

# 头颈癌患者颌骨放射性骨坏死的预防和管理：最佳证据总结



施郁洁<sup>1</sup>, 高岭<sup>2</sup>, 胡传宇<sup>3</sup>, 李霞<sup>4,5</sup>, 李俊颖<sup>6</sup>, 刘锐<sup>7</sup>, 谢尚<sup>8</sup>, 杨辉俊<sup>9</sup>, 阎转君<sup>10</sup>, 钟凡<sup>11</sup>, 张继斌<sup>12</sup>, 邵军<sup>1,13\*</sup>

1. 暨南大学口腔医学院 (广州 510632)
2. 青岛大学附属医院口腔颌面外科 (山东青岛 266000)
3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院口腔颌面外科 (武汉 430030)
4. 佛山科学技术学院口腔医学院 (广东佛山 528225)
5. 佛山市口腔医院口腔黏膜科 (广东佛山 528000)
6. 美国密歇根大学牙学院牙周科 (美国密歇根州安娜堡 48109)
7. 陆军军医大学大坪医院口腔科 (重庆 400042)
8. 北京大学口腔医院口腔颌面外科 (北京 100081)
9. 北京大学深圳医院口腔医学中心口腔颌面外科 (广东深圳 518036)
10. 青海大学附属医院口腔修复科 (西宁 810001)
11. 广州市第八人民医院口腔科 (广州 510060)
12. 广州市番禺区中心医院口腔科 (广州 511400)
13. 广州市中西医结合医院口腔中心 (广州 510800)

**【摘要】目的** 放射性骨坏死是头颈癌放疗后的一种严重并发症，严重影响头颈癌幸存者的生活质量，增加患者经济负担。目前，在世界范围内有关放射性骨坏死的预防和管理缺乏专门的指南，本研究针对这一问题进行最佳证据汇总，以期为临床实践提供参考。**方法** 系统检索中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Cinahl 数据库，国内外指南数据库以及相关学会组织官网以获取相关的证据，包括指南、专家共识及系统评价。检索时间为建库至 2020 年 6 月 18 日。采用相应的质量评价工具评价纳入的文献，汇总有关放射性骨坏死预防和管理最佳证据。**结果** 最终纳入 11 篇文献，包括 6 篇指南，3 篇专家共识，2 篇系统评价。纳入文献的方法学质量总体较高。研究者总结了放射性骨坏死 (Osteoradionecrosis, ORN) 的危险因素 (包括患者因素、肿瘤因素和放疗相关因素)，放疗前 (外科预防、口腔卫生教育、牙科检查和处理)、放疗中 (口腔和牙齿监测、放疗注意事项)、放疗后 (口腔和牙齿随访监测、龋齿和牙周疾病的预防以及放疗后拔牙注意事项) ORN 的预防以及 ORN 的管理 (影像学检查、保守治疗、手术治疗以及下颌骨 ORN 的疗效评价)。针对尚存争议的高压氧治疗，现有证据不推荐单独或常规使用高压氧治疗。**结论** 本研究总结了头颈癌患者预防和管理放射性骨坏死的最佳证据，强调了口腔卫生教育、口腔和牙齿监测、积极预防和治疗龋病及牙周病在 ORN 预防方面的重要性，在放疗方式的选择上推荐调强放疗以减少靶区辐射剂量，在 ORN 的治疗方面主

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.06.02

基金项目：国家自然科学基金青年基金项目 (82002893, 82002878)；湖北省自然科学基金面上项目 (2019CFB657)；北京大学口腔医院青年基金 (YS020219)；陆军军医大学青年培育项目 (2018xqn014)

\* 通信作者：邵军，教授，主任医师，硕士研究生导师，E-mail: zqsjza@163.com

作者排序说明：除第一作者外，其他作者按姓氏首字母排序，排名不分先后

要包括保守治疗和手术治疗。然而,本研究汇总的证据也存在一定的局限性,在实际临床应用中医务人员应结合具体情况综合考虑。

**【关键词】**放射性骨坏死;头颈癌;最佳证据

## The prevention and management of osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer: summary of the best evidence

Yu-Jie SHI<sup>1</sup>, Ling GAO<sup>2</sup>, Chuan-Yu HU<sup>3</sup>, Xia LI<sup>4,5</sup>, Jun-Ying LI<sup>6</sup>, Rui LIU<sup>7</sup>, Shang XIE<sup>8</sup>, Jun-Hui YANG<sup>9</sup>, Zhuan-Jun YAN<sup>10</sup>, Fan ZHONG<sup>11</sup>, Ji-Bin ZHANG<sup>12</sup>, Jun SHAO<sup>1,13\*</sup>

1. School of Stomatology Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

3. Stomatology Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

4. School of Stomatology, Foshan University, Foshan 528225, Guangdong Province, China

5. Department of Oral Mucous Disease, Foshan Stomatological Hospital, Foshan 528000, Guangdong Province, China

6. Department of Periodontics and Oral Medicine, University of Michigan School of Dentistry, Ann Arbor, MI 48109, American

7. Department of Stomatology, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China

8. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China

9. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shenzhen Hospital, Peking University, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

10. Department of Prosthodontics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China

11. Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510060, China

12. Department of Stomatology, Panyu Central Hospital, Guangzhou 511400, China

13. Department of Stomatology, Guangzhou Hospital of Integrated Traditional and West Medicine, Guangzhou 510800, China

\*Corresponding author: Jun SHAO, E-mail: zqsjza@163.com

**【Abstract】Objective** Osteoradionecrosis is a serious complication of radiotherapy for head and neck cancer, which not only leads to severe decrease of life quality of head and neck cancer survivors but also increases the economic burden of patients. Currently, there are no specific guidelines for the prevention and management of osteoradionecrosis worldwide. In this study, we summarized the best evidence of these problems in order to provide reference for clinical practice. **Methods** Systematic retrieval from the inception of the database to June 18, 2020 of CNKI, VIP, Wanfang, CBM, PubMed, Web Of Science, Cochrane Library, CINAHL, guideline databases both in domestic and abroad as well as official website of relevant professional institutes was conducted to acquire relevant evidence, including guidelines, expert consensus and systematic review. Appropriate tools of quality evaluation were used to access the included literature and the best evidences for the prevention and management of osteonecrosis were summed up. **Results** Finally, among the 11 literatures included, 6 are guidelines, 3 are expert consensus and 2 are systematic reviews. In general, The quality of methodology of the included literatures are relatively high. Researchers summarized the risk factor of osteoradionecrosis

(including patient factors, tumor factors and treatment factors), the prevention of ORN before radiotherapy (including surgical prevention, the education of oral hygiene and dental examination and treatment), during radiotherapy (including oral and dental monitoring, precautions of radiotherapy) and after radiotherapy (including maintenance of oral and dental surveillance, the prevention of caries and periodontal diseases and considerations of tooth extraction after radiotherapy). The management of ORN was also summarized, which including imaging examination, conservative and surgical treatment as well as the efficacy evaluation of treatment of mandibular osteoradionecrosis. For the controversial treatment of hyperbaric oxygen, the available evidence does not recommend the use of hyperbaric oxygen alone or routinely. **Conclusions** In this study, we summarized the best current evidences about the prevention and management of osteoradionecrosis. The importance of oral hygiene education, oral and dental surveillance, positive prevention and treatment of dental caries and periodontal disease was emphasized. Intensity modulated radiotherapy(IMRT) is recommended to reduce the radiation dose in the field. The treatment of ORN mainly includes conservative treatment and surgical treatment. However, these evidences still have some limitations so that medical workers should take the specific situation into consideration in the clinical application.

**【Keywords】** Osteoradionecrosis; Head and neck cancer; Best evidence

头颈癌 (Head and Neck Cancer, HNC) 患者常采用放射治疗作为主要的或辅助性治疗方式, 然而放疗也常常伴随着照射区软组织的毒性反应, 其中放射性骨坏死 (Osteoradionecrosis, ORN) 是一种严重的并发症<sup>[1-2]</sup>。近年来的研究显示, 头颈癌放疗后 ORN 的发病率为 4.6%~7.7%<sup>[3-6]</sup>。ORN 的临床可表现为疼痛、张口受限、吞咽困难、骨暴露、软组织瘘管、长期溢脓、死骨形成、甚至是病理性骨折<sup>[7]</sup>, 上述症状可进一步导致头颈癌幸存者营养不良、出血、依赖鸦片制剂、容貌外形损毁等<sup>[8]</sup>。此外, ORN 病程发展缓慢, 往往在治疗后数月或数年出现症状并进行性加重, 这在很大程度上降低了头颈癌幸存者的生存质量, 同时也增加了经济负担<sup>[9]</sup>。

关于 ORN 的发病机制目前尚不明确, 其中最经典的假设为“三低”学说, 即放疗引起辐射区域组织低氧、低细胞和低血管密度。Delanian 等<sup>[10]</sup> 则于 2004 年提出“放疗诱导纤维萎缩” (Radiation-induced fibroatrophic process, RIF) 的假设。ORN 的治疗大体上可分为非手术治疗和手术治疗两

大类。其中非手术治疗包括局部应用生理盐水、双氧水或氯己定进行冲洗; 使用抗菌药物、止痛药物; 基于“三低”学说提出的高压氧治疗; 基于 RIF 理论的抗纤维化治疗, 如使用己酮可可碱联合维生素 E 等; 超声波治疗; 细胞生长因子治疗和中医中药治疗等。手术治疗则包括病灶刮除术、死骨切除术以及死骨切除术后血管组织瓣修复等。

尽管自 1922 年 Regaud<sup>[11]</sup> 提出“放射性骨坏死”这一概念以来, 有关 ORN 的研究日益增多, 但迄今为止, 国内外对 ORN 的预防和诊疗尚缺乏公认的标准, 尚无专门针对 ORN 预防和管理的指南, 本研究旨在通过系统检索有关头颈癌患者放射性骨坏死预防和管理的文献, 汇总当前最佳证据, 为临床实践提供参考。

## 1 方法

### 1.1 检索策略

以“头颈癌 OR 头颈部肿瘤 OR 头颈部癌 OR 头部癌症 OR 颈癌 OR 颈肿瘤 OR 气管消化道上部肿瘤 OR 头颈部肿瘤 OR 口腔癌 OR 口腔肿瘤 OR 面部肿瘤 OR 气管肿瘤 OR 口咽

肿瘤OR鼻咽肿瘤OR咽肿瘤OR喉肿瘤OR食管肿瘤OR甲状腺肿瘤 OR甲状旁腺肿瘤,颌骨放射性骨坏死OR放射性骨坏死OR颌骨放射性骨髓炎OR放射性颌骨骨髓炎OR放射性骨髓炎”为中文关键词,以“head and neck OR upper aerodigestive tract OR UADT OR esophageal OR otorhinolaryngologic OR nasopharyngeal OR oropharyngeal OR pharynx OR larynx OR parathyroid OR thyroid OR tracheal OR oral OR mouth OR facial, neoplas\* OR cancer OR tumor OR carcinoma OR maglinan\*, osteoradionecrosis OR osteoradionecrosis OR radiation osteomyelitis OR osteomyelitides OR ORN”为英文关键词。计算机检索 PubMed、Web of science、Cochrane Library、CINAHL、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、中国生物医学文献数据库(Chinese BioMedical Literature Database, CBM)、万方(Wanfang Data)、维普(VIP Database for Chinese Technical Periodicals, VIP),指南数据库平台及相关专业学会组织信息见表1。检索时间为建库至2020年6月18日。中英文数据库检索策略举例见框1-4。

### 1.2 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:①研究内容涉及头颈癌患者放射性骨坏死的预防或管理;②文献类型为公开发表的指南、专家共识及系统评价,其中纳入的指南应符合以下特点:由特定领域的专业组织制定,经系统检索文献证据并对证据水平和推荐强度进行分级或推荐意见基于专家共识;③发表语言仅限于中英文;④指南、系统评价的最新版本。

排除标准:①重复发表;②无法获取全文;③方法学质量较低;④会议摘要;⑤已在指南数据库平台或专业学会组织官网撤销的指南;⑥文中内容有提及颌骨放射性骨坏死但未形成明确的有关预防或管理方面的推荐意见。

### 1.3 文献质量评价标准

#### 1.3.1 指南的质量评价

采用AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation) 协作网发布的指南研究与评价工具——AGREE II<sup>[12-13]</sup>进行指南质量评价,该工具涵盖6个领域(范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性和独立性),共23个条目<sup>[14]</sup>。每个条目用1-7分表示是否符合要求,符合程度越高则得分越高,完全符合7分,完全不

表1 指南数据库与相关专业学会组织网址  
Table 1. Guideline databases and relevant professional institutes

检索平台	网址
指南数据库	
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	<a href="http://www.nice.org.uk">http://www.nice.org.uk</a>
Registered Nurses Association of Ontario (RNAO)	<a href="http://www.rnao.org">http://www.rnao.org</a>
National Guideline Clearinghouse (NGC)	<a href="http://www.guideline.gov/index.asp">www.guideline.gov/index.asp</a>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<a href="https://www.sign.ac.uk/">https://www.sign.ac.uk/</a>
Guidelines International Network (GIN)	<a href="https://g-i-n.net/">https://g-i-n.net/</a>
医脉通	<a href="http://www.medlive.cn/">http://www.medlive.cn/</a>
专业学会组织	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	<a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a>
European Society of Medical Oncology (ESMO)	<a href="https://www.esmo.org/">https://www.esmo.org/</a>
American Cancer Society (ACS)	<a href="https://www.cancer.org/">https://www.cancer.org/</a>
Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)	<a href="https://www.mascc.org/">https://www.mascc.org/</a>
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)	<a href="https://estro.org/">https://estro.org/</a>
American College of Radiology (ACR)	<a href="https://www.acr.org/">https://www.acr.org/</a>
British Association of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (BAO-HNS)	<a href="https://www.entuk.org/">https://www.entuk.org/</a>
Oncology Nursing Society (ONS)	<a href="https://www.ons.org/">https://www.ons.org/</a>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	<a href="https://www.nccn.org/">https://www.nccn.org/</a>

### 框1 PubMed检索策略 Frame 1. PubMed search strategy

```
#1 osteoradionecrosis[MeSH Terms]
#2 osteoradionecroses[Title/Abstract] OR radiation osteomyelitis[Title/Abstract]OR osteomyelitides[Title/Abstract]
#3 head and Neck Neoplasms[MeSH Terms]
#4 neoplas*[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR
maglinan*[Title/Abstract]
#5 head and neck[Title/Abstract] OR "Upper Aerodigestive Tract"[Title/Abstract] OR UADT[Title/Abstract] OR oral[Title/
Abstract] OR mouth[Title/Abstract] OR facial[Title/Abstract] OR esophageal[Title/Abstract] OR otorhinolaryngologic[Title/
Abstract] OR nasopharyngeal[Title/Abstract] OR oropharyngeal[Title/Abstract] OR pharynx[Title/Abstract] OR larynx[Title/
Abstract] OR parathyroid[Title/Abstract] OR thyroid[Title/Abstract] OR tracheal[Title/Abstract]
#6 #1 OR #2
#7 #3 OR (#4 AND #5)
#8 #6 AND #7
```

### 框2 Cochrane Library检索策略 Frame 2. Cochrane Library search strategy

```
#1 (osteoradionecrosis OR osteoradionecroses OR radiation osteomyelitis OR osteomyelitides):ti,ab,kw
#2 (Head and neck OR "Upper Aerodigestive Tract" OR UADT OR esophageal OR otorhinolaryngologic OR nasopharyngeal OR
oropharyngeal OR pharynx OR larynx OR parathyroid OR thyroid OR tracheal OR oral OR mouth OR facial ):ti,ab,kw
#3 (neoplas* OR cancer OR tumor OR carcinoma OR maglinan*):ti,ab,kw
#4 #1 AND (#2 AND #3)
```

### 框3 CNKI检索策略 Frame 3. CNKI search strategy

```
#1 SU=头颈癌 OR 头颈部肿瘤 OR 头颈部癌 OR 头部癌症 OR 颈癌 OR 颈肿瘤 OR 气管消化道上部肿瘤 OR 头颈肿瘤 OR
口腔癌 OR 口腔肿瘤 OR 面部肿瘤 OR 气管肿瘤 OR 口咽肿瘤 OR 鼻咽肿瘤 OR 咽肿瘤 OR 喉肿瘤 OR 食管肿瘤 OR 甲状
腺肿瘤 OR 甲状旁腺肿瘤
#2 SU=颌骨放射性骨坏死 OR 放射性骨坏死 OR 颌骨放射性骨髓炎 OR 放射性颌骨骨髓炎 OR 放射性骨髓炎
#3 #1 AND #2
```

### 框4 CBM检索策略 Frame 4. CBM search strategy

```
#1 "头颈部肿瘤"[全部字段:智能] OR "口腔肿瘤"[全部字段:智能] OR "面部肿瘤"[全部字段:智能] OR "气管肿瘤"[全部字段:
智能] OR "口咽肿瘤 "[全部字段:智能] OR "鼻咽肿瘤"[全部字段:智能] OR "咽肿瘤"[全部字段:智能] OR "喉肿瘤"[全部字段:
智能] OR "食管肿瘤"[全部字段:智能] OR "气管肿瘤"[全部字段:智能] OR "甲状腺肿瘤"[全部字段:智能] OR "甲状旁腺肿瘤
"[全部字段:智能]
#2 "颌骨放射性骨坏死"[全部字段:智能] OR "放射性骨坏死"[全部字段:智能] OR "颌骨放射性骨髓炎"[全部字段:智能] OR
"放射性颌骨骨髓炎"[全部字段:智能] OR "放射性骨髓炎"[全部字段:智能]
#3 #1 AND #2
```

符合1分，不完全符合则为2~6分。每个领域得分等于该领域中每一个条目分数的总和，并标准化为该领域可能的最高分数的百分比，即标准化百分比=（实际得分-最小可能得分）/（最大可能得分-最小可能得分）×100%。得分越高则指南的整体质量越高。当6个领域的得分均≥60%，推荐等级为A级；当存在得分<60%的领域，但至

少有3个领域≥30%时，推荐等级为B级；当至少有3个领域的得分<30%时，推荐等级为C级。

#### 1.3.2 专家共识的质量评价

采用澳大利亚JBI循证卫生保健中心（2016）的工具进行评价<sup>[15]</sup>，共6个项目。每个项目分别以“是”“否”“不清楚”“不适用”进行评价。

### 1.3.3 系统评价的质量评价

采用系统评价方法学质量评价工具 (Assessment of Multiple Systematic Reviews 2, AMSTAR 2) [16-17]。该工具共 16 个条目, 其中有 7 个关键条目, 分别为条目 2、4、7、9、10、11、13 和 15, 其余为非关键条目, 每个条目以“是”“部分是”“否”进行评价, 其中条目 11、12、15 的评价选项还包括“未进行 Meta 分析”, 系统评价的整体方法学质量分为高、中、低和极低。

### 1.3.4 证据体质量评价

采用 GRADE 系统 [18] 对系统评价中的结局指标进行质量评价, 当纳入的是无严重缺陷的随机对照实验 (Randomized controlled trial, RCT), 初始证据质量为高质量, 然后分别从研究的局限性、不一致性、间接性、不精确性及发表偏倚 5 个方面进行降级 [19]。当系统评价纳入的研究为观察性研究时, 初始证据质量为低质量, 但也可根据效应量大、可能的混杂因素会改变疗效、剂量-效应关系进行升级 [20]。证据质量评价结果分为高、中、低、极低 4 个等级 [21], 高级证据——我们对估计值接近真实值非常有信心; 中级证据——我们对估计值有一定的信心: 真实值很可能与估计值接近, 但也有可能是完全不同的; 低级证据——我们对估计值的信心是有限的: 真实值可能与估计值有本质上的不同; 极低级证据——我们对估计值几乎没有信心: 真实值很可能与估计值有本质上的不同。

## 1.4 文献检索与筛选

由两名研究者独立检索数据库、指南数据库平台及相关专业学会组织, 按照文献的纳入及排除标准进行独立筛选, 当意见不一致时通过协商解决或由第 3 名研究者裁定。

## 1.5 文献质量评价过程

文献经筛选后由 2 名研究者独立使用上述相应的工具进行评价, 当意见不一致时相互讨论协商, 若仍存在分歧则咨询第 3 名研究者以达成共识。

## 1.6 证据汇总

对最终纳入的文献用内容分析法提取和整合证据, 其中包括研究者、发表年份、证

据类型、证据来源、推荐意见或证据内容。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程

在检索相关数据库、指南平台、专业学会网站后, 共获得 4 275 篇文献, 排除重复文献 1 213 篇后, 根据纳入和排除标准, 最终纳入 11 篇文献, 其中包括 6 篇指南 [22-27], 3 篇专家共识 [28-30], 2 篇系统评价 [31-32]。筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入文献的一般情况

一般情况包括发表年份、证据来源、证据类型、题名、国家来源等, 具体见表 2。

### 2.3 文献质量评价结果

#### 2.3.1 指南的质量评价结果

本研究共纳入 6 篇指南, 评价结果见表 3。在“范围和目的”领域, 各指南标准化百分比均大于 80%, 表明纳入的指南均较明确的描述了总目的、涵盖的卫生问题及适用人群。在“参与人员”、“清晰性”领域的得分均 > 55%, 在“制定的严谨性”领域各指南得分均 > 65%, 而在“应用性”领域波动范围较大, 标准化百分比为 25%~91.67%。4 篇指南的推荐级别为 A 级, 2 篇指南的推荐级别为 B 级。

#### 2.3.2 专家共识质量评价结果

本研究纳入了 3 篇专家共识, 其中两篇专家共识 [28, 30] 采用德尔菲法评价法形成共识意见, 而另一篇专家共识 [29] 未具体描述形成共识意见的方法, 因而条目 4 评价为“不清楚”。各条目具体评价结果见表 4。

#### 2.3.3 系统评价质量评价结果

本研究纳入 2 篇系统评价, 整体质量高, 其方法学质量评价结果见表 5。

#### 2.3.4 系统评价证据体质量评价结果

本研究纳入 2 篇系统评价, 所涉及的研究比较了在拔牙窝中放入含富血小板血浆纤维蛋白泡沫与仅放入纤维蛋白泡沫相比、氟凝胶 (450 ppm) 与高浓度含氟牙膏 (1 350 ppm) 相比、高压氧 (Hyperbaric oxygen, HBO) 治疗 ORN 与标准治疗方案相比、拔牙后使用 HBO 治疗与使用青霉素 G 相比、牙种植术

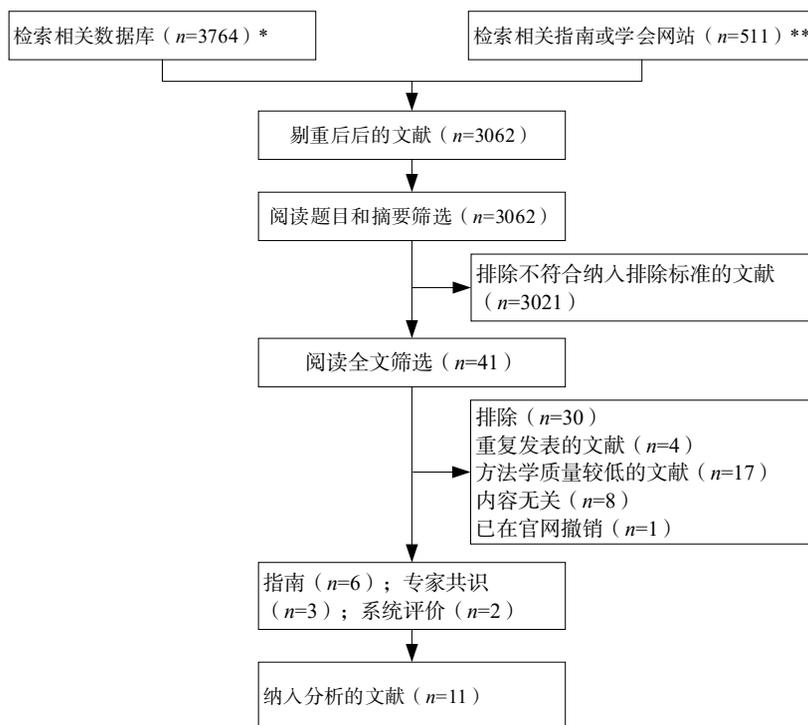


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow diagram of literature selection and identification

所检索数据库及文献数 \*：PubMed ( $n=1032$ ); Cochrane ( $n=46$ ); Web of science ( $n=1945$ ); CINAHHL ( $n=163$ ); CNKI ( $n=246$ ); CBM( $n=85$ ); Wanfang ( $n=220$ ); VIP ( $n=27$ )

\*\*：NGC( $n=77$ ); NICE( $n=12$ ); RANO( $n=9$ ); SIGN( $n=0$ ); GIN( $n=53$ ); ASCO( $n=7$ ); ACS( $n=1$ ); ESMO( $n=2$ ); MASCC( $n=0$ ); ESTRO( $n=2$ ); BAO-HNS( $n=2$ ); NCCN( $n=1$ ); 医脉通( $n=345$ )

前 HBO 治疗联合围术期使用抗生素治疗与单纯使用抗生素治疗相比在放射性骨坏死的预防和治疗中的作用，关注的结局指标包括 ORN 的发生率、使用富血小板血浆、氟凝胶和 HBO 治疗后的不良反应、骨坏死黏膜覆盖情况、创面愈合情况等指标。表 6 列出了各结局指标的证据体质量。

## 2.4 证据汇总及描述

### 2.4.1 指南或专家共识推荐意见汇总

因纳入文献所用的证据质量评价系统不一致，故本研究保留原来的证据等级并标明证据来源。指南和专家共识推荐意见见表 7-12。

### 2.4.2 系统评价证据总结

#### 2.4.2.1 HBO 与标准治疗方案治疗 ORN 比较

证据摘要：与使用标准治疗方案相比，使用 HBO 治疗后完整的黏膜覆盖的可能性增加了 30%。在治疗 ORN 的复杂头颈部手术后使用标准治疗方案后伤口裂开的风险是使用 HBO 治疗后的 4.23 倍<sup>[31]</sup>。

证据描述：与使用标准治疗方案相比，

对完整粘膜覆盖率的影响差异具有统计学意义 [ $n=246$ ,  $RR=1.30$ ,  $95\%CI (1.09, 1.55)$ ,  $P=0.003$ ]。在治疗 ORN 的复杂头颈部手术后使用高压氧治疗相较于使用标准治疗方案伤口裂开风险方面存在明显的差异 [ $n=264$ ,  $RR=4.23$ ,  $95\%CI (1.06, 16.83)$ ,  $P=0.04$ ]。

#### 2.4.2.2 拔牙后使用含富血小板血浆的纤维素泡沫与仅使用纤维素泡沫比较

证据摘要：拔牙后使用富含血小板血浆的纤维素泡沫与单纯使用纤维素相比，在 ORN 发生风险和拔牙后的平均疼痛评分方面没有显著差异<sup>[31]</sup>。

证据描述：拔牙后使用富含血小板血浆的纤维素泡沫或单纯使用纤维素泡沫，两种干预措施在 ORN 发生风险和拔牙后的平均疼痛评分方面的差异均无统计学意义 [ $n=44$ ,  $OR=3.32$ ,  $95\%CI (0.58, 19.09)$ ,  $P=0.18$ ;  $n=44$ ,  $P=0.09$ ]。

#### 2.4.2.3 氟凝胶 (450 ppm) 与高浓度含氟牙膏 (1350 ppm) 比较

证据摘要：在 ORN 预防方面，使用氟

表2 纳入文献的基本特征  
Table 2. Basic characteristic of literature included

编号	纳入文献	证据来源	证据类型	标题	国家
1	Cohen 2016 <sup>[26]</sup>	ACS	指南	American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline	美国
2	Pfister 2020 <sup>[22]</sup>	NCCN	指南	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers (Version 2.2020)	美国
3	NICE 2016 <sup>[24]</sup>	NICE	指南	Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over	英国
4	Ministry of Health Malaysia 2016 <sup>[25]</sup>	Ministry of Health Malaysia	指南	Management Of Nasopharyngeal Carcinoma	马来西亚
5	CCO 2011 <sup>[23]</sup>	CCO	指南	The Role of IMRT in Head & Neck Cancer: Guideline Recommendations	加拿大
6	Nekhtyudov 2017 <sup>[27]</sup>	ASCO	指南	Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Cancer Society Guideline	美国
7	Mañós 2017 <sup>[30]</sup>	Oral Oncol	专家共识	Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 1)	西班牙
8	He 2020 <sup>[29]</sup>	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	专家共识	Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible	中国
9	Buglione 2016 <sup>[28]</sup>	Crit Rev Oncol Hematol	专家共识	Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement	意大利
10	Bennett 2016 <sup>[31]</sup>	Cochrane Database Syst Rev	系统评价	Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury	澳大利亚
11	El-Rabbany 2019 <sup>[32]</sup>	Cochrane Database Syst Rev	系统评价	Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy	加拿大

表3 纳入指南的质量评价结果  
Table 3. Quality of guidelines included

编号	各领域标准化的百分比 (%)						推荐级别
	范围和目的	参与人员	制定的严谨性	清晰性	应用性	编辑的独立性	
1	83.33	86.11	81.25	88.89	66.67	87.50	A
2	91.67	91.67	92.71	88.89	91.67	91.67	A
3	97.22	86.11	88.54	88.89	91.67	91.67	A
4	83.33	61.11	82.29	75.00	68.75	91.67	A
5	88.89	58.33	66.79	75.00	25.00	50.00	B
6	83.33	77.78	73.96	77.78	62.50	50.00	B

表4 纳入专家共识的质量评价结果  
Table 4. Quality of expert consensus included

编号	条目					
	1	2	3	4	5	6
7	是	是	是	是	是	否
8	是	是	是	不清楚	是	否
9	是	不清楚	是	是	是	否

注：条目1为观点的来源是否明确；条目2为观点是否来自于本领域有影响力的专家；条目3为所提出的观点是否以相关的人群利益为中心；条目4为所陈述的结论是否是基于分析过程的结果，观点的表达是否有逻辑性；条目5为是否参考了现存的其他文献；条目6为提出的观点是否有与以往的文献不一致的地方

表5 纳入系统评价的AMSTAR 2量表评价结果  
Table 5. The results of AMSTAR 2 of systematic review included

编号	条目																整体质量
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
10	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	高级
11	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NM	NM	Y	Y	NM	Y	高级

注：\*：关键条目；Y：是；N：否；PY：部分是；NM：未行Meta分析。条目1：研究的问题和纳入的标准是否包括PICO部分？条目2：在系统评价实施前是否确定了系统评价的研究方法？对于与研究方案不一致处是否进行了说明？条目3：作者是否说明了纳入的研究类型？条目4：是否使用了全面的文献检索策略？条目5：是否进行双人重复式文献筛选？条目6：是否进行双人重复式数据提取？条目7：是否提供了排除文献的清单，并说明理由？条目8：是否对纳入的研究进行了详细描述？条目9：是否使用合适的工具对每个纳入的研究进行了偏倚风险评估？条目10：是否对各个纳入研究的资助来源进行了报告？条目11：行Meta分析时是否使用合适的统计方法对结果进行合并？条目12：行Meta分析时是否评估纳入研究的偏倚风险对结果的潜在影响？条目13：解释或讨论研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险？条目14：是否合理地解释、讨论了研究结果的异质性？条目15：行定量分析时是否充分调查了发表偏倚，并对可能的影响进行讨论？条目16：是否报告任何潜在利益冲突来源？

凝胶(450 ppm)与使用高浓度含氟牙膏(1350 ppm)预防ORN相比较，两种干预措施在ORN发生风险和拔牙后不良事件发生风险方面没有显著差异<sup>[32]</sup>。

证据描述：使用氟凝胶(450 ppm)预防ORN与使用高浓度含氟牙膏(1350 ppm)预防ORN相比较，经过12~36个月的

随访，两组人群均未发生ORN( $n=220$ )，也未报道任何的不良事件( $n=220$ )。

#### 2.4.2.4 HBO与围术期使用抗生素比较

证据摘要：使用HBO的ORN发生风险是牙拔除术围术期使用抗生素的0.18倍，两种干预措施在ORN发生风险方面存在显

著差异，而在拔牙后不良事件发生风险方面没有显著差异<sup>[32]</sup>。

证据描述：使用 HBO 与牙拔除术围术期使用抗生素相比，拔牙后 ORN 发生风险有显著的统计学差异 [ $n=74$ ,  $RR=0.18$ ,  $95\%CI(0.43, 0.76)$ ,  $P=0.01$ ]，未报道任何的不良事件 ( $n=74$ )。

2.4.2.5 HBO联合围术期使用抗生素与单纯

使用抗生素

证据描述：使用 HBO 联合围术期使用抗生素与单纯使用抗生素相比，在牙种植术后 ORN 发生风险与不良事件发生风险方面没有显著差异<sup>[32]</sup>。

证据摘要：使用 HBO 联合围术期使用抗生素与单纯使用抗生素相比，牙种植术后 ORN 发生风险的差异无统计学意义 [ $n=26$ ,

表6 系统评价GRADE分级结果  
Table 6. The results of GRADE of systematic review included

纳入研究个数 (样本总量)	研究设计	降低证据质量的因素					证据体质量
		局限性	间接性	不一致性	不精确性	发表偏倚	
Bennett 2016							
HBO治疗ORN versus标准治疗方案——骨坏死患者黏膜完全覆盖(黏膜覆盖)							
3 (246)	RCT	降一级 <sup>1</sup>	不降级	不降级	不降级	不降级	MODERATE
HBO治疗ORN versus标准治疗方案——复杂头颈部手术后创面裂开(创面愈合)情况							
2 (264)	RCT	不降级	不降级	不降级	降一级 <sup>2</sup>	不降级	MODERATE
El - Rabbany 2019							
富含血小板血浆的纤维素泡沫versus 纤维素泡沫——拔牙后ORN的发生率							
1 (44)	RCT	降两级 <sup>1,3</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>2</sup>	不降级	VERY LOW
富含血小板血浆的纤维素泡沫versus 纤维素泡沫——拔牙后2周、2/6/9/12个月的平均疼痛评分							
1 (44)	RCT	降两级 <sup>1,3</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>2</sup>	不降级	VERY LOW
氟凝胶(450 ppm) versus高浓度含氟牙膏(1350 ppm)——ORN的发生率							
1 (220)	RCT	降一级 <sup>1</sup>	不降级	不降级	降两级 <sup>2</sup>	不降级	VERY LOW
氟凝胶(450 ppm) versus高浓度含氟牙膏(1350 ppm)——不良事件							
1 (220)	RCT	降一级 <sup>1</sup>	不降级	不降级	降两级 <sup>2</sup>	不降级	VERY LOW
HBOT versus 围术期使用抗生素——拔牙后ORN的发生率							
1 (74)	RCT	降两级 <sup>1</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>2</sup>	不降级	VERY LOW
HBOT versus 围术期使用抗生素——不良事件							
1 (74)	RCT	降两级 <sup>1</sup>	不降级	不降级	降一级 <sup>2</sup>	不降级	VERY LOW
HBOT联合围术期使用抗生素versus单纯使用抗生素——牙种植术后ORN的发生率							
1 (26)	RCT	降一级 <sup>1</sup>	不降级	不降级	降两级 <sup>2</sup>	不降级	VERY LOW
HBOT联合围术期使用抗生素versus单纯使用抗生素——不良事件							
1 (26)	RCT	降一级 <sup>1</sup>	不降级	不降级	降两级 <sup>2</sup>	不降级	VERY LOW

注：ORN；osteoradionecrosis，放射性骨坏死；RCT；randomized controlled trial，随机对照试验；HBOT: hyperbaric oxygen therapy，高压氧治疗；<sup>1</sup>在受试者、研究人员、结果评估者盲法方面，存在高风险；<sup>2</sup>样本量不足；<sup>3</sup>在“暴露”、“可比性”方面，可能存在偏倚

表7 ORN的危险因素  
Table 7. The risk factor of ORN

危险因素	证据内容
患者因素	1. 口腔卫生习惯（吸烟和酗酒） <sup>[29]</sup> 2. 牙齿健康状况（龋病或牙周疾病） <sup>[29]</sup> 3. 营养状况 <sup>[29]</sup> 4. 不良人工假体（慢性局部创伤） <sup>[29]</sup>
肿瘤因素	5. 原发肿瘤的部位 <sup>[29]</sup> 6. 下颌骨邻近肿瘤 <sup>[29]</sup> 7. 晚期肿瘤 <sup>[29]</sup>
放疗相关因素	8. 下颌角及下颌支骨质致密 <sup>[29]</sup> 9. 下颌骨辐射体积分量、分布 <sup>[29]</sup> 10. 辐射剂量超过60Gy <sup>[29]</sup> 11. 近距离放射治疗或外束放射治疗 <sup>[29]</sup> 12. 同期放、化疗 <sup>[29]</sup> 13. 下颌骨劈开术或下颌骨切除术 <sup>[29]</sup> 14. 口干和牙关紧闭可能间接增加罹患ORN的风险 <sup>[28]</sup> 15. 拔牙、骨组织活检、救治性手术 <sup>[28]</sup>

表8 放疗前ORN的预防  
Table 8. ORN prevention before radiotherapy

项目	证据内容
外科预防	1. 对于早期口腔癌（I、II期），治疗方式首选手术治疗 <sup>[30]</sup> 2. 若手术后需放疗，术中应尽量保存下颌骨骨膜的完整性 <sup>[29]</sup> 3. 在不违背肿瘤切除术原则的情况下，应保持足够的软组织覆盖或肌肉附着，使皮质骨周围有一个营养良好的微环境 <sup>[29]</sup>
口腔卫生教育	4. 使用柔软的牙刷、牙线或牙间隙刷 <sup>[28]</sup> 5. 预防龋病： 1) 饮食咨询（2A） <sup>[22]</sup> 2) 使用高效局部氟化物（2A） <sup>[22]</sup> ——放疗后长期使用 a) 每天用1.1% NaF凝胶或SNF2凝胶刷牙或放在定制托盘内使用；或 b) 每天使用1.1%的NaF牙膏；或 c) 使用含氟涂料，每年三次；或 d) 磷酸钙人工唾液冲洗 3) 建议使用再矿化溶液和牙膏（如酪蛋白产品），促进氟化物进入菌斑，使釉质原位再矿化 <sup>[28]</sup>
放疗前牙科检查与处理	6. RT开始前，应对患者进行有关吸烟或酗酒导致下颌骨骨坏死的教育 <sup>[29]</sup> 7. 所有鼻咽癌患者在接受放射治疗前都应进行口腔评估，并由有治疗RT患者经验的口腔/牙科专家进行相应治疗（III） <sup>[25]</sup> 8. 全面检查头颈部、口腔和牙齿，所有牙齿都应进行影像学检查 <sup>[22, 28]</sup> （拍摄X线全景片，必要时追加拍摄口内X线片 <sup>[28]</sup> ） 9. 检查牙齿及牙周状况，口腔卫生状况，了解既往口腔病史（2A） <sup>[22]</sup> 10. 治疗龋齿、牙周疾病及根尖周病（2A） <sup>[22, 28]</sup> 11. 修复不良接触点以防食物嵌塞和龈乳头炎 <sup>[28]</sup> 12. 尖锐的牙尖或任何可能引起口腔创伤的东西都应该消除，最大限度减少放疗期间黏膜损伤风险 <sup>[28]</sup> 13. 照射区内因龋病、牙周病或根尖周病无法修复而需要拔除的患牙，应至少在放疗开始前2周拔除（2A） <sup>[22]</sup> 14. 应考虑牙齿的长期预后与患者动机以及依从性（2A） <sup>[22]</sup> 15. 如果患者使用金属修复体，可采用硅胶保护，以减少辐射的反向散射（2A） <sup>[22]</sup> 或移除金属义齿 <sup>[29]</sup> 16. 评估口腔念珠菌病并适当使用抗真菌药物治疗（2A） <sup>[22]</sup> 17. 放疗前1周回访，重新评估和加强预防方案（2A） <sup>[22]</sup>

注：RT：Radiotherapy，放疗；III：权威人士根据临床经验提出的意见；描述性研究和病例报告；或专家委员会的报告；2A：基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的

表9 放疗中ORN的预防  
Table 9. Prevention of ORN in radiotherapy

项目	证据内容
放疗中的口腔和牙齿监测	1. 应密切监测口腔卫生，避免或治疗局部感染 <sup>[29]</sup> 2. 应用屏障物或其他预防性假体保护非照射区 <sup>[29]</sup>
放疗注意事项	3. 放疗方式的选择：IMRT用于口腔、口咽、鼻旁窦和鼻咽部肿瘤的根治性放疗或辅助放疗，这些肿瘤需要大剂量放疗，如果使用2D或3D EBRT，则可应用于下颌骨 <sup>[23]</sup> 4. 在不影响肿瘤控制率的情况下，下颌骨的最大剂量不超过60~70 Gy <sup>[28-29]</sup> 5. 应该避免在下颌骨使用IMRT的“热点”剂量 <sup>[28]</sup> 6. 应尽量减少暴露于50 Gy的下颌骨容积百分比 <sup>[28]</sup> 7. 肿瘤侵犯下颌骨是近距离放疗的禁忌证，因为在这种情况下ORN发生风险更高 <sup>[28]</sup>

注：IMRT：Intensity Modulated Radiotherapy调强放疗；EBRT：External Beam Radiotherapy, 外束放射

表10 放疗后ORN的预防  
Table 10. The prevention or ORN after radiotherapy

项目	证据内容
口腔和牙齿监测	1. 将HNC幸存者推荐给专门治疗肿瘤患者的牙科专家(0) <sup>[26-27]</sup> 2. 建议HNC幸存者与牙科专业人员保持密切的随访，并强调必要的预防护理有助于减少龋齿和牙龈疾病(IA) <sup>[26-27]</sup> 3. 建议HNC幸存者避免烟草、酒精(包括含酒精的漱口水)、辛辣或有腐蚀性的食物、过热或过冷的液体、含糖口香糖或含糖软饮料、酸性或柠檬酸类液体(0) <sup>[26-27]</sup> 4. 监测HNC幸存者是否有颌骨肿胀、颌骨疼痛、颌骨外露（提示可能有骨坏死）等情况（0） <sup>[26-27]</sup> ，如果怀疑骨坏死，应迅速将头颈癌幸存者转诊给耳鼻喉科医生、口腔外科医生或其他当地专家 <sup>[27]</sup>
龋病的预防	5. 建议HNC幸存者定期进行专业口腔护理、常规检查和清洁，并密切注意口腔内可能发生的任何变化(0) <sup>[26-27]</sup> 6. 建议HNC幸存者尽量减少进食粘性和/或含糖的食物和饮料，以降低患龋病的风险(0) <sup>[26-27]</sup> 7. 向HNC幸存者提供专业的口腔预防方面的建议，包括用含矿化物质的牙膏刷牙、使用牙线和使用氟化物(处方1.1%的含氟钠牙膏直接刷牙或在定制的托盘中使用)（IA, 0, 2A） <sup>[22, 26-27]</sup>
牙周疾病的预防	8. 将HNC幸存者转给口腔医生或牙周专科医生进行全面的评估(0) <sup>[26-27]</sup> 9. 建议HNC幸存者定期进行口腔专业治疗并遵循口腔医生的建议，并加强对牙龈附着的检查(0) <sup>[26-27]</sup>
放疗后拔牙	10. 照射区域要拔牙或进行手术，需联系肿瘤专业团队（2A） <sup>[22]</sup> 11. 行拔牙术时，应尽可能减少手术创伤 <sup>[29]</sup> 12. 一期缝合暴露的拔牙创伤 <sup>[29]</sup> ，术前、术后预防性应用抗菌药物 <sup>[28-29]</sup>

注：HNC：Head and Neck Cancer, 头颈癌；HBO：Hyperbaric Oxygen, 高压氧；0：基于专家意见、观察性研究(不包括病例对照和前瞻性队列研究)、临床实践、文献综述或预实验；IA：基于头颈癌幸存者的RCT；2A：基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的

表11 ORN的管理  
Table 11. The management of ORN

项目	证据内容
影像学检查	1. X线全景片（最常用），CT或MRI可以确认全景片或临床上可疑的病损 <sup>[28]</sup> 2. DWI、FDG-PET和SPECT有助于明确下颌角与肿瘤复发的鉴别诊断 <sup>[28]</sup>
保守治疗	3. 每天使用生理盐水或3%双氧水局部冲洗2~3次 <sup>[29]</sup> 4. 不推荐使用单独使用HBO，可将HBO治疗作为其他治疗的辅助手段 <sup>[29]</sup> ；或仅考虑HBO治疗作为临床试验的一部分（VERY LOW） <sup>[24]</sup> 5. 仅考虑药物治疗作为临床试验的一部分（VERY LOW） <sup>[24]</sup> ；下颌骨ORN创面分泌物培养+药敏试验 <sup>[29]</sup> ；在结果报告前选择头孢哌酮/舒巴坦、苯唑西林、万古霉素、哌拉西林+他唑巴坦，酌情考虑联合使用抗厌氧菌药物 <sup>[29]</sup> ；对早期（BS分类、分期系统中的0期和部分I期）下颌骨ORN患者可以使用维生素A、维生素E、己酮可可碱或加用氯磷酸 <sup>[29]</sup>
手术治疗	6. 下颌骨病灶刮除术 <sup>[29]</sup> 7. 下颌骨边缘性切除术 <sup>[29]</sup> 8. 下颌骨节段性切除术 <sup>[29]</sup> 9. 考虑手术切除死骨，建立软组织覆盖（VERY LOW） <sup>[24]</sup> （手术切除坏死下颌骨+血管化骨瓣/软组织瓣 <sup>[29]</sup> ） 10. 下颌骨切除后重建修复 <sup>[29]</sup>
治疗方案	11. 基于BS分类分期系统的下颌ORN治疗方案见表12 <sup>[29]</sup>
下颌骨ORN治疗后疗效评价 <sup>[29]</sup>	12. 治愈：无疼痛，开口度改善 $\geq 1$ cm，创口完全愈合，影像学表现为无死骨且骨质愈合良好 13. 有效：疼痛缓解，开口度改善 $\geq 0.5\sim 1$ cm，创口部分愈合，影像学表现为无死骨，骨质基本愈合 14. 无效：疼痛加重，开口度改善 $< 0.5$ cm，创口未愈合，影像学表现为有死骨或骨坏死加重

注：DWI: Diffusion Weighted Imaging, 弥散加权成像；FDG-PET: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, 氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描术；SPECT: Single-Photon Emission Computed Tomography, 单光子发射计算机断层成像术；HBO: Hyperbaric Oxygen, 高压氧；B: bone tissue, 骨组织；S: soft tissue, 软组织；VERY LOW: 使用GRADE证据评价系统并评为“极低”。

表12 下颌骨ORN的临床BS分类、分期及治疗方案<sup>[29]</sup>  
Table 12. The clinical BS classification, stages and treatment protocol of mandibular ORN

BS分类	分期	治疗方案
骨质坏死	0期	保守治疗
B0: 影像学上没有明显的改变或只有溶骨影像，但有典型的下颌骨坏死相关症状	B0S0	
B1: 影像学上骨坏死病变区最大直径 $< 2.0$ cm	I期	病灶刮除术或边缘性切除术
B2: 影像学上骨坏死病变区最大直径 $\geq 2.0$ cm	B1S0, B1S1, B1S2	
B3: 病理性骨折	II期	边缘性切除术或截骨+血管化骨瓣
软组织损伤	B2S0, B2S1, B2S2	
S0: 皮肤和黏膜完整	III期	截骨+血管化骨瓣或截骨+软组织瓣或截骨后不修复
S1: 黏膜破损或皮肤瘻管	B3S0, B3S1, B3S2	
S2: 黏膜和皮肤破损		

注：B: bone tissue, 骨组织；S: soft tissue, 软组织

RR=3.00, 95%CI (0.14, 65.16),  $P > 0.05$ ], 未报道与 HBO 治疗相关的严重不良事件 ( $n=26$ )。

### 3 结语

本研究汇总了有关头颈癌患者 ORN 预防和管理方面的推荐内容。根据现有的证据分别对 ORN 的危险因素, 头颈癌患者放疗前、放疗中、放疗后 ORN 的预防以及 ORN 发生后的管理这 5 个方面给与相应的建议。推荐内容涉及可能引起 ORN 的患者因素、肿瘤因素和放疗相关因素; 头颈癌的外科预防; 放疗前的口腔卫生教育; 放疗前的牙科检查和处理; 放疗中的口腔和牙科监测; 放疗时的注意事项; 放疗后的口腔和牙齿监测以及龋病和牙周病的预防; 放疗后拔牙注意事项; 影像学检查; ORN 的治疗及治疗后的疗效评价等方面。

关于 ORN 的分类和分期目前仍无统一标准, 1993 年 Marx 等<sup>[33]</sup>根据患者对 HBO 治疗的反应将 ORN 分为 I ~ III 期; 2014 年, Lyons 等<sup>[34]</sup>基于抗纤维化治疗提出了新的分类; 本研究提取的关于 ORN 分类分期的最佳证据来自 2015 年 He 等<sup>[35]</sup>提出的 BS 分类、分期, 2017 年, 该系统经国内放射性骨坏死研究领域的专家充分讨论后形成了共识性意见。BS 分类分期系统通过临床表现结合影像学表现, 兼顾软、硬组织损伤来描述下颌骨 ORN 的严重程度, 并根据相应的分期提供了相应治疗方案。

根据所获得的证据, 在放疗前应尽量消除口腔内可能的感染源, 积极治疗可以保留的牙齿, 无法保留的牙齿应及时拔除; 放疗中注意隔离保护, 放疗方式尽量选择 IMRT, 在不影响肿瘤控制的情况下尽量降低辐射剂量 (不超过 60~70 Gy); 放疗后密切随访监测, 如必须进行拔牙或手术时应尽量减少创伤, 术前术后进行预防性抗感染治疗, 应用抗生素治疗 ORN 前推荐进行分泌物培养联合药敏试验。关于如何使用 HBO 来预防或治疗 ORN 目前仍无统一的意见, 在 Bennett 等<sup>[31]</sup>的系统评价中, 尽管有中等质量的证据表明使用 HBO 治疗后完整黏膜覆盖率增加了 30%, 促进伤口愈合的可能性

是使用标准方案治疗的 4.23 倍, 但该研究纳入的原始文献数量较少并且存在样本量不足等局限性, 仍需要大量高质量、大样本的研究来探究 HBO 的疗效, 基于现有指南和专家共识中的证据, 不推荐单独或常规使用 HBO 来预防或治疗 ORN。

总的来说, 本研究纳入的文献方法学质量整体水平较高, 但值得注意的是, 本研究中纳入的证据内容大多来自于较低水平的证据或是基于专家共识, 证据内容质量存在一定局限性。此外, 系统评价来源的证据体因受原始研究局限性与样本量不足的影响, 证据体大多为“极低”质量。因此, 本研究汇总的推荐意见可能存在一定偏倚。本研究为医务人员如何预防和管理 ORN 患者提供了一定的参考价值, 需要指出的是, 在实际应用中, 临床工作者应根据患者情况和其他综合因素为患者制定合理的预防和管理方案。本研究纳入的循证文献资料大部分来自国外, 国内的相关研究相对缺乏。尽管本研究汇总了当前所能获得的最佳循证资料, 但由于缺乏大样本高质量的研究、研究之间存在很大的异质性等原因, 一些治疗策略如使用己酮可可碱和维生素 E 治疗 ORN 仍无法确定其疗效。期待未来国内外能开展更多高质量的 ORN 预防和管理方面的研究, 以期能够更全面的认识 ORN 的危险因素, 发现和明确有效的 ORN 防治策略。此外, 由于颌骨 ORN 大多发生在下颌骨, 因而有关上颌骨的研究十分有限, 需要更多的研究分析来帮助深入认识上颌骨 ORN, 从而完善颌骨 ORN 的防治策略。

### 参考文献

- 1 Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis: an update[J]. *Oral Oncol*, 2010, 46(6): 471-474. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.017.
- 2 Kelishadi SS, St-Hilaire H, Rodriguez ED. Is simultaneous surgical management of advanced craniofacial osteoradionecrosis cost-effective?[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 123(3): 1010-1017. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318199f6c6.
- 3 Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, et al. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume

- correlations[J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(10): 1373–1377. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1643037.
- 4 Zhang W, Zhang X, Yang P, et al. Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 123(3): 401–405. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.05.006.
  - 5 Zhang W, Zhang X, Yang P, et al. Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 123(3): 401–405. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.05.006.
  - 6 Caparrotti F, Huang SH, Lu L, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. *Cancer*, 2017, 123(19): 3691–3700. DOI: 10.1002/encr.30803.
  - 7 Cheng SJ, Lee JJ, Ting LL, et al. A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(1): 90–97. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.021.
  - 8 Shaw R, Tesfaye B, Bickerstaff M, et al. Refining the definition of mandibular osteoradionecrosis in clinical trials: The cancer research UK HOPON trial (hyperbaric oxygen for the prevention of osteoradionecrosis)[J]. *Oral oncology*, 2017, 64: 73–77. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.002.
  - 9 Chang EI, Leon P, Hoffman WY, et al. Quality of life for patients requiring surgical resection and reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: 10-year experience at the University of California San Francisco[J]. *Head Neck*, 2012, 34(2): 207–212. DOI: 10.1002/hed.21715.
  - 10 Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway[J]. *Radiother Oncol*, 2004, 73(2): 119–131. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.08.021.
  - 11 Regaud, C. Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des rayons X et gamma et sur la mécanisme de l'osteoradionecrose[J]. *CR Soc Biol*, 1922, 87: 629–932.
  - 12 Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, et al. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. *BMJ*, 2016, 352: i1152. DOI: 10.1136/bmj.i1152.
  - 13 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839–842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
  - 14 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. The agree next steps consortium: appraisal of guidelines for research & evaluation ii[EB/OL]. (2017–12) [Access on 2020–8–14]. <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>.
  - 15 Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Text and Opinion(2017)[EB/OL]. (2017)[Access on 2020–07–04]. [https://www.joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI\\_Critical\\_Appraisal\\_checklist\\_for\\_Text\\_and\\_Opinim2017\\_O.pdf](https://www.joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal_checklist_for_Text_and_Opinim2017_O.pdf).
  - 16 陶欢, 杨乐天, 平安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR2 解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(1): 101–108. DOI: 10.7507/1672-2531.201711005. [Tao H, Yang TL, Ping A, et al. Interpretation of AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2018, 18(1): 101–108.]
  - 17 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2 解读 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1): 14–18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03. [Zhang FY, Shen AM, Zeng XT, et al. An Introduction to AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews[J]. *Chinese Journal of Evidence-Bases Cardiovascular Medicine*, 2018, 10(1): 14–18.]
  - 18 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
  - 19 Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401–406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
  - 20 Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 4(12): 1311–1316. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004.
  - 21 Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions[J]. *Allergy*, 2009, 64(5): 669–677. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x.
  - 22 Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020, 18(7): 873–898. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0031.
  - 23 Cancer Care Ontario (CCO). The role of IMRT in head & neck cancer[EB/OL]. [Access on 2020–6–27]. <https://www.guidelinecentral.com/summaries/the-role-of-imrt-in-head--neck-cancer/#section-society>.
  - 24 National institute for health and care excellence (NICE).

- cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over[EB/OL]. [Access on 2020-06-27]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng36/resources/cancer-of-the-upper-aerodigestive-tract-assessment-and-management-in-people-aged-16-and-over-pdf-1837395722437.S>
- 25 Ministry of Health Malaysia. Management of nasopharyngeal carcinoma[EB/OL]. [Access on 2020-6-27]. <https://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/CPG/Kanser/CPG-Nasopharyngeal%20Carcinoma.pdf>.
- 26 Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American cancer society head and neck cancer survivorship care guideline[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(3): 203-239. DOI: 10.3322/caac.21343.
- 27 Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, et al. Head and neck cancer survivorship care guideline: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the American cancer society guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(14): 1606-1621. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8478.
- 28 Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 97: 131-142. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.010.
- 29 He Y, Ma C, Hou J, et al. Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 49(3): 411-419. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.06.015.
- 30 Mañós M, Giralt J, Rueda A, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for head and neck cancer (part 1)[J]. *Oral Oncol*, 2017, 70: 58-64. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.004.
- 31 Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4): CD005005. DOI: 10.1002/14651858.CD005005.pub4.
- 32 El-Rabbany M, Duchnay M, Raziie HR, et al. Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11): CD011559. DOI: 10.1002/14651858.CD011559.pub2.
- 33 Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1983, 41(6): 351-357. DOI: 10.1016/0278-2391(83)90294-x.
- 34 Lyons A, Osher J, Warner E, et al. Osteoradionecrosis—a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 52(5): 392-395. DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.02.017.
- 35 He Y, Liu Z, Tian Z, et al. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 44(12): 1547-1557. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.04.006.

收稿日期: 2020年8月15日 修回日期: 2020年10月17日  
本文编辑: 杨智华 曾宪涛