

## 口腔癌调强放疗中靶区优化对患者口腔黏膜反应、唾液腺功能的影响

王润堃, 陆汉强, 黄秋生

江苏大学附属医院耳鼻咽喉-头颈外科, 江苏 镇江 212000

**【摘要】目的:**分析口腔癌调强放疗中靶区优化对患者口腔黏膜反应、唾液腺功能的影响。**方法:**选择2020年4月至2022年8月江苏大学附属医院收治的120例口腔癌患者,按随机数表法分组。对照组60例,接受常规调强放疗。试验组60例,在调强放疗中对颈部II区与口腔靶区进行优化。对比两组调强放疗后3个月疗效、腮腺受量、急性口腔黏膜反应发生率、口干反应发生率与口腔疼痛发生率,并观察放疗前、放疗第4周、放疗结束、放疗后3个月患者腮腺、颌下腺静息状态下表观弥散系数(ADC)值变化。**结果:**试验组客观缓解率与对照组相比[80.00%(48/60) vs 75.00%(45/60)],差异无统计学意义( $P>0.05$ );试验组健侧腮腺限制平均照射剂量( $D_{mean}$ )、 $V_{34}$ 及口腔 $D_{mean}$ 、 $V_{30}$ 均比对照组低( $P<0.05$ );试验组放疗后3个月急性口腔黏膜反应、口干反应与口腔疼痛发生率(41.67%、50.00%、58.33%)均比对照组(75.00%、78.33%、85.00%)低( $P<0.05$ );两组放疗第4周、放疗结束、放疗后3个月腮腺、颌下腺静息状态下ADC值均比放疗前升高( $P<0.05$ );试验组放疗第4周、放疗结束、放疗后3个月腮腺、颌下腺静息状态下ADC值均比对照组低( $P<0.05$ )。**结论:**口腔癌调强放疗中靶区优化可有效预防相关口腔黏膜炎的发生,降低口腔黏膜反应、口腔疼痛及口干程度,减少腮腺受量,减轻调强放疗对患者唾液腺功能的影响。

**【关键词】**口腔癌;调强放疗;靶区优化;口腔黏膜反应;唾液腺功能

**【中图分类号】**R739.8;R811.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2024)02-0145-06

## Effects of optimizing target volume on oral mucosal reaction and salivary gland function in oropharyngeal cancer patients undergoing intensity-modulated radiotherapy

WANG Runkun, LU Hanqiang, HUANG Qiusheng

Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China

**Abstract: Objective** To analyze the effects of target volume optimization on oral mucosal reaction and salivary gland function in oropharyngeal cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy (IMRT). **Methods** A total of 120 patients with oropharyngeal cancer admitted to Affiliated Hospital of Jiangsu University from April 2020 to August 2022 were selected and randomly grouped into control group ( $n=60$ , conventional IMRT) and treatment group ( $n=60$ , cervical region II and the oral target region were optimized during IMRT). The therapeutic efficacy, parotid gland dose, incidence of acute oral mucosal reaction, dry mouth and oral pain at 3 months after IMRT were compared between two groups. The resting-state apparent diffusion coefficient (ADC) values of parotid and submandibular glands at different time points (before radiotherapy, the 4th week of radiotherapy, the end of radiotherapy and 3 months after radiotherapy) were recorded. **Results** The difference in the objective reaction rate between two groups was trivial [80.00% (48/60) vs 75.00% (45/60),  $P>0.05$ ]. The mean dose ( $D_{mean}$ ) and  $V_{34}$  of the unaffected parotid gland and the  $D_{mean}$  and  $V_{30}$  of the oral cavity in treatment group were lower than those in control group ( $P<0.05$ ). The incidences of acute oral mucosal reaction, dry mouth and oral pain at 3 months after radiotherapy in treatment group were 41.67%, 50.00%, and 58.33%, lower than those in control group (75.00%, 78.33%, and 85.00%) ( $P<0.05$ ). The resting-state ADC values of parotid and submandibular glands at the 4th week of radiotherapy, the end of radiotherapy, and 3 months after radiotherapy in both two groups were higher than those before radiotherapy ( $P<0.05$ ). At the 4th week of radiotherapy, the end of radiotherapy, and 3 months after radiotherapy, the resting-

**【收稿日期】**2023-07-11

**【基金项目】**江苏省卫生健康科研项目(Z2020056)

**【作者简介】**王润堃, 硕士研究生, 研究方向: 头颈部鳞状细胞癌, E-mail: wangrunkun6868@163.com

**【通信作者】**黄秋生, 主任医师, 硕士, 研究方向: 头颈部鳞状细胞癌, E-mail: shengqiu Huang@163.com

state ADC values of parotid and submandibular glands in treatment group were lower than those in control group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Optimizing target volume during oropharyngeal IMRT can effectively prevent the occurrence of radiation-induced mucositis, alleviate oral mucosal reaction, oral pain and dry mouth, reduce parotid gland dose, and diminish the effects of IMRT on salivary gland function in patients.

**Keywords:** oropharyngeal cancer; intensity-modulated radiotherapy; target volume optimization; oral mucosal reaction; salivary gland function

## 前言

口腔癌是发生于软腭与舌骨之间的头颈部恶性肿瘤,我国口腔癌发病率约占头颈部恶性肿瘤的4.7%~20.3%,占全身恶性肿瘤的1.9%~3.5%<sup>[1]</sup>。调强放疗是以影像学、放射物理学为基础,并融合计算机技术与放射技术的一种新型放疗方案,可有效杀灭肿瘤,减少复发率<sup>[2]</sup>。但在放疗过程中,放射线难免会引起黏膜上皮细胞损伤、坏死,减少唾液分泌,增加口腔黏膜脆性,从而诱发不同程度的吞咽困难、口腔黏膜炎、口干、口腔疼痛等并发症,不仅影响放疗效果,且延长治疗时间<sup>[3]</sup>。欧洲肿瘤内科学会于2010年在《口腔黏膜炎临床操作指南》中指出:头颈部癌患者放疗期间发生中重度口腔黏膜炎风险高达85%,其中15%患者需住院治疗<sup>[4]</sup>。如何保护口腔黏膜与唾液腺功能成为调强放疗治疗中的难题。近年来,不断有研究提出头颈部肿瘤放疗期间靶区优化可减少口腔黏膜炎、口干发生,但关于口腔癌调强放疗过程中的靶区优化报道鲜少<sup>[5-6]</sup>。基于此,本研究采取前瞻性病例对照试验,分析口腔癌调强放疗中靶区优化对患者口腔黏膜反应、唾液腺功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2020年4月至2022年8月江苏大学附属医院收治的120例口腔癌患者,其中男68例,女52例;年龄51~68岁,平均 $(59.06\pm 3.85)$ 岁;发病时间5~25个月,平均 $(14.25\pm 3.97)$ 个月;发病部位:口底29例,口颊26例,舌42例,牙龈9例,硬腭14例;TNM分期:II期18例,III期45例,IV期57例。按随机数表法分组,对照组、试验组各60例。本研究通过医院伦理委员会批准(伦理号:2020-040),患者知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 入选标准

纳入标准:(1)符合口腔癌诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)首次放疗;(3)Karnofsky 功能状态评分 $\geq 70$ 分;(4)血糖、血压控制良好;(5)除淋巴结外,无其他远处转移者;(6)自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)近期接受抗胆碱能药物、激素药物或其他免疫调节药物治疗;(2)放疗前伴有牙周疾病、口腔黏膜破损、口腔溃疡、口腔疼痛、口腔干燥综合征、感染性疾病等;(3)骨髓造血功能异常;(4)放射性脑脊髓损伤;(5)既往有唾液腺疾病史;(6)MRI检查禁忌症;(7)孕妇、哺乳期女性;(8)失访者。

### 1.3 方法

所有患者均接受调强放疗同步铂类药物化疗,使用6 MV-X射线,对照组肿瘤靶区包括颈部转移淋巴结与口腔部原发肿瘤,2.12 Gy/次,肿瘤剂量为69.96 Gy,共33次。临床靶区勾画:高危区为肿瘤靶区nx/nd基础上上下、左右、前后各外放0.5~1.5 cm及需要预防性照射的淋巴结引流区,健侧颈部II区均设为高危区,2.12 Gy/次,肿瘤剂量为59.64 Gy,共28次。其余淋巴引流区均为低危区,1.82 Gy/次,肿瘤剂量为50 Gy,共28次。试验组健侧颈部(无阳性淋巴结侧)II<sub>B</sub>区给予肿瘤剂量为50 Gy,限制口腔平均剂量( $D_{\text{mean}}$ ) $< 35$  Gy,其余设置与对照组保持一致。临床靶区外放0.5 cm形成计划靶区,100%等剂量曲线包绕90%~95%计划靶区。两组均匀勾画正常口腔结构与腮腺组织,其中口腔黏膜的范围下界为口底、上界为硬腭、后界包括舌体后缘与临近软腭、前界为包绕牙齿的颊黏膜组织。同步铂类药物化疗:顺铂80 mg/m<sup>2</sup>,分3~4 d静脉滴注,氟尿嘧啶500 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,第1天至第5天。化疗于第1、4及8周进行。放射治疗在第1周期化疗结束后第2天开始。

### 1.4 观察指标

(1)疗效。放疗结束后3个月,按照实体瘤RECIST 1.0标准<sup>[8]</sup>评估近期疗效:所有可测量病灶完全消失,且维持时间 $> 4$ 周视为完全缓解(CR);各病灶最大径之和减少50%以上,且维持时间 $> 4$ 周视为部分缓解(PR);各病灶最大径之和减少未超过50%或增大未超过25%,且维持时间 $> 4$ 周视为病情稳定(SD);各病灶最大径之和增大超过25%,有新的病灶出现视为病情进展(PD)。客观缓解率(ORR)=CR+PR。

(2)腮腺受量。通过治疗计划系统<sup>[9]</sup>评估患者健侧腮腺限制 $D_{\text{mean}}$ 、34 Gy照射体积占比( $V_{34}$ )及口腔

$D_{mean}$ 、30 Gy 照射体积占比( $V_{30}$ )。

(3)急性口腔黏膜反应、口干与口腔疼痛。CTCAE v3.0 口腔黏膜炎分级标准<sup>[10]</sup>:无症状计0级;黏膜红斑计1分;斑块状溃疡或假膜计2级;连续溃疡或假膜,微小擦伤造成出血计3级;组织坏死,自发性出血现象明显,危及生命计4级。RTOG与EORTC制定的放射损伤标准<sup>[11]</sup>:无口干症状计0级;轻度口干,无汤水可进食,对刺激反应好计1分;中度口干,需汤水进食,对刺激反应差计2级;重度口干,常需夜间醒来喝水,对刺激无反应为3级。描述性疼痛分级评价标准<sup>[12]</sup>:无痛计0级;轻度疼痛,可忍受,不影响睡眠、生活计1分;中度疼痛,无法忍受,影响睡眠、生活计2级;重度疼痛,难以忍受,严重干扰睡眠、生活,可伴有被动体位或自主神经紊乱计3级。评估时间为放疗后3个月。

(4)唾液腺功能。于调强放疗前、放疗第4周、放疗结束、放疗后3个月接受唾液腺DW-MRI检查,检查前至少空腹1 h,利用飞利浦 Achieva 1.5T MR 系统,常规扫描序列包括常规横断面 $T_1$ WI、高分辨矢状面 $T_2$ WI、高分辨冠状面 $T_2$ WI、高分辨横断面 $T_2$ WI、高分辨横断面脂肪抑制序列扫描。然后接受轴位DWI扫描,扫描范围为腮腺上极至颌下腺下极的区域,扫描参数为:矩阵为25 cm,TE为80 ms,层厚为5 mm,

IR delay 为260 ms,视野为250 mm×250 mm,NEX 为2,设定b值为0、800 s/mm<sup>2</sup>,采集一个静息状态下的DWI序列。将扫描图像上传至Work SpaceR2.6.3.1 工作站,调节阈值去除噪声,避开唾液腺导管与大血管,在DWI图像上勾画腮腺与颌下腺的感兴趣区,尽可能包含腺体实质的全部,自动生成表观弥散系数图。表观弥散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)= $\ln(S_0/S_i)/(b_i-b_0)$ 。S<sub>0</sub>表示b值为0 s/mm<sup>2</sup>的精确信号强度变量,S<sub>i</sub>是在第*i*个b值图像上获得的信号强度,b<sub>i</sub>为对应的b值。

1.5 统计学方法

采用SPSS23.0软件处理数据,符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本*t*检验,组内比较用配对样本*t*检验;计数资料采用例数或百分比(%)表示,比较用卡方检验,等级资料采用秩和检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验组性别、年龄、发病时间、体质量指数、发病部位、TNM分期与对照组相比,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表1。

表1 两组一般资料对比  
Table 1 Comparison of general information between two groups

组别	<i>n</i>	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	性别[例(%)]		体质量指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	发病时间 (月, $\bar{x}\pm s$ )	发病部位[例(%)]					TNM分期[例(%)]		
			男	女			口底	口颊	舌	牙龈	硬腭	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
对照组	60	58.38±3.54	33(55.00)	27(45.00)	21.02±1.35	13.65±4.02	14(23.33)	13(21.67)	20(33.33)	4(6.67)	9(15.00)	10(16.67)	20(33.33)	30(50.00)
试验组	60	59.73±4.05	35(58.00)	25(47.00)	21.13±1.42	14.85±3.86	15(25.00)	13(21.67)	22(36.67)	5(8.33)	5(8.33)	8(13.33)	25(41.67)	27(45.00)
$\chi^2$ 、 <i>t</i> /Z值		1.942	0.136		0.435	1.668	1.384					0.258		
<i>P</i> 值		0.054	0.713		0.664	0.098	0.847					0.796		

2.2 两组疗效比较

试验组ORR与对照组相比[80.00%(48/60) vs 75.00%(45/60)],差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表2。

表2 两组疗效对比[例(%)]  
Table 2 Comparison of therapeutic efficacy between two groups [cases (%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR
对照组	60	8(13.33)	37(61.67)	10(16.67)	5(8.33)	45(75.00)
试验组	60	10(16.67)	38(63.33)	9(15.00)	3(5.00)	48(80.00)
$\chi^2$ 值		0.430				
<i>P</i> 值		0.512				

2.3 两组腮腺受量比较

试验组健侧腮腺 $D_{mean}$ 、 $V_{34}$ 及口腔 $D_{mean}$ 、 $V_{30}$ 均比对照组低(*P*<0.05)。见表3。

2.4 两组急性口腔黏膜反应、口干与口腔疼痛比较

试验组放疗后3个月急性口腔黏膜反应、口干反应与口腔疼痛发生率均比对照组低(*P*<0.05)。见表4~表6。

2.5 两组唾液腺功能比较

试验组放疗前腮腺、颌下腺静息状态下ADC值与对照组相比,差异无统计学意义(*P*>0.05);两组放疗第4周、放疗结束、放疗后3个月腮腺、颌下腺静息状态下ADC值均比放疗前升高(*P*<0.05);试验组放

表3 两组腮腺受量对比( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 3 Comparison of parotid gland dose between two groups  
( $Mean\pm SD$ )

组别	n	健侧腮腺		口腔	
		D <sub>mean</sub> /Gy	V <sub>34</sub> /%	D <sub>mean</sub> /Gy	V <sub>30</sub> /%
对照组	60	28.65±3.84	47.05±4.63	33.62±4.05	34.52±5.52
试验组	60	24.15±4.25	41.98±3.85	30.85±3.38	29.64±4.75
t值		6.085	6.522	4.067	5.191
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

疗第4周、放疗结束、放疗后3个月腮腺、颌下腺静息状态下ADC值均比对照组低( $P<0.05$ )。见表7。

3 讨论

唾液腺由舌下腺、颌下腺、腮腺及小唾液腺组成,主要功能在于分泌唾液,以维持摄食、消化功能与说话等行为的正常与稳定<sup>[13]</sup>。颌下腺、腮腺腺体邻近口腔癌放射靶区,其中颌下腺、腮腺下极靠近口腔癌常见淋巴结转移区域(IIA、IIB),腮腺深叶邻近

表4 两组急性口腔黏膜反应发生情况对比[例(%)]  
Table 4 Comparison of occurrence of acute oral mucosal reaction between two groups [cases (%)]

组别	n	0级	1级	2级	3级	4级	总发生率
对照组	60	15(25.00)	6(10.00)	14(23.33)	25(41.67)	0(0.00)	45(75.00)
试验组	60	35(58.33)	8(13.33)	15(25.00)	2(3.33)	0(0.00)	25(41.67)
χ <sup>2</sup> /Z值				4.859			13.714
P值				0.000			0.000

表5 两组口干反应发生情况对比[例(%)]  
Table 5 Comparison of occurrence of dry mouth between two groups [cases (%)]

组别	n	0级	1级	2级	3级	总发生率
对照组	60	13(21.67)	15(25.00)	25(41.67)	7(11.67)	47(78.33)
试验组	60	30(50.00)	18(30.00)	10(16.67)	2(3.33)	30(50.00)
χ <sup>2</sup> /Z值			3.955		10.474	
P值			0.000		0.001	

表6 两组口腔疼痛发生情况对比[例(%)]  
Table 6 Comparison of occurrence of oral pain between two groups [cases (%)]

组别	n	0级	1级	2级	3级	总发生率
对照组	60	9(15.00)	20(33.33)	26(43.33)	5(8.33)	51(85.00)
试验组	60	25(41.67)	18(30.00)	16(26.67)	1(1.67)	35(58.33)
χ <sup>2</sup> /Z值			3.403		10.506	
P值			0.001		0.001	

表7 两组放疗前后腮腺、颌下腺静息状态下ADC值对比( $\bar{x}\pm s, \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )  
Table 7 Comparison of resting-state ADC values of parotid gland and submandibular gland before and after radiotherapy between two groups ( $Mean\pm SD, \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )

组别	n	腮腺				颌下腺			
		放疗前	放疗第4周	放疗结束	放疗后3个月	放疗前	放疗第4周	放疗结束	放疗后3个月
对照组	60	1.18±0.38	1.54±0.35 <sup>a</sup>	1.68±0.39 <sup>a</sup>	1.62±0.28 <sup>a</sup>	1.32±0.38	1.68±0.38 <sup>a</sup>	1.78±0.37 <sup>a</sup>	1.74±0.28 <sup>a</sup>
试验组	60	1.20±0.41	1.38±0.29 <sup>a</sup>	1.52±0.37 <sup>a</sup>	1.51±0.23 <sup>a</sup>	1.31±0.34	1.52±0.31 <sup>a</sup>	1.62±0.35 <sup>a</sup>	1.60±0.33 <sup>a</sup>
t值		0.277	2.725	2.304	2.348	0.152	2.529	2.433	2.506
P值		0.782	0.007	0.023	0.021	0.879	0.013	0.017	0.014

与本组放疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

咽喉淋巴结转移的高剂量区,故颌下腺、腮腺极易受到高剂量照射<sup>[14-15]</sup>。放疗过程中过强的射线可导致腺体细胞凋亡,降低腺体细胞数量,减弱腺体分泌功能,导致唾液腺导管、腺泡功能受损,从而诱发放射

性口干、急性口腔黏膜反应<sup>[16]</sup>。因此,如何保护腺体功能是保障调强放疗疗效与安全性的关键。

中国临床肿瘤学会于2020年提出建议:若IIA区无阳性转移淋巴结,手术可不清扫IIB区<sup>[17]</sup>。Arslan



等<sup>[18]</sup>、Chao等<sup>[19]</sup>同样提出,针对口腔癌、喉癌等部分头颈部肿瘤患者,IIA区无阳性淋巴结,则建议靶区勾画不包括IIB区。王丽君等<sup>[20]</sup>在一项关于鼻咽癌调强放疗靶区优化的研究中指出,缩减临床靶区中C1横突或C2椎体以上水平IIB区可保护腮腺功能,降低同侧腮腺 $D_{mean}$ 与 $V_{26}$ ,且放疗后患者3年总生存率超90%以上。由此推测,IIB区靶区优化可能在降低腮腺受照射剂量、保护腺体功能中具有重要意义。本研究尝试颈部(无阳性淋巴结侧)IIB区肿瘤剂量缩减至50 Gy, $D_{mean}<35$  Gy,结果发现,试验组健侧腮腺、口腔 $D_{mean}$ 均比对照组低,证实上述猜想,即缩减IIB区肿瘤剂量可降低腮腺照射剂量。另有研究指出,腮腺 $V_{30}$ 、 $V_{34}$ 与放射性口干密切相关,如张羽等<sup>[21]</sup>建立Logistic回归模型发现,腮腺 $V_{34}$ 是鼻咽癌调强放疗后急性重度放射性口干的独立危险因素( $OR=1.231$ , 95%CI: 1.116~1.357),且当临界值取49%时,其预测重度放射性口干的特异度、灵敏度分别为75.4%、71.2%。Lou等<sup>[22]</sup>研究中共纳入21例鼻咽癌患者,调强放疗后口干干燥症发生率为38.10%(8/21),且 $V_{30}$ 与 $D_{mean}$ 有关。本研究中,试验组健侧腮腺 $V_{34}$ 及口腔 $V_{30}$ 均比对照组低,且放疗后3个月的急性口腔黏膜反应、口干反应与口腔疼痛发生率均比对照组低,推测口腔癌调强放疗中靶区优化可预防放射性口干等并发症发生的机制与减少腮腺受量有关。

目前,临床测定唾液腺功能的常见方法包括唾液腺X线造影、唾液流量率、 $^{99m}Tc^m$ 核素显像定量测定法等,但均存在一定放射性、侵袭性且重复性差等不足,无法适用于长期观察唾液腺功能。DWI成像技术是目前唯一能够有效区分单纯水分子的扩散参数与活体组织内毛细血管的灌注参数,更准确地显示水分子弥散情况的功能学成像方法。ADC是DWI中评估组织弥散能力、反映组织微观水分子空间运动能力与弥散系数的定量指标,其值与DWI信号强度表现为负相关。Juan等<sup>[23]</sup>借助DW-MRI技术评估11例鼻咽癌患者调强放疗前后的唾液腺功能,放疗后100 d内、放疗后100 d~1年内患者腮腺ADC值均比放疗前升高,于放疗后100 d~1年内达到峰值后逐渐降低,且腮腺ADC值与口干程度呈正相关( $r=0.288$ )。Zhang等<sup>[24]</sup>研究报道,26例鼻咽癌患者放疗后2周的颌下腺与腮腺ADC值均升高。由上述研究可以看出,鼻咽癌患者调强放疗后短期内的ADC值均呈上升趋势,但关于口腔癌患者唾液腺功能的报道较少。本研究中,两组放疗后第4周、放疗结束、放疗后3个月腮腺、颌下腺静息状态下ADC值均比放疗前上升,推测原因可能与放疗减少唾液腺的腺泡细胞数量,而低细胞密度会增加水扩散率,进而造成

ADC值上升有关。试验组放疗第4周、放疗结束、放疗后3个月腮腺、颌下腺静息状态下ADC值均比对照组低,表明口腔癌调强放疗中靶区优化可有效减轻调强放疗对患者唾液腺功能的影响,降低唾液腺功能受损程度<sup>[25]</sup>。

综上所述,口腔癌调强放疗中靶区优化可有效预防口腔癌调强放疗相关口腔黏膜炎的发生,降低口腔黏膜反应、口腔疼痛及口干程度,减少腮腺受量,减轻调强放疗对患者唾液腺功能的影响。但本研究还存在一定的局限性,如单中心、病例数较少且观察时间较短等,且未分析腮腺、颌下腺酸刺激状态下ADC值的变化,故在下一步应将不足作为重点的研究方向深入探究。

## 【参考文献】

- [1] 周维,何明艳,沈婉莹,等. 2005~2015年中国口腔癌发病及死亡趋势分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(6): 706-711.  
Zhou W, He MY, Shen WY, et al. Analysis of incidence and death trend of oral cancer in China from 2005 to 2015[J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medicine Edition), 2020, 49(6): 706-711.
- [2] Ding X, Li X, Qin A, et al. Redefine the role of range shifter in treating bilateral head and neck cancer in the era of intensity modulated proton therapy[J]. J Appl Clin Med Phys, 2018, 19(5): 749-755.
- [3] Phan J, Sio TT, Nguyen TP, et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 96(1): 30-41.
- [4] Rodriguez A, Torres D, Robles M, et al. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2012, 41(2): 225-238.
- [5] 蒋海兰,黄慧娟,刘绪,等. 鼻咽癌调强放疗时颈部临床靶区优化对甲状腺剂量学的影响研究[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(11): 926-932.  
Jiang HN, Huang HX, Liu X, et al. Effect of cervical clinical target area optimization on thyroid dosimetry during intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Chinese Oncology, 2021, 27(11): 926-932.
- [6] 陈星萌,余璇,王亮和,等. 头颈部肿瘤VMAT治疗中靶区及腮腺的体积和剂量变化研究[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(15): 2799-2803.  
Chen XM, Yu X, Wang LH, et al. Study on volume and dose changes of target area and parotid gland in VMAT treatment of head and neck tumor[J]. Journal of Modern Oncology, 2022, 30(15): 2799-2803.
- [7] 中国抗癌协会放射肿瘤专业委员会,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会. 头颈部肿瘤综合治疗专家共识[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45(7): 535-541.  
Chinese Anti-Cancer Association Radiation Tumor Committee, Chinese Anti-Cancer Association Head and Neck Tumor Committee. Expert consensus on comprehensive treatment of head and neck tumor[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2010, 45(7): 535-541.
- [8] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.  
Yang XN, Wu YL. Evaluation criterion-RECIST for solid tumor treatment[J]. Journal of Evidence-Based Medicine, 2004, 4(2): 85-90.
- [9] Simiele E, Capaldi D, Breikreutz D, et al. Treatment planning system commissioning of the first clinical biology-guided radiotherapy machine[J]. J Appl Clin Med Phys, 2022, 23(8): e13638.
- [10] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
- [11] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5): 1341-1346.

- [12] Thong IS, Jensen MP, Miró J, et al. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure?[J]. *Scand J Pain*, 2018, 18(1): 99-107.
- [13] Kawamoto T, Nihei K, Nakajima Y, et al. Comparison of xerostomia incidence after three-dimensional conformal radiation therapy and contralateral superficial lobe parotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal and hypopharyngeal cancer[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2018, 45(5): 1073-1079.
- [14] McCulloch MM, Lee C, Rosen BS, et al. Predictive models to determine clinically relevant deviations in delivered dose for head and neck cancer[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2019, 9(4): 422-431.
- [15] Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, et al. Phase IIb, randomized, double-blind trial of GC4419 *versus* placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin for head and neck cancer[J]. *Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3256-3265.
- [16] Hsieh CH, Shueng PW, Wang LY, et al. Single-institute clinical experiences using whole-field simultaneous integrated boost (SIB) intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and sequential IMRT in postoperative patients with oral cavity cancer (OCC)[J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820904702.
- [17] 潘锋. 免疫疗法开启复发转移头颈肿瘤治疗新时代-2021《CSCO头颈部肿瘤诊疗指南》发布[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(15): 1-3. Pan F. Immunotherapy opens a new era in the treatment of recurrent and metastatic head and neck tumors: 2021 CSCO head and neck tumor diagnosis and treatment guidelines[J]. *China Medical Herald*, 2021, 18(15): 1-3.
- [18] Arslan S, Abakay CD, Sen F, et al. Role of PET/CT in treatment planning for head and neck cancer patients undergoing definitive radiotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(24): 10899-10903.
- [19] Chao KS, Wippold FJ, Oxygirt G, et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(5): 1174-1184.
- [20] 王丽君, 黄生富, 蒋明华, 等. 鼻咽癌调强放疗临床靶区中IIB区的优化对腮腺剂量的影响研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(10): 812-818. Wang LJ, Huang SF, Jiang MH, et al. Effect of optimization of IIB zone on parotid dose in intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2014, 20(10): 812-818.
- [21] 张羽, 曲颂, 李龄, 等. 鼻咽癌调强放疗致急性放射性口干的剂量学研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2015, 35(10): 745-750. Zhang Y, Qu S, Li L, et al. Dosimetry of acute xerostomia induced by intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2015, 35(10): 745-750.
- [22] Lou J, Huang P, Ma C, et al. Parotid gland radiation dose xerostomia relationships based on actual delivered dose for nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19(3): 251-260.
- [23] Juan CJ, Cheng CC, Chiu SC, et al. Temporal evolution of parotid volume and parotid apparent diffusion coefficient in nasopharyngeal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiotherapy investigated by magnetic resonance imaging: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0137073.
- [24] Zhang Q, Wei YM, Qiy G, et al. Early changes in apparent diffusion coefficient for salivary glands during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma associated with[J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19(2): 328-333.
- [25] Cho IJ, Chung WK, Lee JK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for stage I glottic cancer: a short-term outcomes compared with three-dimensional conformal radiotherapy[J]. *Radiat Oncol J*, 2019, 37(4): 271-278.

(编辑:陈丽霞)