

ICS

CCS 点击此处添加 CCS 号

T/

团体标准

T/XXX XXXX—XXXX

# 颌骨骨肉瘤临床诊疗专家共识

Expert consensus on diagnosis and treatment of jaw osteosarcoma

(征求意见稿)

(本草案完成时间: 2022-04-23)

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

发布

## 目 次

前言 .....	III
引言 .....	IV
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 缩略语表（见表1） .....	1
4 术语和定义 .....	1
5 证据级别（见表2） .....	2
6 骨肉瘤的组织病理学检查 .....	2
7 骨肉瘤的影像学评估与分期 .....	3
8 颌骨骨肉瘤的新辅助化疗 .....	3
8.1 推荐意见 .....	3
8.2 证据概述 .....	4
8.3 推荐说明 .....	4
9 颌骨骨肉瘤的外科治疗 .....	4
9.1 推荐意见 .....	4
9.2 证据概述 .....	4
9.3 推荐说明 .....	4
10 颌骨骨肉瘤患者的术区缺损修复重建 .....	4
10.1 推荐意见 .....	5
10.2 证据概述 .....	5
10.3 推荐说明 .....	5
11 颌骨骨肉瘤的辅助化疗 .....	5
11.1 推荐意见 .....	5
11.2 证据概述 .....	5
11.3 推荐说明 .....	5
12 颌骨骨肉瘤的放疗 .....	6
12.1 推荐意见 .....	6
12.2 证据概述 .....	6
12.3 推荐说明 .....	6
13 颌骨骨肉瘤远处转移灶的处理 .....	6
13.1 推荐意见 .....	6
13.2 证据概述 .....	6
13.3 推荐说明 .....	7
14 放射性骨肉瘤的治疗策略 .....	7
14.1 推荐意见 .....	7

14.2 证据概述 .....	7
14.3 推荐说明 .....	7
15 随访 .....	7
参考文献 .....	9

## 前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中华口腔医学会口腔颌面-头颈肿瘤专业委员会提出。

本文件由中华口腔医学会归口。

本文件起草单位：上海交通大学医学院附属第九人民医院、四川大学华西口腔医院、北京大学口腔医院、中国医科大学附属口腔医院、中山大学光华口腔医学院附属口腔医院、空军军医大学口腔医学院、武汉大学口腔医院、浙江大学附属口腔医院、重庆医科大学附属口腔医院、中南大学附属湘雅口腔医院、首都医科大学附属北京口腔医院、福建医科大学附属第一医院、郑州大学第一附属医院、山东省立医院、南京大学医学院附属口腔医院。

本文件主要起草人：季彤、张陈平、李龙江、蔡志刚、孙长伏、廖贵清、魏建华、孙坚、尚政军、王慧明、季平、唐瞻贵、韩正学、林李嵩、何巍、张东升、王志勇、彭歆、李一、田臻、朱国培、任国欣、朱凌、曹巍、陈一铭。

## 引 言

骨肉瘤(Osteosarcoma, OS)是最常见的骨源性恶性肿瘤,以肢体发病较为常见,青少年为主要患病人群,人群年发病率为1/10万<sup>[1]</sup>。其中颌骨骨肉瘤(Osteosarcoma of the jaw)占整体骨肉瘤6%–10%,以30–40岁人群发病为主<sup>[2]</sup>,较长骨骨肉瘤患者发病年龄大。颌骨骨肉瘤致病因素较为多样:p53基因、视网膜母细胞(Retinoblastoma, Rb)基因等特定基因突变,既往骨纤维结构不良、Paget病等骨相关性疾病,局部高剂量放射治疗均可导致该疾病发生,部分文献甚至发现经历外伤的颌骨具有更高的骨肉瘤发病几率<sup>[3–8]</sup>。颌骨骨肉瘤病理分级以中–高度恶性为主,其中普通型骨肉瘤、继发型骨肉瘤是最常见的病理学类型,该疾病具有较高的远处转移风险<sup>[9–11]</sup>。与长骨骨肉瘤相比,颌骨骨肉瘤特别是发生在上颌骨的骨肉瘤,由于毗邻颅底血管和神经等重要解剖结构,手术风险极高,复发率也随之增高。如果得不到及时、正确的诊断与治疗,患者容易失去根治性手术治疗的机会、增加疾病远处转移风险,使得患者预后恶化<sup>[11]</sup>。

与长骨骨肉瘤不同,国内外医学界在颌骨骨肉瘤的临床诊疗上存在诸多问题,比如目前针对长骨骨肉瘤的治疗方案用于颌骨骨肉瘤还达不到预期;颌骨骨肉瘤相关的治疗指南、共识数量有限<sup>[12]</sup>;2022版NCCN骨肿瘤指南强调了充分安全切缘以及放化疗等治疗措施对于骨肉瘤的重要意义,头面部有限的解剖空间以及区别于长骨骨肉瘤的临床表现使得上述指南的执行与预后存在疑问<sup>[12]</sup>。牛晓辉等提出的《经典型骨肉瘤临床诊断与专家共识》发布至今已接近10年<sup>[13]</sup>。2017年成立的上海市级医院肉瘤临床诊治中心(Shanghai Sarcoma Clinical Center, SSCC)目前仅针对软组织肉瘤提出了《软组织肉瘤诊治上海共识》(2020版),尚未对骨肉瘤治疗提出建设性意见<sup>[14]</sup>,上述存在的诸多问题阻碍了我国颌骨骨肉瘤诊疗水平的进步。由于国内缺乏基于多学科循证证据支持的颌骨骨肉瘤诊疗路径或规范,因此,亟需要制定基于循证医学证据的临床实践专家共识。本专家共识的制定目的是规范我国颌骨骨肉瘤临床诊疗决策,为颌骨骨肉瘤诊疗提供依据,促进多学科联合,为临床医生的工作提供指导。

# 颌骨骨肉瘤临床诊疗专家共识

## 1 范围

本专家共识结合中国的颌骨骨肉瘤诊疗现状，提出颌骨骨肉瘤诊疗的一般建议，因此本共识并不适用于颌骨骨肉瘤合并其他类别恶性肿瘤、免疫系统相关疾病（如软组织肉瘤、鳞状细胞癌、获得性免疫缺陷综合征等）

本专家共识适用于口腔颌面外科、头颈外科、耳鼻咽喉科、肿瘤内科、肿瘤放疗、病理科以及放射影像科等多学科团队环境中工作的临床医师使用。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 1.1—2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》

## 3 缩略语表（见表1）

表1 缩略语

英文缩写	英文全称	中文名称
OSJ	Osteosarcomas of the jaws	颌骨骨肉瘤
NCDB	National Cancer Database	美国国家癌症数据库
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	美国国立综合癌症网络
COSS	Cooperative Osteosarcoma Study Group	骨肉瘤研究合作小组
SSCC	Shanghai Sarcoma Clinical Center	上海市级医院肉瘤临床诊治中心
NAC	Neoadjuvant chemotherapy	新辅助化疗
AC	Adjuvant chemotherapy	辅助化疗
CRT	Conventional radiotherapy	普通放疗
IMRT	Intensity modulated radiation therapy	调强放疗
PBT/HIT	Proton beam radiotherapy and heavy ion radiotherapy	质子重离子放疗
DFS	Disease-free survival	无病生存期
OS	Overall survival	总体生存期
PFS	Progression free survival	无进展生存期
OM	Oligometastase	寡转移灶
EM	Extensive metastase	广泛转移灶
COS	Conventional osteosarcoma	普通型骨肉瘤
TOS	Telangiectasia osteosarcoma	毛细血管扩张型骨肉瘤
SOS	Secondary osteosarcoma	继发性骨肉瘤
SCOS	Small cell osteosarcoma	小细胞型骨肉瘤
HGSO	High-grade surface osteosarcoma	高级别表面型骨肉瘤
LGCO	Low grade central osteosarcoma	低级别中心性骨肉瘤
POOS	Periosteal osteosarcoma	骨膜骨肉瘤
POOS	Parosteal osteosarcoma	骨旁骨肉瘤
MFOS	Multifocal osteosarcoma	多中心性骨肉瘤
ROS	Radioactive osteosarcoma	放射性骨肉瘤

## 4 术语和定义

颌骨骨肉瘤的诊断参照标准如下：解剖部位参照ICD-10编码（International Classification of Diseases-10, ICD-10）<sup>[15]</sup>，组织病理学标准参照《WHO 骨及软骨组织肿瘤分类标准（2013版）》<sup>[16]</sup>以及《Rizzoli肌肉骨骼系统肿瘤及肿瘤样病变图谱》<sup>[17, 18]</sup>。术区切缘参照2022版NCCN骨肿瘤指南<sup>[12]</sup>。

下列术语和定义适用于本文件。

- a) 上颌骨：为成对的固定的含气骨，位于鼻腔的两侧，组成颜面下份的大部分。
- b) 下颌骨：位于面下部，呈弓形，围成口腔的前壁和侧壁，是面部唯一能活动的骨骼。
- c) 颅底：颅腔底部称为颅底，是头颈部重要的部位。
- d) 低级别中心型骨肉瘤：该型骨肉瘤属于低级别骨肉瘤。临床表现为肿物伴轻中度疼痛，病程缓慢，肿瘤较大。影像学检查可见肿瘤区域信号不均匀，溶骨与成骨同时存在，肿瘤发生中心多位于颌骨内部，偶尔可见骨膜反应和骨皮质增厚。病理学检查：病理学表现类似以骨旁骨肉瘤，部分骨纤维结构与骨纤维异常增殖症类似。
- e) 非特殊性骨肉瘤：又分为普通型骨肉瘤（成骨细胞型、成软骨细胞型、成纤维细胞型）、血管扩张型骨肉瘤和小细胞型骨肉瘤，都属于高级别骨肉瘤。
- f) 骨旁型骨肉瘤：该型骨肉瘤属于低级别骨肉瘤，起源于骨表面，较为少见。病理学表现为嵌入骨小梁的梭形细胞以及胶原纤维，骨小梁可形成类似于畸形骨髓炎的马赛克征，瘤骨形成与肿瘤细胞化生，骨小梁可不出现骨性边缘。
- g) 骨膜骨肉瘤：该型骨肉瘤属于中级别骨肉瘤，起源于骨膜。病理学检查可见肿瘤细胞形成大的小叶，具有丰富的软骨样细胞，恶性成骨细胞与细胞之间的条状类骨质是此亚型的鉴别要点。
- h) 高级别表面型骨肉瘤：该型骨肉瘤属于高级别骨肉瘤。影像学检查可见病灶位于骨表面，周围可伴有骨膜反应。病理学表现与普通型骨肉瘤相似。
- i) 继发性骨肉瘤：该型骨肉瘤属于高级别骨肉瘤。该亚型继发于骨、软骨肿瘤，放疗后区域、paget病、骨纤维异常增殖症等疾病，也可发生骨坏死以及慢性骨髓炎区域。
- j) 阳性切缘：手术切除的组织在切口边缘上还存在有病变细胞，并没有将病灶完全切除干净。
- k) 阴性切缘：手术切除的组织在切口边缘上没有发现异常细胞，病灶被完全切除干净。
- l) R0 切除：完整的切除肿瘤，并且显微镜下切缘为阴性。
- m) R1 切除：肉眼可见肿瘤被完全切除干净，但在显微镜下可以在切缘看到肿瘤细胞。
- n) R2 切除：肉眼可见肿瘤没有被切除干净。

## 5 证据级别（见表2）

表2 GRADE 证据质量与推荐强度分级

类别	具体描述
证据质量分级	
高(A)	非常有把握接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握：观察值可能接近证实，但也可能差别很大
低(C)	对观察值把握有限：观察值可能与真实值差别很大
极低(D)	对观察值几乎没有把握：观察值可能与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不明确或无论质量高低的证据都显示利弊相当
GPS(good practice statement)	基于非直接证据或专家意见/经验形成的推荐

## 6 骨肉瘤的组织病理学检查

2020年第5版WHO软组织及骨肿瘤分类中将骨肉瘤分为低级别中央型骨肉瘤、非特殊型骨肉瘤、骨旁骨肉瘤、骨膜骨肉瘤、高级别表面骨肉瘤和继发性骨肉瘤。非特殊型骨肉瘤又分为普通型骨肉瘤（成骨细胞型、成软骨细胞型、成纤维细胞型）、血管扩张型骨肉瘤和小细胞型骨肉瘤；继发性骨肉瘤可继发于骨Paget病、放疗、骨梗死、慢性骨髓炎、移植、骨纤维异常增殖症等。骨肉瘤组织学类型与肿瘤恶性级别具相关性，绝大部分组织学类型的骨肉瘤为中-高度恶性，但低级别中央型骨肉瘤、骨旁骨肉瘤为低度恶性。颌骨骨肉瘤以普通型骨瘤（特别是成软骨母细胞型）和继发性骨肉瘤（继发于放疗）多见。

普通型骨肉瘤的基因变化复杂多样，异质性强，最多见的是TP53、Rb基因突变，发生率为55-88%，MDM2/CDK4（12q13-15）扩增可见于90%的低级别中央型骨肉瘤和85%的骨旁骨肉瘤<sup>[19-22]</sup>。

骨肉瘤患者术前活检应在完善的影像学检查之后进行，以避免活检影响影像学图像。骨肉瘤正确的病理诊断特别有赖于可靠、完整的临床病史（包括患者年龄、性别、肿块部位、大小、临床症状、系统性疾病或家族史等）和精确的影像学图像。术前活检可采用切取活检或带芯穿刺活检（Core needle biopsy）。术前诊断或治疗困难的病例建议行包括放射科、病理科、放疗科和肿瘤内科在内的MDT讨论，以制定妥善诊断和治疗方案。

## 7 骨肉瘤的影像学评估与分期

颌骨骨肉瘤的诊断需要综合考虑临床症状、影像学检查以及病理结果：快速生长的疼痛性肿物是此类疾病最常见临床主诉；CT以及MRI等影像学检查则可以观察到中心位于骨中央或者骨旁的肿瘤组织，以及与周围组织的关系。X线平片及CT图像上，可见日光放射状、洋葱皮状或针刺状瘤骨，相邻周围骨膜受肿瘤刺激可表现为层状或袖口状骨膜反应，后者又称“袖口征”或Codman三角。病变累及区域的牙齿由于周围骨质破坏可呈现“悬浮状”并伴有牙根吸收；颌骨骨肉瘤淋巴转移概率极低且血循转移倾向较高，其中以肺转移、骨转移最为多见；颌骨骨肉瘤患者需接受同期胸部CT或全身PET-CT以排查远肿瘤处转移情况<sup>[19, 23]</sup>。

NCCN骨肿瘤指南(NCCN Guideline for Bone Cancer, 2022, V1)列出的TNM分期（见表3）以及Enneking分期系统是骨肉瘤目前最常使用的临床分期系统（见表4）。由于上述分期系统主要适用于肢体骨肉瘤，其对于头颈部骨肉瘤的适用性较为有限：TNM分期中T1、T2期骨肉瘤以8cm为界限，头颈部有限的解剖空间并不适用此分期设定以及相应手术安全边界<sup>[12]</sup>；Enneking分期则结合了肿瘤恶性程度、局部及远处转移情况和瘤体对于周围解剖结构的侵袭程度综合得出，强调了解剖间室对于骨肿瘤分期以及切除的重要性，对于头颈部骨肉瘤的分期与治疗有较高的适用性<sup>[12, 24]</sup>。虽然AJCC第八版的癌症分期提出了针对头颈部软组织肉瘤的TNM分期，但是上述标准是否适用于颌骨骨肉瘤尚无定论<sup>[25]</sup>。

表3 AJCC 骨肉瘤分期系统（第八版）

T	N	M	分级组	分期分组
T1	N0	M0	G1/GX	I A
T2	N0	M0	G1/GX	I B
T3	N0	M0	G1/GX	I B
T1	N0	M0	G2/G3	II A
T2	N0	M0	G2/G3	II B
T3	N0	M0	G2/G3	III
任何T	N0	M1a	任何G	IV A
任何T	N1	任何M	任何G	IV B
任何T	任何N	M1b	任何G	IV C

表4 骨及软组织肿瘤外科分期系统（SSS 分期）

分期	分级	部位	转移
I A	G1	T1	M0
I B	G1	T2	M0
II A	G2	T1	M0
II B	G2	T2	M0
III	G1/G2	T1/T2	M1

## 8 颌骨骨肉瘤的新辅助化疗

### 8.1 推荐意见

从利于全身状况及避免瘤体增大影响肿瘤切除角度出发，确诊为颌骨骨肉瘤且临床综合评估之后可耐受手术并认为能够取得R0切除的患者，应尽早进行根治性手术治疗。（证据等级：B；推荐级别：弱推荐）



若患者存在系统性疾病、短期无法耐受手术、瘤体无法取得R0切除或因其他客观因素无法尽早行手术治疗的患者，可考虑采用新辅助化疗（目前较常用AP方案：顺铂（100-140mg/m<sup>2</sup>）+阿霉素（60-75mg/m<sup>2</sup>），保证化疗剂量强度，同时积极防治毒性，并根据化疗临床效果及时调整治疗方案。以期望取得肿瘤降期（缩小肿瘤范围）、取得肿瘤R0切除、为系统性疾病的治疗争取时间。（证据等级：B；推荐级别：弱推荐）

## 8.2 证据概述

共识制定工作组开展定性研究，共纳入颌骨骨肉瘤新辅助化疗相关文献31篇：其中系统评价3篇、数据库分析2篇、多中心回顾性研究3篇、单中心回顾性研究23篇。纳入的文献围绕颌骨骨肉瘤患者新辅助化疗临床效果、病理效果及预后进行回顾讨论。上述研究的患者纳入标准均为原发性颌骨骨肉瘤患者，文献病例收集年份跨度较大（≥10年），患者年龄跨度较大。

## 8.3 推荐说明

新辅助化疗是经典骨肉瘤综合治疗的重要组成部分，AP、MAP化疗方案是其一线治疗方案选择（NCCN骨肿瘤指南2022.V1）。但近年来，大量基础及临床研究证明：颌骨骨肉瘤在临床表现、病理表现、远处转移、预后等方面与肢体骨肉瘤具较大异质性，因此经典骨肉瘤指南中推荐的新辅助化疗方案在颌骨骨肉瘤中是否适用有待进一步临床实验及基础研究佐证。

既往关于颌骨骨肉瘤新辅助化疗的研究以小样本、大时间跨度的回顾性研究为主，其观点存在异质性，且不同研究中心的结论差异较大<sup>[26, 27]</sup>。一项纳入119例患者的多中心回顾性研究亦未能明确新辅助化疗对于颌骨骨肉瘤患者的治疗价值<sup>[28]</sup>。也有部分研究指出：新辅助化疗效果可能与组织病理学分型有关，且颌骨骨肉瘤的化疗整体应答率明显低于经典骨肉瘤，大多小于30%<sup>[29, 30]</sup>。同时，由于颌骨骨肉瘤肿瘤细胞产生基质支架，化疗后肿瘤体积缩小不明显。综上所述，新辅助化疗对于颌骨骨肉瘤预后、手术切缘、转移复发的治疗价值有待进一步前瞻性研究明确。

## 9 颌骨骨肉瘤的外科治疗

### 9.1 推荐意见

颌面部解剖结构复杂，重要血管及组织密集，给获得充分安全切缘带来较大困难。骨肉瘤的治疗上首先要满足肿瘤学的要求，完整、彻底切除肿瘤（细胞学意义上的去除肿瘤），其次才是重建因切除肿瘤所造成的颌面部软硬组织缺损和功能障碍（骨及软组织重建）。对于能够进行手术切除的患者，应在条件允许情况下尽可能达到R0切除。对由于解剖结构限制而存在阳性切缘或邻近切缘的患者，应在术后辅助进行放化疗，并进行严密随访。

### 9.2 证据概述

共识制定工作组开展定性研究，共纳入颌骨骨肉瘤手术相关系统评价及回顾性研究11篇，纳入的文献主要统计了既往所发表过的颌骨骨肉瘤中手术治疗的情况，并对其预后及放化疗联合治疗进行回顾讨论。上述研究的患者纳入标准均为原发性头颈部骨肉瘤患者。

### 9.3 推荐说明

与肢体骨肉瘤具有较大不同的是，颌骨骨肉瘤所处的解剖结构复杂，涉及大量重要的血管、神经等结构，且由于空间局限，在手术中较难按照统一标准进行手术切缘的控制。因此，这很大程度上取决于术者的临床经验及影像学诊断所判断的肿瘤波及范围。

但在各中心的回顾性分析中显示，相较于肿瘤类型、放化疗、肿瘤部位等其他影响因素，术后切缘阳性往往是最显著影响生存结果的重要因素<sup>[31, 32]</sup>，且多数切缘阳性的患者在术后一年内死亡<sup>[11]</sup>，因此在条件允许情况下，应尽最大可能达到手术切缘阴性的要求，以求更好的预后及生存质量。

对于因解剖结构因素而无法达到R0切除的患者，术后应辅助进行放化疗治疗，并在1年内严密随访，若观察到肿瘤复发迹象，应及时活检并行进一步治疗。

## 10 颌骨骨肉瘤患者的术区缺损修复重建

## 10.1 推荐意见

从患者年龄考虑：颌骨骨肉瘤患者以中青年发病居多，在肿瘤根治性切除后且客观条件允许的前提下，应尽可能同期修复术区缺损，以关闭术区创面，同时恢复外形与功能。对于儿童颌骨骨肉瘤患者，在肿瘤根治性切除后，优先选择临近瓣修复，待发育完成或放缓后再行二期软组织/骨组织修复，避免修复体与面部发育不协调导致的颌骨畸形。（证据等级：A；推荐级别：强推荐）

从修复方式考虑：软组织瓣及骨组织瓣修复术区缺损对于患者远期生存的影响无明显差异，下颌缺损首选血管化游离腓骨肌皮瓣或髂骨肌（皮）瓣。上颌缺损可视情况及缺损大小选用邻近瓣、游离软组织皮瓣（股前外皮瓣等）或赝复体修复。（证据等级：A；推荐级别：强推荐）

## 10.2 证据概述

共识制定工作组开展定性研究，共纳入关于颌骨骨肉瘤术后重建修复文献62篇，其中单中心回顾性研究2篇、病例汇报60篇。所纳入文献均围绕颌骨骨肉瘤患者术后重建修复的选择、时间节点等问题进行回顾讨论。上述研究的患者纳入标准均为颌骨骨肉瘤患者，文献包含患者年龄段为10至60岁。

## 10.3 推荐说明

随着显微外科技术及相应材料的发展，颌骨骨肉瘤术后修复重建逐渐成为综合治疗的重要组成部分，术区缺损重建修复可以有效提高患者生存质量。

所纳入的研究文献中，绝大多数为病例汇报，患者情况、治疗选择趋向性和各机构间的治疗水平存在高度异质性。从病例汇报统计而言：下颌组织缺损多采用游离腓骨肌皮瓣进行修复<sup>[33]</sup>，其能较好地恢复下颌骨的功能外型，且有利于后期种植修复，对于患者的咬合重建具有重大意义，下颌组织缺损也可采用血管化髂骨肌（皮）瓣<sup>[34]</sup>，其在修复长度上虽不及腓骨瓣，但在骨量上更能满足种植修复的需要。年轻患者由于面部肌肉骨骼等发育尚未成型，因此可以借助邻近瓣、软组织瓣或钛板等暂行过度性修复，待快速发育基本结束或放缓后再行修复重建<sup>[33, 35]</sup>。

放疗、化疗可能对皮瓣局部坏死、伤口愈合不良、感染等并发症产生负向影响，此时应积极行清创处理，有必要时可另行游离皮瓣修复。即刻修复1-2年后，若皮瓣愈合良好，未见明显复发转移灶，客观条件允许的情况下，可行种植修复对患者牙列进行修复，从而恢复正常的咬合关系，能显著改善患者生存质量<sup>[36]</sup>。

## 11 颌骨骨肉瘤的辅助化疗

### 11.1 推荐意见

颌骨骨肉瘤患者在接受手术治疗后，无论是R0/非R0切除，均建议术后接受辅助化疗。根据患者是接受术前化疗疗效以及术后病理缓解情况，可以选择继续使用新辅助化疗的方案或采用其他骨肉瘤I线化疗方案，较为常用的I线辅助化疗方案为：顺铂（100-140mg/m<sup>2</sup>）+阿霉素（60-75mg/m<sup>2</sup>）、甲氨蝶呤（8-12g/m<sup>2</sup>）+顺铂（100-140mg/m<sup>2</sup>）+阿霉素（60-75mg/m<sup>2</sup>），以降低肿瘤复发以及远处转移风险。（证据等级：A；推荐级别：强推荐）

### 11.2 证据概述

共识制定工作组开展定性研究，共纳入关于颌骨骨肉瘤辅助化疗纳入文献32篇：Meta分析1篇，系统评价2篇、数据库分析4篇、多中心回顾性研究1篇、单中心回顾性研究24篇。所纳入的文献围绕颌骨骨肉瘤患者术后化疗的临床效果及预后进行回顾分析。上述研究的患者纳入标准均为颌骨骨肉瘤患者，所纳入的文献中，病例收集年份跨度较大（≥10年）、年龄跨度较大（3-83岁）。

### 11.3 推荐说明

辅助化疗是经典骨肉瘤的综合治疗的重要组成部分（参照NCCN骨肿瘤指南2022.V1），常用药物包括顺铂、阿霉素、甲氨蝶呤等。尽管近年研究表明颌骨骨肉瘤与肢体骨肉瘤存在生物学行为的异质性，但目前尚无明确指出适用于颌骨骨肉瘤且优于经典骨肉瘤辅助化疗方案的文献。

颌骨骨肉瘤发病率较低，病理类型多样，研究所纳入的研究文献中均为回顾性研究。尽管早期的回顾性研究未能证明辅助化疗的价值<sup>[28]</sup>，近年一项大型多中心回顾性研究（183例）显示：辅助化疗可以

改善颌骨骨肉瘤的总体生存率以及无瘤生存率，对于切缘阳性、复发肿瘤、高级别骨肉瘤亦能改善其预后<sup>[37, 38]</sup>；既往20年内部分病例数较少的回顾性研究也提示辅助化疗改善患者远期生存率、降低远处转移率<sup>[22, 39]</sup>。这些研究的差异可能与辅助化疗的药物种类及方案成熟度相关<sup>[39, 40]</sup>。经典骨肉瘤辅助化疗推荐药物包括大剂量甲氨蝶呤、阿霉素、顺铂，此外大剂量异环磷酰胺、依托泊苷等也可考虑作为二线用药，但是目前国际上对于颌骨骨肉瘤的化疗方案众多，国内各研究中心也难以实现化疗方案的统一，因此经典骨肉瘤的辅助化疗方案是否适用于颌骨骨肉瘤有待进一步验证。

## 12 颌骨骨肉瘤的放疗

### 12.1 推荐意见

确诊为颌骨骨肉瘤但因全身系统疾病因素或其他客观因素无法及早行手术治疗者，可采取放疗缓解症状。对于可以采取手术，但存在阳性切缘或临近切缘，可以补充术后放疗。针对颌骨骨肉瘤的放疗应该采用调强放疗技术，同时应注意放疗后骨坏死、口干症等并发症发生。（证据等级：A；推荐级别：强推荐）

### 12.2 证据概述

共识制定工作组开展定性研究，共纳入文章系统评价1篇、单中心回顾性研究5篇。所纳入文献围绕颌骨骨肉瘤患者放疗的临床效果、病理效果及预后进行回顾讨论，上述研究的患者纳入标准均为原发性颌骨骨肉瘤患者，但患者病例收集年份跨度较大（≥10年），且部分文献仅集中于小儿颌骨骨肉瘤患者。

在2009年的一项回顾性研究中（127例），其中27例患者采手术联合术后放疗；对于切缘阳性以及临近切缘患者，接受术后放疗者获得更好的局控及预后；27例患者中8例发生放疗相关并发症；术前放疗的患者更容易发生围手术期并发症<sup>[39]</sup>。

### 12.3 推荐说明

由于颌骨空间有限、毗邻许多重要结构，颌骨骨肉瘤有较大几率侵犯颅底等重要解剖结构，部分患者由此无法接受手术或无法完整切除瘤体。对于无法接受手术的患者，采取放射治疗可缓解患者疼痛，同时提高患者生存率<sup>[41, 42]</sup>。而对于手术切缘阳性或临近切缘者，可考虑进行放疗降低复发风险<sup>[11]</sup>。

放射治疗主要通过电离辐射产生活性氧杀伤细胞内遗传物质从而破坏肿瘤，但颌骨骨肉瘤对放疗敏感低，因而低剂量普通放疗对于肿瘤抑制作用有限，只有调强放疗对于颌骨骨肉瘤具有局部抑制作用<sup>[11]</sup>。且由于放射治疗可能产生相关并发症，进而影响包括手术在内的其他治疗，颌骨骨肉瘤患者应尽量将放疗列于手术之后<sup>[41]</sup>。

质子束和碳离子束在入射路径中沉积能量较低，因为这一物理特性，质子重离子放疗（Proton heavy ion radiotherapy）与传统的光子放疗相比具有更好的物理剂量学优势，局部剂量更容易控制且较少损伤健康组织，为颌骨骨肉瘤提供了更有效，安全的放疗方式。在既往研究中，该方法对骨肉瘤短期控制有一定效果，较少发生相关并发症，值得进一步研究及应用<sup>[43, 44]</sup>。

近20年内颌骨骨肉瘤放射治疗研究少，且部分文献仅集中于小儿颌骨骨肉瘤。大部分研究时间跨度大，无准确放射剂量记录或切缘及解剖部位信息，因而难以进一步明确放射治疗对于颌骨骨肉瘤的治疗效果。因而，关于颌骨骨肉瘤采取放射治疗的剂量及有效性仍然需要进一步研究。

## 13 颌骨骨肉瘤远处转移灶的处理

### 13.1 推荐意见

手术治疗在颌骨骨肉瘤发生远处转移时的作用：如发生寡转移，患者耐受手术的前提下应积极行转移灶根治性切除。颌骨骨肉瘤出现广泛远处转移患者，则不建议手术治疗，可以采用手术以外的辅助治疗。上述治疗前须对原发灶再次进行评估以便局部控制。（证据等级：B；推荐级别：强推荐）

针对颌骨骨肉瘤远处转移的辅助治疗：对于广泛转移无法进行根治性手术的患者，可考虑辅助化疗。而完全无法进行手术者，考虑进行姑息性放疗或化疗。上述治疗前须对原发灶再次进行评估以便局部控制。（证据等级：B；推荐级别：弱推荐）

### 13.2 证据概述

共识制定工作组开展定性研究，关于颌骨骨肉瘤转移灶相关研究较少，近20年符合搜索标准仅有6篇病例报告。本文推荐意见主要基于NCCN骨肿瘤指南2022.V1<sup>[12]</sup>。

### 13.3 推荐说明

对于恶性肿瘤患者，当远处单一器官内出现1-5个转移灶时称为寡转移，其他情况则称为广泛转移。颌骨骨肉瘤容易发生血循转移，其主要转移部位为肺部，多属于寡转移。HNSO患者在诊疗过程中建议尽早接受肺部CT排除肺部转移，必要时采取PET-CT进行检查。对于原发灶可以根治性切除，肺部转移灶应采取积极处理态度，既往文献显示颌骨骨肉瘤肺部转移进行多次手术患者，仍有1/3可生存5年以上<sup>[45]</sup>。

对于广泛转移无法进行根治性手术，应考虑进行放化疗；对于广泛转移完全无法进行手术者则可以姑息性放疗或化疗。但同时有其他文献认为单纯放、化疗对于骨肉瘤远处转移灶的临床价值尚无高等级证据支持，应谨慎考虑<sup>[46]</sup>。因而，针对颌骨骨肉瘤广泛转移灶的处理有待进一步明确。

## 14 放射性骨肉瘤的治疗策略

### 14.1 推荐意见

目前尚无针对性的治疗方案，由于放射性骨肉瘤最常发生在既往高剂量放射治疗的区域，因此在认为尚可根治性切除的情况下，推荐手术切除为首选的治疗方式。

若因难以获得安全的手术切缘、组织纤维化、血供受损等原因进一步增加手术难度，并发症概率较大时，可以考虑单独或联合全身药物治疗，但通常由于原放疗区域的血管损害，阻碍药物在靶区浓度的升高，因此化疗效果较差。

### 14.2 证据概述

共识制定工作组开展定性研究，共纳入颌骨放射性骨肉瘤相关系统评价及回顾性研究6篇，纳入的文献主要统计了既往所发表过的颌骨骨肉瘤中因放疗诱发的患者人群，并对其临床表现、诊断、治疗及预后进行回顾讨论。上述研究的患者纳入标准均为放射性骨肉瘤患者，文献病例收集年份为1980-2020年，绝大部分患者年龄大于40岁。

### 14.3 推荐说明

随着人口增长、诊断学的进步、癌症放射治疗的使用增加以及生存率的不断增长，放射治疗诱发的肿瘤出现频率也随之明显增加，组织类型可以是鳞癌也可以是肉瘤。而放射性骨肉瘤是颌骨放射性肉瘤中最常见的组织学亚型<sup>[47]</sup>，其临床表现不典型，可与其他常见的放射治疗并发症并存，如：放射性坏死等，这使得早期诊断较为困难，有研究提示，首次放射治疗至确诊放射性骨肉瘤的平均时间可长达11年<sup>[48]</sup>，且肿瘤普遍为高级别，总体预后较差，5年总生存率在24.2%-38.2%，患者平均年龄较大，普遍大于40岁<sup>[49]</sup>，这与原发性骨肉瘤存在一定区别。

目前最常用的治疗方式是手术切除，化疗或单纯放疗的使用频率较低，且多用于姑息性治疗，一项纳入560名患者的系统评价提示，确诊后平均13.9个月（3-48个月），228例（40.7%）死于放射性肉瘤<sup>[49]</sup>。

目前尚无针对性的治疗方案推出，亟待进一步提高诊断准确性和及时性，通过联合治疗的方式降低放射治疗强度，这些都可能降低放射性骨肉瘤的发病概率。

## 15 随访

颌骨骨肉瘤患者由于存在复发、转移、化疗和放疗相关合并症的危险，需要进行长期的规范化随访，应安排一个多学科小组进行随访。随访的目的和意义主要有以下几方面：1. 作为高度恶性肿瘤，颌面局部复发和远处转移是骨肉瘤的肿瘤学特点，因此，局部和全身的检查有助于及时发现复发和转移，并进行治疗；2. 颌骨骨肉瘤术后可能面临多种并发症，如伤口感染、愈合不良、组织瓣坏死等近期并发症，以及放射性骨髓炎、内固定松动暴露等远期并发症；③颌骨骨肉瘤术后面容和功能，特别是吞咽、语言等功能都有显著影响，这些与患者能否恢复日常生活密切相关，因此术后需要进行功能评估的随访。

治疗结束后即应开始随访，通常在一个月开始。术后半年内主要观察的是外科问题，例如伤口愈合情况、感染等。治疗后2年之内是颌骨骨肉瘤局部复发的高峰时间，术后半年到1年半是肺转移的

高峰时间，但也可在多年后出现。本共识推荐的随访时间间隔为：手术后最初2年，每2-3个月一次；第3-4年，每4个月一次；第5年，每6个月一次；以后，每年一次。随访的内容包括：局部/全身体检、全景片、颌面部增强CT/MRI、胸部影像学检查（胸部CT）、功能评分和实验室检查。影像学检查，有助于发现局部复发或远隔转移，通常每6个月进行一次。如怀疑有复发可能，可增加增强CT/MRI检查。

## 参 考 文 献

- [1] MIRABELLO L, TROISI R J, SAVAGE S A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [J]. *Cancer*, 2009, 115(7): 1531-43.
- [2] CARON A S, HAJDU S I, STRONG E W. Osteogenic sarcoma of the facial and cranial bones. A review of forty-three cases [J]. *Am J Surg*, 1971, 122(6): 719-25.
- [3] LAU C C. Molecular classification of osteosarcoma [J]. *Cancer treatment and research*, 2009, 152: 459-65.
- [4] GORLICK R. Current concepts on the molecular biology of osteosarcoma [J]. *Cancer treatment and research*, 2009, 152: 467-78.
- [5] 丘钜世, 朱全胜. 骨肉瘤的病理类型及其病理特点 [J]. *中华病理学杂志*, 1997, 26(5): 3.
- [6] GREEN D, MOHORIANY I, MCNAMARA I, et al. miR-16 is highly expressed in Paget's associated osteosarcoma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(5): L27-131.
- [7] LIAO L Q, YAN H H, MAI J H, et al. Radiation-induced osteosarcoma of the maxilla and mandible after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese journal of cancer*, 2016, 35(1): 89.
- [8] 王春彦, 杨晨, 李叔强, et al. 外伤性骨肉瘤病例报道1例及相关文献回顾 [J]. *中国骨伤*, 2014, 27(1): 69-70.
- [9] GARRINGTON G E, SCOFIELD H H, CORNYN J, et al. Osteosarcoma of the jaws. Analysis of 56 cases [J]. *Cancer*, 1967, 20(3): 377-91.
- [10] BACCI G, BERTONI F, LONGHI A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor [J]. *Cancer*, 2003, 97(12): 3068-75.
- [11] CHEN Y, SHEN Q, GOKAVARAPU S, et al. Osteosarcoma of head and neck: A retrospective study on prognostic factors from a single institute database [J]. *Oral oncology*, 2016, 58: 1-7.
- [12] NCCN bone cancer, Version 1 [M]. 2022.
- [13] 牛晓辉, 王洁. 经典型骨肉瘤临床诊断及治疗专家共识; proceedings of the 全国临床肿瘤学大会暨cscs学术年会, F, 2012 [C].
- [14] 软组织肉瘤诊治上海共识 [M]. 2020.
- [15] WHO. International Classification of Diseases (ICD-10) [M]. 2015.
- [16] 王坚, 朱雄增. 2013版WHO软组织肿瘤新分类解读 [J]. *中华病理学杂志*, 2013, (06): 363-5.
- [17] Rizzoli肌肉骨骼系统肿瘤及肿瘤样病变图谱 [M]. 北京科技出版社, 2018.
- [18] PIERO PICCI M M, NICOLA FABBRI, MARCO GAMBAROTTI, DANIEL VANEL. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions [M]. 2014.
- [19] AGUSTINA H, ASYIFA I, AZIZ A, et al. The Role of Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Immunohistochemistry in Osteosarcoma Diagnosis [J]. *Patholog Res Int*, 2018, 2018: 6346409.
- [20] 方三高, 马强, 杜娟, et al. 高级别表面骨肉瘤临床病理分析并文献复习 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(09): 1431-6.
- [21] 袁俊清, 张惠箴, 黄文涛, et al. 骨肉瘤诊断及预后相关分子标志物的研究进展 [J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(06): 422-4.
- [22] 季彤. 头颈部骨肉瘤的诊断与治疗 [J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(09): 545-50.
- [23] KOEHNE A L, SAYLES L C, BREESE M R, et al. Abstract A35: Characterization of the genomic landscape of osteosarcoma metastasis, F, 2016 [C].

- [24] 张陈平. 口腔癌的间室外科; proceedings of the 2011国际暨全国第十一届头颈肿瘤学术大会, F, 2011 [C].
- [25] NCCN soft tissue sarcoma, Version 2 [M]. 2018.
- [26] SMEELE L E, KOSTENSE P J, VAN DER WAAL I, et al. Effect of chemotherapy on survival of craniofacial osteosarcoma: a systematic review of 201 patients [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(1): 363-7.
- [27] KASSIR R R, RASSEKH C H, KINSELLA J B, et al. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies [J]. *Laryngoscope*, 1997, 107(1): 56-61.
- [28] GUADAGNOLO B A, ZAGARS G K, RAYMOND A K, et al. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment [J]. *Cancer*, 2009, 115(14): 3262-70.
- [29] BOUAOUD J, BEINSE G, EPAILLARD N, et al. Lack of efficacy of neoadjuvant chemotherapy in adult patients with maxillo-facial high-grade osteosarcomas: A French experience in two reference centers [J]. *Oral oncology*, 2019, 95: 79-86.
- [30] PATEL S G, MEYERS P, HUVOS A G, et al. Improved outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the head and neck [J]. *Cancer*, 2002, 95(7): 1495-503.
- [31] KRISHNAMURTHY A, PALANIAPPAN R. Osteosarcomas of the Head and Neck Region: A Case Series with a Review of Literature [J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2018, 17(1): 38-43.
- [32] LIM S, LEE S, RHA S Y, et al. Craniofacial osteosarcoma: Single institutional experience in Korea [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(1): e149-53.
- [33] SENG D, WU J, FANG Q, et al. Prognosis of osteosarcomas in the mandible: 15-year experience of 55 patients [J]. *Medicine*, 2019, 98(1): e13875.
- [34] WU W J, LV X M, ZHANG J G, et al. Intraoral Anastomosis of Deep Circumflex Iliac Artery Perforator Flap for Maxillary Reconstruction [J]. *The Journal of craniofacial surgery*, 2018, 29(7): e695-e7.
- [35] CASSONI A, BRAUNER E, PUCCI R, et al. Head and Neck Osteosarcoma-The Ongoing Challenge about Reconstruction and Dental Rehabilitation [J]. *Cancers*, 2020, 12(7).
- [36] NAM J W, NAM W, CHA I H, et al. Considerations for Mandibular Reconstruction in the Pediatric Patient Following Resection of Malignant Tumors [J]. *The Journal of craniofacial surgery*, 2019, 30(2): e163-e8.
- [37] LIANG L, ZHANG T, YOU Y, et al. An individual patient data meta-analysis on the effect of chemotherapy on survival in patients with craniofacial osteosarcoma [J]. *Head & neck*, 2019, 41(6): 2016-23.
- [38] 戴振霖, 艾哈迈德·阿德热罕穆, 陈一铭, et al. 新辅助化疗治疗头颈部骨肉瘤单中心临床效果回顾 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2021, 19(2): 6.
- [39] CHEN Y, GOKAVARAPU S, SHEN Q, et al. Chemotherapy in head and neck osteosarcoma: Adjuvant chemotherapy improves overall survival [J]. *Oral oncology*, 2017, 73: 124-31.
- [40] SHIM T, CHILLAKURU Y, DARWISH C, et al. Head and neck osteosarcomas: Analysis of treatment trends and survival outcomes in the United States (2004-2016) [J]. *Head & neck*, 2021, 43(11): 3294-305.
- [41] DELANEY T F, PARK L, GOLDBERG S I, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2005, 61(2): 492-8.
- [42] OERTEL S, BLATTMANN C, RIEKEN S, et al. Radiotherapy in the treatment of primary osteosarcoma—a single center experience [J]. *Tumori*, 2010, 96(4): 582-8.
- [43] YANG J, HU W, GUAN X, et al. Particle Beam Radiation Therapy for Skull Base Sarcomas [J]. *Frontiers in oncology*, 2020, 10: 1368.
- [44] YANG J, GAO J, QIU X, et al. Intensity-Modulated Proton and Carbon-Ion Radiation Therapy in the Management of Head and Neck Sarcomas [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4574-86.

[45] KEMPF-BIELACK B, BIELACK S S, JURGENS H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(3): 559-68.

[46] GROUP E S E S N W. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2014, 25 Suppl 3: iii113-23.

[47] THIAGARAJAN A, IYER N G. Radiation-induced sarcomas of the head and neck [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(5): 973-81.

[48] DE SOUZA L L, PONTES H A R, SANTOS-SILVA A R, et al. Oral radiation-induced sarcomas: Systematic review [J]. *Head Neck*, 2020, 42(9): 2660-8.

[49] COCA-PELAZ A, MăKITIE A A, STROJAN P, et al. Radiation-Induced Sarcomas of the Head and Neck: A Systematic Review [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 90-108.