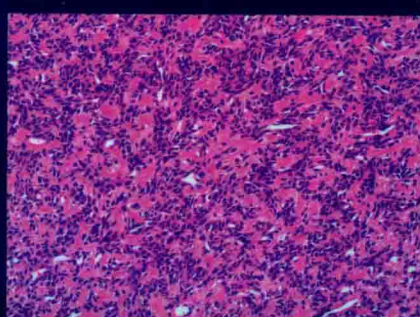
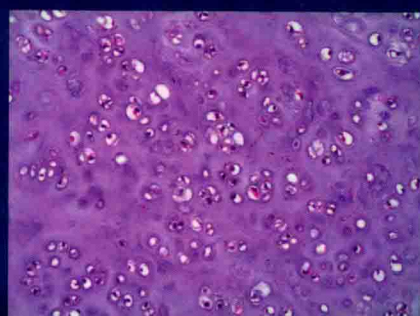


骨与关节 临床病理学

编著 魏清柱

主审 赵 彤



科学出版社

广东省自然科学基金（2015 A030313244）资助

骨与关节临床病理学

编 著 魏清柱
主 审 赵 彤

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

骨与关节临床病理学是病理学的难点之一,包括取材难、制片难和诊断难。本书参考WHO(2013年)软组织和骨肿瘤分类及千余篇国内外最新文献,并精选1500张图片,其中包括320张影像图片和180张病理大体图片,全面系统地介绍了骨与关节肿瘤及瘤样病变的临床、影像和病理特点。

本书内容全面、前沿、实用,创新性地采用病例展示的方式完整展现每个典型病例的临床、影像和病理特征。本书适用于临床病理医师、骨科临床医师、病理教学工作者及影像科医师。

图书在版编目(CIP)数据

骨与关节临床病理学/魏清柱编著. —北京:科学出版社, 2019.3

ISBN 978-7-03-060800-0

I. ①骨… II. ①魏… III. ①骨疾病-病理学 ②关节疾病-病理学
IV. ① R680.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第045128号

责任编辑:康丽涛/责任校对:杨赛

责任印制:肖兴/封面设计:吴朝洪

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京汇瑞嘉合文化发展有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019年3月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2019年3月第一次印刷 印张:21 1/2

字数:619 000

定价:198.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

序

骨与关节病理学专著非常少。2008年我为蒋智铭教授的《骨关节肿瘤和瘤样病变的病理诊断》撰写序言，现已过去10年。在过去的10年间，国内再无一本骨关节病理专著出版。然而就在这10年间，骨关节病理学领域在短时间内取得了很多新进展，发生了很多新变化。

2013年WHO软组织和骨肿瘤分类第4版英文版中肿瘤的分类和诊断标准出现了很大改变。骨肿瘤的病理诊断进展非常快，出现了许多新的病种，如隆起性纤维骨性病变和纤维软骨间叶瘤等。骨肿瘤的细胞遗传学和分子遗传学领域取得了新突破，如小骨巨细胞病变存在USP6重排，骨巨细胞瘤和软骨母细胞瘤分别存在H3F3A和H3F3B基因突变。骨肿瘤治疗方法出现了许多新的变革，最突出的是地诺单抗治疗骨巨细胞瘤。这些变化对于骨肿瘤的病理诊断提出了新的挑战。国内尚缺少介绍这些进展的相关专业书籍。这直接影响到骨肿瘤临床病理诊断水平的全面提升，也限制了相关领域临床诊疗工作的规范开展。

关节非肿瘤性病变的诊断包括骨关节炎、股骨头坏死和植入物失败相关病理评估等，一直是我国骨关节病理诊断的薄弱环节，详细介绍这方面内容的病理学专著少之又少。但是，此方面临床进展又非常迅速，每年有大量人群需要进行骨关节置换和翻修。目前的关节病理诊断已不能满足临床需要，落后于时代的发展。

《骨与关节临床病理学》是一本实用性非常强的病理专著。该书参考了WHO（2013年）软组织和骨肿瘤分类，参阅了大量最新文献，内容新颖，有助于广大病理医师了解最新的前沿进展。该书内容全面，不仅仅局限于病理特征，同时包括详细的临床表现、影像特征、治疗和预后等。充分体现了骨肿瘤诊断临床、影像和病理三结合的原则。它不仅是一本病理学工具书，也是一本很好的临床和影像参考书。该书最大的特点是采取病例展示方式介绍每种病变的临床、影像和病理特征，具有“实战”的特点，使读者能够真正学习和掌握骨关节肿瘤的诊断和鉴别诊断要点。

我相信该书的出版有助于推动我国骨与关节临床病理诊断的进一步发展，病理医师也能够从此书中获益良多。

朱雄增

2018年4月

前言

骨与关节病理诊断方面的专业参考书非常少。过去10年间，无较新骨关节病理专著出版。而这10年间，骨肿瘤诊断和治疗发展非常快，出现许多新的病种、新的治疗方法，骨关节病理诊断水平明显落后于临床的发展，不规范的病理取材、制片和诊断极大地影响了临床诊断和治疗。

南方医科大学第三附属医院（广东省骨科医院、广东省骨科研究所）骨科为国家重点培育学科，特色鲜明，编者在长期临床实践中积累了大量的典型病例。编者参考了WHO（2013年）软组织和骨肿瘤分类，参阅了大量最新文献，收集各种典型病例，历经一年的时间撰写而成此部专著。本书全面翔实地介绍了骨关节肿瘤和非肿瘤性病变的临床、影像和病理特征。骨肿瘤诊断强调临床、影像和病理三结合。为将三者有机结合起来，编者采取病例展示的方式，先介绍患者年龄、性别及特殊的临床病史，按照影像图片、大体图片、病理显微图片和免疫组化图片的顺序依次介绍每种疾病的影像和病理特点，通过影像与大体、大体与镜下、镜下与免疫组化之间相互印证，使读者容易理解骨肿瘤诊断的要点，意识到三结合对于骨肿瘤诊断的重要性。

由于编者学识有限，在编著过程中不可避免会出现不足之处，希望广大读者批评指正。最后衷心感谢朱雄增教授在百忙之中为本书作序，感谢同事在本书编写过程中的支持和帮助，也感谢家人的理解和关心。

魏清柱

2018年4月

目 录

第一章 概述	1	六、毛细血管扩张型骨肉瘤	85
一、软骨和骨的正常解剖学和组织学	1	七、小细胞型骨肉瘤	87
二、骨肿瘤诊断和治疗原则	5	八、骨旁骨肉瘤	88
三、骨肿瘤分类和分级	6	九、骨膜骨肉瘤	91
四、骨肿瘤大体标本取材原则	7	十、高级别表面骨肉瘤	93
五、骨肉瘤化疗反应评估原则	8	十一、骨肉瘤伴异源性分化	95
六、骨肿瘤手术切除标本外科切缘报告原则	9	第四章 成纤维性肿瘤	100
七、骨肿瘤临床分期	10	一、骨促结缔组织增生性纤维瘤	100
第二章 成软骨性肿瘤	13	二、骨孤立性纤维性肿瘤	102
一、骨软骨瘤	13	三、低级别肌成纤维细胞肉瘤	104
二、多发性骨软骨瘤	17	四、骨纤维肉瘤	107
三、内生软骨瘤	19	五、硬化性上皮样纤维肉瘤	108
四、内生软骨瘤病	21	第五章 纤维组织细胞肿瘤	112
五、骨膜软骨瘤	24	一、非骨化性纤维瘤	112
六、软骨黏液样纤维瘤	25	二、骨良性纤维组织细胞瘤	114
七、骨软骨黏液瘤	26	第六章 尤因肉瘤	117
八、甲下外生骨疣	27	尤因肉瘤	117
九、奇异性骨旁骨软骨瘤样增生	29	第七章 造血系统肿瘤	126
十、原发性滑膜软骨瘤病	31	一、髓系肉瘤	126
十一、软骨母细胞瘤	33	二、浆细胞骨髓瘤	130
十二、原发性中央性软骨肉瘤	38	三、骨孤立性浆细胞瘤	138
十三、继发性中央性软骨肉瘤	43	四、骨原发性非霍奇金淋巴瘤	140
十四、继发性外周性软骨肉瘤	46	五、朗格汉斯细胞组织细胞增生症	147
十五、骨膜软骨肉瘤	50	六、Erdheim-Chester病	154
十六、去分化软骨肉瘤	51	七、Rosai-Dorfman病	156
十七、间叶性软骨肉瘤	55	第八章 富于破骨巨细胞肿瘤	161
十八、透明细胞软骨肉瘤	57	一、小骨的巨细胞病变	161
十九、滑膜软骨肉瘤	58	二、骨巨细胞瘤	164
第三章 成骨性肿瘤	62	第九章 脊索肿瘤	176
一、骨瘤	62	一、良性脊索细胞瘤	176
二、骨样骨瘤	64	二、脊索瘤	177
三、骨母细胞瘤	68	第十章 血管肿瘤	185
四、低级别中央型骨肉瘤	70	一、血管瘤	185
五、普通型骨肉瘤	73	二、上皮样血管瘤	189
		三、巨细胞血管母细胞瘤	192

四、假肌源性血管内皮瘤	196
五、上皮样血管内皮瘤	198
六、血管肉瘤	202
第十一章 血管周细胞肿瘤	210
血管球瘤	210
第十二章 脂肪源性、平滑肌源性和神经组织 源性肿瘤	215
一、脂肪瘤和脂肪肉瘤	215
二、平滑肌瘤和平滑肌肉瘤	217
三、骨神经鞘瘤和恶性外周神经鞘瘤	219
第十三章 上皮性肿瘤	225
成釉细胞瘤	225
第十四章 未明确肿瘤性质的肿瘤	230
一、单纯性骨囊肿	230
二、动脉瘤样骨囊肿	233
三、纤维结构不良	237
四、骨纤维结构不良	241
五、软骨间叶性错构瘤	245
六、磷酸盐尿性间叶性肿瘤	246
七、脂肪硬化性黏液纤维肿瘤	249
八、隆起性纤维骨性病变	253
九、纤维软骨间叶瘤	255
十、骨外黏液样软骨肉瘤	255
第十五章 未分化高级别多形性肉瘤	260
第十六章 恶性肿瘤骨转移和骨相关疾病	264

第十七章 关节滑膜肿瘤和瘤样病变	277
一、局限型腱鞘滑膜巨细胞瘤	277
二、弥漫型腱鞘滑膜巨细胞瘤	280
三、滑膜血管瘤	284
四、滑膜脂肪瘤病	285
五、腱窝囊肿	286
六、腱鞘囊肿	288
七、黄色瘤	289
第十八章 关节滑膜非肿瘤性病变	292
一、骨关节炎	292
二、股骨头坏死	299
三、关节植入物失败相关病理	302
四、甲状旁腺功能亢进症骨病	306
五、痛风	308
六、焦磷酸钙沉积病	313
七、碱性磷酸钙晶体沉积病	315
第十九章 骨和关节感染	318
一、骨和关节结核分枝杆菌感染	318
二、骨和关节真菌感染	321
第二十章 软组织软骨和骨肿瘤	326
一、颈软骨皮肤腮残余	326
二、软组织软骨瘤	327
三、指（趾）纤维骨性假瘤	329
四、骨化性肌炎	331
五、骨外骨肉瘤	334

第一章 概述

一、软骨和骨的正常解剖学和组织学

(一) 骨关节解剖学

1. 骨的分类

通常成人有206块骨,按部位可分为颅骨、躯干骨和四肢骨三部分,其中颅骨和躯干骨统称中轴骨。按形态可分为长骨、短骨、扁骨和不规则骨四类。

2. 躯干骨

躯干骨包括24块椎骨、1块骶骨、1块尾骨、12块胸骨和12对肋骨。幼年时,椎骨分为颈椎7块、胸椎12块、腰椎5块、骶椎5块和尾椎3~4块。成年后,5块骶椎融合成1块骶骨,3~4块尾椎融合成1块尾骨。椎骨分为椎体和椎弓两部分。

3. 颅骨

颅骨由23块扁骨和不规则骨组成。分为脑颅骨和面颅骨两部分。脑颅骨有8块,其中成对的有颞骨和顶骨,不成对的有额骨、筛骨、蝶骨和枕骨。面颅骨15块,成对的有上颌骨、腭骨、颧骨、鼻骨、泪骨和下鼻骨,不成对的有犁骨、下颌骨和舌骨。

4. 四肢骨

四肢骨包括上肢骨、下肢骨。上、下肢骨分别由肢带骨和自由肢骨组成。上肢带骨包括锁骨和肩胛骨,上肢自由肢骨包括肱骨、桡骨、尺骨、腕骨(8块,包括手舟骨、月骨、三角骨、豌豆骨、大多角骨、小多角骨、头状骨和钩骨)、掌骨(5块)和指骨(14块)。下肢带骨为髌骨(包括髌骨、耻骨和坐骨),下肢自由肢骨包括股骨、胫骨、腓骨、髌骨、跗骨(7块,包括内侧楔骨、中间楔骨、外侧楔骨、骰骨、足舟骨、距骨和跟骨)、跖骨(5块)和趾骨(14块)。

(二) 软骨和骨的正常组织学

1. 软骨

软骨(cartilage)由软骨细胞、软骨基质和软骨膜构成。软骨组织内无血管、淋巴管和神经。软骨膜内血管渗出的营养物质渗透到软骨深部,营养软骨细胞。

(1) 软骨组织的细胞:骨祖细胞(osteoprogenitor cell)是软骨组织的干细胞,位于软骨组织和软骨膜的交界处。形态与软骨膜中的纤维细胞相似。可分化为成软骨细胞(chondroblast)和成骨细胞。软骨细胞(chondrocyte)能产生软骨基质,包埋在软骨基质内,所在腔隙称为软骨陷窝(cartilage lacunae)。幼稚的软骨细胞呈单个分布,体积小,扁圆形,长轴与软骨表面平行;软骨细胞越成熟,体积越大;圆形或椭圆形,成群分布,称为同源细胞群。成熟软骨细胞的细胞质弱嗜碱性,细胞核呈圆形或卵圆形,体积小,染色质浓聚,核仁不明显。

(2) 软骨基质:软骨细胞产生的细胞外基质由纤维、蛋白聚糖和水组成。软骨陷窝周围硫酸软骨素较多,故此处嗜碱性较强,称为软骨囊。纤维使软骨具有韧性或弹性。

(3) 软骨膜(perichondrium)是指软骨表面被覆的薄层纤维结缔组织。软骨膜内有血管、淋巴管和神经。

(4) 软骨的类型

1) 透明软骨(hyaline cartilage):分布最广,包括关节软骨、肋软骨和呼吸道软骨等。具有一定的弹性和韧性。纤维成分主要是由Ⅱ型胶原蛋白组成的胶原原纤维,纤维极细,折光率与基质相似,光镜下不能分辨。基质中含有大量水分,为透明软骨呈半透明的重要原因之一。

2) 弹性软骨(elastic cartilage):分布于耳廓、咽喉及会厌等处,具有较强弹性。新鲜时呈黄色。纤维成分为大量交织排列的弹性纤维。

3) 纤维软骨(fibrous cartilage):分布于椎

间盘、关节盘及耻骨联合等处,呈不透明的乳白色。存在大量平行或交叉排列的胶原纤维束,具有很强的韧性。软骨细胞较小而少,成行排列于纤维束之间,基质也较少,呈弱嗜碱性。

2. 骨

骨由骨细胞、骨基质和骨膜等构成。骨中含大量钙、磷等矿物质。

(1) 骨基质:简称骨质,即骨组织中钙化的细胞外基质,包括有机成分和无机成分。有机成分为大量胶原纤维和少量无定形基质。胶原纤维(主要由I型胶原蛋白构成)占有机成分的90%。基质的主要成分是蛋白聚糖及其复合物,具有黏合纤维的作用。无机成分又称骨盐,以钙、磷为主。骨盐存在的形式主要是羟基磷灰石结晶,呈细针状,沿胶原原纤维长轴排列并与之紧密结合。

无骨盐沉积的细胞外基质称为类骨质或骨样基质(osteoid)。骨样基质经钙化后转变为骨质。钙化是无机盐有序地沉积于骨样基质的过程。

骨质的结构形成经历了编织骨和板层骨的转变。编织骨(woven bone)是胚胎时期和5岁以内儿童的骨质结构形式。主要特点是胶原纤维呈无规则交织状排列。编织骨经过改建而逐渐被板层骨取代。板层骨(lamellar bone)是以骨板(bone lamella)形式存在的骨组织。骨板内有大量平行排列的胶原纤维,同一层骨板内的纤维相互平行,而相邻骨板的纤维相互垂直。长骨骨干、扁骨和短骨表层,骨板层数量多、排列规则,所有骨板紧密结合,构成骨密质(compact bone)。在长骨骨骺和骨干内表面、扁骨的板障和短骨中心等处,数层不甚规则的骨板形成大量针状或片状骨小梁(bone trabecula),它们交织成多孔立体网格样结构,网孔大小不一,肉眼可辨,称为骨松质(spongy bone)。

(2) 骨组织的细胞:骨祖细胞增殖分化为成骨细胞(osteoblast),成骨细胞产生骨样基质,最后被骨样基质包埋后转变为骨细胞(osteocyte)。骨样基质钙化为骨质,骨组织形成。骨组织形成的同时,原有骨组织的某些部位又可被破骨细胞侵蚀吸收。骨细胞比较均匀地分散于骨板之间或骨板内。细胞体所在的腔隙称骨陷窝(bone lacunae),突起所在的腔隙称骨小管(bone canaliculus)。骨细胞具有一定的溶骨和成骨作用,参与调节钙、磷平衡。

(3) 长骨的结构:长骨由骨骺(成人称骨端)、

干骺端和骨干构成;表面覆有骨膜和关节软骨,内部为骨髓腔,骨髓充填其中。

1) 骨干:主要由骨密质构成,内侧有少量骨松质形成的骨小梁。骨密质在骨干的内、外表层形成环骨板,内、外环骨板之间的中层为骨干主体结构,由大量哈弗斯系统(Haversian system)和少量间骨板构成。骨干中有与骨干长轴垂直走行的穿通管(也称福尔克曼管),内含血管、神经和骨祖细胞。穿通管在骨外表面的开口即为滋养孔。

哈弗斯系统又称骨单位,是长骨中起支持作用的主要结构,位于内外骨板之间,数量多,长筒状,其方向与骨干长轴一致。由多层同心圆排列的哈弗斯骨板围绕中央管构成。中央管与穿通管相通,为同一骨单位的骨细胞提供营养供应。内外骨板、间骨板及骨单位表面均有一层黏合质,是骨盐较多而胶原纤维很少的骨质,在长骨横断面呈折光较强的轮廓线,称黏合线(cement line)。

2) 骨骺:主要由骨松质构成,表面有薄层骨密质,关节面有关节软骨。骨松质内的小腔隙与骨干中央的腔连通,共同构成骨髓腔。

3) 骨膜:除关节面外,骨的内、外表面均覆有骨膜,分别称为骨内膜和骨外膜。骨外膜为致密结缔组织,胶原纤维束粗大,交织成网。骨外膜内有血管和神经,深部有骨祖细胞。主要作用是营养骨组织,并为骨的生长和修复提供干细胞。

4) 骨髓:位于髓腔内,分为红骨髓和黄骨髓,红骨髓的主要结构成分是造血组织,黄骨髓主要为脂肪组织。成人的红骨髓和黄骨髓约占50%,红骨髓主要分布在扁骨、不规则骨和长骨骺端的骨松质中。

(4) 骨发生

1) 膜内成骨:即在原始的结缔组织内直接成骨。额骨、顶骨、枕骨、颞骨、锁骨等扁骨和不规则骨以此种方式发生。

2) 软骨内成骨:指在预先形成的软骨雏形的基础上,将软骨逐步替换为骨。人体四肢骨、躯干骨和部分颅底骨等以此方式成骨。分为四个阶段:第一阶段为软骨雏形形成。第二阶段为骨领形成,软骨雏形中段出现环状包绕的骨组织。第三阶段为初级骨化中心与骨髓腔形成。软骨中段中央软骨基质钙化,破骨细胞分解钙化软骨,成骨细胞贴附在残存软骨表面形成骨组织,产生过渡型骨小梁,此部位为初级骨化中心。第四阶段为次级骨化中心与骨骺形成。次级骨化中心出现在骨干两端的软骨组织中央,中央首先骨化然后

向四周放射状进行，骨组织取代软骨组织形成骨骺。骺端表面保留薄层关节软骨。骨骺与骨干之间也保留一定厚度的软骨层，称为骺板（epiphyseal plate）或生长板（growth plate），是长骨继续生长的结构基础。

3. 关节

关节分动关节和不动关节两类。动关节主要是滑膜关节，即一般所称的关节。滑膜关节由关节软骨、关节囊、关节腔、关节周围肌肉和肌腱、韧带、滑膜皱襞、半月板等组成。

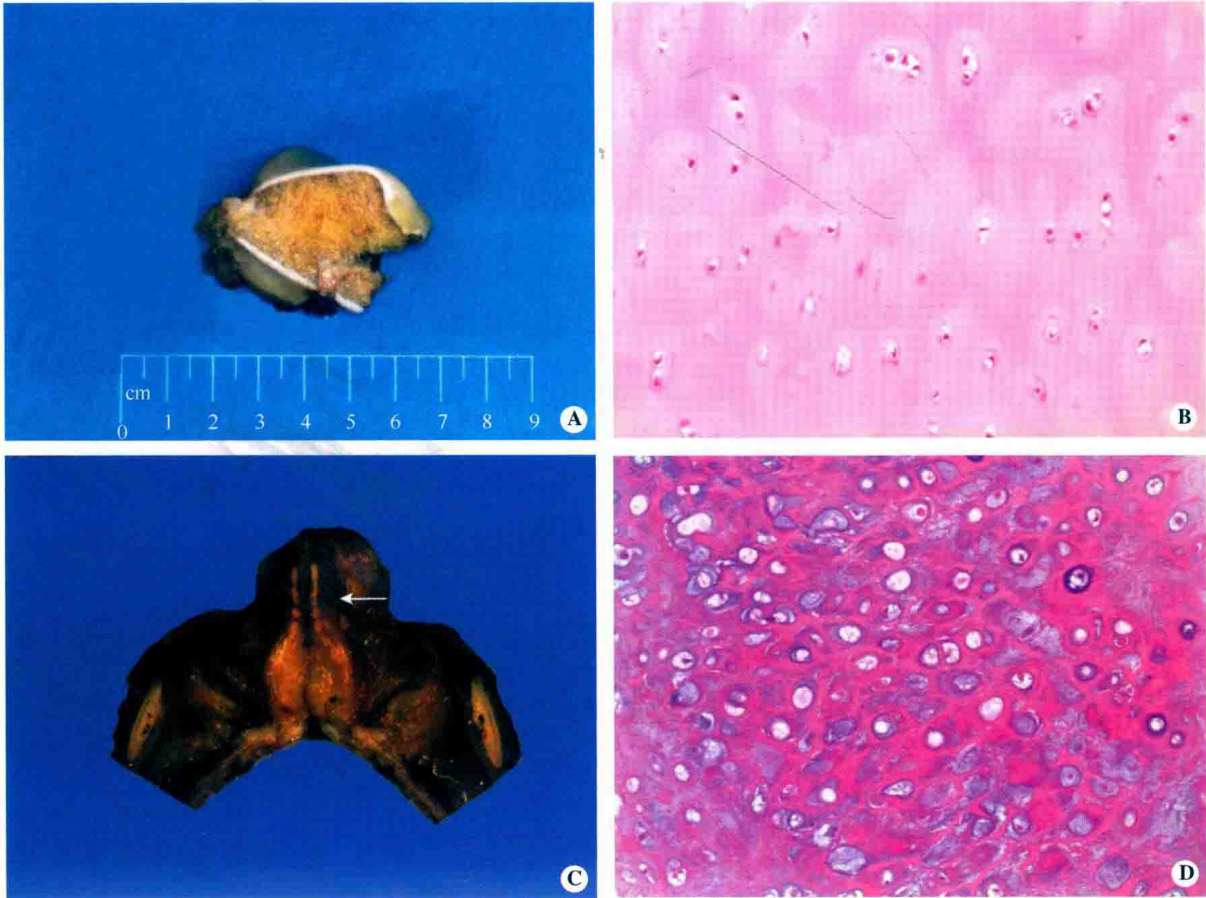
（1）关节软骨：贴附于软骨下骨，为厚度<5mm的透明软骨，软骨表面并不光滑，呈轻微波浪状，并有不规则凹陷。软骨可分为四层，包括浅层（包括表层和上层两部分）、中层、深层（上深层和下深层）和钙化软骨层。浅层内软骨细胞呈梭形或扁平状，细胞较小，单个分布，软骨细胞和胶原与关节面平行排列。中层软骨细胞成群分布，胶原纤维与关节面斜向排列。深层最厚，软骨细胞排列成行，软骨细胞和胶原纤维与表面垂直。靠近骨组织的软骨基质钙化，并与骨组织相连。

钙化软骨和未钙化软骨之间通过潮线（tidemark）分界。潮线略呈波浪状，HE染色呈嗜碱性，正常情况下单条、完整。潮线与黏合线之间（即深层和关节下骨板之间）为钙化软骨层，此区的软骨细胞和胶原纤维排列与深层相似。

（2）关节囊和韧带：关节囊分内外两层，外层为纤维层，由致密结缔组织组成，在与肌腱和韧带的相连处增厚；内层为滑膜层（synovial membrane），由薄而柔软的疏松结缔组织膜构成。滑膜表面形成许多小突起，称为滑膜绒毛。滑膜表面有1~4层扁平或立方上皮样结缔组织细胞，即滑膜细胞（synovial cell），滑膜上皮可分泌滑液。韧带是致密结缔组织，呈扁带状、圆束状或膜状，一般与关节囊相连，形成关节囊局部增厚的部分。韧带的主要功能是限制关节运动幅度，增强关节的稳固性；其次是为肌肉或肌腱提供附着点。

（3）关节腔（articular cavity）：即关节囊封闭的腔，关节腔内所含液体为滑液。滑液由大量水和少量透明质酸、黏蛋白、淋巴细胞等构成，具有润滑关节和营养关节软骨的作用。

（三）典型病例（图1-1-1、图1-1-2）



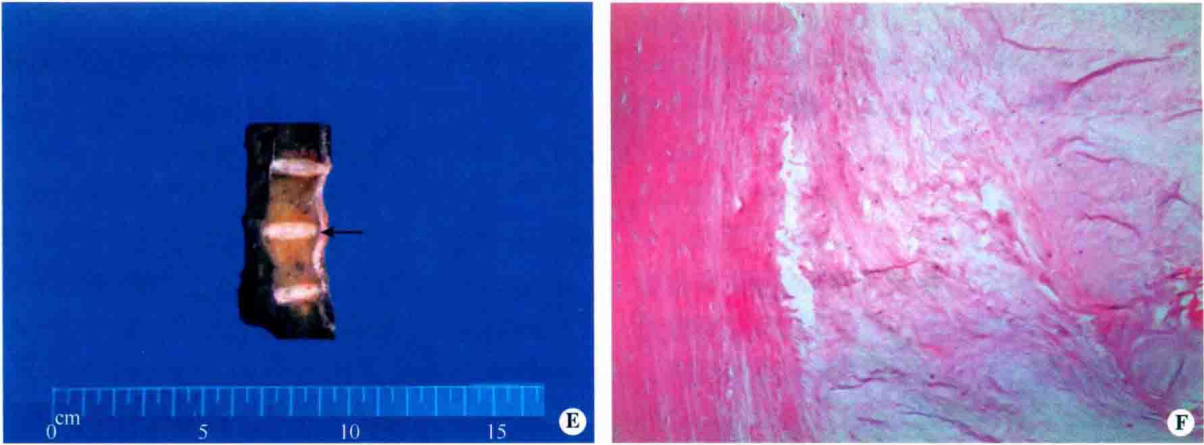


图1-1-1 软骨正常组织学

A. 大体标本示跟骨表面被覆厚薄一致、表面光滑的灰白色关节软骨（透明软骨）；B. 透明软骨HE切片；C. 大体标本示喉全切标本内会厌软骨（弹性软骨）呈黄色（箭头所示）；D. 弹性软骨HE切片；E. 椎骨间灰白色椎间盘（纤维软骨）（箭头所示）；F. 纤维软骨HE切片

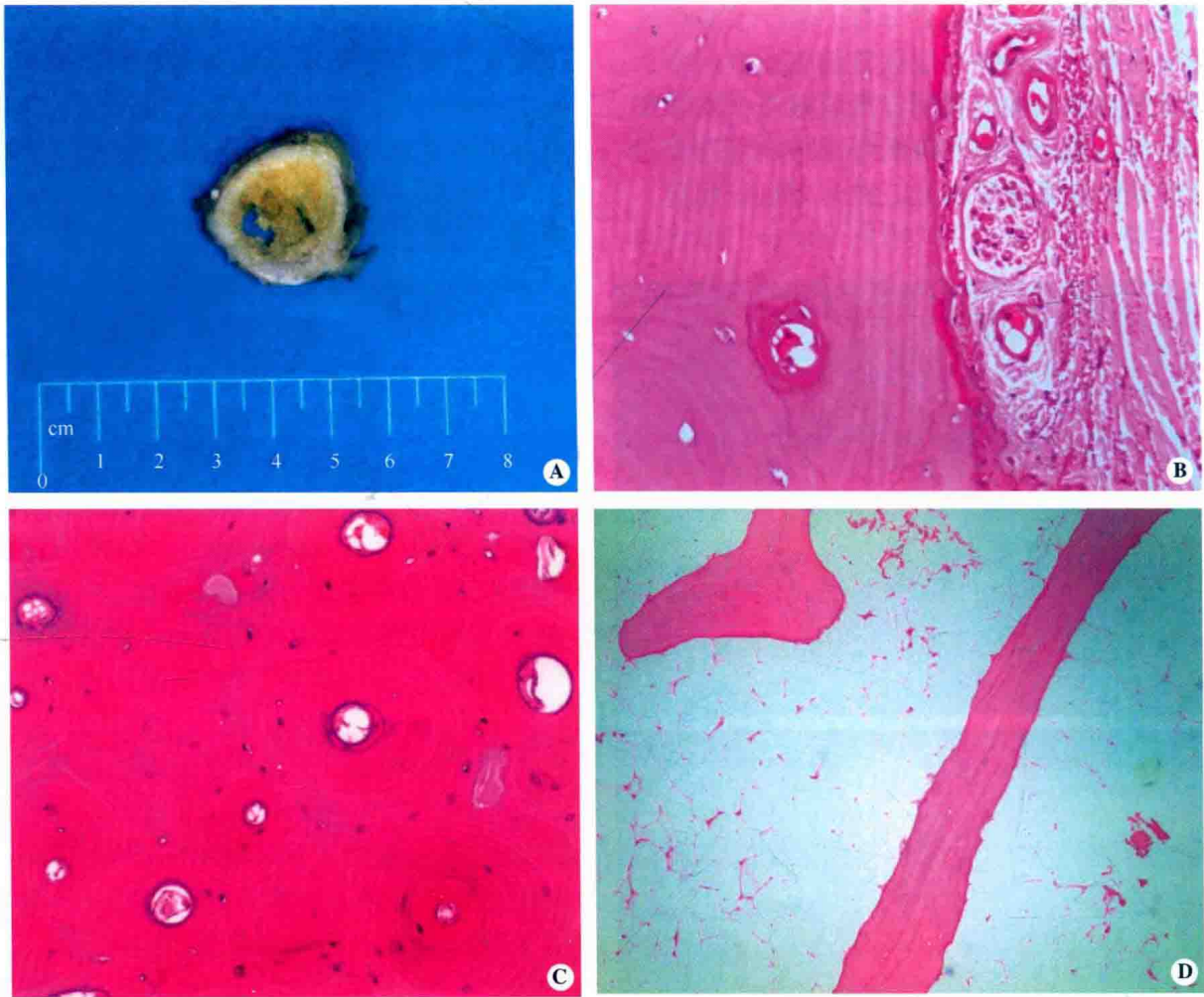




图1-1-2 骨正常组织学

A. 大体标本示肱骨干横切面，由外向内分别为骨膜、骨皮质和骨髓腔（黄骨髓）；B. 骨膜内血管和神经；C. 骨皮质内哈弗斯系统；D. 骨松质，骨小梁间为脂肪组织（黄骨髓）；E. 大体标本示肩胛骨横断面，切面呈灰红色（骨髓腔充满红骨髓）；F. 骨小梁间骨髓组织（红骨髓）为主，散在脂肪细胞

二、骨肿瘤诊断和治疗原则

骨原发性恶性肿瘤极其罕见，占有恶性肿瘤<0.2%。骨肉瘤（35%）、软骨肉瘤（30%）、尤因肉瘤（16%）是最常见的三种骨原发性恶性肿瘤。骨原发性恶性肿瘤能够展现出不同的临床特点，通过适当的治疗常可治愈。多种药物联合的新辅助化疗明显改善了骨肉瘤和尤因肉瘤的预后。当前采取多学科治疗，约75%的骨肉瘤可以治愈，90%～95%的患者能够保肢治疗而不需要截肢。局限性尤因肉瘤生存率达到70%。对于诊断时发生转移的尤因肉瘤和骨肉瘤患者，仍然可以实现治愈。2018版美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）《骨肿瘤实践指南》主要针对脊索瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤和骨肉瘤，此外也提供骨巨细胞瘤的治疗指南。

（一）多学科协作诊断和治疗

骨原发性肿瘤应当由相关领域经验丰富的骨肿瘤外科、影像科、病理科、肿瘤内科和放疗科医师进行多学科协作诊断和治疗。鉴于复发的风险与化疗及放疗相关的并发症，患者必须长期随访。多学科诊疗小组应当制订生存处方，安排定期随访。

（二）骨肿瘤诊断检查

对于有症状并且X线平片显示界限不清的患者

应当怀疑恶性肿瘤。<40岁时，侵袭性、有症状的病变为原发性恶性肿瘤的风险相当高，在进一步检查之前应当请骨肿瘤外科医师会诊。患者年龄>40岁时，如果X线平片不能做出明确诊断，还应当进一步进行胸部、腹部和盆腔CT扫描，骨扫描，免疫电泳和其他影像检查。

所有可疑骨肉瘤的患者应当在活检前进行完整地分期。标准的分期检查应当包括胸部影像（胸部X线平片或胸部CT检查肺转移）、原发病变适当的影像学检查[X线平片、MRI进行局部分期和（或）CT扫描]和骨扫描。全身MRI检查可以敏感地检测小细胞肿瘤、尤因肉瘤和骨肉瘤是否发生骨转移。也应进行包括血常规、乳酸脱氢酶（LDH）和碱性磷酸酶（ALP）在内的实验室检查。PET/CT是另外一种应用于骨肉瘤治疗前分期的技术。最近文献报道利用PET/CT扫描能够评估骨肉瘤、尤因肉瘤和进展期脊索瘤的化疗反应。

（三）活检病理诊断

活检病理诊断是骨肿瘤诊断最重要的一环，包括切开活检和粗针穿刺活检。切开活检能够获取大块肿瘤组织，诊断准确率最高；并且还能够进行免疫组化或遗传学分析。然而切开活检需要在手术室进行全身或局部麻醉。粗针穿刺活检在局部麻醉下即可进行。目前，粗针穿刺活检已经取代切开活检，对于骨软组织病变诊断的准确率为88%～96%。随着影像技术的发展，影像指引

下穿刺活检被越来越多地使用。对于活检方法的选择还存在争议,目前还没有对两种技术进行随机对照试验研究。

NCCN指南推荐在进行任何外科处理或固定之前,应当利用粗针穿刺或切开活检明确骨原发肿瘤诊断。活检应当在一个能够为可疑原发性恶性骨肿瘤提供明确治疗的医疗机构进行。活检的位置对于制订保肢手术方案非常重要。不适当的活检操作可能导致不良的预后。

如果在肿瘤切除时,活检产生的瘢痕没有被完全切除,肿瘤的溢出或针道内肿瘤种植均能够增加局部复发的风险。粗针穿刺活检产生的肿瘤种植风险低于开放活检。活检部位必须在肿瘤手术切除时一并切除。

病理医师应当尽可能依靠小活检标本进行肿瘤分类。然而即便经验丰富的病理医师,有时基于活检标本不可能总是获得准确的肿瘤诊断,特别是细针穿刺和粗针穿刺活检标本。偶尔进行基本的肿瘤分类如肉瘤、淋巴瘤或转移癌也是可行的。一些病例只有通过开放活检或切除标本才可能明确诊断。

(四) 术中冷冻检查和诊断

骨肿瘤组织学分类非常复杂,期望术中冷冻检查得到准确的肿瘤分类是不现实的。在冷冻切片检查之前,病理医师应当全面了解患者的临床和影像信息,了解外科医师的治疗方案是必要的。对于原发性骨肿瘤而言,术中冷冻检查的良恶性诊断结果通常决定外科医师进行刮除、切除还是等待石蜡切片诊断。如果诊断错误可能误导外科医师进行不适当的治疗。术中冷冻诊断有助于确定是否存在病变组织、是否存在组织坏死并进行鉴别诊断,能够判断是否需要留存组织进行流式细胞术、电镜和分子检测。

三、骨肿瘤分类和分级

(一) 骨肿瘤的分类

WHO(2013年)软组织和骨肿瘤分类提出的骨肿瘤分类:良性;局部侵袭性或偶有转移;恶性。

1. 良性

大多数良性骨肿瘤局部复发能力有限。即使

复发也表现为非破坏性的生长方式,几乎都能通过完整局部切除或刮除治疗而治愈。

2. 中间性(局部侵袭性)

这一分类中的骨肿瘤经常局部复发,伴有浸润性和局部破坏性生长方式。没有明显的转移潜能,但是需要连同周围正常组织进行广泛切除或应用局部辅助治疗以确保病变控制在局部。此分类最典型的病变是软骨肉瘤Ⅰ级、软骨黏液样纤维瘤、骨母细胞瘤、骨促结缔组织增生性纤维瘤、动脉瘤样骨囊肿、朗格汉斯组织细胞增生症和Erdheim-Chester病。

3. 中间性(偶尔转移)

此分类的骨肿瘤经常局部侵袭性生长,此外偶尔可发生远处转移。转移风险 $<2\%$,组织形态学不能可靠地预测转移风险。这一分类的典型病变是骨巨细胞瘤。此外还包括软骨母细胞瘤、骨上皮样血管瘤。

4. 恶性

除了局部破坏性生长和复发之外,恶性骨肿瘤具有明显远处转移的风险。大多数病例转移风险为 $20\% \sim 100\%$ 不等,取决于组织学类型和分级。一些低级别肉瘤仅有 $2\% \sim 10\%$ 的转移风险。但是这些肿瘤局部复发后可进展为更高级别,或是更高级别远处转移风险,如软骨肉瘤和骨旁骨肉瘤。一般而言,低级别肉瘤有 $<25\%$ 的转移风险,高级别肉瘤具有局部复发的高风险和 $>25\%$ 的转移风险。

(二) 恶性骨肿瘤的组织学分级

骨肿瘤具有各种不同的生物学行为,组织学分级尝试基于组织学特征预测恶性肿瘤的生物学行为。传统的组织学分级是基于Broders提出的分级系统,通过评估细胞密度和细胞核特征/间变程度进行分级。一般而言,级别越高,细胞越丰富,细胞核形态越不规则,细胞核增大、深染;核分裂象和坏死也是分级的有价值的特征。目前仍没有普遍接受的骨肉瘤分级系统,许多分级系统在世界范围内广泛使用,三级分级系统使用最广泛。三级分级系统的不足是观察者间存在差异和大多数肿瘤被分类为中级别。第8版《AJCC癌症分期手册》推荐使用二级系统(低级别和高级别)进

行分级。三级分级系统可转换为二级系统：1级=低级别，2级和3级=高级别。

核分裂象计数原则：10个连续高倍视野（40倍物镜）；核分裂象最活跃的区域；远离坏死区域。1个高倍视野的面积是0.1734mm²。然而大多数现代显微镜使用宽视野的40倍镜片，1个高倍视野的面积更大。病理医师应该确定使用显微镜的高倍视野面积，除以0.1734获得一个换算因子。显微镜观察获得10个高倍视野核分裂数与换算因子相乘获得的整数为实际核分裂象数。

WHO（2013年）软组织和骨肿瘤分类与美国病理学家协会（College of America Pathologists, CAP）推荐的分级方法相同，即骨肉瘤的组织学类型决定组织学分级。低级别中央型骨肉瘤和骨旁骨肉瘤是局部侵袭性，不常转移，因此是低级别。骨膜骨肉瘤通常分类为中级别骨肉瘤。高级别骨肉瘤包括去分化软骨肉瘤、普通型骨肉瘤、毛细血管扩张型骨肉瘤、小细胞骨肉瘤、继发性骨肉瘤和高级别表面骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性巨细胞瘤、血管肉瘤。

普通型软骨肉瘤的分级基于细胞密度、非典型性和核分裂象。低级别（1级）软骨肉瘤具有与内生性软骨瘤相似的低细胞密度和组织学形态。中级别（2级）比1级软骨肉瘤具有更丰富的细胞、更大的细胞非典型性、细胞核更深染和体积更大或范围更广的黏液样间质。高级别（3级）软骨肉瘤的细胞密集、多形性和核分裂象易见。

间叶性软骨肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、骨高级别多形性肉瘤和其他软组织型肉瘤在骨内非常罕见，可以使用法国癌症中心联盟（FNCLCC）软组织肿瘤分级系统进行分级。脊索瘤是局部侵袭性病变，后期易发生转移，不需要进行分级。成釉细胞瘤往往具有低级别临床过程。

骨肿瘤分级

1级（低级别）

- 低级别中央型骨肉瘤
- 骨旁骨肉瘤
- 软骨肉瘤1级
- 透明细胞软骨肉瘤

2级

- 骨膜骨肉瘤
- 软骨肉瘤2级

经典型成釉细胞瘤
脊索瘤

3级（高级别）

- 尤因肉瘤
- 普通型骨肉瘤
- 毛细血管扩张型骨肉瘤
- 间叶性软骨肉瘤
- 小细胞骨肉瘤
- 继发性骨肉瘤
- 高级别表面骨肉瘤
- 去分化软骨肉瘤
- 去分化脊索瘤
- 巨细胞瘤内恶性
- 软骨肉瘤3级
- 软组织型肉瘤（如平滑肌肉瘤）
- 未分化高级别多形性肉瘤

四、骨肿瘤大体标本取材原则

通常推荐肿瘤最大径作为取材数量的依据，每一厘米取一块肿瘤，如肿物最大径为10cm则取10块肿瘤组织。如果肿瘤切面呈均一性改变，组织块数量可适量减少。活检已经证实为高级别肿瘤者，可减少组织块的取材数量。若活检诊断为低级别肿瘤则需要按此标准取材，肿物内存在高级别的成分将改变临床分期和预后。肉眼观察肿瘤切面，在具有不同颜色和质地的区域取材。坏死的区域仅需要取一块组织块，但需要评估骨肉瘤和尤因肉瘤化疗反应时除外。偶尔，肉眼观察也能误导取材，那些大体表现类似坏死的区域实际可能是黏液样变或水肿。此时应当在此区域充分取材进行组织学检查。在大体坏死评估超过组织学坏死评估时，坏死的最大百分率应当记录在病理报告内。通常大多数肿瘤除了切缘之外需要取材12块组织块。肿瘤大体切面表现越多样越需要更充分取材。

尽可能留存新鲜肿瘤组织，这些组织可以应用于各种肿瘤特异性分子易位的分子生物学检测，有助于骨肿瘤的分类。此外，治疗方案日益需要新鲜组织进行相关研究。约1cm³的新鲜组织应当切取长度为0.2cm的小块组织，必须保留足够标本用于组织学检查。冷冻组织应当保存于干冰内以便进行分子分析。

五、骨肉瘤化疗反应评估原则

肿瘤坏死的组织学评估是决定术前化疗效果的金标准。其他方法PET/CT、MRI和骨扫描也可应用于评估肿瘤坏死。这些方法的研究都是以组织学评估作为标准，如果组织病理学评估结果不准确，这些研究将失去标准值，不能获得有价值的研究结果。肿瘤坏死率评估基于评估切除标本内残存活肿瘤细胞的数量。不同观察者判断肿瘤坏死率有时存在不一致，如果差异非常大可能导致临床医师选择不同的治疗方案。

（一）骨肉瘤化疗后切除标本的取材原则

骨肉瘤和尤因肉瘤必须评估新辅助化疗的治疗效果，化疗反应具有预后意义。完整切取肿瘤长轴具有代表性的薄片，通过使用网格模式图、照相或X线片标识每一个肿瘤组织块的位置，所有组织块全部包埋制片。此外，剩余的肿瘤组织也应当按照每厘米1块的标准取材。软组织肿物和肿瘤与正常组织交界处也应当取材。

（二）骨肉瘤化疗反应的组织学评估

对于骨肉瘤和尤因肉瘤，需要定量肿瘤的坏死范围作为化疗反应的指标。通常以坏死占肿瘤总面积的百分率来表示。定义肿瘤坏死是相当困难和主观的。成骨细胞型和成软骨细胞型骨肉瘤能够通过肿瘤细胞丢失（空的骨陷窝）确定坏死，称为“影子细胞”。此外，成软骨细胞型骨肉瘤化疗后的陷窝内残存微小固缩核样结构或模糊的嗜碱性区。成纤维细胞型骨肉瘤、小细胞型骨肉瘤与尤因肉瘤相同，肿瘤坏死常表现为肿瘤细胞

成分大多被纤维组织和伴有慢性炎细胞的肉芽组织替代。毛细血管扩张型骨肉瘤的化疗后改变通常是充满血液的囊腔和散在含铁血黄素沉积，残留的非典型细胞易见。

所有化疗后的标本均存在一群细胞，这些细胞体积巨大，常单个散在分布，呈现明显细胞核的非典型性，污秽的染色质和细胞质空泡化。这些细胞出现的意义不明确。为了降低肿瘤坏死判断的主观性，推荐将这些细胞不归类为坏死。

鉴别自发性肿瘤坏死与化疗后坏死是不可能的，但是肿瘤细胞缺失伴有成纤维细胞增生和含铁血黄素沉积是化疗后的结果，而不是自发性肿瘤坏死。

（三）骨肉瘤化疗反应分级系统

镜下观察所有坏死肿瘤面积的总和除以肿瘤组织的全部横断面积获得的百分比即肿瘤坏死率。依据大部分文献，骨肉瘤90%的肿瘤坏死率通常作为治疗反应的判断标准，具有>90%的治疗反应的肿瘤预后好。Huvos等制订的肿瘤对化疗反应的组织学分级标准包括四级，Ⅰ级：几乎没有肿瘤细胞坏死；Ⅱ级：化疗轻度有效，肿瘤细胞数减少，坏死率>60%，部分区域尚存肿瘤细胞；Ⅲ级：化疗有效，肿瘤细胞坏死率>90%，尚存极少肿瘤细胞；Ⅳ级：肿瘤细胞全部坏死，未见存活的肿瘤细胞。

目前有两个方案可用于评估尤因肉瘤的治疗反应。分别为与骨肉瘤相同的评估方法或Picci系统。Picci系统：Ⅰ级（大体可见肿瘤），Ⅱ级（镜下可见肿瘤），Ⅲ级（未发现肿瘤）。

（四）典型病例（图1-5-1）



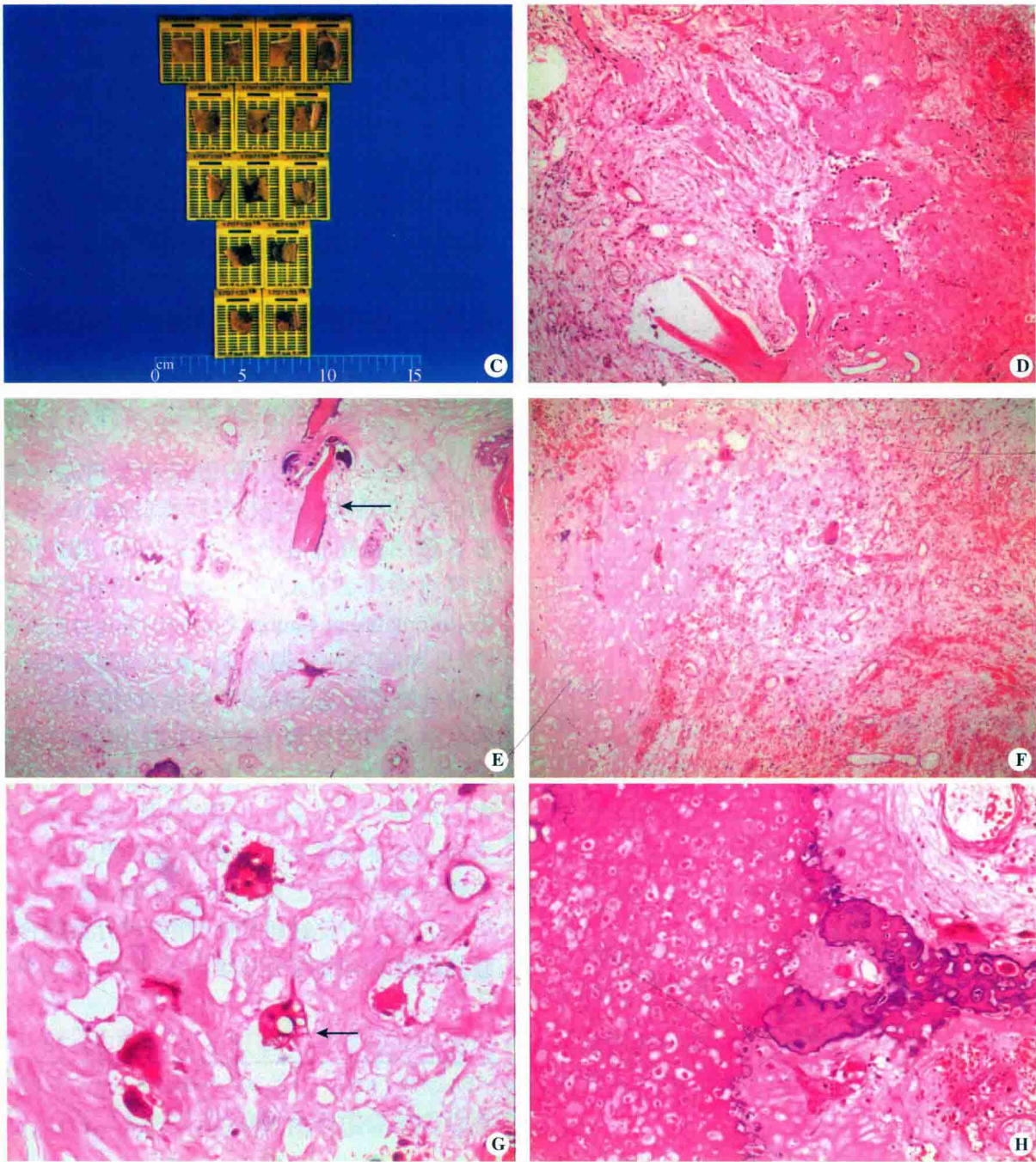


图1-5-1 左侧胫骨远端成骨细胞型骨肉瘤，肿瘤坏死率约为95%（Huvos分级：Ⅲ级）；女，16岁

A. 大体标本示左侧胫骨和腓骨远端及部分跟骨切除标本，总体积为15.0cm×7.0cm×5.0cm，其中胫骨长9cm，最大直径4.5cm，腓骨长9.5cm，最大直径3.0cm，部分跟骨体积为4.5cm×4.0cm×3.0cm；B. 切取胫骨内肿瘤最有代表性的薄层切面，大体标本切面呈灰白灰红色，病变的体积为6.2cm×4.5cm×4.5cm，质硬，局部出血；C. 切取的薄层组织全部取材，详细记录每个组织块的具体位置和编号；D. 肿瘤组织完全坏死后纤维组织增生，新生编织骨形成，周围成骨细胞围绕；E. 肿瘤大片状坏死，肿瘤细胞呈“影子细胞”，可见残存宿主骨碎片（箭头所示）；F. 与大体标本出血区相对应的镜下改变为纤维组织增生，片状出血；G. 散在的退变细胞（箭头所示），不归为肿瘤细胞坏死；H. 肿瘤片状坏死（左侧），周围残存未坏死的骨肉瘤（右侧）

六、骨肿瘤手术切除标本外科切缘报告原则

骨肿瘤患者局部复发是严重的不良事件，死亡的风险明显增加。所以阴性手术切缘对于降低局部复发的可能性非常重要。骨肿瘤病理有多个不同的切缘评估方案，最佳方案仍不明确。阴性

手术切缘的确切诊断标准仍未确定。骨肿瘤的切缘取材应当尽可能取垂直切缘。

（一）美国骨骼肌肉肿瘤协会（Musculoskeletal Tumor Society, MSTs）的MSTS报告系统

MSTS系统由Enneking等首先提出，此系统将



切缘分为四类：

- (1) 病变内切缘（大体或镜下观察切缘可见肿瘤组织）。
- (2) 边缘性切缘（切除的边界沿着肿瘤周围的假包膜或反应带）。
- (3) 广泛性切缘（肿瘤/假包膜和切缘之间存在正常组织）。
- (4) 根治性切缘（肿瘤及其所在的间室完全切除）。

间室是骨肿瘤学中分界肿瘤生长范围的自然屏障，包括骨组织、筋膜、滑膜组织和骨膜。具体如下：在长骨为骨皮质、关节软骨；在关节为关节囊和关节软骨；在软组织为大筋膜间隔和肌腱的起止点。据此可以把肿瘤分为间室内肿瘤和间室外肿瘤，它是外科行手术治疗骨肿瘤确定手术切除范围的重要标志。间室外生长可作为肿瘤具有侵袭性的标志。

(二) 美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 的 AJCC R 系统

- R0：没有肿瘤残留。
- R1：镜下观察可见肿瘤残留。
- R2：大体观察可见肿瘤残留。

(三) 美国病理学家协会 (College of America Pathologists, CAP) 的 CAP 报告系统

CAP 推荐报告肿瘤和切缘之间的最短距离，详细描述所有 <2cm 切缘的解剖位置，但没有明确满足局部控制的安全距离。

(四) 二分类系统

通常使用的手术切缘为二分类系统：手术切缘阳性（切缘可见肿瘤）和切缘阴性（切缘不存在肿瘤）。

最新研究认为，MSTS 报告系统和切缘距离报告方案应当取代 AJCC R 系统应用于骨肉瘤手术切缘报告。MSTS 的广泛性切缘或根治术切缘和肿瘤与切缘之间距离 ≥2mm 能够最大程度地降低局部复发率。

七、骨肿瘤临床分期

临床和病理分期对于骨肉瘤的预后评估、治

疗方案的制订和临床试验患者风险分层具有非常重要的作用。骨肉瘤两个应用最广泛的分期系统包括 AJCC 系统 (TNM 分期) 和 MSTS 系统 (Enneking 分期)。研究表明两个分期系统对于 5 年无病生存率预测和无病生存期或疾病相关生存期都具有相似的预测能力，能够独立预测骨肉瘤生存期。然而非解剖学预后参数如新辅助化疗反应、外科切缘状态和解剖定位（四肢骨远端和近端），未纳入上述两个分期标准之内，最新研究提出 Birmingham 分期系统。

(一) AJCC 分期系统

WHO (2013 年) 软组织和骨肿瘤分类采用 AJCC 分期系统。美国病理学家协会 (CAP) 同样推荐使用此标准进行骨肿瘤分期。2017 年美国癌症联合委员会 (AJCC) 和国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 发表了第 8 版骨肿瘤 TNM 分期系统。AJCC 和 UICC 提出的骨肉瘤分级系统基于组织学分级、肿瘤大小 (最大径) 和区域或远处转移 (表 1-6-1)。值得注意的是，第 8 版 AJCC 癌症分期系统不包括骨盆和脊柱骨肉瘤的分期。然而这两个部位的骨肉瘤仍保留在 T 分类内，除了保留是否存在骨外侵犯之外，增加了局部的解剖信息，即不同骨盆和脊柱节段的受累情况，修订的骨盆和脊柱骨肉瘤 T 分类能否改善预后判断的准确性仍未可知。

表 1-6-1 第 8 版 AJCC 骨肉瘤分期系统

I A	T1 (≤8cm), N0, M0, 低级别
I B	T2 (>8cm) 或 T3 (跳跃转移), N0, M0, 低级别
II A	T1 (≤8cm), N0, M0, 高级别
II B	T2 (>8cm), N0, M0, 高级别
III	T3 (跳跃转移), N0, M0, 高级别
IV A	任何 T, N0, M1a (肺转移), 任何组织学级别
IV B	任何 T, N1 (区域淋巴结转移) 或 M1b (其他部位转移), 任何组织学级别

注：该分期系统适用于四肢骨、躯干、颅面骨，而骨盆和脊柱骨肉瘤不适用此分期。该分期不应用于浆细胞瘤和淋巴瘤的临床分期。

脊柱 T 分期

- pTX：原发肿瘤不能被评估
- pT0：没有原发肿瘤的证据