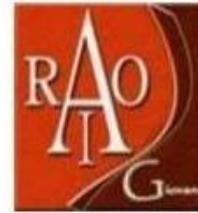




Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



Oral Oncology 95 (2019) 115–119



Contents lists available at ScienceDirect

Oral Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/oraloncology



Gustatory disturbances occur in patients with head and neck cancer who undergo radiotherapy not directed to the oral cavity



José Lucas Barbosa da Silva^a, Richard L. Doty^b, João Victor Massamitsu Katayama Miyazaki^c, Ricardo Borges^d, Fábio de Rezende Pinna^d, Richard Louis Voegels^d, Marco Aurélio Fornazieri^{e,*}

^a University of Sao Paulo, Londrina State University, Brazil

^b Smell and Taste Center, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States

^c Londrina State University, Brazil

^d Division of Otorhinolaryngology, University of Sao Paulo, Brazil

^e Department of Surgery, Londrina State University and Pontifical Catholic University of Parana, Brazil

A cura di Simone Orelli

Introduzione: Le più moderne tecniche di radioterapia provocano ancora un certo grado di tossicità ai tessuti normali. Di conseguenza, il trattamento radioterapico nelle neoplasie della testa e del collo porta potenzialmente a disfunzione gustativa anche nei casi in cui l'area di trattamento sia esterna o adiacente alla cavità orale. In questo studio è stato valutato quantitativamente e qualitativamente la funzione gustativa in pazienti con tumori del distretto testa collo sottoposti a radioterapia.

Materiali e Metodi: Cinquantasei pazienti con carcinoma della testa e del collo hanno risposto a un questionario specifico per testare la loro funzione gustativa prima, immediatamente dopo e dopo 3 e 6 mesi dal trattamento radioterapico. Il campo di irradiazione non ha incluso la cavità orale in 29 pazienti e l'ha inclusa in 27 pazienti.

Risultati: Tutti i pazienti hanno subito una grave perdita di gusto immediatamente dopo la radioterapia. L'identificazione del dolce e del sapore amaro diminuiva in entrambi i gruppi, ma il decremento del sapore aspro era esclusivo per coloro che avevano irradiato la cavità orale. Il quattordici per cento dei pazienti lamentava cambiamenti qualitativi del gusto, in particolare distorsioni del gusto. Non è stato evidenziato l'impatto della xerostomia sul gusto.

Conclusioni: I pazienti con neoplasie della testa e del collo sottoposti a radioterapia hanno un disturbo del gusto anche quando l'irradiazione non include la cavità orale. Questo deficit peggiora immediatamente dopo la fine di radioterapia. I risultati non supportano l'ipotesi che la causa principale sia la riduzione del flusso salivare.

Introduzione

La radioterapia in pazienti con carcinoma della testa e del collo può portare a disturbi del gusto quando il target del trattamento include la cavità orale [1–10]. Tra i sintomi vi sono la perdita o ageusia [1–2], la disgeusia (distorsione della sensazione gustativa) e la fantogeusia (sensazione di gusto in assenza di stimoli) [11]. Attualmente il grado di reversibilità della perdita gustativa dopo il completamento della radioterapia non è del tutto chiara e abbondano risultati eterogenei [1,6,8,10,20-23]. Ciò suggerisce che esista una considerevole ed individuale variazione nella suscettibilità al gusto dovuto dalla radioterapia nella regione della testa e del collo.

Nonostante la forte evidenza che l'irradiazione diretta della cavità orale possa alterare il gusto [1,2,4], non sappiamo se l'irradiazione di regioni del testa collo al di fuori della cavità orale influisca sul gusto. Anche se sono stati apportati miglioramenti nel limitare il campo delle radiazioni, le attuali tecniche di radioterapia, come la radioterapia conformazionale tridimensionale (3DCRT), la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), la radioterapia stereotassica e la terapia volumetrica ad arco, producono ancora un certo grado di tossicità nei tessuti sani circostanti [20], [21], [22], [23]. Pertanto, la funzione gustativa può essere potenzialmente compromessa nei pazienti con radioterapia della testa e del collo anche quando il campo di irradiazione non si concentra direttamente sul cavo orale.

In questo studio è stata valutata quantitativamente la funzione gustativa nei pazienti con tumori maligni della testa e del collo ed è stata analizzata l'esposizione della cavità orale (direttamente o indirettamente) al campo della radioterapia. Per valutare i cambiamenti nel tempo, i test sono stati eseguiti prima, immediatamente dopo e ad intervalli di 3 e 6 mesi successivi al completamento di trattamento.

I nostri obiettivi erano verificare e confrontare il grado di recupero della funzione gustativa dopo l'irradiazione diretta e indiretta della cavità orale, calcolare la prevalenza di disturbi qualitativi dopo tali trattamenti e valutare se ciascuna delle quattro qualità di gusto erano state influenzate.

Materiali e Metodi

Cinquantasei pazienti con neoplasie maligne della testa e del collo sono stati esaminati prima, immediatamente dopo e ad intervalli di 3 e 6 mesi dopo il completamento del trattamento radioterapico. I dati sono stati raccolti in ospedale tra dicembre 2012 e novembre 2015. Sono stati esclusi pazienti con precedenti deficit gustativi, infezioni delle vie aeree superiori, storia di trauma cranico, chemioterapia dopo radioterapia, malattie neurologiche o psichiatriche (tranne la depressione) o sottoposti a glossectomia o escissione chirurgica della ghiandola sottomandibolare e quelli che al test iniziale mostravano capacità gustativa totale inferiore al 50%

Tre pazienti sono stati tracheostomizzati e nessuno aveva una gastrostomia endoscopica percutanea (PEG). I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al volume target di pianificazione (PTV).

Il primo gruppo includeva quei paziente in cui nel PTV includeva la cavità orale (gruppo diretto, Tabella 1) e l'altro gruppo quelli in cui non si includeva la cavità orale (gruppo indiretto).

Tutti i pazienti hanno espresso il consenso informato e lo studio è stato approvato dal comitato etico locale. I pazienti sono stati trattati con radioterapia convenzionale con due campi di irradiazione opposti e laterali. Ogni paziente con tumore localizzato al cavo orale ha ricevuto 25 frazioni da 1,8 Gy / die nella prima fase di trattamento, per un totale di 45 Gy. Dopo questo periodo, sono state eseguite frazioni di 1,8 Gy / giorno per un totale di 50,4 Gy. Infine un BOOST di altre 10 frazioni di 2 Gy /die; totale ricevuto di 70,4 Gy.

Alcuni individui sono stati trattati in modo diverso a seconda della posizione della lesione.

Pazienti con tumore della parotide hanno ricevuto un trattamento, diviso in 35 frazioni di 2 Gy / giorno, per un totale di 70 Gy con campi obliqui con angolo di 40-50° tra loro. Pazienti con tumori nella laringe hanno ricevuto l'irradiazione con due campi contrapposti con un angolo di 180 °, alla dose di 2 Gy / die in 30 frazioni, per un totale 60 Gy.

La funzione gustativa nelle quattro qualità gustative classiche è stata testata usando un test gustativo globale modificato [24]. Le soluzioni utilizzate sono state di NaCl 0,31M (per salato), acido citrico 0,015 M (per acido), saccarosio 0,49 M (per dolce) e caffeina 0,04 M (per l'amaro).

Le soluzioni sono state presentate come spray orali. L'esaminatore ha presentato 16 gusti (quattro per ciascun tipo) da un predeterminato ordine casuale. Ai pazienti è stato chiesto di eseguire il test senza conoscere il gusto di ogni fiala. I pazienti dovevano scegliere, su una data prova, se la sensazione fosse percepita come dolce, acida, amara o aspra. Era necessaria una risposta anche se nessuna sensazione di gusto era evidente (vale a dire, il test è stato a scelta forzata).

Il punteggio del test è stato il numero totale di risposte corrette (da 0 a 16 punti). La funzione gustativa è stata classificata come normogeusia (13–16 risposte esatte), lieve ipogeusia (10–12), ipogeusia moderata (7-9), ipogeusia grave (4–6) e ageusia (<4).

La valutazione dei disturbi del gusto qualitativo (disgeusia e fantogeusia) è stato effettuato attraverso un questionario.

Tutti i pazienti sono stati interrogati, sul verificarsi di distorsioni del gusto in presenza o meno di uno stimolo. La disgeusia è stata definita come una percezione distorta del gusto e la fantasmageusia come una percezione gustativa in assenza di stimolo esterno [11]. I disturbi di ipogeusia non sono stati considerati tra i disturbi qualitativi. Tutti i pazienti sono stati interrogati sull'insorgenza di disturbi della salivazione, come la secchezza della lingua o della mucosa orale prima dell'inizio della radioterapia, alla fine, 3 e 6 months dopo la radioterapia.

ANALISI STATISTICA

Dopo aver verificato la normalità con il test Shapiro-Wilk, abbiamo confrontato età, dose di irradiazione focalizzata sul tumore, e punteggi del test gustativo globale utilizzando il T-test tra i due gruppi. Genere, chemioterapia, fumo, prevalenza di alterazioni qualitative del palato e stadiazione sono stati confrontati con il Fisher's Exact Test. I punteggi del test gustativo globale sono stati confrontati tra i gruppi utilizzando un modello misto ad effetto casuale con misure ripetute, con i fattori del momento della visita (pre, immediatamente dopo la terapia, e 3 e 6 months dopo la terapia), radioterapia diretta o indiretta alla lingua, e l'interazione tra la visita con la lingua come bersaglio o meno della radioterapia. Il test Wilcoxon Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare separatamente il numero di risposte corrette da ciascuno dei 4 gusti durante il periodo di follow-up nei gruppi diretti e indiretti. La regressione lineare multipla è stata utilizzata per verificare i possibili effetti di sesso, età, storia del fumo, stadiazione, xerostomia e chemioterapia precedente o concomitante, sulla funzione gustativa post-radioterapia. La variabile dipendente in questo modello era il punteggio iniziale del test del gusto meno quello della fine del trattamento di radioterapia. Il livello di significatività è stato fissato al 5% e la potenza al 90%. Considerando un punteggio medio pre-radioterapia di 13, post-radioterapia di 10, e una deviazione standard di 2.0, sono stati necessari 11 pazienti in ogni gruppo per effettuare i confronti previsti.

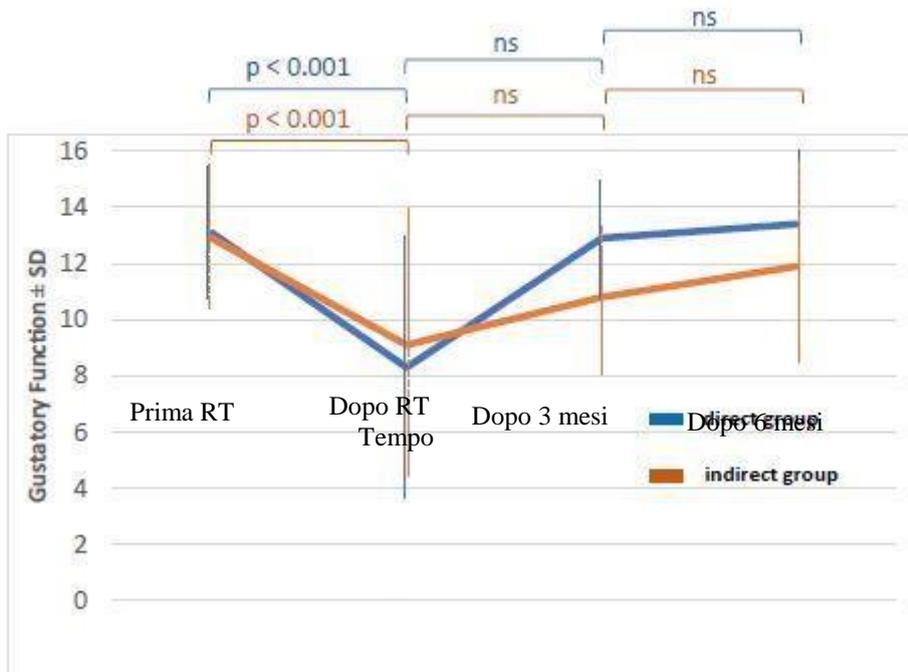


Fig. 1. Punteggio medio nel test gustativo prima e dopo la radioterapia tra pazienti che hanno ricevuto radiazioni dirette e indirette nella cavità orale per la testa e trattamento del cancro al collo. C'è stata una significativa riduzione del gustativo funzione dopo radioterapia in entrambi i gruppi ($p < 0,001$). Tre mesi dopo Alla fine della radioterapia, il gruppo diretto è tornato ai tassi normali. Il il gruppo indiretto è tornato al basale della funzione gustativa solo entro il sesto mese dopo la radioterapia.

Risultati

Come mostrato in Fig. 1, entrambi i gruppi hanno mostrato una diminuzione della funzione gustativa immediatamente dopo la radioterapia [gruppo diretto = -5,4 punti (CI 95% da -7,5 a -3,4; $p < 0,001$; gruppo indiretto = -3,4 punti (CI 95% da -5,3 a -1,5; $p < 0,001$)]

Il quattordici per cento dei pazienti presentava distorsioni del gusto qualitative durante e dopo la radioterapia. Questo fenomeno tendeva ad essere di più prevalente nel gruppo irradiato direttamente alla bocca (19% vs 8,7%), sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa ($p = 0,40$). Alcuni pazienti si sono lamentati della fantogeusia (ad es. presenza di gusto acido-aspro in bocca) o disgeusia (descritti come cambiamenti nella struttura del cibo, acqua con cattivo gusto e un gusto salato continuo). Un paziente aveva riferito una parestesia del palato, un sintomo atipico. In un terzo dei casi, le distorsioni qualitative sono iniziate 3 mesi dopo la fine del trattamento, negli altri casi si sono verificati durante la radioterapia o poco dopo la sua fine.

Subito dopo il trattamento si è verificata una parziale perdita di gusto per il dolce e l'amaro in entrambi i gruppi (figure 2 e 3). Inoltre, in questo momento, solo i pazienti nel gruppo diretto hanno presentato una perdita parziale per il gusto acido ($p = 0,02$).

Tutti gli individui irradiati direttamente hanno completamente recuperato la funzione gustatoria tre mesi dopo la radioterapia, come misurato dal test ($p = 0,11$). D'altra parte, i pazienti nel gruppo indiretto ha recuperato la capacità iniziale di identificazione acida solo dopo 6 mesi radioterapia.

La presenza di xerostomia è stata valutata in ogni intervista per valutare la sua associazione con la perdita del gusto.

Tutti i pazienti nel gruppo diretto hanno ricevuto dose a livello delle ghiandole salivari. Dopo radioterapia, l'87,5% di questi pazienti ha riportato xerostomia contro 61,9% nel gruppo indiretto, una differenza che non era statisticamente significativa ($P = 0,09$).

Nella terza valutazione, il 100% dei pazienti nel il gruppo diretto ha riportato xerostomia dopo il ritorno della loro funzione gustativa alla normalità. Ciò contrasta con il 60,9% dei pazienti del gruppo degli indiretti.

La diminuzione del dolore riferito al cavo orale immediatamente dopo la fine della radioterapia non era influenzato dal sesso, dall'età, dal campo di radioterapia, precedente o concomitante chemioterapia, xerostomia, stadiazione o comportamento da fumo dei pazienti (Tabella 2).

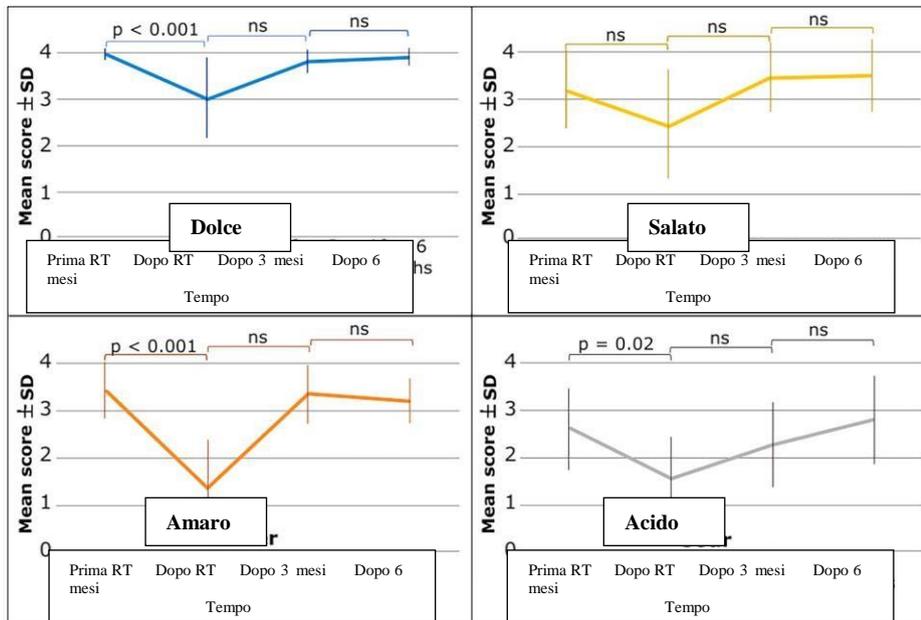


Fig. 2. Media delle quattro qualità gustative nel gruppo di irradiazione diretta. Alla fine della radioterapia c'è stata una riduzione statisticamente significativa della capacità di identificare agrodolce.

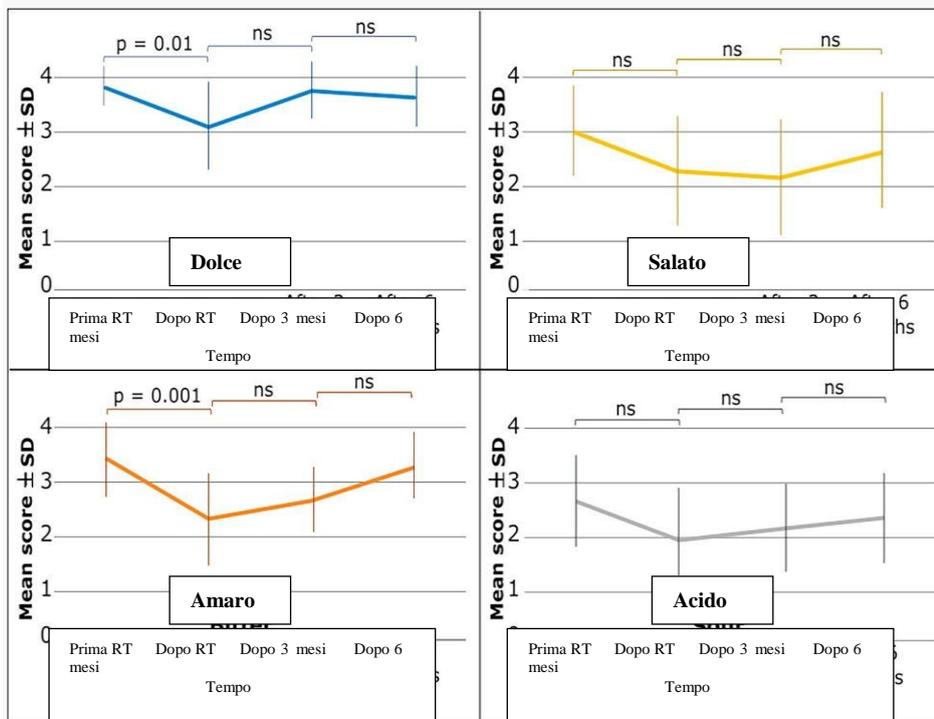


Fig. 3. Media delle quattro qualità gustative nel gruppo indiretto. Alla fine della radioterapia c'è stata una riduzione statisticamente significativa della capacità di identificazione di dolce e amaro

Discussione

Oltre a confermare i risultati precedenti dell'effetto deleterio del trattamento radioterapico diretto sulla cavità orale sul gusto [1,4–5,7,25], lo studio dimostra, per la prima volta, l'effetto negativo dell'irradiazione indiretta alla cavità orale su tale funzione.

Questo effetto era presente indipendentemente da età, precedente o concomitante chemioterapia, fumo, stadio del tumore e xerostomia.

La radioterapia a intensità modulata e le tecniche di radioterapia inferiore, a causa delle proprietà intrinseche del fascio di fotoni, generano una dose da bassa a moderata di irradiazione nei tessuti oltre l'area focale immediata e presumibilmente è alla base della nostra scoperta.

Anche se alcuni autori hanno dimostrato effetti dannosi delle radiazioni sulla funzione gustativa se applicato in diverse parti della lingua [4,21] o in diverse regioni di testa e collo [10], nessuno aveva escluso la cavità orale dal campo di trattamento. Questo studio è il primo a documentare questo danno. Il disturbo del gusto può verificarsi anche quando il campo di radiazione non coinvolge direttamente la lingua e, di conseguenza, le papille gustative. Per quanto riguarda i disturbi gustativi qualitativi, questo studio è il primo a mostrare che la disgeusia e fantogeusia si verificano quando l'irradiazione non viene applicata direttamente alla cavità orale.

Come prevedibile, si è riscontrato una maggiore prevalenza di disturbi qualitativi del gusto nel gruppo la cui cavità orale era il target delle radiazioni e che hanno ricevuto dosi più elevate di radioterapia (19% gruppo diretto vs. 8,7% gruppo indiretto).

Per quanto riguarda il tipo di modifiche, studi precedenti descrivevano la presenza di un gusto persistente metallico o amaro, sensazioni di formicolio e bruciore [10,11].

E' stato osservato che alcuni soggetti percepivano un sapore aspro in bocca e cambiamenti nella percezione e della consistenza del cibo.

Ricerche precedenti hanno scoperto che i pazienti con neoplasie del distretto testa e collo che hanno disturbi qualitativi del gusto dalla radioterapia mostrano maggiore perdita di peso rispetto a coloro che non presentano tali disturbi [10]. Questi cambiamenti sono stati più pronunciati in individui irradiati direttamente nella cavità orale.

Questo fatto suggerisce che l'identificazione dolce e amara sia la capacità più sensibile alle aggressioni esterne. Probabilmente, in questo campione, l'identificazione del sale non è stata compromessa perché vi era la più alta concentrazione di NaCl nel test impiegato rispetto agli studi precedenti.

Nella ricerca chemio-sensoriale, la standardizzazione di un test valido in tutto il mondo è un obiettivo che deve ancora essere raggiunto.

Il concetto che la xerostomia, di per sé, è la causa del disturbo del gusto non riceve un forte supporto dai nostri risultati.

In accordo con queste prove la funzione gustativa di questi pazienti è tornata alla normalità dopo tre mesi dal trattamento radiante anche se hanno continuato a riferire la presenza di xerostomia.

Mentre è possibile che ad un certo punto la xerostomia ha avuto un certo grado di impatto sulla qualità del gusto.

È importante notare diversi potenziali limiti di questo studio. Primo, perché gran parte del "gusto" è dovuto all'odore (tramite molecole) [28]. Alcune lamentele dei pazienti sulla disfunzione del gusto potrebbero riflettere gli effetti delle radiazioni sul sistema olfattivo. Secondo, l'adesione dei pazienti allo studio, si è concentrato solo sulla capacità di identificare le sensazioni gustative classiche (l'umami non è stato valutato).

Infine, a causa della gravità della malattia e morbilità del trattamento, molti pazienti non hanno completato il protocollo di studio a seguito di morte o indisposizione per ripetere il test.

Tabella 2

Analisi multivariata di fattori associati alla ridotta funzione gustativa alla fine della radioterapia (numero di osservazioni = 36; $R^2_{\text{adjusted}} = 0,33$)

	Marginal Effect (ME) [*]	95% CI; p value
Età	-0.02	-0.15 to 0.10; 0.74
Sesso (femmina, come riferimento)	-4.04	-8.06 to -0.01; 0.05
Tipo di radioterapia (irradiazione del cavo orale, come riferimento)	-1.56	-4.93 to 1.80; 0.35
Fumo	-1.23	-4.93 to 2.47; 0.50
Chemioterapia prima della radioterapia	-1.41	-5.03 to 2.20; 0.43
Chemioterapia concomitante	+0.59	-2.77 to 3.97; 0.72
Xerostomia	+0.48	-3.02 to 3.90; 0.78
TNM classification (stage I, as reference)		
II	-3.93	-9.47 to 1.59; 0.16
III	+0.17	-5.74 to 6.09; 0.95
IV	-0.84	-6.93 to 5.25; 0.80
Constant (k)	13.75	

* Effetto marginale = variazione del punteggio del test gustativo associato alle variabili indipendenti

Conclusioni

Questo studio indica che i pazienti sottoposti a radioterapia del testa-collo soffrono di una grave perdita di sensazioni gustative mediate dalle papille gustative. La compromissione non si verifica solo quando la cavità orale è irradiata direttamente, ma anche il campo di irradiazione non è focalizzato sulla cavità orale.

Il deficit peggiora immediatamente dopo la fine della radioterapia.

Alcuni i pazienti presentano distorsioni del gusto qualitative dopo la radioterapia, indipendentemente se le papille gustative sono state irradiate direttamente o indirettamente.

La diminuzione della saliva e del flusso salivare dovuto alla radioterapia non sembrano essere la causa dei disturbi del gusto.

Bibliografia

- [1] Maes A, et al. De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;63(2):195–201. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00025-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00025-7).
- [2] Grazia M, Redda R, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer Treat Rev* 2006;541–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.06.003>.
- [3] Silva AIV, Galante C, Manzi FR. Efeito da radiação ionizante sobre o paladar em pacientes submetidos a radioterapia para a região da cabeça e pescoço. *Radiol Bras* 2011;44(5):297–300. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842011000500007>.
- [4] Fernando IN, et al. The effect of head and neck irradiation on taste dysfunction: a prospective study. *Clin Oncol Orig Art* 1995;173–8. [https://doi.org/10.1016/S0936-6555\(05\)80511-4](https://doi.org/10.1016/S0936-6555(05)80511-4).
- [5] Mossman KL, Henkin RI. Radiation-induced changes in taste acuity in cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4(7–8):663–70. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(78\)90190-6](https://doi.org/10.1016/0360-3016(78)90190-6).
- [6] Mirza N, Machtay M, Devine PA, Troxel A, Abboud SK, Doty RL. Gustatory impairment in patients undergoing head and neck irradiation. *Laryngoscope* 2008;24–31. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318155a276>.
- [7] Sandow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW. Taste loss and recovery following radiation therapy. *J Dent Res* 2006;85(7):608–11. <https://doi.org/10.1177/154405910608500705>.
- [8] Yamashita H, et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Jun*. 2006;28(6):508–16. <https://doi.org/10.1002/hed.20347>.
- [9] Baharvand M, Shoalehsaadi N, Barakian R, Jalali Moghaddam E. Taste alteration and impact on quality of life after head and neck radiotherapy. *J Oral Pathol Med* 2013;42(1):106–12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01200.x>.
- [10] McLaughlin L. Taste dysfunction in head and neck cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2013;40(1):E4–13. <https://doi.org/10.1188/13.ONF.E4-E13>.
- [11] Ijuma I, Timmermans ER, Renken RJ, Ter Horst GJ, Reyners AKL. Metallic taste in cancer patients treated with systemic therapy: a questionnaire-based study. *Nutr Cancer* 2017;69(1):140–5. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1250922>.
- [12] Braam PM, Roesink JM, Raaijmakers CP, Busschers WB, Terhaard CH. Quality of life and salivary output in patients with head-and-neck cancer five years after radiotherapy. *Radiat Oncol* 2007;2(1):3. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-2-3>.
- [13] Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van Den Bogaert W. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2008;16(2):171–9. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0300-5>.
- [14] de Graeff A, de Leeuw JR, Ros W, Hordijk G, Blijham G, Winnubst J. Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110(1):98–106. <https://doi.org/10.1097/00005537-200001000-00018>.
- [15] Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3770–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.6647>.
- [16] de Melo Filho MR, et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79(1):82–8. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130014>.
- [17] Ehrsson YT, Langius-Eklöf A, Laurell G. Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2011;1–9. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1146-4>.
- [18] Fazekas Z, Gao D, Saladi RN, Lu Y, Lebowitz M, Wei H. Protective effects of lycopene against ultraviolet B- induced photodamage. *Nutr Cancer* 2009;(October 2011):37–41. https://doi.org/10.1207/s15327914nc4702_11.
- [19] Neilson K, et al. A longitudinal study of distress (depression and anxiety) up to 18 months after radiotherapy for head and neck cancer. *Psychooncology* 2013;22(8):1843–8. <https://doi.org/10.1002/pon.3228>.
- [20] Strojjan P, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.003>.
- [21] Owadally W, Staffurth J. Principles of cancer treatment by radiotherapy. *Surg (United Kingdom)* 2015;33(3):127–30. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.12.006>.
- [22] Truong MT, Kovalchuk N. Radiotherapy planning. *PET Clin* 2015;10(2):279–96. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.12.010>.
- [23] Leeman JE, et al. Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window. *Lancet Oncol* 2017;18(5):e254–65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30179-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30179-1).
- [24] Soter A, Kim J, Jackman A, Tourbier I, Kaul A, Doty RL. Accuracy of self-report in detecting taste dysfunction. *Laryngoscope* 2008;118(4):611–7. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318161e53a>.
- [25] Yamashita H, et al. Relation between acute and late irradiation impairment of four basic tastes and irradiated tongue volume in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol* 2006;66(5):1422–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.037>.
- [26] Chencharick J, Mossman K. Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck. *Cancer* 1983;51(5):811–5. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830301\)51:5<811::AID-CNCR2820510511>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830301)51:5<811::AID-CNCR2820510511>3.0.CO;2-M).
- [27] Nguyen HM, Reyland ME, Barlow LA. Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation. *J Neurosci Mar*. 2012;32(10):3474–84. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4167-11.2012>.
- [28] Burdach KJ, Doty RL. The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception. *Physiol Behav* 1987;41(4):353–6. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(87\)90400-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(87)90400-8).
- [29] Doty RL, Heidt JM, MacGillivray MR, Dsouza M, Tracey EH, Mirza N, et al. Influences of age, tongue region, and chorda tympani nerve sectioning on signal detection measures of