

Akutni stranski učinki obsevanja glave in vratu ter prsnega koša

Acute side effects of radiation therapy in the head, neck and thoracic region

¹Kokalj Marko, ¹Strojan Primož

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Korespondenčni avtor: Marko Kokalj, dr.med

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: mkokalj@onko-i.si

Poslano / Received: 02.04.2018

Sprejeto / Accepted: 23.04.2018

doi:10.25670/oi2018-005on

IZVLEČEK

Stranski učinki so kljub napredku radioterapije v zadnjih desetletjih še vedno pomemben in neizogiben sopojav tovrstnega zdravljenja, ki pomembno vpliva na kvaliteto življenja bolnikov z rakom. Akutni stranski učinki se razvijejo znotraj 90 dni od pričetka obsevanja. Pri zdravljenju raka v področju glave in vratu ter prsnega koša se najpogosteje srečujemo z radiodermatitisom in radiomukozitisom, ki se pojavljata pri več kot 90% obsevanih bolnikov, pogosto pa se jima pridružujejo tudi pomanjkanje sline (kserostomija), motnje okusa (disgeuzija) in težave pri požiranju (disfagija). V pričujočem članku so omenjeni stranski učinki na kratko predstavljeni, navedeni pa so tudi ukrepi za preprečevanje in zdravljenje le-teh.

Ključne besede: radiodermatitis, radiomukozitis, kserostomija, disgeuzija, disfagija

ABSTRACT

In spite of the advances in radiation therapy in the last decades, radiation side effects still remain an important and unavoidable issue, with a great impact on cancer patients' quality of life. Acute side effects develop up to 90 days from the beginning of therapy. In patients receiving treatment in the head, neck and thoracic region, radiodermatitis and radiomucositis are the most common acute side effects, followed by lack of saliva (xerostomia), altered taste (dysgeusia) and difficulties in swallowing (dysphagia). This article offers a short description of aforementioned side effects and presents the preventive and therapeutic measures.

Keywords: radiodermatitis, radiomucositis, xerostomia, dysgeusia, dysphagia

UVOD

Stranske učinke zdravljenja z ionizirajočim sevanjem oz. radioterapijo delimo na akutne, ki se pojavijo znotraj 90 dni od pričetka obsevanja, in pozne ali kronične, ki se razvijajo mesece in leta po zaključenem zdravljenju. Akutni stranski učinki se pojavljajo v tkivih z visoko proliferativno aktivnostjo (npr. koža, sluznice ...) in so posledica z obsevanjem povzročene poškodbe matičnih celic v bazalnih slojih teh tkiv ter pridruženega vnetnega odgovora. Celjenje, ki je v večini primerov popolno, temelji na obnovi tkiva s pomočjo preživelih matičnih celic na mestu obsevanja ali matičnih celic, ki migrirajo iz okolnega neobsevanega tkiva (1).

Najpogostejša akutna stranska učinka obsevanja glave in vratu ter prsnega koša sta radiodermatitis in radiomukozitis, ki se

pojavljata pri več kot 90 % obsevanih bolnikov, med pogostejšimi so še pomanjkanje sline (kserostomija), motnje okusa (disgeuzija) in težave pri požiranju (disfagija) (2, 3).

Radiodermatitis

Radiodermatitis se razvija postopoma in je odvisen od časa trajanja obsevanja, prejete celokupne doze in bioloških posebnosti kožnega tkiva posameznika (Tabela 1).

Tabela 1: Znaki akutnega radiodermatitisa

| Kožna reakcija | Čas od pričetka obsevanja | Dozni prag |
|------------------------|---------------------------|------------|
| Pordelost | 7 - 10 dni | 6 - 10 Gy |
| Suho luščenje | 3 - 4 tedne | 20 - 25 Gy |
| Vlažno luščenje | > 4 tedne | 30 - 40 Gy |
| Razjede | > 5 tednov | > 40 Gy |

Že nekaj ur po pričetku obsevanja se na koži lahko pojavi prehodna blaga rdečina, ki je posledica dilatacije kapilar ob začetni izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju. Tipična pordelost kože oz. eritem v sklopu radiodermatitisa se običajno pojavi po 1 do 2 tednih obsevanja. Razvije se sončni opeklini podobna reakcija z edemom, povečano občutljivostjo kože in s pekočim občutkom. V tem obdobju se začne tudi izpadanje las oz. dlak. Po 3 do 4 tednih od začetka obsevanja oz. prejeti dozi > 20 Gy pride do pojava srbenja in suhega luščenja kože. Ob naraščanju celokupne doze nad 30 oz. 40 Gy se lahko razvije vlažno luščenje s seroznim eksudatom in razjedami na koži. Zaradi porušene zaščitne funkcije kože ta stopnja radiodermatitisa ni samo boleča, temveč je koža tudi zelo občutljiva za mehanske poškodbe in nagnjena k okužbam. V skrajnih primerih je potrebna začasna

prekinitev obsevanja (4). Po zaključenem zdravljenju se začne proces regeneracije, vendar se lahko kožna reakcija stopnjuje še teden ali dva po koncu obsevanja. Pri blagih oblikah radiodermatitisa večina znakov in simptomov izzveni v 2 tednih, pri hujših pa lahko simptomatika vztraja 4 do 6 tednov po zaključenem obsevanju (5).

Za ocenjevanje resnosti radiodermatitisa se v raziskavah in klinični praksi najpogosteje uporabljata lestvici RTOG/EORTC (The Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) in NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events), ki se med seboj nepomembno razlikujeta (Tabela 2) (6, 7). Po stopnjah je radiodermatitis prikazan na slikah 1-3.

Tabela 2: Ocenjevanje resnosti akutnega radiodermatitisa

| | Stopnja 1 | Stopnja 2 | Stopnja 3 | Stopnja 4 | Stopnja 5 |
|-------------------|---|---|---|--|-----------|
| NCI CTCAE | Blagi eritem, suho luščenje | Zmeren eritem ali edem, področja vlažnega luščenja v kožnih gubah | Vlažno luščenje na področjih izven kožnih gub, krvavitve ob manjših travmah | Globoka nekroza oz. ulceracije, spontane krvavitve | Smrt |
| RTOG/EORTC | Blagi eritem, suho luščenje, epilacija, zmanjšano potenje | Eritem, zmeren edem, omejena področja vlažnega luščenja | Vlažno luščenje na področjih izven kožnih gub | Ulceracije, krvavitve, nekroza | Smrt |



Radiodermatitis 1. stopnje



Radiodermatitis 2. stopnje



Radiodermatitis 3. stopnje

V področju glave in vratu ter prsnega koša je radiodermatitis najbolj izražen pri obsevanju raka glave in vratu ter raka dojke, predvsem zaradi bližine tarčnih volumnov površini telesa in posledični nezmožnosti varovanja kože pred visokimi obsevalnimi dozami (2). Poleg mesta bolezni obstajajo še drugi, z bolnikom (intrinzični) in z zdravljenjem (ekstrinzični) povezani dejavniki tveganja za razvoj hujših oblik radiodermatitisa. Med intrinzičnimi dejavniki se najpogosteje omenjajo kajenje, visok indeks telesne mase (ITM), genetske značilnosti posameznika na splošno in še posebej genetske bolezni z okvarjenimi DNA popravilnimi mehanizmi (Fanconijeva anemija, ataksija - telangiektazija), podhranjenost idr. Med ekstrinzičnimi dejavniki so najpomembnejši celokupna doza, režim obsevanja, volumen in površina obsevanega področja ter sočasna aplikacija kemoterapevtikov in/ali tarčnih zdravil z obsevanjem (2, 4).

Z modernimi obsevalnimi tehnikami, kot je npr. intenzitetno modulirano obsevanje ali IMRT (angl. Intensity Modulated Radiotherapy), lahko izraženost radiodermatitisa pri nekaterih bolnikih (s tumorji globlje v telesu) nekoliko zmanjšamo (8), povsem pa se mu pri obsevanju z visokimi dozami ni mogoče izogniti. Da se vnetje kože ne bi po nepotrebnem še dodatno poslabšalo, bolnikom svetujemo:

- nošenje lahkih oz. ohlapnih oblačil, ki ne povzročajo trenja v obsevanem področju;
- izogibanje soncu in ekstremnim vremenskim razmeram;
- odsvetuje se britje oz. je to dovoljeno le v primeru uporabe električnega brivnika;
- - odsvetujeta se kopanje v morju, jezerih ali v bazenu ter uporaba savne;
- bistvena je skrb za redno higieno (umivanje z blagimi pH-nevtralnimi mili in uporaba deodorantov sta dokazano varna) (9, 10).

Obstajajo tudi številna poročila o sredstvih za nego kože v obsevanem področju, ki naj bi delovala preventivno, vendar za večino ni jasnih dokazov o učinkovitosti. V prospektivnih randomiziranih študijah je bila nedvoumno dokazana le učinkovitost mazil s srebrom sulfadiazinom (11) in kortikosteroidi (12), ki pa se v praksi redko uporabljajo. Slovenska priporočila za obravnavo radiodermatitisa, ki so dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana (<https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Radiodermatitis-priporocila.pdf>), priporočajo uporabo vlažilnih krem brez lanolina in brez dišav, pred obsevanjem pa mora biti koža suha in čista.

Radiodermatitis stopnje 2 in 3 zahteva dodatno oskrbo. Vneti predel je treba redno čistiti in vzpostaviti vlažno okolje, ki vzpodbuja selitev keratinocitov v prizadeto področje in pospešuje celjenje. Priporočata se uporaba obkladkov oz. oblog s fiziološko raztopino, hidrogeli ali hidrokoloide in antimikrobne obloge (z medom, s srebrom), ki vzdržujejo vlažno okolje, vzpodbujajo celjenje in zmanjšujejo možnost okužbe, obenem pa področje obvarujejo pred dodatnimi mehanskimi poškodbami. Če pride do sekundarne okužbe je potrebna uvedba antibiotične terapije. Pomembna je tudi skrb za ustrezno protibolečinsko terapijo. Pri radiodermatitisu stopnje 4 se obsevanje lahko (začasno) prekine in bolnika hospitalizira, saj je nujna intenzivna in strokovna oskrba rane (3, 4).

RADIOMUKOZITIS

Podobno kot radiodermatitis je tudi akutni radiomukozitis neizogiben stranski učinek obsevanja glave in vratu ter prsnega koša. V zadnjih letih so se rezultati zdravljenja tumorjev v tem področju izboljšali predvsem zaradi kombiniranja obsevanja s sočasnimi sistemskimi zdravljenjem, vendar je ob tem prišlo do porasta incidence in resnosti vnetja obsevanih sluznic (13).

Prvi znak radiomukozitisa je običajno eritem sluznice, ki se pojavi ob celokupni dozi > 10 Gy. V tej fazi bolniki pogosto navajajo pekoč občutek in nezmožnost uživanja pekoče oz. začinjene hrane. Z zviševanjem celokupne doze, ki jo prejme sluznica, se začne razvijati edem, ki mu sledijo površinske razjede. Pri dozi > 30 Gy lahko pride do razvoja bolečih ulceracij, ki zahtevajo terapijo z opioidnimi analgetiki. Klinična slika vztraja običajno še 2 tedna po zaključenem obsevanju, večina sprememb pa izzveni v 6 do 8 tednih (14).

Sluznica zgornjih prebavil je vedno prizadeta med zdravljenjem raka glave in vratu ter karcinoma požiralnika, požiralnik pa je zaradi svoje lege v prsnem košu pogosto prizadet tudi med zdravljenjem karcinomov velikih dihalnih poti in pljuč, ščitnice ter mediastinalnih limfomov (15).

Lestvici RTOG/EORTC in NCI CTCAE, ki se uporabljata za ocenjevanje radiomukozitisa v področju ustne votline in požiralnika, sta prikazani v tabelah 3 in 4 (6, 7). Slika 4 prikazuje radiomukozitis 3. stopnje.

Tabela 3: Ocenjevanje resnosti akutnega radiomukozitisa v področju ustne votline

| | Stopnja 1 | Stopnja 2 | Stopnja 3 | Stopnja 4 | Stopnja 5 |
|-------------------|--|---|---|--|-----------|
| NCI CTCAE | Blaga simptomatika; intervencija ni potrebna. | Zmerna bolečina, ki ne vpliva na hranjenje; potrebna je le modificirana prehrana. | Huda bolečina, ki vpliva na hranjenje. | Življenjsko ogrožajoči zapleti; potrebna je urgentna intervencija. | Smrt |
| RTOG/EORTC | Blag edem; blaga bolečina, ki ne potrebuje terapije. | Omejena področja mukozitisa; zmerna bolečina, ki zahteva analg. terapijo. | Konfluentni mukozitis; huda bolečina, ki zahteva opioidno terapijo. | Ulceracije, krvavitve, nekroza. | Smrt |

Tabela 4: Ocenjevanje resnosti akutnega radiomukozitisa v področju žrela in požiralnika

| | Stopnja 1 | Stopnja 2 | Stopnja 3 | Stopnja 4 | Stopnja 5 |
|-------------------|--|--|--|--|-----------|
| NCI CTCAE | Brez simptomatike; intervencija ni potrebna, le opazovanje. | Spremenjeno hranjenje oz. požiranje; potrebni so prehranski dodatki. | Močno spremenjeno hranjenje; potreba po NGS/parenteralni prehrani; indicirana hospitalizacija. | Življenjsko ogrožajoči zapleti; potrebna je kirurška intervencija. | Smrt |
| RTOG/EORTC | Blaga disfagija ali odinofagija; potrebni sta analgetična terapija in prilagoditev prehrane. | Zmerna disfagija ali odinofagija; potrebni sta opioidna terapija in tekoča prehrana. | Huda disfagija ali odinofagija; dehidracija/ izguba > 15 % teže; potreba po NGS/parenteralni prehrani. | Popolna obstrukcija, perforacija ali fistula. | Smrt |



Slika 4: Radiomukozitis 3. stopnje

Med intrinzične dejavnike, ki vplivajo na pojav radiomukozitisa oz. zvišujejo tveganje za razvoj višjih stopenj le tega, štejemo škodljive razvade (uživanje alkohola in kajenje), slabo ustno higieno, peridontalne bolezni, nizek ITM oz. > 5 % izgube telesne teže v mesecu dni pred začetkom zdravljenja, sladkorno bolezen in ženski spol. Med ekstrinzičnimi dejavniki imajo podobno kot pri radiodermatitisu največji pomen celokupna obsevalna doza, režim obsevanja, volumen obsevanega področja in dopolnilno sistemsko zdravljenje (kemoterapija, tarčno zdravljenje) (16, 17).

Bolniki lahko z nekaterimi preventivnimi ukrepi sami pripomorejo k nižji stopnji izraženosti radiomukozitisa. Svetuje se:

- temeljita sanacija zobovja pred začetkom zdravljenja (ev.

ruvanje zob vsaj 10 dni pred pričetkom obsevanja), med zdravljenjem pa skrbna ustna higiena (uporaba mehkih zobnih ščetk in otroških zobnih past);

- redno izpiranje ustne votline (grgranje) z blagim čajem, z dodatkom sode bikarbone;
- izogibanje ustnim vodicam ali drugim preparatom, ki vsebujejo alkohol;
- redno čiščenje zobnih protez in minimalna uporaba le teh (npr. le med hranjenjem);
- skrb za ustrezno hidracijo in izogibanje alkoholnim pijačam ter kajenju (17).

Obstajajo številne študije o sredstvih za zdravljenje ali lajšanje simptomov radiomukozitisa (npr. amifostin, glutamin, sukralfat, GelClair®, alopurinol, klorheksidin, aloe vera, naravni med, prostaglandini idr.), ki so se izkazala za neučinkovita (16). Edina učinkovina z dokazano uspešnim delovanjem je benzidamin (18).

Z navedenimi ukrepi je treba nadaljevati tudi takrat, ko se radiomukozitis že razvije. Predvsem pa je takrat treba poskrbeti za ustrezno analgetično terapijo (v začetnih stopnjah zadostujejo lokalni anestetiki in šibki analgetiki, ob napredovalnem vnetju sluznice pa je pogosto potrebna tudi uvedba opioidnih analgetikov), vnos zadostne količine hranil in tekočin (od prilagojene običajne prehrane in prehranskih dodatkov, bodisi per os ali po nazogastični sondi/gastrostomi, do parenteralne prehrane) in zdravljenje morebitnih sekundarnih okužb (19). Med okužbami je zlasti pogosta oralna in orofaringealna mikoza, povzročena s *Candido albicans*, ki dodatno poslabša simptomatiko radiomukozitisa. V takšnih primerih je potrebno zdravljenje s flukonazolom (20).

POMANJKANJE SLINE - KSEROSTOMIJA

Kserostomija se pojavi pri večini bolnikov, ki so obsevani zaradi raka glave in vratu. Gre za akutni stranski učinek (prvi znaki pomanjkanja sline se lahko pojavijo že po nekaj prejetih Gy obsevanja), ki se pogosto prevesi v kroničnega, zlasti, ko celokupna doza, ki jo prejmejo velike žleze slinavke (predvsem parotidni žlezi), preseže 30 Gy (21). Simptome lahko do določene mere omilimo z uporabo sodobnih tehnik obsevanja, kot je IMRT, ki omogočajo učinkovitejšo zamejitev visokih doz na tarčne volumne in s tem ščitenje sicer z rakavimi celicami

neinfiliriranih žlez slinavk (22). Kot preventiva med obsevanjem se svetujejo podobni ukrepi kot pri radiomukozitisu, s poudarkom na skrbni ustni higieni, rednem izpiranju ust in zadostnem vnosu tekočin. Ob že razvitem pomanjkanju slin se za lajšanje občutka izsušenih ust uporabljajo sintetični nadomestki slin na osnovi metilceluloze, pri še ohranjeni funkciji slinavk pa je možno vzpodbujanje izločanja slin s holinergičnimi analogi (npr. pilokarpin), ki pa se v praksi zaradi številnih stranskih učinkov redko uporabljajo (23).

MOTNJE OKUSA – DISGEVZIJA

Sprememba oz. izguba okusa se pojavi zgodaj v poteku zdravljenja, običajno še preden se pojavijo prvi znaki radiomukozitisa. Prizadene približno 75 % bolnikov, ki se obsevajo zaradi raka glave in vratu, njena pojavnost pa je odvisna predvsem od doze, ki jo prejme področje korena jezika in zgornjega dela grla ter sluznica ustne votline (24). Simptomi so najbolj izraženi 4 do 8 tednov po zaključenem obsevanju, ko se prične postopna regeneracija, ki lahko traja do 2 leti. Pri nekaterih bolnikih se okus nikoli v celoti ne povrne (25). Gre za stranski učinek, na katerega v smislu preventive ali zdravljenja ne moremo vplivati, zato je še toliko bolj pomembno, da bolnika z njim seznanimo in ga vzpodbujamo k vnosu hranil, navkljub okrnjenemu ali celo izgubljenemu občutku za okus.

TEŽAVE PRI POŽIRANJU - DISFAGIJA

Bolečine, ki jih povzročata radiomukozitis, v kombinaciji s kserostomijo in disgevzijo, pogosto privedejo do motenj požiranja, ki jih lahko še dodatno poslabša lega tumorja, ki z infiltracijo anatomskih struktur, sodelujočih pri požiranju, krni njihovo funkcionalnost ali pa preprosto predstavlja oviro za prehod hrane. Z obsevanjem povzročen edem okolnih mehkih tkiv lahko stanje še dodatno poslabša. Posledica disfagije je zmanjšani vnos hranil in hujšanje ter splošna oslabelelost, kar lahko vodi do prekinitve zdravljenja, hospitalizacije in potrebe po uvedbi alternativnih poti hranjenja (vstavitev nazogastrične sonde ali gastrostome oz. uvedba parenteralne prehrane) (26). Dodatna nevarnost disfagije je aspiracija, ki je pogost vzrok ponavljajočih se pljučnic. Tudi v takšnih primerih je zaradi zmanjšanja tveganja potrebna vstavitev nazogastrične sonde ali izdelava gastrostome (3).

LITERATURA

- Dörr W. Basic Clinical Radiobiology. *Basic Clin Radiobiol.* 2009; (January): 169–90.
- Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol.* 2016 Jun 28; 17(3): 277–92.
- Siddiqui F, Movsas B. Management of Radiation Toxicity in Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol.* 2017 Oct; 27(4): 340–9.
- Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology (Williston Park).* 2017; 31(12): 885–7, 894–9.
- Pignol J-P, Vu TTT, Mitera G, Bosnic S, Verkooijen HM, Truong P. Prospective Evaluation of Severe Skin Toxicity and Pain During Postmastectomy Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol.* 2015 Jan; 91(1): 157–64.
- 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). *Int J Radiat Oncol.* 1995 Mar 30; 31(5): 1341–6.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
- Pignol J-P, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol.* 2008 May 1; 26(13): 2085–92.
- Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol.* 2001 Mar; 58(3): 333–9.
- Théberge V, Harel F, Dagnault A. Use of Axillary Deodorant and Effect on Acute Skin Toxicity During Radiotherapy for Breast Cancer: A Prospective Randomized Noninferiority Trial. *Int J Radiat Oncol.* 2009 Nov 15; 75(4): 1048–52.
- Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, Motlagh BN, Akbari M, Tajvidi M, et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2012 Aug 19; 20(8): 1613–8.
- Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC, et al. Mometasone Furoate Effect on Acute Skin Toxicity in Breast Cancer Patients Receiving Radiotherapy: A Phase III Double-Blind, Randomized Trial From the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol.* 2011 Apr 1; 79(5): 1460–6.
- Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 15; 68(4): 1110–20.
- Scully C, Sonis S, Diz P. Oral mucositis. *Oral Dis.* 2006 May; 12(3): 229–41.
- Adebahr S, Schimek-Jasch T, Nestle U, Brunner TB. Oesophagus side effects related to the treatment of oesophageal cancer or radiotherapy of other thoracic malignancies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Aug; 30(4): 565–80.

16. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Apr; 100: 147–66.
17. Moslemi D, Nokhandani AM, Otahsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol*. 2016 Jul 1; 120(1): 13–20.
18. Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*. 2001 Aug 15; 92(4): 875–85.
19. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F, ESMO Guidelines Working Group O behalf of the EGW. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Sep; 22 Suppl 6 (Suppl 6): vi78–84.
20. Busetto M, Fusco V, Corbella F, Bolzan M, Pavanato G, Bonetti B, et al. Predictive factors for oropharyngeal mycosis during radiochemotherapy for head and neck carcinoma and consequences on treatment duration. Results of mycosis in radiotherapy (MIR): a prospective longitudinal study. *Radiother Oncol*. 2013 Nov 1; 109(2): 303–10.
21. Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced Xerostomia in patients with head and neck cancer: Pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck*. 2004 Sep; 26(9): 796–807.
22. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Feb; 12(2): 127–36.
23. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017 Sep; 59: 79–92.
24. Sapir E, Tao Y, Feng F, Samuels S, El Naqa I, Murdoch-Kinch CA, et al. Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2016 Oct 1; 96(2): 354–61.
25. Maes A, Huygh I, Weltens C, Vandeveld G, Delaere P, Evers G, et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2002 May; 63(2): 195–201.
26. Murphy BA, Gilbert J. Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients Treated With Radiation: Assessment, Sequelae, and Rehabilitation. *Semin Radiat Oncol*. 2009 Jan; 19(1): 35–42.