

中华口腔医学会
团 体 标 准

T/CHSA 005—2023

颌骨骨肉瘤临床诊疗专家共识

Expert consensus on diagnosis and treatment of jaw osteosarcoma

2023 - 05 - 19 发布

2023 - 06 - 01 实施

中华口腔医学会 发 布

目 次

前言 II

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 证据级别 2

5 骨肉瘤的组织病理学检查 2

6 骨肉瘤的影像学评估与分期 3

7 颌骨骨肉瘤的新辅助化疗 3

8 颌骨骨肉瘤的外科治疗 3

9 颌骨骨肉瘤患者的术区缺损修复重建 3

10 颌骨骨肉瘤的术后辅助化疗 4

11 颌骨骨肉瘤的放疗 4

12 颌骨骨肉瘤远处转移灶的处理 4

13 放射性骨肉瘤的治疗策略 4

14 随访 4

参考文献 5

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、孙树洋、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,人群年发病率约为1/10万^[1]。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^[2]。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,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疾病发生,部分文献甚至发现外伤后的颌骨具有更高发病几率^[3-8]。颌骨骨肉瘤病理分级以中-高级别为主,其中普通型骨肉瘤(Conventional osteosarcoma, COS)、继发型骨肉瘤(Secondary osteosarcoma, SOS)为最常见病理学类型,该疾病具有较高的远处转移风险^[9-11]。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,手术切除难度大,复发率也随之增高。如得不到及时、正确的诊断与治疗,患者易失去根治性手术治疗机会、面临更高的肿瘤远处转移风险,最终导致预后恶化^[11]。

国内外医学界在颌骨骨肉瘤的临床诊疗上存在诸多问题,例如目前针对长骨骨肉瘤制定的治疗方案在颌骨骨肉瘤达不到预期疗效;颌骨骨肉瘤相关治疗指南、共识数量有限^[12]。2022版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, 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性,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^[12]。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^[13]。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针对性意见^[14],上述问题影响了我国颌骨骨肉瘤诊疗水平的进步。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,亟需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提供我国颌骨骨肉瘤临床诊疗决策,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

本专家共识结合了中国颌骨骨肉瘤诊疗现状，提出颌骨骨肉瘤诊疗的一般建议，本共识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。

International Classification of Diseases-10, ICD-10

WHO骨及软组织肿瘤分类标准（2020版）

Rizzoli肌肉骨骼系统肿瘤及肿瘤样病变图谱

AJCC（American Joint Committee on Cancer, 美国癌症联合委员会）第八版TNM肿瘤分期

NCCN Guidelines for Bone Cancer, Version 1, 2022

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

普通型骨肉瘤 conventional osteosarcoma

该型骨肉瘤属于高级别骨肉瘤。临床表现为肿物伴疼痛，病程进展较快。影像学检查可见肿瘤区域溶骨与成骨同时存在。病理学检查：病理学表现可见瘤体包绕并破坏骨小梁，且沿着骨髓腔侵袭移行，骨皮质也可被破坏，部分瘤体周围血管内可见瘤栓。

3.2

低级别中心型骨肉瘤 low-grade central osteosarcoma

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骨呈现不均匀信号，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，部分骨纤维结构与良性骨纤维结构不良类似。

3.3

小细胞型骨肉瘤 small cell osteosarcoma

该亚型比较罕见，属于高级别骨肉瘤。其影像学及临床表现与普通型骨肉瘤相似。病理学检查：病理学表现类似尤文肉瘤，肿瘤由小圆细胞组成，但是可产生骨基质。

3.4

骨旁骨肉瘤 parosteal osteosarcoma

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。

3.5

骨膜骨肉瘤 parosteal osteosarcoma

该型骨肉瘤属于中高级别骨肉瘤，起源于骨膜。病理学检查可见肿瘤细胞形成大的细胞团，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。

3.6

血管扩张型骨肉瘤 telangiectatic osteosarcoma

该型骨肉瘤属于高级别骨肉瘤，是一种单纯溶骨性骨肉瘤。临床表现具有较强侵袭性，瘤体周围软组织肿胀明显，局部皮温升高，多见病理性骨折。影像学检查可见单纯溶骨破坏，且存在较多囊腔及液平面。病理学表现：肿瘤由充满血液或血凝块的大腔组成，类似动脉瘤样骨囊肿，囊壁内可见肉瘤细胞产生的类骨质或骨组织。

3.7

高级别表面型骨肉瘤 high-grade superficial osteosarcoma

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，可伴有周围骨膜反应。病理学表现与普通型骨肉瘤相似。

3.8

继发性骨肉瘤 secondary osteosarcoma

该型骨肉瘤属于高级别骨肉瘤，继发于骨、软骨肿瘤、肿瘤放疗后区域、Paget病、纤维结构不良等疾病，也可发生在骨坏死以及慢性骨髓炎区域。

3.9

阳性切缘 positive margin

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。

3.10

阴性切缘 negative margin

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。

3.11

R0 切除 resection for cure or complete remission

完整切除肿瘤，并且显微镜下切缘为阴性。

3.12

R1 切除 microscopic residual tumor

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。

3.13

R2 切除 macroscopic residual tumor

肉眼可见肿瘤未被切除干净。

4 证据级别（见表1）

表1 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

5 骨肉瘤的组织病理学检查

2020年版WHO软组织及骨肿瘤分类将骨肉瘤分为：普通型骨肉瘤，低级别中央型骨肉瘤、小细胞型骨肉瘤、血管扩张型骨肉瘤、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^[16]。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肉瘤和继发性骨肉瘤（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^[19-22]。

骨肉瘤患者术前活检宜在完善的影像学检查之后进行，以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、完整精确的临床病史和影像学图像。术前活检可采用切取活检或空芯针穿刺活检（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多学科联合讨论，以制定妥善的诊断和治疗方案。

6 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等影像学检查可以观察到中心位于骨中央或骨旁的肿瘤组织，以及瘤体与周围组织关系。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，相邻骨膜受肿瘤刺激可呈现层状或袖口状骨膜反应，后者又称“袖口征”（Codman三角）。病变累及区域的牙齿可呈现“悬浮状”并伴有牙根吸收。颌骨骨肉瘤淋巴转移概率极低，但是血循转移倾向较高，且以肺转移、骨转移多见；颌骨骨肉瘤患者需接受同期胸部CT或全身PET-CT以排查肿瘤远处转移情况^[19, 23]。

AJCC第八版(2018年)TNM肿瘤分期以及Enneking分期系统是骨肉瘤目前最常用临床分期系统。上述分期系统主要适用于肢体骨肉瘤，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^[12]。Enneking分期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相对较好适用性^[12, 24]。AJCC第八版癌症分期针对头颈部软组织肉瘤提出了TNM分期，此分期是否适用于颌骨骨肉瘤尚无定论^[25]。

7 颌骨骨肉瘤的新辅助化疗

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，可考虑采用新辅助化疗（Neoadjuvant chemotherapy, NAC）（目前较常用AP方案：顺铂（100-140mg/m²）+阿霉素（60-75mg/m²），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。以期取得肿瘤降期（缩小肿瘤范围）、尽可能取得肿瘤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 颌骨骨肉瘤的外科治疗

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）。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，宜尽早进行根治性手术治疗。对由于解剖结构限制而存在阳性切缘或邻近切缘的患者，宜在术后辅助进行放、化疗，并进行严密随访（证据等级：B；推荐级别：弱推荐）

9 颌骨骨肉瘤患者的术区缺损修复重建

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，宜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。此外，若考虑到肿瘤术后很快复发，是否行修复手术需要慎重考虑。（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，下颌骨缺损首选血管化游离腓骨肌皮瓣或髂骨肌（皮）瓣。上颌骨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）、复合骨组织瓣或赈复体修复。（证据等级：A；推荐级别：强推荐）

10 颌骨骨肉瘤的术后辅助化疗

颌骨骨肉瘤患者接受手术治疗后，无论是R0/非R0切除，均建议接受术后辅助化疗（Potoperative adjuvant chemotherapy, POAC）。根据患者是接受术前化疗疗效以及术后病理缓解情况，可以选择继续使用以往新辅助化疗方案或采用其他骨肉瘤 I 线化疗方案，较为常用的 I 线化疗方案为：顺铂（100-140mg/m²）+阿霉素（60-75mg/m²）、甲氨蝶呤（8-12g/m²）+顺铂（100-140mg/m²）+阿霉素（60-75mg/m²），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 颌骨骨肉瘤的放疗

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。颌骨骨肉瘤放疗宜尽可能采用调强放疗技术（Intensity modulated radiotherapy, IMRT），同时注意降低放疗后骨坏死、口干症等并发症发生风险。（证据等级：A；推荐级别：强推荐）

12 颌骨骨肉瘤远处转移灶的处理

手术治疗在颌骨骨肉瘤发生远处转移时的作用：如为寡转移（Oligometastasis, OM），患者耐受手术的前提下，建议积极行转移灶（Metastatic foci, MF）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，以便明确局部控制情况。（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，可考虑术后辅助化疗。完全无法接受手术者，可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 放射性骨肉瘤的治疗策略

目前尚无针对性治疗方案，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，手术难度高，并发症概率较大时，可以考虑单独或联合全身药物治疗。由于原放疗区域血管受到不可逆损害，阻碍药物浓度在靶区升高，因此化疗效果较差。

14 随访

颌骨骨肉瘤患者需要进行长期规范化随访，其目的和意义主要有：1. 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. 便于早期发现术后并发症：如伤口感染、愈合不良、组织瓣坏死、放射性骨髓炎等；3. 便于评估术后功能恢复情况及患者生活质量。

治疗结束后即可以开始随访，主要观察内容为：肿瘤复发及远处转移、术区愈合及功能恢复。本共识推荐随访时间间隔为：1. 术后1-12个月，每2-3个月一次；2. 术后13-24个月，每4个月一次；3. 术后25-60个月，每6个月一次；4. 术后61个月及以后，每12个月一次。上述期间可每6个月进行一次影像学检查（颌面部增强CT/MRI及胸CT），必要时可增加PET-CT检查。

参 考 文 献

- [1] Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [J]. *Cancer*, 2009, 115(7): 1531-1543.
- [2] Caron AS, Hajdu SI, Strong EW. Osteogenic sarcoma of the facial and cranial bones. A review of forty-three cases [J]. *Am J Surg*, 1971, 122(6): 719-725.
- [3] Lau CC. Molecular classification of osteosarcoma [J]. *Cancer treatment and research*, 2009, 152: 459-465.
- [4] Gorlick R. Current concepts on the molecular biology of osteosarcoma [J]. *Cancer treatment and research*, 2009, 152: 467-478.
- [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, Mohorianu I, McNamara I, et al. miR-16 is highly expressed in Paget's associated osteosarcoma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(5): 127-131.
- [7] Liao LQ, Yan HH, Mai JH, 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, 等. 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 GE, Scofield HH, Cornyn J, et al. Osteosarcoma of the jaws. Analysis of 56 cases [J]. *Cancer*, 1967, 20(3): 377-391.
- [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): 3068-3075.
- [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[C]; 全国临床肿瘤学大会暨csc学术年会, 2012.
- [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] 刘斯润, 蔡香然, 邱麟. 新版(2020)WHO骨肿瘤分类解读 [J]. *磁共振成像*, 2020, 11(12): 1069-1091.
- [17] Rizzoli肌肉骨骼系统肿瘤及肿瘤样病变图谱 [M]. 北京: 北京科技出版社, 2018.
- [18] Picci P, Manfrini M, Fabbri N, et al. 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, 等. 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): 1431-1436.
- [21] 袁俊清, 张惠箴, 黄文涛, 等. 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): 422-424.
- [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): 545-550.
- [23] Koehne A, Sayles L, Breese M, et al. Abstract A35: Characterization of the genomic landscape of osteosarcoma metastasis[C]. AACR meeting, 2016.
- [24] 张陈平. 口腔癌的间室外科[C], 2011国际暨全国第十一届头颈肿瘤学术大会, 2011.
- [25] NCCN soft tissue sarcoma, Version 2 [M]. 2018.
- [26] Smeele LE, Kostense PJ, 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): 363-367.
- [27] Kassir RR, Rassekh CH, Kinsella JB, et al. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies [J]. *Laryngoscope*, 1997, 107(1): 56-61.
- [28] Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond AK, et al. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment [J]. *Cancer*, 2009, 115(14): 3262-3270.
- [29] Bouaoud J, Beinsse G, Epailard 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 SG, Meyers P, Huvos AG, et al. Improved outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the head and neck [J]. *Cancer*, 2002, 95(7): 1495-1503.

- [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 SY, et al. Craniofacial osteosarcoma: Single institutional experience in Korea [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(1): e149-e153.
- [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 WJ, Lv XM, Zhang JG, et al. Intraoral anastomosis of deep circumflex iliac artery perforator flap for maxillary reconstruction [J]. *The Journal of craniofacial surgery*, 2018, 29(7): e695-e697.
- [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):1948.
- [36] Nam JW, Nam W, Cha IH, 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-e168.
- [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): 2016-2023.
- [38] 戴振霖, 艾哈迈德·阿德热罕穆, 陈一铭, 等. 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: 124-131.
- [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): 3294-3305.
- [41] DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2): 492-498.
- [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): 582-588.
- [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): 4574-4586.
- [45] Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens 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): 559-568.
- [46] ESMO/European Sarcoma Network working group. 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 NG. Radiation-induced sarcomas of the head and neck [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(5): 973-981.
- [48] de Souza LL, Pontes HAR, Santos-Silva AR, et al. Oral radiation-induced sarcomas: Systematic review [J]. *Head Neck*, 2020, 42(9): 2660-2668.
- [49] Coca-Pelaz A, Mäkitie AA, Strojan P, et al. Radiation-induced sarcomas of the head and neck: a systematic review [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 90-108.