值有助于阑尾黏液性肿瘤的诊断<sup>[9-10]</sup>, 本研究还检测到 CA724 和 CA242 在 AMNs 患者中升高, 并且多在参考值的 2 倍以上, 提示 CA724 和 CA242 这 2 种肿瘤标记物可能对阑尾黏液性肿瘤的诊断也有一定的提示意义。在本研究中 HAMN 患者出现远处转移的比例比 LAMN 患者高, 出现死亡的比例也比 LAMN 略高, 提示 HAMN 具有更高的转移可能, 预后也可能相对更差。

### 3.2 AMNs 患者基因突变特征

目前关于 AMNs 的发病机制尚不明确。已有研究报道 LAMN 常有 KRAS、GNAS 基因突变, HAMN 常有 KRAS、GNAS、TP53 等基因突变<sup>[11-14]</sup>。

在本研究中, 10 例 AMNs 样本均检测到 KRAS 基因突变(100%)。KRAS 基因是 RAS 基因家族的一个原癌基因, 可以通过影响 MAPK 信号通路来参与肿瘤的增殖及转移等。多种肿瘤中均存在 KRAS 基因突变, 其中以结直肠癌、肺癌、胰腺癌及胃癌较为常见<sup>[15]</sup>。在 AMNs 中也有部分报道。Zauber 等<sup>[16]</sup>报道了 31 例 LAMN 的基因测序结果, 所有病例均出现 KRAS 基因突变。Xiaoyan Liao 等<sup>[11]</sup>报道在 9 例 LAMN 和 8 例 HAMN 中也出现 KRAS 基因突变。提示 KRAS 基因突变可能在 AMNs 中普遍存在。有研究表明在阑尾黏液腺癌中, KRAS 基因突变比例不高。刘颖<sup>[17]</sup>的研究报道 24 例阑尾黏液性腺癌患者中 8 例患者发生 KRAS 基因突变(33.3%)。李方等<sup>[18]</sup>的研究表明阑尾黏液腺癌中有 KRAS 基因突变(76.9%)。Dan Jian 等<sup>[19]</sup>报道了阑尾黏液腺癌中突变频率最高的是 TP53(27%)和 KRAS(20%)。Mikael RR 等<sup>[13]</sup>还报道了阑尾黏液腺癌中有 SMAD4 基因突变(20%)。在本研究中所有检测的 AMNs 均未出现 TP53、SMAD4 基因突变。从这些研究可以推测, AMNs 的发病机制与阑尾黏液腺癌可能不一样, 但这还需要更深入的研究。

对于 GNAS 基因突变, 有其他研究报道其在 LAMN 中更为常见<sup>[12]</sup>, 而在本研究中, 笔者检测到 GNAS 基因突变在 HAMN 中更多见(60%), 并且在 LAMN 患者中, 出现 GNAS 基因突变的患者其临床分期为晚期(IV 期), 而未出现 GNAS 突变的 LAMN 患者其临床分期为早期。

有其他研究报道约 15% 结直肠癌患者出现 BRAF 基因突变, 并且该基因突变增加了结直肠癌的死亡风险, 而在阑尾恶性肿瘤中报道的 BRAF 突变比例极低<sup>[17, 20]</sup>。而在本研究中, BRAF 基因突变比例为 20%, 并且对应的部分病

例也出现预后不佳的表现。

本研究首次报道了 AMNs 可发生 ARAF、ASXL1、ATR、CDC73、CYP2D6、DOT1L、FANCA、AXL、FAT1、FBXW7、HDAC2、HDAC9、KMT2A、KMT2C、NOTCH2、POLH、PTPN13、STAG2、TGFB2、TSHR 等基因突变, 这些遗传学多样性与 AMNs 发生发展的关系还有待探讨。

### 3.3 AMNs 患者 SNP 变异特征

SNP 是基因水平上单核苷酸变异引起的 DNA 变化, 与遗传易感性相关。关于 AMNs 的 SNP 相关报道较少。本研究结果显示 AMNs 患者普遍存在 MTHFR 和 NQO1 SNP(均为 70%), 另外查见一些相对较少见的 SNP 基因, 如 ERCC1、DPYD、GSTP1、TYMS、UGT1A1 等。

MTHFR 基因是叶酸代谢通路中的关键基因, 常是很多恶性肿瘤发生的风险因子<sup>[21]</sup>。本研究 10 例 AMNs 中检测到 7 例出现 MTHFR rs1801133 的多态性(70%), 与正常东亚人群相比增高(31.2%)。

NQO1 基因多态性可以影响 NQO1 酶活性, 从而提高机体的致癌性。本研究发现 NQO1 rs1800566 基因多态性在 AMNs 患者中高频突变(70%), 提示 NQO1 rs1800566 可能是 AMNs 的危险因素。并且该多态性在 LAMN 中出现的比例更高(100%), HAMN 中的比例相对较低(40%)。

### 3.4 AMNs 患者 TMB 情况

在本研究中, 笔者发现 LAMN 和 HAMN 患者的 TMB 相似, 但在 TMB 较高的部分患者中有出现复发死亡情况。而对于这类预后不佳的患者, 根据其他研究报道<sup>[22-23]</sup>, 对于高 TMB 的患者有从免疫治疗中获益的可能。

本研究病例数有限, 还需要继续累积病例以进一步明确 AMNs 临床病理及分子病理特征、LAMN 与 HAMN 的差异性。

### [参考文献]

- [1] 王鲁平. 阑尾肿瘤分类的更新和进展——2019 年第五版消化系统肿瘤 WHO 关于阑尾肿瘤分类 [J]. *诊断病理学杂志*, 2020, 27(5): 289-294.
- [2] Misraji J, Carr N J, Pai RK, et al. WHO classification of tumors of the digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2019: 141-145.
- [3] Lu Y, Li F, Ma R, et al. Clinicopathological features of low-

- grade appendiceal mucinous neoplasms confined to the appendix[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1): 696846.
- [4] Gonzalez R S, Carr N J, Liao H, et al. High-Grade appendiceal mucinous neoplasm: Clinicopathologic findings in 35 cases[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(12): 1471-1478.
- [5] Copur M, Cushman-Vokoun A, Padussis J, et al. Mucinous adenocarcinoma of the appendix with histologic response to neoadjuvant chemotherapy: Review of histologic and clinical spectrum of epithelial neoplastic mucinous lesions of the appendix[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2021, 35(6): 335-340.
- [6] Shaib W L, Assi R, Shamseddine A, et al. Appendiceal mucinous neoplasms: Diagnosis and management[J]. *Oncologist*, 2018, 23(1): 137.
- [7] Shaib WL, Goodman M, Chen Z, et al. Incidence and survival of appendiceal mucinous neoplasms: A SEER analysis[J]. *Am J Clin Oncol*, 2017, 40(6): 569-573.
- [8] 黄利华, 桂华伟, 雷德利, 等. 阑尾黏液性肿瘤 10 例临床病理分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(12): 1419-1421.
- [9] 倪紫微, 柴玲珊, 周静, 等. 低级别阑尾黏液性肿瘤 35 例临床病理特点分析 [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(8): 924-927.
- [10] 马越, 涂水平. 原发性阑尾黏液性肿瘤的临床特点和生存分析 [J]. 胃肠病学, 2016, 21(11): 662-667.
- [11] Liao X, Vavinskaya V, Sun K, et al. Mutation profile of high-grade appendiceal mucinous neoplasm[J]. *Histopathology*, 2020, 76(3): 461-469.
- [12] LaFramboise W A, Pai R K, Petrosko P, et al. Discrimination of low- and high-grade appendiceal mucinous neoplasms by targeted sequencing of cancer-related variants[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(8): 1197-1209.
- [13] Mikaeel R R, Young J P, Tapia Rico G, et al. Immunohistochemistry features and molecular pathology of appendiceal neoplasms[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2021, 58(6): 369-384.
- [14] Hissong E, Yantiss R K. The frontiers of appendiceal controversies: Mucinous neoplasms and pseudomyxoma peritonei[J]. *Am J Surg Pathol*, 2022, 46(1): e27-e42.
- [15] 谢玲, 陈劫, 孙怡, 等. 中国结直肠癌、肺癌和胃癌患者 KRAS 基因突变情况分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(2): 210-213.
- [16] Zauber P, Berman E, Marotta S, et al. Ki-ras gene mutations are invariably present in low-grade mucinous tumors of the vermiform appendix[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(7-8): 869-874.
- [17] 刘颖. 55 例原发性阑尾恶性肿瘤的 KRAS、BRAF 及 MSI 基因突变与临床表型及预后的分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [18] 李方, 侯芳, 齐长海, 等. 阑尾黏液性肿瘤中 KRAS 基因突变分析 [J]. 医学研究杂志, 2022, 51(8): 135-139.
- [19] Jian D, Lu X, Wang D, et al. Next generation sequencing targeted detection of somatic mutations in patients with mucinous adenocarcinoma of the appendix[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2022, 61(6): 152024.
- [20] 关剑, 唐涛. 结直肠癌中的 BRAF 基因突变 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(3): 356-359.
- [21] 周佳菁, 袁箐, 韩峻松, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶多态性的临床应用研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(7): 1266-1272.
- [22] 裴凤丽. LRP1B 基因突变与肿瘤突变负荷和免疫检查点抑制剂疗效的相关性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [23] Wang Z, Duan J, Cai S, et al. Assessment of blood tumor mutational burden as a potential biomarker for immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with use of a next-generation sequencing cancer gene panel[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(5): 696-702.