

鼻咽癌调强放疗中再程计划保护腮腺 对口干燥症影响的临床研究

郑勤红¹, 邹燕¹, 廖小方¹, 魏启春², 郑晓珍¹, 胡伟¹, 彭政¹,
余文亮¹

(1.衢州市人民医院, 浙江 衢州 324000; 2.浙江大学附属第二医院, 浙江 杭州 310009)

摘要: [目的] 研究鼻咽癌调强放疗中再程计划改野对减轻腮腺损伤, 降低口干干燥症发生率的影响。[方法] 入组 117 例拟行调强放疗的鼻咽癌患者, 分单次计划放疗组(46 例)和再程计划放疗组(71 例)。对两组靶区受照射剂量和体积、双侧腮腺受照射剂量和体积、4 年局部控制率和 4 年生存率进行比较。[结果] 两组靶区受照射剂量及体积变化差异无统计学意义($P>0.05$), 但再程计划放疗组双侧腮腺受照射剂量和体积均较单次计划放疗组显著降低($P<0.05$)。再程计划放疗组口干干燥症严重程度较单次计划放疗组低($P=0.015$)。再程计划放疗组和单次计划放疗组的 4 年局部控制率分别为 94.4% 和 82.6% ($P=0.046$), 4 年总生存率分别为 84.5% 和 80.4% ($P=0.573$)。[结论] 鼻咽癌调强放疗中再程计划改野模式可减轻腮腺损伤, 降低口干干燥症的发生。

关键词: 鼻咽肿瘤; 再程计划; 口干干燥症; 调强放疗

中图分类号: R739.62

文献标识码: A

文章编号: 1671-170X(2016)01-0039-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.01.B008

A Study of Replanning Radiation Mode During Intensity Modulated Radiation Therapy to Reduce Parotid Gland Injury in Nasopharyngeal Carcinoma

ZHENG Qin-hong, ZOU Yan, LIAO Xiao-fang, et al.

(Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the influence of replanning radiation mode during intensity modulated radiation therapy (IMRT) in nasopharyngeal carcinoma on relieving parotid gland injury and reducing the incidence of xerostomia. [Methods] One hundred and seventeen cases with nasopharyngeal carcinoma which were intended to receive definitive radiotherapy were divided into simple planning radiation group and replanning radiation group. Gross tumor volume (GTV) dose and volume, parotid gland dose and volume, 4-year local control rate, 4-year survival in two groups were analyzed. [Results] There was a significant difference in parotid gland damage, while no difference was observed in GTV doses and volume between two groups ($P<0.05$). The 4-years local control rate was 94.4% and 82.6% ($P=0.046$) in replanning radiation group and simple planning radiation group, and the 4-year overall survival was 84.5% and 80.4% ($P=0.573$) respectively. Xerostomia happening in replanning radiation group were lower than that of control group ($P=0.015$). [Conclusion] Replanning radiation mode during IMRT may reduce the incidence of parotid gland injury and xerostomia in nasopharyngeal carcinoma patients.

Subject words: nasopharyngeal neoplasms; replanning radiation; xerostomia; intensity modulated radiation therapy

鼻咽癌的生物学特征表现为易发生颈部淋巴结转移并侵犯周边组织。目前鼻咽癌主要治疗手段是

放射治疗或以放疗为主的综合治疗, 调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT) 以其吻合病灶性强、精确度高、剂量分布符合“高效低毒”的特点已成为鼻咽癌根治性放疗的主流放疗模式。

调强放疗技术在理论上能产生优越的物理剂量分布, 在保证肿瘤区足够剂量的同时, 正常组织的受

基金项目: 衢州市科技局项目(201268)

通讯作者: 郑勤红, 主任, 副主任医师, 学士; 浙江省衢州市人民医院
放化疗科, 浙江省衢州市柯城区钟楼底 2 号(324200); E-mail:
zqh180@126.com

收稿日期: 2015-03-11; 修回日期: 2015-08-10

照剂量可以根据功能保护的要求优化,现已成为鼻咽癌的主要放疗方式。在放射治疗过程中,常无法避免对涎腺的损伤,引起唾液质和量的变化,从而引发放射性口干燥症等一系列副反应。鼻咽癌放疗后口干燥症为其常见的并发症之一。接受常规放疗的鼻咽癌患者中口干燥症发生率约 81%,调强放疗通过保护腮腺策略,口干的发生率降低到 20%左右。患者放疗后口干燥症导致咀嚼吞咽功能、讲话能力、味觉、睡眠等均受到影响,从而严重影响患者的生活质量。目前治疗口干燥症尚无有效的治疗方法,减轻口干燥症的最有效方法是避免或尽量减少涎腺放射范围和剂量。随着放疗技术的进步,放疗后疗效逐步提高且生存期延长,常规放疗 5 年生存率在 60%左右,调强放疗技术的发展,5 年生存率超过 85%,无远处转移的局部复发率为 20.6%。因而降低口干燥症是我们迫切需要关注的方向。

本研究旨在对鼻咽癌调强放疗过程中进行 CT 重复扫描并根据影像学结果对靶区改变和位移进行再计划,对靶区及腮腺的剂量分布进行评估,探讨基于调强放疗的再计划改野模式在改善鼻咽癌放疗相关腮腺受累所导致的口干燥症中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2007 年 7 月至 2011 年 3 月衢州市人民医院共收治经鼻咽部 CT/MRI 及鼻咽纤维镜下组织病理证实的鼻咽癌患者 163 例,其中的 117 例患者符合入组标准。出组原因有:未完成放疗疗程(n=7),诊断时已发生 1 处或以上的远处转移患者(n=13),失访患者(n=5),不能/不愿完成问卷调查患者(n=21)。该临床研究已获衢州市人民医院伦理委员会审批通过,并签署知情同意书。所有患者放疗计划在 E-clipse 三维逆向调强治疗计划系统下进行。46 例患者因其他原因拒绝再计划改野放疗模式,其放疗计划根据起始设定的放疗剂量及照射野持续至放疗结束,T₁₋₂的患者予以 D₁69.96Gy/33F,T₃₋₄的患者予以 D₁73.92Gy/33F。71 例患者在放疗结束 23 次后进行 CT 重新定位,并由同一治疗师进行靶区重新勾画后完成剩余放疗计划。

所有患者入组前均完成放疗前系统评估,即完整病史,体格检查,血液学检测,包括头颈部增强 CT/MRI、胸部 CT、腹部彩超、心脏彩超等在内的影像学评估。入组患者中位年龄 53 岁(34~73 岁),性别分布为:男性 71 例,女性 46 例,男女比例 1.54:1。根据国内 2008 鼻咽癌分期标准:Ⅰ期 14 例(12.0%),Ⅱ期 31 例(26.5%),Ⅲ期 57 例(48.7%),Ⅳa 期 15 例(12.8%),所有患者均无远处转移(Table 1)。所有患者中,Ⅰ/Ⅱ期共 45 例患者接受单纯根治性放疗,Ⅲ/Ⅳa 期 72 例患者在放疗前接受 1~2 个周期多西紫杉醇 75mg/m² d₁+顺铂 30mg/m² d₁₋₃ 方案或奈达铂 80~100mg/m² d_{1,5}+氟尿嘧啶 500mg/m² d₁₋₃ 方案诱导化疗,化疗后 1 周左右行根治性放疗。

Table 1 Clinical characteristics of assessed cohort

Characteristics	Replanning	Simple planning	P
Median age(years old)	54	51	
Gender			
Male	46	25	0.259
Female	25	21	
KPS scores(≥70)			
>80	23	17	0.611
≤80	48	29	
Chemo-radiation			
Yes	43	29	0.788
No	28	17	
Pathology			
Keratinized	39	22	0.452
Non-keratinizing	32	24	
T			
T ₁	10	4	0.460
T ₂	34	23	
T ₃	18	16	
T ₄	9	3	
N			
N ₀	22	19	0.520
N ₁	31	17	
N ₂	18	10	
Stage(UICC2008)			
Ⅰ	11	3	0.119
Ⅱ	18	13	
Ⅲ	30	27	
Ⅳ	12	3	

1.2 固定体位及 CT 扫描

经患者同意并签署知情同意书后,分别于放疗前、放疗结束 23 次后均采用西门子滑轨 CT 进行 CT 增强扫描采集图像。扫描时患者取仰卧位,身垫

硬板,面罩固定,头中立位,垫同一枕,听眦线与床面垂直,扫描层距 3mm,造影剂注射速度 1.5ml/L。在 CT 增强图像上进行靶区勾画。

1.3 初次靶区勾画及治疗计划

靶区勾画参考 ICRU50 号和 62 号报告原则。GTV_{nx} 为增强 CT 或 MRI 显示的鼻咽部原发肿瘤和咽后淋巴结,外扩 3mm 为 P-GTV_{nx}(根据具体情况调整靶区与脑干、脊髓、视交叉、视神经的距离);GTV_{nd} 为颈部转移淋巴结,外扩 3mm 为 p-GTV_{nd};CTV1 为高危临床靶区,范围包括 P-GTV_{nx}、P-GTV_{nd}、全鼻咽、颅底、斜坡、咽旁间隙、咽后淋巴结引流区、蝶窦、翼腭窝、鼻腔及上颌窦的后 1/3、口咽及高危淋巴引流区;CTV2 为颈部及锁骨上预防照射区;PTV 为相应 CTV 基础上三维方向各外放 3mm,并根据具体情况在邻近脑干、脊髓等重要器官区域调整外扩距离治疗计划制定、评价和验证、实施;治疗计划系统根据要求进行 7 个野共面逆向治疗计划设计,处方剂量 P-GTV_{nx} 和 P-GTV_{nd} 为 69.96~73.92Gy/33F,CTV1 为 60~66Gy/33F,CTV2 为 50~54Gy/28~33F,靶区体积的剂量要求 PTV 接受>110%的处方剂量的体积应<20%;PTV 接受<93%的处方剂量的体积应<3%;PTV 以外的任何地方不能出现>110%的处方剂量。治疗计划评价后,经物理师和副主任(主任)医师确认,并进行精度、剂量学验证,验证合格后方可实施。

1.4 再次靶区勾画及剂量计算

在放疗 23 次结束后并经 CT 重新定位后,71 例患者接受再程计划靶区勾画进行调整放疗。使用与放疗前同一面罩及相同体位进行再次定位 CT 扫描,利用调强计划系统中剂量验证系统的图像融合技术,把原计划融合到放疗第 23 次的 CT 图像上,得到原治疗计划在治疗 23 次时实际的剂量分布为计划 C1,23 次时重新勾画的靶区计划为计划 C2,此时仍由同一治疗医师勾画治疗靶区及周围正常器官。勾画原则:勾画 GTV 时仅对鼻咽腔内退缩的肿瘤部分进行修正,受侵黏膜及颅底、颅内破坏区域不修改;GTV_{nd} 勾画时,对淋巴结包膜无外侵者按退缩实际淋巴结大小勾画,淋巴结包膜外侵者勾画时仍应将外侵区域的组织包含在内。根据不同原发灶大小予以不同的根治量,如 T₁₋₂ 的患者予以 D_{69.96Gy/32F},T₃₋₄ 的患者予以 D_{73.92Gy/33F},重

新逆向计划计算,利用 DVH 图评估靶区和周围正常器官的剂量体积情况。

1.5 计划比较及评估

比较在同一定位 CT 上两个治疗计划的靶区和周围正常组织的剂量分布情况,特别是腮腺解剖位移及体积变化,记录放疗前腮腺的体积、重新勾画靶区后的体积、腮腺 50%体积所受的剂量(D₅₀)、大于 26Gy 腮腺体积(V₂₆)、大于 35Gy 腮腺体积(V₃₅)。分别比较单次计划放疗组和再程计划放疗组 GTV_{nx}、GTV_{nd} 剂量和两侧腮腺 D_{mean} 及体积变化差异。

1.6 放疗后随访

主要观察指标为口干发生率及严重程度,放疗结束后即开始随访,每间隔 3 个月自填或电话随访填写口干评估量表(Eisbruch 量表),共 7 次,终点为 18 个月,每个随访项目按 0~10 评分,总分 100 分,分数越高提示口干越明显,观察放射性口干干燥症的情况。定义 0~10 分为正常,11~40 分为 1 级,41~70 分为 2 级,71~100 分为 3 级口干。第二观察终点为放疗疗效,以 4 年局部控制率(局部病灶及局部淋巴结无复发)及总生存期为观察指标,放疗后每间隔 6 个月行鼻咽部 MRI 扫描,复查项目包括鼻咽镜、鼻咽部及颈部 MRI、常规胸片或 CT、腹部彩超等。

1.7 统计学处理

所有临床数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,两组患者靶区、正常组织体积及剂量采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,结果采用 *t* 检验比较其差别。分类资料采用卡方检验。生存期以病理确诊鼻咽癌开始计算,局部控制情况及总生存期用 Kaplan-Meier 生存曲线进行分析,以 Log-rank 检验比较两组生存率。两组口干干燥症评分差异采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组靶区剂量分布及体积变化

在治疗过程中,单次计划放疗组与再程计划放疗组的 GTV_{nx} 受照射剂量无明显差异($P=0.822$),GTV_{nd} 受照射剂量也无明显差异($P=0.941$)。两组的 GTV_{nx} 体积缩小无明显差异($P=0.953$),GTV_{nd} 体积缩小也无明显差异($P=0.923$)(Table 2)。

2.2 两组腮腺剂量分布及体积变化

与单次计划放疗组相比，再程计划放疗组同侧腮腺受照射剂量少 ($P=0.018$)，对侧腮腺受照射剂量少 ($P=0.005$)。两组的两侧腮腺在放疗过程中均有不同程度的缩小，单次计划放疗组的同侧腮腺与对侧腮腺均较再程计划放疗组显著缩小 ($P=0.048, P=0.001$) (Table 3)。

2.3 两组临床靶区剂量分布

单次计划放疗组与再计划放疗组 CTV1 受照射剂量无明显差异 ($P=0.217$)，CTV2 受照射剂量无明显差异 ($P=0.885$) (Table 4)。

2.4 两组口干程度量表评分分级

结果显示，再计划改野组患者口干程度发生率及严重程度均显著低于单次计划放疗组 ($P=0.015$) (Table 5, Figure 1)。

2.5 疗效评价

单次计划放疗组和再程计划放疗组中位随访时间分别为 56(26~78)个月和 64(24~86)个月。其中未完成问卷调查($n=21$)及失访($n=5$)患者视为脱落。单次计划放疗组和再程计划放疗组 4 年局部病灶控制率分别为 82.6%、94.4% ($P=0.046$)，提示两组在鼻咽癌局部病灶及局部淋巴结控制率上存在统计学差异。4 年生存率分别为 80.4%、84.5% ($P=0.573$)，未显示出在总生存期上存在差异 (Figure 2,3)。

3 讨论

腮腺是头颈部重要器官，在头颈部肿瘤放疗过程中，腮腺受到不同程

Table 2 The mean dose and volume change of GTVnx and GTVnd between simple planning and replanning groups

Groups	GTVnx dose (Gy)	GTVnd dose (Gy)	GTVnx volume(mm ³)	GTVnd volume(mm ³)
Simple planning	80.83 ± 1.38	72.36 ± 0.96	70.85 ± 23.66	27.31 ± 8.17
Replanning	80.53 ± 1.69	72.27 ± 1.74	69.83 ± 15.21	26.74 ± 5.15
P	0.822	0.941	0.953	0.923

Table 3 The mean dose and volume change of ipsilateral and contralateral parotid gland between simple planning and replanning groups

Groups	Ipsilateral parotid gland dose(Gy)	Contralateral parotid gland dose(Gy)	Ipsilateral parotid gland volume(mm ³)	Contralateral parotid gland volume(mm ³)
Simple planning	28.95 ± 1.62	24.15 ± 1.13	15.24 ± 5.31	12.56 ± 1.62
Replanning	21.94 ± 2.66	18.18 ± 1.48	5.41 ± 2.87	3.24 ± 0.90
P	0.018	0.005	0.048	0.001

Table 4 The dose of CTV1 and CTV2 between simple planning and replanning groups (Gy)

Groups	CTV1 dose	CTV2 dose
Simple planning	61.99 ± 1.19	52.06 ± 1.23
Replanning	63.19 ± 0.77	51.86 ± 1.84
P	0.217	0.885

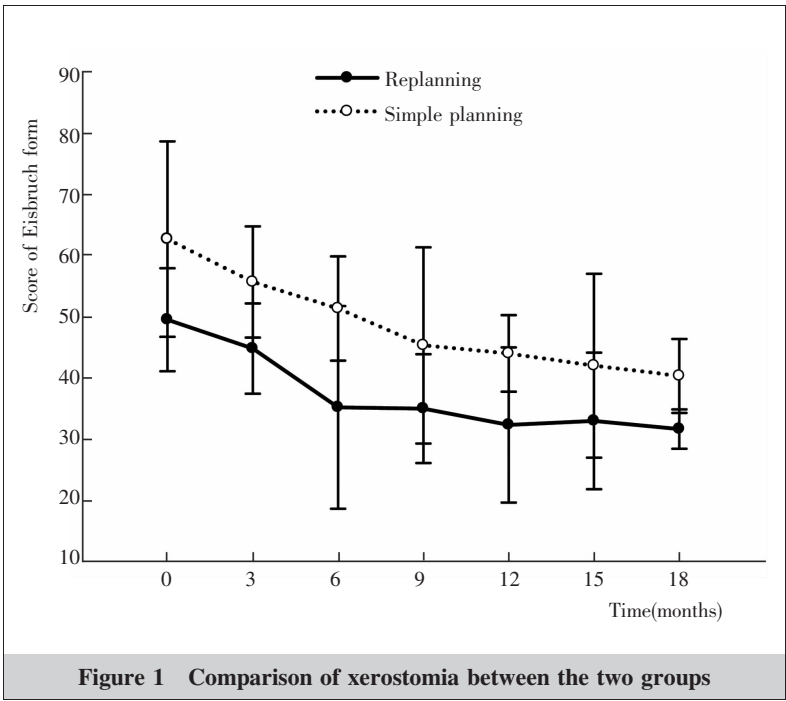


Figure 1 Comparison of xerostomia between the two groups

Table 5 The comparison of xerostomia between simple planning and replanning groups during 18 months after radiotherapy

Groups	0month	3months	6months	9months	12months	15months	18months	P
Replanning	49.51 ± 8.39	44.82 ± 7.36	35.20 ± 16.54	35.11 ± 8.89	32.33 ± 12.67	33.14 ± 11.13	31.67 ± 3.21	0.015
Simple planning	62.67 ± 15.95	55.67 ± 9.09	51.33 ± 8.50	45.34 ± 16.01	44.07 ± 6.25	42.17 ± 15.41	40.33 ± 6.03	

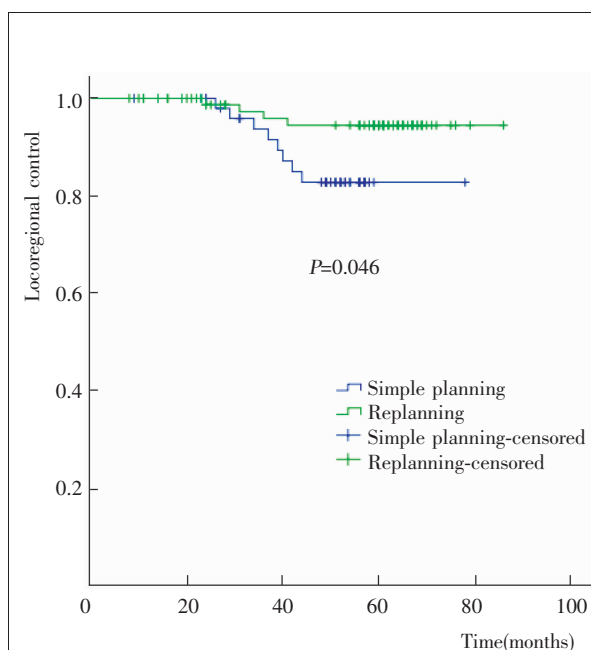


Figure 2 Kaplan-Meier curves of locoregional control between simple planning and replanning groups

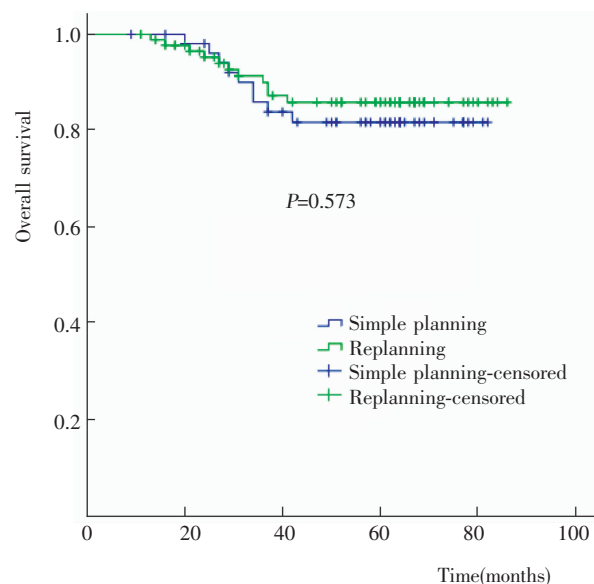


Figure 3 Kaplan-Meier curves of overall survival between simple planning and replanning groups

度的照射,有研究结果显示腮腺所受照射剂量和受累体积与唾液腺分泌功能损害的严重程度相关^[1]。具体表现为腮腺受照射第一周平均剂量达到 10Gy 时唾液分泌量可减少 50%~60%,当腮腺受照射平均剂量达到 40Gy 后 3/4 以上患者发生不可逆性唾液腺损伤,继而导致永久性口干症,咀嚼吞咽功能、讲话能力、味觉、睡眠等均受到不同程度的影响,从而严重影响患者生活质量。

腮腺的浆液性细胞容易在较低剂量照射下发生急性炎症反应,早期即出现浆液腺泡发生变性坏死。随着放疗疗程的进行,照射剂量的累积,浆液性腺泡逐渐减少,浆液性细胞周边出现淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润,进行性出现细胞萎缩和凋亡,细胞内具有分泌功能的浆液分泌颗粒减少导致放疗相关口干干燥症的发生。由于腮腺中少量浆液性腺泡有亚致死损伤修复功能^[2],在一定剂量范围内,随着时间的延长,腮腺分泌功能可有部分恢复,一般在 12 至 24 个月可以到达稳定水平^[3]。因此,只有减少腮腺的照射剂量和体积,才能降低口干干燥症的发生率。

本研究中发现随着疗程的进行,在治疗过程中因体重下降、腮腺体积缩小等原因导致外轮廓改变,腮腺会进入放疗的高剂量区。有报道头颈部肿瘤患者在放疗中靶器官(腮腺)位置变化:腮腺的体积在

放疗过程中逐渐变小,平均每天减少 0.19mm³,且位置逐渐向内侧移动平均移动 3.1mm。原发肿瘤和颈淋巴结较大者,由于肿瘤的退缩解除了对腮腺的推挤,或者腮腺在放疗过程中退缩及向体中线位移而造成腮腺可能从低剂量区进入高剂量区,受到更高剂量的照射。

通过再程计划勾画靶区发现,两组靶区受照射剂量及体积变化无差别($P>0.05$),但再程计划放疗组双侧腮腺受照射剂量和变化体积均较单次计划放疗组显著降低($P<0.05$)。再程计划放疗组口干干燥症严重程度较单次计划放疗组低($P=0.015$)。再程计划放疗组和单次计划放疗组的 4 年局部控制率分别为 94.4% vs 82.6% ($P=0.046$),4 年总生存率分别为 84.5% vs 80.4% ($P=0.573$)。

Zhao 等^[4]对 99 例鼻咽癌患者(再程计划放疗组 33 例,单次计划组 66 例)放疗后正常器官的解剖学位置变化进行了回顾分析后发现,再程计划放疗减轻了患者口干症程度,同时提高了 T₃ 期患者的 3 年无进展生存率。Schwartz 等^[5]采用图像引导放疗技术(image guided radiation therapy,IGRT)对 24 例口咽癌患者进行了研究,其研究思路是当 IGRT 图像发现腮腺解剖学位置发生较大改变时进行再计划改野继续放疗,试验过程中共有 1 例患者经历了 2 次改

野, 8 例患者经历了 1 次改野。结果发现黏膜、唾液腺、皮肤、耳等器官急性放射反应与常规调强放疗无明显差异, 而随访 12 个月后发现吞咽、口干燥症等晚期放射反应均显著低于常规 IMRT ($P < 0.05$)。提示在放疗过程中选择合适的时机进行再计划改野可以显著降低放疗相关晚期不良反应的发生和严重程度, 这与本研究结果一致。在临床疗效方面, 本研究结果发现再程计划放疗组在提高局部病灶及淋巴结的 4 年疾病控制率、延缓疾病复发时间上存在较为明显的优势, 但这种疾病控制率上的优势并未转化为生存期的延长。这可能在进一步的样本分层分析中可以得到解释。在类似研究中, 有报道再计划改野的调强放疗在 T/N 较晚期的鼻咽癌患者中可以显著提高 3 年疾病控制率, 但 T/N 早期患者并未能从中获益。总之, 目前大部分相关研究结果均提示再程计划放疗对降低晚期放射不良反应如口干燥症的发生率和严重程度具有积极意义, 但还有待扩大样本数量并延长随访时间继续观察^[6-8]。

再计划改野放疗模式因其在放疗过程中再次介入监测靶病灶及邻近正常组织解剖结构及位置的改变, 从而更加精确地完成“时间”和“空间”上对放疗的精密调节, 是未来放疗发展的方向, 但目前还存在一些尚未解决的难题, 如患者中优势人群的筛选、再计划改野时间的切入、改野再计划后放疗剂量的调整、受累重要器官如腮腺、脊髓、脑干等受照射剂量阈值的摸索、改野后对瘤床受照射剂量的影响及远期复发率和生存期的影响等。Broggi 等^[9]发现年轻患者腮腺细胞比年老患者更容易在放疗过程中受损, 这可能与年轻患者细胞代谢增强相关。此外, 同步放疗过程中化疗药物对腮腺腺泡的影响也不容忽视^[10], 因此, 理想的再计划改野放疗真正成熟应用于临床尚有一段路要走, 这期待于更先进的放疗理念的普及, 更精准的放疗设备和计算机技术的应用和更多临床研究的开展和探索。

参考文献:

- [1] Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CP, et al. Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2007, 2(3): 1-8.
- [2] Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, et al. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(3): 660-669.
- [3] Barker JL, Garden AS, Ang KK, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(4): 960-970.
- [4] Zhao L, Wan Q, Zhou Y, et al. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98(1): 23-27.
- [5] Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(3): 986-993.
- [6] Jin X, Han C, Zhou Y, et al. A modified vmat adaptive radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients based on CT-CT image fusion [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 277.
- [7] Wang RH, Zhang SX, Zhou LH, et al. Volume and dosimetric variations during two-phase adaptive intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24(1): 1217-1225.
- [8] Fung WW, Wu VW, Teo PM. Dosimetric evaluation of a three-phase adaptive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma using helical tomotherapy [J]. *Med Dosim*, 2012, 37(1): 92-97.
- [9] Broggi S, Fiorino C, Dell'Oca I, et al. A two-variable linear model of parotid shrinkage during imrt for head and neck cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 94(2): 206-212.
- [10] Hey J, Setz J, Gerlach R, et al. Effect of cisplatin on parotid gland function in concomitant radiochemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(5): 1475-1480.