

BRAF V600E (RM8抗体)免疫组化检测在基层医院甲状腺乳头状癌诊断中的性能评估

蹇婕¹, 殷凤¹, 刘粮椿¹, 卓文妍¹, 黄晶晶², 李旭梅^{1*}

¹重庆市长寿区妇幼保健院病理科, 重庆

²重庆市长寿区妇幼保健院甲状腺和乳腺外科, 重庆

收稿日期: 2026年4月7日; 录用日期: 2026年4月28日; 发布日期: 2026年5月8日

摘要

目的: 针对指南推荐的BRAF V600E (VE1)抗体价格偏高、基层难以普及, 而替代抗体缺乏性能数据的现实矛盾, 评估BRAF V600E (RM8抗体)免疫组化在基层医院甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)诊断中的效能, 提供经济可行的替代检测方案。方法: 收集2023年7月至2025年7月重庆市长寿区妇幼保健院病理确诊的52例PTC及13例甲状腺良性病变组织, 行BRAF V600E (RM8抗体)免疫组化检测, 并以荧光PCR为金标准验证。计算诊断效能指标及一致性, 分析突变状态与组织学亚型的关联。结果: 52例PTC中BRAF V600E突变率为80.8% (42/52)。以荧光PCR为金标准, RM8免疫组化的敏感性为90.5% (38/42)、特异性为91.3% (21/23)、总符合率为90.8%, Kappa值为0.778, 与基因检测高度一致。良恶性病变中RM8免疫组化阳性率差异显著($P < 0.001$), 且BRAF V600E野生型PTC与浸润性滤泡亚型显著相关($P < 0.001$)。结论: BRAF V600E (RM8抗体)免疫组化与分子检测高度一致, 具有良好的诊断效能, 且比BRAF V600E (VE1抗体)更具成本效益, 是基层医院经济可靠的替代选择, 可显著提升PTC精准诊断的可及性。

关键词

甲状腺乳头状癌, BRAF V600E, 免疫组化, 基层医院

Performance Evaluation of BRAF V600E (RM8 Antibody) Immunohistochemistry in the Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma in Primary Hospitals

Jie Jian¹, Feng Yin¹, Liangchun Liu¹, Wenyan Zhuo¹, Jingjing Huang², Xumei Li^{1*}

¹Department of Pathology, Chongqing Changshou District Maternal and Child Health Hospital, Chongqing

²Department of Thyroid and Breast Surgery, Chongqing Changshou District Maternal and Child Health Hospital, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 蹇婕, 殷凤, 刘粮椿, 卓文妍, 黄晶晶, 李旭梅. BRAF V600E (RM8 抗体)免疫组化检测在基层医院甲状腺乳头状癌诊断中的性能评估[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 452-459. DOI: 10.12677/acm.2026.1651835

Abstract

Objective: Aiming at the practical contradiction that the guideline-recommended BRAF V600E (VE1) antibody is expensive and difficult to popularize in primary hospitals, while the alternative antibody lacks systematic performance verification, this study evaluated the diagnostic efficacy of BRAF V600E (RM8 antibody) immunohistochemistry (IHC) for papillary thyroid carcinoma (PTC) in primary hospitals, so as to provide an economical and reliable alternative detection scheme for primary hospitals. **Methods:** A total of 52 cases of PTC and 13 cases of benign thyroid lesions pathologically confirmed in Chongqing Changshou Maternal and Child Health Hospital from July 2023 to July 2025 were collected. BRAF V600E (RM8 antibody) IHC was performed, with fluorescent PCR as the gold standard. The diagnostic efficiency, consistency, and the correlation between mutation status and histological subtypes were analyzed. **Results:** The BRAF V600E mutation rate in 52 PTC cases was 80.8% (42/52). The sensitivity, specificity, and total coincidence rate of RM8 IHC were 90.5% (38/42), 91.3% (21/23), and 90.8%, respectively, with a Kappa value of 0.778, showing high consistency with genetic detection. There was a significant difference in the positive rate between benign and malignant lesions ($P < 0.001$), and BRAF V600E wild-type PTC was significantly associated with the infiltrative follicular subtype ($P < 0.001$). **Conclusion:** BRAF V600E (RM8 antibody) IHC has high consistency with molecular detection and good diagnostic performance, with better cost-effectiveness than VE1 antibody. It is an economical and reliable alternative for accurate diagnosis of PTC in primary hospitals, and can significantly improve the accessibility of diagnosis in primary hospitals.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, BRAF V600E, Immunohistochemistry, Primary Hospital

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

PTC 是最常见的内分泌恶性肿瘤，其发病率在全球范围内呈持续上升趋势，但死亡率保持稳定，总体预后良好[1]-[4]。然而，部分 PTC 患者确诊时即存在侵袭性特征，对治疗及预后构成威胁[5]，因此早期精准诊断至关重要。

BRAF V600E 突变作为最主要的驱动基因事件，其检测对 PTC 的精准治疗和临床决策具有重要意义[6]。在中国 PTC 人群中，BRAF V600E 突变率高达 72.4%，显著高于西方人群，凸显了基于本地化数据进行诊疗的必要性[7]。目前，BRAF V600E 突变的检测方法主要分为两类：一类是分子水平检测(如 PCR、基因测序)，另一类是蛋白水平检测，即免疫组织化学法(Immunohistochemistry, IHC)。前者精度高但成本昂贵、周期长；后者则以 BRAF V600E (VE1 抗体)为代表，其与分子检测高度一致[8]，且具有操作简便、报告快速、平台可及性高等优势，尤其适合在基层医院开展。

然而，基层医院推广应用 BRAF V600E IHC 检测面临一个核心矛盾：指南推荐且经广泛验证的 BRAF V600E (VE1 抗体)因价格昂贵难以在常规病理诊断中普及，而临床可及的大量已备案替代抗体(如 BRAF V600E RM8 抗体)却缺乏系统的性能数据支持，导致临床选择缺乏可靠依据。

为破解这一困境,本研究旨在系统评估 BRAF V600E (RM8 抗体)免疫组化检测在甲状腺乳头状癌诊断中的性能,并以荧光 PCR 法作为金标准进行验证,以期在基层医院提供一种可靠、经济的高性价比检测方案。

2. 材料与方法

2.1. 病例筛选

纳入标准:收集 2023 年 7 月至 2025 年 7 月在重庆市长寿区妇幼保健院经病理确诊的 PTC 病例共 52 例。采用计算机生成随机数字表法,从同期该院病理确诊的甲状腺良性病变患者中随机抽取 13 例作为对照组(包括 6 例滤泡性腺瘤,7 例甲状腺滤泡结节性病变)。所有手术标本均经 10%中性缓冲福尔马林固定,固定时间为 24~48 小时,参照病理技术规范要求进行取材、脱水、石蜡包埋并制成蜡块。

排除标准:排除其他病理类型的甲状腺恶性肿瘤、接受过碘 131 治疗、甲状腺切除术不全、肿瘤组织不足、术中冰冻处理或脱钙处理的蜡块、临床及病理资料不完整者。

2.2. BRAF V600E (RM8 抗体)免疫组化检测

采用 BRAF V600E (RM8 抗体,备案号:豫郑械备 20220449 号,购自河南赛诺特生物技术有限公司)进行 IHC 检测。抗体为工作液,无需稀释,直接滴加使用。实验过程按照试剂说明书步骤进行,采用手工实验方法,所有操作均在标准实验条件下完成。主要实验步骤:标本处理:10%中性缓冲福尔马林固定 24~48 小时,常规脱水、石蜡包埋,3~5 μm 连续切片,黏附于防脱玻片上;除去切片中水滴后,置于 60 $^{\circ}\text{C}$ ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) 恒温箱烘烤 30~60 分钟。脱蜡水化:二甲苯脱蜡 2 次 \times 10 分钟,去除多余液体后,置无水乙醇,浸泡 2 次 \times 5 分钟;去除多余液体后,置于梯度乙醇(95%、85%、70%)各脱水 1 次 \times 5 分钟,纯化水冲洗 5 分钟。抗原修复:使用抗原修复缓冲液,高压锅加热至沸腾后放入切片,继续加热至喷汽计时 2.5 分钟,压力锅离开热源,锅中液体自然冷却至室温后取出切片,纯水浸泡 2 次 \times 3 分钟,清洗液浸泡 1 次 \times 3 分钟。内源性过氧化物酶封闭:除去清洗液,在待测组织区域内加内源性过氧化物酶封闭剂 100 μL ,室温孵育 5 分钟,清洗液浸泡 2 次 \times 5 分钟。一抗孵育:滴加 BRAF V600E (RM8 抗体)工作液 100 μL ,常温孵育 60 分钟,清洗液浸泡 2 次 \times 5 分钟。二抗与显色:除去清洗液,滴加酶标羊抗鼠/兔聚合物 100 μL ,室温孵育 30 分钟,清洗液浸泡 2 次 \times 5 分钟;除去清洗液,滴加新鲜配制 DAB 显色液 100 μL ,孵育 5~8 分钟,显微镜控制显色。复染与封片:滴加 100 μL 苏木素复染 3~5 分钟,纯化水冲洗返蓝后梯度乙醇(70%、85%、95%)各浸泡 1 次 \times 2 分钟,然后无水乙醇浸泡 2 次 \times 2 分钟,最后二甲苯透明,中性树胶封片。

除 BRAF V600E (RM8 抗体)购自河南赛诺特生物技术有限公司外,本研究免疫组化所用抗原修复液、封闭剂、二抗、DAB 显色液、清洗液等其余试剂均购自福建迈新生物技术开发有限公司。

2.3. BRAF V600E (RM8 抗体)免疫组化结果判读

BRAF V600E (RM8 抗体)免疫组化阳性结果判定标准:肿瘤细胞胞质出现明确黄色或棕黄色着色,且无非特异性背景染色。染色强度分级:0 为阴性;1+为弱阳性;2+为中度阳性;3+为强阳性。同时记录阳性肿瘤细胞所占百分比(0%~100%)。结果判定: $\geq 80\%$ 肿瘤细胞呈现 $\geq 2+$ (中度及以上)胞质阳性,判定为阳性;肿瘤细胞胞质无着色、仅见背景着色、着色强度低于背景、着色定位异常(细胞核阳性或核质共阳性)及黏液/血液着色等,均判定为阴性。所有切片由两位高年资病理医师在盲法(不知晓分子检测结果)条件下独立判读,结果不一致时经共同讨论达成共识。

2.4. BRAF V600E 基因突变检测

依托重庆医科大学分子检测中心,采用荧光 PCR 法检测 BRAF 基因 V600E 位点突变。所有样本检

测质控合格, 包括内标质控体系、阴性质控品、阳性质控品结果均正常。实验严格按照标准操作流程进行, 确保检测结果的准确性和可靠性。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计算 BRAF V600E (RM8 抗体) 免疫组化检测的敏感性、特异性、阳性预测值 (PPV) 和阴性预测值 (NPV), 并以荧光 PCR 结果为金标准, 计算其总体符合率及 Kappa 值以评估一致性。采用卡方检验比较免疫组化在良恶性病变中的阳性率差异, 以及比较不同 BRAF 突变状态下的组织学亚型分布差异。P < 0.05 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

本研究共纳入 65 例甲状腺病变组织, 其中甲状腺乳头状癌 (PTC) 52 例、甲状腺良性病变 13 例 (包括滤泡性腺瘤 6 例、甲状腺滤泡结节性病变 7 例)。所有样本均同步进行 BRAF V600E (RM8 抗体) IHC 检测与荧光 PCR 法基因突变分析。

基因检测结果显示, 52 例 PTC 中 42 例存在 BRAF V600E 突变, 突变率为 80.8%。以荧光 PCR 结果为金标准, BRAF V600E (RM8 抗体) IHC 检测的诊断性能如表 1 所示。其敏感性为 90.5% (38/42), 特异性为 91.3% (21/23), 与基因检测结果具有高度一致性 (总符合率为 90.8%, Kappa 值 = 0.778)。

Table 1. Performance analysis of BRAF V600E (RM8 antibody) immunohistochemistry (n = 65)

表 1. BRAF V600E (RM8 抗体) 免疫组化检测性能分析 (n = 65)

| 检测指标 | 数值 (%) |
|-------------|--------|
| 敏感性 | 90.5 |
| 特异性 | 91.3 |
| 阳性预测值 (PPV) | 95.0 |
| 阴性预测值 (NPV) | 84.0 |
| 总体符合率 | 90.8 |
| Kappa 值 | 0.778 |

在 23 例 BRAF V600E 基因野生型病例中 (包括 10 例 PTC、13 例良性病变), IHC 检测出现 2 例假阳性结果, 且均集中于良性病变组 (滤泡性腺瘤与甲状腺滤泡结节性病变各 1 例)。10 例野生型 PTC 的 IHC 检测未出现假阳性。此外, 有 6 例基因野生型良性病变的 IHC 染色出现细胞核与胞浆共染的定位不当情况, 依据既定判读标准均被正确判读为阴性, 体现了该标准在排除非特异性染色、保障检测准确性方面的有效性。

3.1. BRAF V600E 免疫组化在良恶性病变中的表达差异

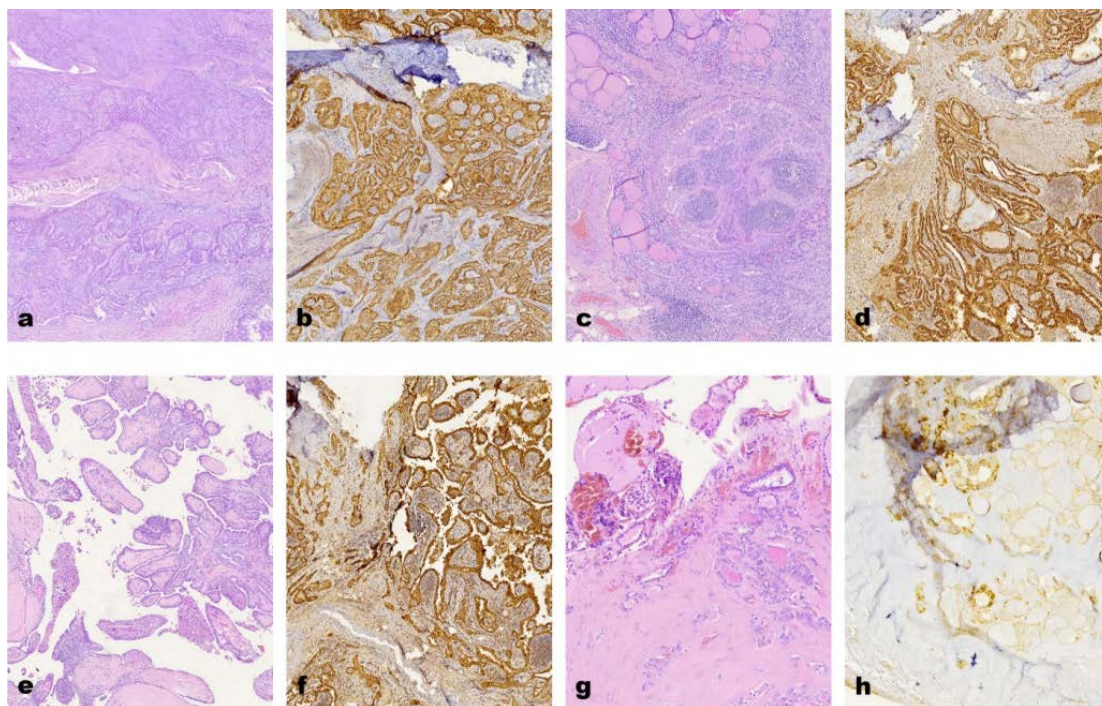
BRAF V600E (RM8 抗体) IHC 在良恶性病变中的阳性率差异显著。13 例甲状腺良性病变 (均为 BRAF 野生型) 中, IHC 阳性率为 15.4% (2/13); 42 例 BRAF 突变型 PTC 中, IHC 阳性率为 90.5% (38/42)。 χ^2 检验分析显示, IHC 在鉴别甲状腺良恶性病变中的阳性率差异具有统计学意义 (P < 0.001)。

3.2. BRAF V600E 突变状态与组织学亚型的关系

为进一步明确 BRAF V600E 突变的病理学关联, 我们依据 2022 年版 WHO 分类标准, 对 52 例 PTC 的组织学亚型进行了分析。肿瘤中亚型占比 > 90% 者定义为主亚型, 由两种及以上亚型 (各占比 > 10%)

构成者定义为混合型。

在 42 例 BRAF V600E 突变型 PTC 中, 组织学亚型分布如下(表 2): 混合型最为常见(18 例为经典型与浸润性滤泡亚型混合, 1 例为 Warthin 瘤样型与浸润性滤泡亚型混合), 占 45.2% (19/42); 其次为浸润性滤泡亚型, 占 40.5% (17/42); 经典型仅占 14.3% (6/42)。在 10 例 BRAF V600E 野生型 PTC 中, 浸润性滤泡亚型占 80.0% (8/10), 经典型占 20.0% (2/10), 未出现以混合型为主的病例。两组间的组织学亚型分布差异具有统计学意义($P < 0.001$), 提示 BRAF V600E 野生型状态与浸润性滤泡亚型显著相关。不同 BRAF V600E 突变状态下 PTC 各组织学亚型的代表性形态特征见图 1。



a: BRAF V600E 突变型 PTC, 混合型(经典型与浸润性滤泡亚型混合); b: 对应 a 的 BRAF V600E (RM8)免疫组化染色; c: BRAF V600E 突变型 PTC, 混合型(Warthin 瘤样型与浸润性滤泡亚型混合); d: 对应 c 的 BRAF V600E (RM8)免疫组化染色; e: BRAF V600E 突变型 PTC, 经典型; f: 对应 e 的 BRAF V600E (RM8)免疫组化染色; g: BRAF V600E 野生型 PTC, 浸润性滤泡亚型; h: 对应 g 的 BRAF V600E 免疫组化染色。

Figure 1. Histological subtype characteristics of BRAF V600E-mutant and wild-type papillary thyroid carcinoma (PTC) (HE staining and immunohistochemistry, $\times 200$)

图 1. BRAF V600E 突变型与野生型 PTC 的组织学亚型特征(HE 染色及免疫组化, $\times 200$)

Table 2. Distribution of histological subtypes of PTC under different BRAF V600E mutation statuses

表 2. BRAF V600E 不同突变状态下 PTC 的组织学亚型分布

| 组织学亚型 | BRAF V600E 突变型(n = 42) | BRAF V600E 野生型(n = 10) | 合计(n = 52) |
|------------|------------------------|------------------------|------------|
| 经典型 | 6 (14.3%) | 2 (20.0%) | 8 (15.4%) |
| 浸润性滤泡亚型 | 17 (40.5%) | 8 (80.0%) | 25 (48.1%) |
| 混合型 | 19 (45.2%) | 0 (0.0%) | 19 (36.5%) |
| χ^2 值 | | | 9.624 |
| P 值 | | | <0.001 |

4. 讨论

BRAF V600E 突变是 PTC 中最常见的分子改变,但其全球突变率存在显著波动(成人 PTC 为 27%~83%),这直接导致了其作为风险分层指标的应用价值存在争议[9]。造成此争议的原因可能包括地理或种族差异(如东亚人群突变率 >70%而欧美人群为 32%~49%) [10]、样本量大小、肿瘤亚型构成(如经典型突变率远高于滤泡亚型) [9]及检测方法的灵敏度不同。

针对中国人群的研究为本土化诊疗提供了关键依据。多项大样本研究显示,中国 PTC 患者的 BRAF V600E 突变率普遍维持在 80%以上[10]-[13],显著高于全球平均水平,这一鲜明人群特征提示,临床诊疗方案需充分结合我国地域与种族特点,不可直接照搬西方人群指南。本研究纳入的 52 例 PTC 患者中, BRAF V600E 突变率达 80.8%,与国内既往大样本研究结论高度一致,再次印证该突变在我国 PTC 人群中的高频发性,提供了坚实的本土化数据支撑。

尽管该突变本身并非 PTC 不良预后(如复发、远处转移)的独立预测因子[9],但其状态对临床决策具有重要指导价值。在手术方面,该突变与更高的双侧多灶性风险相关,但侧方淋巴结转移风险较低,有助于权衡手术范围。在治疗方面,鉴于高危患者复发风险较高,建议合并 BRAF V600E 突变的高危患者可考虑使用索拉非尼、仑伐替尼、维莫非尼等 BRAF 抑制剂,其中索拉非尼和仑伐替尼已获批用于转移性 PTC 的治疗[12]。

实际上,PTC 的预后与其他经典危险因素(如男性、大体积淋巴结转移、肿瘤大小、甲状腺外侵犯等)更相关[9],而非 BRAF V600E 突变状态。因此,该突变的价值主要在于辅助诊断、指导个体化手术及靶向治疗,而非作为独立的预后指标。

BRAF V600E 突变检测对 PTC 的精准诊断具有重要意义,其价值主要体现在弥补细胞学与组织学诊断的不足。在细胞学诊断中,约 20%~30%的甲状腺细针穿刺(FNAC)结果为不确定结节[14],此时, BRAF V600E 突变检测能提供关键的分子证据,其诊断 PTC 的灵敏度可达 72.5%~88%,特异性接近 100% [10] [11],当与贝塞斯达报告系统(TBSRTC)联用时,诊断效能可进一步提升(AUC 0.954,灵敏度 95.80%) [11],从而有效减少因诊断不确定性导致的过度治疗或治疗延误。在组织学诊断中,部分 PTC 亚型(如浸润性滤泡亚型)可能缺乏典型的乳头状结构和明确的核特征,易与良性滤泡性病变或炎症性病变混淆。在此类形态学不典型的病例中, BRAF V600E 检测可为诊断提供关键的辅助依据。需明确指出,任何单一检测方法均有其局限性:分子检测存在少量假阳性/假阴性的可能,且并非所有 PTC 均携带此突变。因此,其结果必须与细胞学和组织学形态特征紧密结合进行综合判读,方能实现诊断准确性与可重复性的最大化。

鉴于分子检测技术复杂、成本高昂且在基层医院普及受限,操作简便、成本较低的 BRAF V600E IHC 检测成为更具吸引力的临床替代方案。其中,经大量研究验证的 BRAF V600E (VE1 抗体)与分子检测金标准的一致性率可达 98%以上[15]。一项针对 4079 例样本的荟萃分析进一步指出,其性能与所选金标准方法有关:以测序为金标准时, BRAF V600E (VE1 抗体)抗体的灵敏度为 100%,特异度为 84%;以 PCR 为金标准时,灵敏度为 98%,特异度为 89% [16],这些数据坚实支撑了 BRAF V600E (VE1 抗体) IHC 作为分子检测可靠替代方案的临床价值,尤其适用于大规模筛查或分子平台不可及的场景。

然而,即便相较于分子检测已有显著成本优势, BRAF V600E (VE1 抗体)本身的价格对于许多基层医院而言仍然偏高,这构成了其在基层常规开展的主要障碍。本研究正是聚焦于这一具体的临床痛点,旨在评估更具成本优势的 BRAF V600E (RM8 抗体)的诊断效能,以寻求更经济可行的基层解决方案。本组数据显示, BRAF V600E (RM8 抗体) IHC 与荧光 PCR 金标准高度一致,总符合率为 90.8% ($Kappa = 0.778$),敏感性、特异性分别为 90.5% 和 91.3%。这表明, BRAF V600E (RM8 抗体)在保持与 BRAF V600E (VE1 抗体)相仿的优良诊断效能的同时,进一步显著降低了检测的经济门槛,为基层医院提供了一种可靠、经济的高性价比检测方案,对提升 PTC 精准诊断的可及性与普及度具有现实推广价值。

基于上述结果, BRAF V600E (RM8 抗体)免疫组化在 PTC 病理诊断中的临床应用定位可明确为以下三点: 第一, 作为基层优先的替代方案。指南推荐 BRAF V600E (VE1 抗体)性能可靠, 但价格偏高、基层难以常规开展; BRAF V600E (RM8 抗体)成本更低、可及性更强, 在保持高敏感性与特异性的前提下, 可作为 BRAF V600E (VE1 抗体)的等效替代, 适合基层病理科常规使用。第二, 作为形态不典型病例的辅助确诊工具, 而非独立诊断依据。对于细胞核特征不典型、缺乏典型乳头结构、易与滤泡性腺瘤/结节性增生混淆的甲状腺病变, 形态学可疑恶性联合 BRAF V600E (RM8 抗体)阳性可显著支持 PTC 诊断; 形态良性背景下的弱阳性、定位异常染色应严格判为阴性, 避免假阳性导致过度诊断。第三, 作为基层精准诊断的可及性提升工具。基层医院普遍缺乏荧光 PCR、测序等分子检测平台, BRAF V600E (RM8 抗体) IHC 检测依托常规病理平台即可完成, 能将关键分子信息下沉到基层, 提高 PTC 诊断准确性与同质化水平。

对异常结果的分析进一步明确了 BRAF V600E (RM8 抗体)免疫组化的临床应用边界。本研究中该抗体免疫组化敏感性为 90.5%, 存在 4 例假阴性结果, 主要与严格判读标准相关: 本研究采用的阳性判定标准为 $\geq 80\%$ 肿瘤细胞呈现 $\geq 2+$ 中度及以上胞质阳性, 且定位清晰、无非特异性背景着色。该标准可有效降低假阳性、提升检测特异性, 但会因剔除抗原低表达、异质性分布的病例而导致敏感性略降。若放宽阳性阈值, 虽可提升检出率, 却会显著增加良性病变假阳性风险, 与基层医院精准鉴别诊断的需求相悖。假阴性的另一重要原因为肿瘤内分子异质性与抗原低水平表达, 提示 RM8 抗体不宜单独作为确诊依据。在 23 例 BRAF V600E 基因野生型病例(含 10 例 PTC、13 例良性病变)中, IHC 共出现 2 例假阳性, 均见于良性病变组, PTC 病例未出现假阳性, 提示假阳性主要与良性组织非特异性交叉反应相关, PTC 中假阳性风险极低。综上建议, BRAF V600E (RM8 抗体) IHC 需与 CK19、Galectin-3、HBME-1、TPO、CD56 等甲状腺肿瘤相关标志物联合应用; 形态学高度可疑但 IHC 阴性的病例, 应及时补充 BRAF V600E 分子检测以明确诊断。

此外, 本研究揭示 BRAF V600E 突变状态与 PTC 组织学亚型存在显著关联: 野生型 PTC 中浸润性滤泡亚型占 80.0%; 突变型以混合型(45.2%)和浸润性滤泡亚型(40.5%)为主, 提示该突变可能作为肿瘤发生的奠基性事件, 其最终表型受其他遗传学改变及肿瘤微环境等因素共同调控。这一结果为基层病理医师在缺乏分子检测条件下, 结合形态学特征预判分子分型提供了重要依据, 有利于指导临床诊疗决策。

本研究仍存在若干局限性。作为一项探索性研究, 样本量有限且可能存在选择偏倚。所纳入病例以常见的 PTC 亚型为主, BRAF V600E (RM8 抗体)在罕见 PTC 亚型中的性能尚不明确。尤为重要的是, 本研究旨在评估 BRAF V600E (RM8 抗体)作为一种独立检测手段的效能, 未与指南推荐的 BRAF V600E (VE1 抗体)进行头对头比较, 无法精确评估二者在诊断性能、成本效益等方面的差异。同时, 也未能与更常用于辅助诊断甲状腺乳头状癌的免疫组化抗体(如 CK19、HBME-1 等)进行横向对比, 以明确其在抗体组合或鉴别诊断流程中的定位。未来研究可在此基础上开展 BRAF V600E (RM8 抗体)与 BRAF V600E (VE1 抗体)的直接对比、多抗体联合检测分析, 或结合临床随访数据深入探讨基因-形态组合与预后的关联。

5. 小结

本研究以荧光 PCR 为金标准, 证实 BRAF V600E (RM8 抗体)免疫组化在甲状腺乳头状癌诊断中具有好的诊断效能与较高一致性, 敏感性 90.5%、特异性 91.3%、总符合率 90.8%, Kappa 值 0.778, 可满足基层病理诊断需求。BRAF V600E 突变状态与 PTC 组织学亚型显著相关, 野生型 PTC 以浸润性滤泡亚型为主, 可为形态学预判提供参考。与指南推荐的 BRAF V600E (VE1 抗体)抗体相比, BRAF V600E (RM8 抗体)在保持可靠诊断性能的同时具备明显成本优势, 更适合基层医院常规开展。在基层病理实践中,

BRAF V600E (RM8 抗体) IHC 不宜单独用于确诊, 应作为形态学不典型甲状腺结节的辅助初筛工具: 形态学可疑恶性联合 BRAF V600E (RM8 抗体)阳性可显著支持 PTC 诊断, 阴性结果需结合其他标志物或分子检测进一步排除。综上, BRAF V600E (RM8 抗体)免疫组化是基层医院经济、可靠、可及的 PTC 辅助诊断方案, 有助于提升甲状腺肿瘤精准诊断的同质化水平与临床可及性。

声明

本研究获得重庆市长寿区妇幼保健院伦理委员会批准(审批号: 2026-L-01)。

基金项目

重庆市长寿区科技计划项目(项目编号: CSKJ2025029)。

参考文献

- [1] 鲁姗姗, 纪元. 第 5 版 WHO 内分泌和神经内分泌肿瘤分类解读: 甲状腺滤泡细胞起源肿瘤的更新及进展[J]. 外科理论与实践, 2025, 30(1): 27-33.
- [2] 蔡卉珠, 诸葛灵敦, 黄泽浩, 等. 甲状腺乳头状癌侧颈 III 和 IV 区淋巴结隐匿性转移的危险因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(8): 692-696.
- [3] Miranda-Filho, A., Lortet-Tieulent, J., Bray, F., Cao, B., Franceschi, S., Vaccarella, S., *et al.* (2021) Thyroid Cancer Incidence Trends by Histology in 25 Countries: A Population-Based Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 225-234. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00027-9)
- [4] 冯庆, 李秀昆, 贾杰, 等. 术前超声评估影响甲状腺乳头状癌复发率的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(2): 134-136.
- [5] 黎洪浩, 欧阳能太, 罗定远, 等. 甲状腺癌基因检测与临床应用广东专家共识(2020 版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(3): 161-168.
- [6] 刘超宇, 黄林达, 马燕飞, 等. 甲状腺癌患者 BRAF V600E 基因突变与民族及临床病理特征的关系[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(9): 1235-1240.
- [7] Liang, J., Cai, W., Feng, D., Teng, H., Mao, F., Jiang, Y., *et al.* (2017) Genetic Landscape of Papillary Thyroid Carcinoma in the Chinese Population. *The Journal of Pathology*, **244**, 215-226. <https://doi.org/10.1002/path.5005>
- [8] 袁培, 李媛, 王亮. 非小细胞肺癌 BRAF V600E 突变免疫组织化学检测中国专家共识[J]. 临床与实验病理学杂志, 2024, 40(10): 1021-1026.
- [9] Brumfield, A., Azar, S.A., Nordgren, R., Cohen, R.N., Sarne, D., Keutgen, X.M., *et al.* (2025) Prevalence and Clinical Impact of BRAF p.V600E Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Pathology*, **36**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1007/s12022-025-09859-y>
- [10] Cong, R., Ouyang, H., Zhou, D., Li, X. and Xia, F. (2024) BRAF V600E Mutation in Thyroid Carcinoma: A Large-Scale Study in Han Chinese Population. *World Journal of Surgical Oncology*, **22**, Article No. 259. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03539-7>
- [11] Li, X.J., Mao, X.D., Chen, G.F., *et al.* (2019) High BRAFV600E Mutation Frequency in Chinese Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Increases Diagnostic Efficacy in Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Medicine*, **98**, e16343. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016343>
- [12] Yan, C., Huang, M., Li, X., Wang, T. and Ling, R. (2019) Relationship between BRAF V600E and Clinical Features in Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Connections*, **8**, 988-996. <https://doi.org/10.1530/ec-19-0246>
- [13] Zhou, S.L., Guo, Y.P., Zhang, L., *et al.* (2021) The Association of the BRAF V600E Mutation with Clinicopathologic Characteristics in Chinese Population with Conventional Papillary Thyroid Carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, 1-7.
- [14] Fumagalli, C. and Serio, G. (2023) Molecular Testing in Indeterminate Thyroid Nodules: An Additional Tool for Clinical Decision-Making. *Pathologica*, **115**, 205-216. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-887>
- [15] 常晨, 房国栋, 雷建园, 等. 免疫组化检测 BRAF V600E 突变在甲状腺乳头状癌中的应用[J]. 国际遗传学杂志, 2022, 45(6): 441-447.
- [16] Parker, K.G., White, M.G. and Cipriani, N.A. (2020) Comparison of Molecular Methods and BRAF Immunohistochemistry (VE1 Clone) for the Detection of BRAF V600E Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *Head and Neck Pathology*, **14**, 1067-1079. <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01166-8>