

Η αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας κατά την αντινεοπλασματική θεραπεία. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Τσιλιγιάννη Αθανασία¹, Πετρολέκα Κωνσταντίνα², Σερεμίδη Κυριακή³

1 Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Παιδοδοντιατρικής, ΕΚΠΑ

2 Οδοντίατρος

3 Παιδοδοντίατρος, Διδάκτωρ Παιδοδοντιατρικής, ΕΚΠΑ

Η εργασία έχει ανακοινωθεί: Ανηρτημένη ανακοίνωση (poster) στο 43ο Πανελλήνιο Παιδοδοντικό Συνέδριο, Αθήνα 2017.

Η βλεννογονίτιδα θεωρείται σήμερα η πιο σοβαρή μη-αιματολογική επιπλοκή της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Η αντιμετώπισή της αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό λόγω της υψηλής συχνότητας και της έντονης συμπτωματολογίας της. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορες φαρμακολογικές και μη μέθοδοι για την αντιμετώπισή της, με την χρήση της φωτοβιοτροποποίησης (photobiomodulation, PBM) να παρουσιάζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα την τελευταία δεκαετία. Είναι μια μη επεμβατική και ατραυματική υπό την προϋπόθεση της σωστής χρήσης της θεραπευτική προσέγγιση, η οποία βασίζεται στη μεταφορά φωτεινής ενέργειας στους ιστούς, αποφεύγοντας οποιαδήποτε δομική αλλαγή ή τραύμα στους ιστούς, έγκαυμα ή τομή. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση και ανάλυση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας κατά την αντινεοπλασματική θεραπεία με τη χρήση PBM. Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών έδειξαν ότι η μέθοδος έχει ευεργετική επίδραση στη μείωση των συμπτωμάτων και στο βαθμό βαρύτητας της βλεννογονίτιδας που εμφανίζει ο ασθενής. Η αποτελεσματικότητα της δράσης της εξαρτάται άμεσα από τον βαθμό της βλεννογονίτιδας και τον χρόνο που εφαρμόζεται η θεραπευτική μέθοδος. Συμπερασματικά, η χρήση PBM συνιστάται τόσο προληπτικά όσο και θεραπευτικά για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας στους ογκολογικούς ασθενείς.

Λέξεις ευρητηρίου: βλεννογονίτιδα, λέιζερ χαμηλής έντασης, photobiomodulation, καρκίνος κεφαλής και τραχήλου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος βλεννογονίτιδα χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1980 για να περιγράψει τη φλεγμονή του στοματικού και φaryγγικού βλεννογόνου που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία κάποιας μορφής κακοήθειας και αρχικά θεωρήθηκε σαν μια εκδήλωση της λευκοπενίας που προκαλείται από την κακοήθεια και την θεραπεία της^{1,2,3}. Σήμερα αποτελεί την πιο σοβαρή μη αι-

ματολογική επιπλοκή της αντινεοπλασματικής θεραπείας⁴. Προκαλείται κυρίως από τη δράση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων στα ταχέως διαιρούμενα υγιή κύτταρα, προκαλώντας απορρύθμιση της φυσιολογικής ανάπτυξης του επιθηλίου του βλεννογόνου^{1,2,5}. Ο παθογενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει μειωμένη ανανεωτική δραστηριότητα των κυττάρων της βασικής στιβάδας και ανεπαρκή αντικατάσταση των κυττάρων που αποίπτον⁶.

Η κλινική της εικόνα ποικίλει από μικρές αιμορραγικές

Treatment of cancer induced oral mucositis: Review of the literature

Tsiligianni Athanasia, Petroleka Konstantina, Seremidi Kyriaki

Mucositis is currently considered as the most serious non-hematology side effect of antineoplastic treatment. Due to its high prevalence and intense symptomatology, its management is of great interest for the clinician. Various therapeutic methods have been proposed, with the use of low-intensity laser to show promising results over the last decade. It is a non-invasive, simple and atraumatic therapeutic approach, provided it is used correctly, that limits the intensity of radiation by transporting energy to tissues, avoiding any structural change or tissue trauma, burn or incision. The aim of this study is to review and analyze the efficacy of PBM on the treatment of mucositis induced by antineoplastic therapy. Results of most of the studies showed that the method is beneficial both for the reduction of the symptoms, especially pain, as well as the degree of mucositis severity. The effect is directly depended upon the degree of mucositis and the time of application of this the therapeutic method. In conclusion, the use of PBM has been recommended both preventively and therapeutically to treat oral mucositis in oncology patients.

Keywords: mucositis, low-intensity laser, photobiomodulation, head and neck cancer, oral cancer

κηλίδες στο βλεννογόνο έως μεγάλες εξελκώσεις και βαθμονομείται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με την βαρύτητα². Αρχικά δημιουργείται ερύθημα και οίδημα, το οποίο εξελίσσεται σε λευκές αποφλοιωτικές πλάκες και ακολουθώντας σε επώδυνα έλκη καλυπτόμενα ή όχι από ψευδομεμβράνη. Όταν η ψευδομεμβράνη είναι ενυδατωμένη από την παρουσία σάλιου παρουσιάζεται ως λευκή ή διαυγής. Επιμόλυνση μπορεί να προσδώσει κίτρινο ή πρασινωπό χρώμα στη βλάβη, ενώ το χρώμα μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με τις προσλαμβανόμενες τροφές και ροφήματα ή τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Σε περίπτωση μικροτραυματισμού, η μεμβράνη μπορεί να αποκολληθεί προκαλώντας αιμορραγία και επιδείνωση ή επέκταση του έλκους⁶⁻¹⁰. Τα βασικά συμπτώματα που την συνοδεύουν είναι αίσθημα καύσου, πόνος, εντοπισμένες ή γενικευμένες λοιμώξεις σε όλο τον στοματικό βλεννογόνο και δυσχέρεια στην ομιλία, στη μάσηση και στην κατάποση, συμπτώματα που επηρεάζουν άμεσα τις καθημερινές λειτουργίες των ασθενών αυτών. Παράλληλα, η ανάπτυξη βλεννογονίτιδας και ειδικά βαθέων επώδυνων ελκών συνήθως δεν επιτρέπει στον ασθενή να τρέφεται και να ενυδατώνεται επαρκώς, ώστε συχνά να απαιτείται παρεντερική πρόσληψη τροφής και υγρών. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η ποιότητα ζωής του ασθενούς και αυξάνεται το κόστος και η διάρκεια της

ενδοοσοκομειακής παραμονής του^{8,11,12}.

Η αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό λόγο της υψηλής συχνότητας εμφάνισης και της έντονης συμπτωματολογίας της. Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι, φαρμακολογικές και μη, οι οποίες στοχεύουν στην ανακούφιση από τα συμπτώματα και στην πρόληψη των επιμολύνσεων-φλεγμονών. Στις φαρμακολογικές μεθόδους ανήκουν τα προστατευτικά του βλεννογόνου (αμιφοστίνη, προσταγλανδίνη E2, νιτρικός άργυρος και β-καροτίνη), τα τοπικά αντιμικροβιακά χωρίς οινόπνευμα (χλωρεξιδίνη, βενζιδαμίνη), τα τεχνητά προϊόντα σάλιου, η παλιφερμίνη που είναι ανθρώπινος αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων και τα τοπικώς εφαρμοζόμενα κορτικοστεροειδή και αναισθητικά για τον έλεγχο του πόνου^{13,14}. Στις μη φαρμακολογικές μεθόδους ανήκουν η κρυοθεραπεία και η φωτοβιοτροποποίηση (PBM).

Η χρήση laser χαμηλής έντασης (Low Level Laser Therapy, LLLT) θεραπευτικά σε κλινικές εφαρμογές, παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον Mester στα τέλη της δεκαετίας του 1960. Από το 2014, σύμφωνα με απόφαση της Αμερικάνικης ένωσης θεραπείας με laser (North American Association for Laser Therapy -NAALT) και της Παγκόσμιας Ένωσης Θεραπείας με Laser (World Association

for Laser Therapy -WALT), ο όρος LLLT αντικαταστάθηκε με τον όρο photobiomodulation (PBM). Ως PBM ορίστηκε «Η θεραπευτική χρήση του φωτός [ορατό, εγγύς υπέρυθρο (NIR), υπέρυθρο (IR)] που απορροφάται από τα ενδογενή χρωμοφόρα, προκαλώντας μη θερμικές, μη-κυτταροτοξικές, βιολογικές αντιδράσεις μέσω φωτοχημικών γεγονότων, που οδηγούν σε μεταβολές προς αποκατάστασή του^{15,16}.

Είναι μια μη επεμβατική, απλή και ατραυματική θεραπευτική αντιμετώπιση που αφορά τοπική εφαρμογή υψηλής πυκνότητας μονοχρωματικής φωτεινής πηγής. Με τη μεταφορά ενέργειας στους ιστούς περιορίζει την ένταση της ακτινοβολίας, αποφεύγοντας την ανάπτυξη θερμότητας¹⁷. Στη κατηγορία αυτών των lasers ανήκουν τα: Helium-neonlaser (He-Ne), Galliumaluminiumarsenidediodelaser (GaAlAs), Galliumarsenidediodelaser (GaAs), Argonionlaser, defocusedcarbon-dioxidelaser και defocusedNd:YAG. Διακρίνονται βάσει των πηγών (He-Ne, GaAlAs, GaAs), μηκών κύματος (632.3, 650, 660, 780, 810-820 and 901 nm), ισχύος (15-80 mW) και ενεργειακής πυκνότητας (1-8 J/cm²)^{13,18}. Διαχωρίζονται σε lasers κόκκινης μονοχρωματικής ακτινοβολίας (red: 633-685 nm) και σε lasers υπεριώδους ακτινοβολίας (infrared: 780-830nm) ανάλογα με το μήκος κύματος της ακτινοβολίας που εκπέμπουν¹³.

Τρεις μηχανισμοί δράσης έχουν προταθεί όσον αφορά στη βιολογική επίδραση της φωτοβιοτροποποίησης (PBM): (1) αναλγητική δράση, (2) αντιφλεγμονώδη δράση και (3) τοπική αναγεννητική-επουλωτική δράση. Η θεραπευτική του δράση δε στηρίζεται στη θερμική ενέργεια και δεν αυξάνει τη θερμοκρασία του ακτινοβοληθέντος ιστού. Η θεωρία που εξηγεί το μηχανισμό δράσης είναι η “φωτοχημική θεωρία”. Σύμφωνα με αυτήν, η ακτινοβολία απορροφάται από συγκεκριμένα μόρια, τους ιστικούς φωτοϋποδοχείς. Η ενδοκυττάρια αυτή απορρόφηση του φωτός οδηγεί σε επιπλέον φωτοηλεκτρικά φαινόμενα με αποτέλεσμα τον ηλεκτρολυτικό διαχωρισμό των ιόντων και την ηλεκτρική διέγερση των ακτινοβοληθέντων ατόμων και μορίων. Στη συνέχεια η μεταφορά της ενέργειας στα μιτοχόνδρια προκαλεί την άμεση παραγωγή ATP. Μετά την ακτινοβολήση των ιστών έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα προσταγλαδινών, αυξημένη μικροκυκλοφορία και αγγειογένεση και ταχεία παραγωγή μυοϊνοβλαστών από ινοβλάστες.

Στην οδοντιατρική, έχει προταθεί η εφαρμογή των θεραπευτικών lasers στη μετεγχειρητική επούλωση, στην επούλωση του μετεξλεκτικού φατνίου, στην αντιμετώπιση του στοματογναθοπροσωπικού πόνου, στην αντιμετώπιση της οδοντινικής υπερευαισθησίας, στην αντιμετώπιση του επιχειλίου έρπητα όπως επίσης και της μεθερπητικής νευ-

ραλγίας, στην αντιμετώπιση των αφθών, στην αντιμετώπιση της παραισθησίας του κάτω φατνιακού νεύρου, την αντιμετώπιση της νευραλγίας του τριδύμου και στην αντιμετώπιση των νόσων των περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών ιστών¹⁹.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του PBM στη θεραπεία της βλεννογονίτιδας κατά την αντινεοπλασματική θεραπεία.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το υλικό της μελέτης προήλθε από έρευνα στη βάση δεδομένων Pubmed, χρησιμοποιώντας τις παρακάτω λέξεις κλειδιά: oralmucositis, low level laser therapy, photobiomodulation, head and neck cancer και oral cancer.

Κριτήρια επιλογής αποτέλεσαν οι μελέτες που αφορούσαν τη χρήση του PBM για τη θεραπεία βλεννογονίτιδας, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αντινεοπλασματική θεραπεία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Κανένα από τα χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και η ύπαρξη ή όχι ομάδας ελέγχου δεν αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού. Αξιολογήθηκε ο βαθμός της βλεννογονίτιδας μετά τη θεραπεία καθώς και η ένταση του πόνου που νιώθουν οι ασθενείς.

Από την έρευνα εντοπίστηκαν και συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση 45 αγγλόφωνες μελέτες από το 1995 μέχρι σήμερα. Από αυτές οι 41 αφορούσαν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου και οι 4 τη σύγκρισή της με άλλες μεθόδους. Από τις 45 αυτές μελέτες συλλέχθηκαν στοιχεία ως προς το σκοπό τους, το δείγμα και την κατανομή του και το είδος και το πρωτόκολλο της θεραπευτικής παρέμβασης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του PBM στην θεραπεία της βλεννογονίτιδας βρέθηκαν 41 μελέτες^{7,20-63} από τις οποίες οι 33 αφορούσαν ενήλικες και οι 8 παιδιά και εφήβους. Στις μελέτες των ενηλίκων (Πίνακας 1) το δείγμα κυμαινόταν από 13-221 ασθενείς, ηλικίας 18-94 ετών, χωρίς μεγάλες διακυμάνσεις στην κατανομή τους ως προς το φύλο. Στις περισσότερες χρησιμοποιήθηκε PBM και υπήρχε και ομάδα ελέγχου με θεραπεία placebo για την άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου. Τα επικρατέστερα πρωτόκολλα χρήσης του που προτείνονται για τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας αφορούν τοπική εφαρμογή από την 1η έως την 6η ημέρα μετά το τέλος του κύκλου της αντινεοπλασματικής θεραπείας ενώ για την

Πίνακας 1: Μελέτες για την αποτελεσματικότητα της χρήσης του LLLT σε ενήλικες

Μελέτη	Σκοπός	Δείγμα (N)	Ηλικία (έτη)	Θεραπεία	Ομάδες	Πρωτόκολλο	Αποτελέσματα/ Συμπεράσματα
Kaurak-Fontes et al. 2021	Πρόληψη και αποτελεσματικότητα	55	>18	ΑΚΘ	A:extraoral PBM B:placebo	1 ⁿ → τελευταία μέρα ΑΚΘ	↓ έντασης ΒΓ ↓έντασης πόνου ↓φλεγμονής ↓ανάγκης για παυσίπονο απουσία παρενεργειών
Dantas et al. 2020	Πρόληψη της ΒΓ, της μείωσης ροής σιέλου και του πόνου	54	>18	ΑΚΘ	L.G: Laser Group C.G: Control Group	1 ⁿ → τελευταία μέρα ΑΚΘ	↓ έντασης ΒΓ απουσία μείωσης συχνότητας εμφάνισης μειωμένης ροής σιέλου και πρόληψης ΒΓ
Legouté et al. 2019	Θεραπεία	83	18-75	ΑΚΘ+ΧΜΘ	A: active Laser group(He-Ne 658nm,4J/cm ²) B: placebo group	1 ⁿ ημέρα εμφάνισης ΒΓ→ εξάλειψη ΒΓ	↓ πόνου ↓έντασης ΒΓ Απουσία διαφοράς στην ποιότητα ζωής
Conde et al. 2019	Πρόληψη και θεραπεία	26	18-65	ΑΚΘ+ΧΜΘ	A: study group B:control group	1 ⁿ →3 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας	↓ έντασης ↓ συχνότητας εμφάνισης ΒΓ
Guedes et al. 2018	Θεραπεία και πρόληψη, σύγκριση δύο δόσεων	58	30-85	ΑΚΘ	A: 0.25J B: 1.00J	1 ⁿ →τελευταία ημέρα 4ημέρες/εβδομάδα	↓ έντασης ΒΓ Απουσία υποτροπής της νόσου
Ferreira et al. 2016	Πρόληψη	35	>18	ΜΑΑΚ	A: laser(650nm) B: placebo	1 ⁿ → 6 ⁿ ημέρα	↓ πόνου Απουσία μείωσης συχνότητας εμφάνισης
Gautam et al. 2015	Θεραπεία	46	>60	ΑΚΘ	A: laser (He-Ne 632,8nm) B: placebo	Πριν τη συνεδρία ΑΚΘ	↓ έντασης, πόνου
Oton-Leite et al. 2015	Αξιολόγηση της επίδρασης	30	M.H 60	ΧΜΘ	A: laser B: control	Χ 3 /εβδ.	↓ έντασης, φλεγμονής
Silva et al. 2015	Αποτελεσματικότητα στην ένταση	30	M.H 39	ΧΜΘ	A: laser(660nm) B: placebo	1 ⁿ → 7 ⁿ ημ. μετά ΜΑΑΚ	↓ έντασης της ΒΓ
Antunes et al. 2013	Αποτελεσματικότητα στην μείωση της εμφάνισης ΒΓ	94	M.H 53.5	ΑΚΘ + ΧΜΘ	A: laser(660nm) B: placebo	1 ⁿ → 6 ⁿ ημ. πριν τη συνεδρία ΑΚΘ	Προληπτική εφαρμογή ↓ επίπτωσης ΒΓ 3,4
Arbabi-Kalati et al. 2013	Θεραπεία	48	17-96	ΧΜΘ	A: laser(630nm) B: placebo	Πριν από κάθε συνεδρία	↓ πόνου, έντασης ↓ έντασης ξηροστομίας
Gautam et al. 2013	Αποτελεσματικότητα στην ΒΓ	220	M.H 56	ΑΚΘ + ΧΜΘ	A: laser (632,8nm) B: placebo	Πριν από κάθε συνεδρία ΑΚΘ	↓ εμφάνισης σοβαρής ΒΓ ↓ της υποκειμενικής αντίληψης της ΒΓ
Oton-Leite et al. 2013	Εμφάνιση και ένταση των επιπτώσεων	60	>18	ΑΚΘ	A: laser(685nm) B: control	1 εβδ πριν την ΑΚΘ Χ 5ημ.	↓ ΒΒ, πόνου ↑ ροή σάλιου
Gautam et al. 2012	Πρόληψη και θεραπεία	221	55-66	ΑΚΘ + ΧΜΘ	A: laser (He-Ne 632,8nm) B: placebo	1 ⁿ →6 ⁿ ημ. πριν x 45 ημ.	↓ πόνου, συχνότητας εμφάνισης

Gouvêa de Lima et al. 2012	Μείωση της έντασης	75	M.H 53.1	AKΘ + ΧΜΘ	A: laser B: placebo	Πριν από κάθε συνεδρία	Καμία αποτελεσματικότητα
Carvalho et al. 2011	Πρόληψη και θεραπεία	70	22-94	AKΘ	A: laser (660nm, 15mW) B: laser (660nm, 5mW)	1 ⁿ →6 ⁿ ημ. πριν από τις συνεδρίες	↓ πόνου ↓ BB
Silva et al. 2011	Διερεύνηση της κλινικής επίδρασης	42	4-64	MAAK	A: laser (660nm) B: control	4 ⁿ ημ. πριν τη ΧΜΘ→4 ⁿ ημ. μετά	↓ επίπτωσης της ΒΓ
Zanin T. et al. 2010	Πρόληψη και θεραπεία	72	>18	AKΘ + ΧΜΘ	A: laser (660nm) B: control	2 φορές/ εβδομάδα	A:καθόλου ΒΓ, πόνο B:BB 1-3 με πόνο
Chor A. et al. 2010	Πρόληψη	34		MAAK	A: laser(660nm) B: placebo	1 ⁿ → 9 ⁿ ημ. πριν τη θεραπεία	↓ συχνότητας εμφάνισης Καμία διαφορά στον BB
Eduardo FP. et al.2009	Συχνότητα και ένταση	30	8-72	MAAK	A: laser (660nm)	Καθημερινά (1ημ. πριν→ MAAK)	6 ⁿ , 9 ⁿ ημ. καθόλου BB 3,4
Genot- Klastersky MT. et al. 2008	Πρόληψη και θεραπεία	62	M.H 51	ΧΜΘ	A:προληπτικά B:θεραπευτικά	B:24ώρες μετά τη διάγνωση Κάθε 2 ⁿ ημ.	Ποσοστό επιτυχίας A: 81% B: 83%
Arora H. et al.2008	Πρόληψη και θεραπεία	24	55-59	AKΘ	A: laser(He-Ne 632,8nm) B: control	Scan8ημ. Probe 6 σημεία /5'	↓ έντασης της ΒΓ, πόνου, λειτουργικής εξασθένησης
Antunes et al. 2007	Πρόληψη	37	>18	MAAK	A. laser (660nm) B: placebo	Με την προετοιμασία (D7) → ανάκαμψη ουδετερόφιλων	↓ επίπτωσης Καμία διαφορά στη διάρκεια, επίπεδα πόνου→→
Jaguar GC. et al.2007	Πρόληψη	49	M.H 33	MAAK	A: laser B: control	1 ⁿ ημέρα της θεραπευτικής αγωγής→3 ⁿ ημέρα	A:↓ πόνου
Schubert MM et al.2007	Σύγκριση δυο δισκίων για την πρόληψη	70	M.H 47	MAAK AKΘ+ ΧΜΘ	A: laser (650nm) B: laser (780nm) C: placebo	1 ⁿ ημ.→3 ⁿ ημ.μετά τη MAAK	A: ↓πόνου, έντασης ΒΓ
Arun G. et al. 2006	Πρόληψη και θεραπεία	50	M.H 54	AKΘ	A: laser B: control	5ημ./εβδ.→ τέλος AKΘ	A:↓ BB, πόνου
Bensadoun RJ. 2006	Πρόληψη	50		AKΘ	A: laser (He-Ne 632,8nm) B: placebo	Καθημερινά	↓πόνου, επίπτωσης ↑ ικανότητας κατάποσης
Nes AG, Posso MB 2005	Μείωση του πόνου	13	38-76	ΧΜΘ	A: laser No control group	Για 5 ημέρες	↓πόνου
Wong SF, Wilder- Smith P 2002	Πρόληψη και θεραπεία	15	≥18	ΧΜΘ	A: laser	24hr πριν ΧΜΘ → τέλος ΧΜΘ	↓ επίπτωσης, έντασης

Bensadoun RJ. 2002	Πρόληψη	15		ΧΜΘ	A: laser(830nm) No control group	1ημ. πριν τη ΧΜΘ → τέλος ΧΜΘ	↓BB 11/15 ασθενείς: καθόλου ΒΓ
BensadounRJ. etal. 1999	Πρόληψη και θεραπεία	30	M.H 60,4	ΑΚΘ	A: laser B: placebo	1 ^η ημ. ΑΚΘ πριν τη συνεδρία	↓BB, σοβαρού πόνου
Cowen et al. 1997	Πρόληψη	30	M.H 38,4	ΜΑΑΚ	A: laser (He-Ne 632.8nm) B: placebo	Καθημερινά για 5 μέρες, πριν τη ΜΑΑΚ	↓ εμφάνιση, διάρκειας βαθ. III ↓ πόνου
Barasch et al. 1995	Πρόληψη	20	M.H 40,8	ΜΑΑΚ	Splitmouth	Καθημερινά για 5 μέρες, ξεκινώντας 2 μέρες πριν τη ΜΑΑΚ	↓BB, σοβαρού πόνου

* ΒΓ: βλεννογονίτιδα, ΒΒ: Βαθμός βλεννογονίτιδας, LLLT: low level laser therapy, ΧΜΘ: Χημειοθεραπεία, ΑΚΘ: Ακτινοθεραπεία, ΜΑΑΚ: μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

πρόληψη της, προτείνεται η εφαρμογή πριν την έναρξη της θεραπείας. Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών έδειξαν ότι το PBM μειώνει την αίσθηση του πόνου και το βαθμό της βλεννογονίτιδας^{13,64-67}. Εξάιρεση αποτέλεσαν 4 μελέτες, στις 2 από τις οποίες καταγράφηκε μείωση στον πόνο χωρίς στατιστικά σημαντική βελτίωση στον βαθμό της βλεννογονίτιδας και 2 στις οποίες παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης της χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια και στα επίπεδα του πόνου και στην μείωση της ροής του σάλιου.^{34,38,42,31}

Στις μελέτες που έγινε χρήση PBM και αφορούσαν παιδιά και εφήβους (Πίνακας 2) το δείγμα κυμαινόταν από 16-123 ασθενείς, ηλικίας 0-18 ετών. Στις περισσότερες, χρησιμοποιήθηκε laser μήκους κύματος 830nm και τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν ποίκιλλαν, με επικρατέστερα παρόμοια με εκείνα που προτείνονται για τους ενήλικες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προληπτική χρήση του PBM μειώνει τον αριθμό και την ένταση των βλαβών που αναπτύσσονται και η θεραπευτική χρήση μειώνει την ένταση του πόνου, ο δε συνδυασμός εξωστοματικής και ενδοστοματικής εφαρμογής ήταν ο πιο αποτελεσματικός.⁵²⁻⁵⁹

Συγκριτικές μελέτες του PBM με άλλες μεθόδους ήταν 4 (Πίνακας 3), με το δείγμα να κυμαίνεται από 15-39 ασθενείς, ηλικίας 3-80 ετών.⁶⁰⁻⁶³ Τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν αφορούσαν τη χρήση φωτοχημειοθεραπείας (PCT), υδροξειδίου του αλουμινίου (ΑΗ) και συμβατικές θεραπευτικές μεθόδους. Το PCT⁶⁰ είναι μια μέθοδος η οποία επιδρά στους ιστούς μέσω της αλληλεπίδρασης ενός μη-τοξικού συνθετικού με το οξυγόνο, αντίδραση που καθιστά τα δραστικά σωματίδια ικανά να μετατρέπουν

τα κύτταρα σε μη βιώσιμα προκαλώντας επιλεκτική καταστροφή των ιστών και των μικροοργανισμών. Το ΑΗ⁶¹ είναι ένα προστατευτικό του βλεννογόνου, το οποίο μέσω ενός ιονικού δεσμού με τις πρωτεΐνες από τον κατεστραμμένο βλεννογόνο προάγει την παραγωγή προσταγλαδινών, αυξάνει τη ροή του αίματος στην περιοχή και τη μιτωτική δραστηριότητα, ενώ τέλος προάγει και την επιφανειακή μετανάστευση των κυττάρων. Τέλος, αναφορικά με τις συμβατικές θεραπευτικές μεθόδους⁶², χρησιμοποιήθηκε ένα στοματόπλυμα το οποίο περιείχε αντιφλεγμονώδεις ουσίες οι οποίες μειώνουν την παραγωγή κυτοκινών της φλεγμονής και ελευθέρων ριζών, ένα τοπικό αντιμυκητιασικό (νυστατίνη) και ένα αναισθητικό για την μείωση του πόνου (νευτοκαΐνη).

Τα αποτελέσματα των μελετών επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου και έδειξαν ότι η συνδυαστική εφαρμογή διαφορετικών θεραπευτικών μεθόδων είναι πιο ευεργετική.⁶⁰⁻⁶²

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση διαπραγματεύεται την αποτελεσματικότητα της χρήσης του PBM στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας κατά την αντινεοπλασματική θεραπεία. Η χρήση του τεκμηριώνεται βιβλιογραφικά για την πρόληψη και τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας. Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής χρήσης του PBM έδειξε ότι η μέθοδος συντελεί στο να παρουσιάζονται λιγότερες και μικρότερης βαρύτητας βλάβες, ενώ μειώνεται η ένταση του πόνου που βιώνει ο ασθενής^{20,22,65-67} αναφορικά με την

Πίνακας 2: Μελέτες για την αποτελεσματικότητα της χρήσης του LLLT σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες

Μελέτη	Σκοπός	Δείγμα (N)	Ηλικία (Ετη)	Θεραπεία	Ομάδες	Πρωτόκολλο	Αποτελέσματα/ Συμπεράσματα
Amadori et al. 2016	Μείωση βαθμού και έντασης	123	3-18	ΧΜΘ	A: laser(830nm) B: placebo	Ημέρα 1 ⁿ , 4 ⁿ , 7 ⁿ	↓ πόνου Όχι μείωση στο βαθμό
Eduardo et al. 2015	Εξειδικευμένο πρωτόκολλο στοματικής φροντίδας	51	A: βρέφη B: 2-6 Γ: 6-12 Δ: 12-18	ΜΑΑΚ		1 ⁿ ημ. μετά τη ΧΜΘ → ΜΑΑΚ	↓ έντασης, πόνου
Soto et al. 2015	Συνδυασμένο πρωτόκολλο χρήσης	24		ΜΑΑΚ	A: laser B: placebo	x4/εβδ. για 22 ημ.	↓ ΒΒ, Συνδυασμός: ↓ έντασης
de Castro et al. 2013	Πρόληψη και θεραπεία	40		ΧΜΘ	A: προληπτικό B: θεραπευτικό (660 ή 830nm)	A: 1 ⁿ → 6 ⁿ ημέρα B: ΒΓ	Προληπτική εφαρμογή πιο αποτελεσματική
Cauwels RG, Martens LC 2011	Ανακούφιση του πόνου	16	Μ. Η. 9,4	ΧΜΘ	Laser (830nm)	Κάθε 48ώρες	↓ έντασης, διάρκειας ↓ πόνου
Kuhn et al. 2009	Μείωση διάρκειας	21	Μ. Η. 8,2	ΧΜΘ	A: laser (830nm) B: control	Για 5 ημέρες	↓ διάρκειας
Abramoff et al. 2008	Πρόληψη και θεραπεία			ΧΜΘ	A: προληπτικό B: placebo Γ: θεραπευτικό		Γ: ↓ πόνου, έντασης
Cruz et al. 2007	Πρόληψη και μείωση έντασης	60	3-18	ΧΜΘ	A: laser B: control	1 ⁿ → 6 ⁿ ημέρα	Κανένα όφελος

* ΒΓ: βλεννογονίτιδα, ΒΒ: Βαθμός βλεννογονίτιδας, LLLT: lowlevelasertherapy, ΧΜΘ: Χημιοθεραπεία

προληπτική χρήση του laser. Οι μελέτες κατέγραψαν μείωση της διάρκειας της βλεννογονίτιδας και της έντασης του πόνου.^{13,64,65} Τα παραπάνω ευρήματα είναι σε συμφωνία με τις σχετικές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-ανάλυσεις που έχουν γίνει τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες^{13,64-67}.

Εντούτοις, δεν παρατηρήθηκε θετική επίδραση σε τρεις από τις έως τώρα κλινικές μελέτες. Οι Cruz et.al υποστήριξαν στην μελέτη τους ότι η θεραπεία με το PBM δεν είναι σε θέση να παρέχει όφελος σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει βλεννογονίτιδα. Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε ως δείγμα παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς. Μια πιθανή εξήγηση που δίνεται από τους ίδιους τους συγγραφείς είναι ότι τα βασικά κύτταρα στα παιδιά πολλαπλασιάζονται 3 φορές ταχύτερα από ότι στους ενήλικες και επομένως

η επούλωση είναι καλύτερη και ταχύτερη ανεξάρτητα από τη χρήση ή όχι των lasers⁵⁹. Ωστόσο σε άλλη πιλοτική μελέτη σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά καθώς η χρήση των lasers χαμηλών συχνοτήτων οδήγησε σε άμεση ανακούφιση από τον πόνο, ικανοποιητική επούλωση και αποκατάσταση της λειτουργικότητας σε όλες τις περιπτώσεις⁵⁶. Στην μελέτη των Limaetal. η χρήση των lasers χαμηλών συχνοτήτων δεν φάνηκε να υπερέχει στη μείωση της σοβαρού βαθμού (3 ή 4 WHO) βλεννογονίτιδας. Ωστόσο, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η διακοπή της ακτινοθεραπείας απαιτήθηκε σε μικρότερο ποσοστό στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν στην εφαρμογή laser, γεγονός που παραπέμπει στο συμπέρασμα ότι η άκτινο/χήμειο αντι νεοπλασματική θεραπεία ήταν ενδεχομένως αποτελεσματικότερη σε αυτή

Πίνακας 3: Μελέτες για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας του LLLT με άλλες μεθόδους

Μελέτη	Σκοπός	Δείγμα	Ηλικία (έτη)	Θεραπεία	Ομάδες	Πρωτόκολλο εφαρμογής	Αποτελέσματα/ Συμπεράσματα
Medeiros et al. 2017	Αποτελεσματικότητα συνδυασμένης θεραπείας	15	3-16	ΧΜΘ	A: PCT + LLLT B: LLLT	Χ 8 ημέρες	Καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα
Lima et al. 2010	Αποτελεσματικότητα LLLT και ΑΗ	25	18-80	ΑΚΘ ή ΑΚΘ+ΧΜΘ	A: LLLT B: ΑΗ	A: 1 ^η → 6 ^η ημ πριν ΑΚΘ B: x 4/ημέρα 1 ^η ημ → τέλος ΑΚΘ	Προληπτικά: ↓ επιπολασμού LLLT καθυστερεί χρόνο εμφάνισής
Khouri et al. 2009	Σύγκριση 2 θεραπευτικών μεθόδων	22	Μ.Η. 30,1	ΜΑΑΚ	A: laser B: συμβατική θεραπεία	Προληπτικά: 1 ^η ημ. → ΒΓ Θεραπευτικά: ΒΓ → 15 ^η ημ. μετά ΜΑΑΚ	↓ συχνότητας, έντασης ↓ αριθμού, σοβαρότητας των βλαβών
Simoes et al. 2009	Επίδραση διαφορετικών πρωτοκόλλων	39	Μ.Η. 54,4	ΑΚΘ	A: LLLT B: Low & high power laser Γ: LLLT	A: 3 φορές/εβδ. B: 3 φορές/εβδ. Γ: 1 φορά/εβδ.	Διατήρηση βαθμού ΒΓ Α: Διατήρηση επιπέδων πόνου

* ΒΓ: βλεννογονίτιδα, ΒΒ: Βαθμός βλεννογονίτιδας, LLLT: lowlevelasertherapy, ΧΜΘ: Χημιοθεραπεία, ΑΚΘ: Ακτινοθεραπεία, ΜΑΑΚ: μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, PCT: Photochemotherapy, ΑΗ: AluminumHydroxide

την ομάδα ασθενών⁶¹.

Ανανέωση της ανασκόπησης του 2007, δημοσιεύθηκε στην βάση δεδομένων του Cochrane Data base of Systematic reviews το 2010 σχετικά με τις θεραπευτικές επεμβάσεις της βλεννογονίτιδας που προκύπτει από αντινεοπλασματική θεραπεία. Η ανασκόπηση αυτή συμφωνεί στο ότι η εφαρμογή των lasers χαμηλών συχνοτήτων είναι κλινικά χρήσιμη στη μείωση της σοβαρότητας/βαθμού της βλεννογονίτιδας. Ο σχετικός κίνδυνος της μείωσης της επίπτωσης της σοβαρού βαθμού βλεννογονίτιδας έναντι της placebo ακτινοβολίας ήταν RR=5.28 (95% CI, 2.10-12.13)⁶⁸. Σε μετέπειτα Cochrane συστηματική ανασκόπηση (2011) όπου η χρήση διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων για την πρόληψη ανάπτυξης βλεννογονίτιδας εξετάστηκε, βρέθηκε ότι η προληπτική χρήση του PBM μπορεί να μειώσει την συχνότητα εμφάνισης σοβαρού βαθμού βλεννογονίτιδας κατά 80% (RR:0.20 95%CI 0.06-0.62 P=0.006)⁶⁹.

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Bjordal et al. (2011) υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα των lasers χαμηλών συχνοτήτων στην αντιμετώπιση της χημειοακτινοβλεννογονίτιδας. Συγκεκριμένα ο σχετικός

κίνδυνος (RR) για ανάπτυξη βλεννογονίτιδας ήταν σημαντικά χαμηλότερος μετά από την εφαρμογή lasers έναντι της placebo ακτινοβολίας (RR=2.03, 95% CI, 1.11-3.69)¹³. Όταν οι μελέτες που εξέταζαν lasers με δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερη από 1 J απομονώθηκαν, η προληπτική δράση του Laser βρέθηκε βελτιωμένη (RR=2.72, 95% CI, 1.98-3.74). Η διάρκεια της επιμονής της βλεννογονίτιδας (βαθμού >2) βρέθηκε να είναι κατά 4.38 μέρες μικρότερη στη ομάδα των lasers χαμηλών συχνοτήτων (95% CI, 3.35-5.40). Τέλος ο βαθμός βλεννογονίτιδας παρουσιάστηκε μειωμένος στην ομάδα των lasers (95% CI).

Η αποτελεσματικότητα της χρήσης του laser εξαρτάται από το σχήμα εφαρμογής του, το οποίο καθορίζεται από το μήκος κύματος, τη δόση και τη διάρκεια εφαρμογής και σχετίζεται άμεσα με το ευρύτερο θεραπευτικό σχήμα της νεοπλασματικής νόσου. Οι παραπάνω παράγοντες εμφάνιζαν ποικιλία στις διάφορες μελέτες, με τα αποτελέσματα της μοναδικής συγκριτικής μελέτης⁴⁴ να υποστηρίζουν ότι τα μικρότερα μήκη κύματος όπως επίσης και οι συχνότερες εφαρμογές με μέτρια δόση είναι πιο αποτελεσματικά συγκριτικά με τις πιο αραιές εφαρμογές με υψηλή δόση.

Η ανάγκη για περαιτέρω και εις βάθος διερεύνηση της επίδρασης των διαφορετικών αυτών χαρακτηριστικών στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου για την θεραπεία της βλεννογονίτιδας είναι εμφανής όπως υποστηρίζεται και στις συστηματικές ανασκοπήσεις.

Αναφορικά με την θέση εφαρμογής του laser, εξωστοματικά ή ενδοστοματικά, τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα και για τις δυο χρήσεις. Μια μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε εξωστοματικά διοδικό laser κοντά στο ερυθρό φάσμα σε παιδιά και ενήλικες με συμπαγείς όγκους που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, έδειξε ότι η χρήση του laser μείωσε σημαντικά τον υποκειμενικό πόνο όπως αυτός προσδιορίζεται από τους ίδιους τους ασθενείς⁷⁰. Στην εξωστοματική χρήση, σε μήκη κύματος 830nm, θα πρέπει να προστίθεται και η έμμεση επίδραση του laser στο βλεννογόνο ενδοστοματικά. Η συνδυαστική ενδοστοματική και εξωστοματική χρήση είναι πιο αποτελεσματική κυρίως σε ακτινοθεραπευμένους ασθενείς όπου οι βλάβες είναι εντονότερες και η συμπτωματολογία μεγαλύτερη¹⁴.

Παρενέργειες από τη χρήση του laser, δεν έχουν καταγραφεί σε καμία από τις μελέτες, με το ποσοστό απόσυρσης των ασθενών λόγω δυσανεξίας να είναι αμελητέο, αποδεικνύοντας ότι είναι μια μέθοδος εύκολα εφαρμόσιμη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες^{14,20,22,31,32,34}. Σχετικά με τη σύγκριση της χρήσης του PBM με άλλες μεθόδους τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα. Οι φαρμακολογικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ευρέως για να μετριάσουν τα συμπτώματα βασίζονται στη χρήση σκευασμάτων που προάγουν τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων (παλιφερμίνη) και αναστέλλουν την έκκριση βλαβερών αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (αμιφοστίνη). Η αποτελεσματικότητα των μεθόδων αυτών σε συνδυασμό με μη φαρμακολογικά σκευάσματα τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία της βλεννογονίτιδας και δρουν

επουλωτικά στους ιστούς (αντισηπικά διαλύματα με τοπικούς αναλγητικούς και αναισθητικούς παράγοντες, κρυοθεραπεία, κ.ά.) δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς με κλινικές δοκιμές. Μια μετά-ανάλυση⁷⁰ που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, έδειξε ότι μόνο η χρήση του laser χαμηλής έντασης μειώνει τα συμπτώματα των βαρύτερων μορφών βλεννογονίτιδας.

Η εξαγωγή συγκεκριμένων και τεκμηριωμένων συμπερασμάτων είναι ελλιπής λόγω της ποικιλότητας των χαρακτηριστικών του δείγματος της εκάστοτε μελέτης (ηλικιακές ομάδες, χαρακτηριστικά του λέιζερ, θεραπευτικές δόσεις και διαφορετικός βαθμός βαρύτητας της νόσου). Συμπεραίνεται ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα ως μέθοδος αναφοράς για τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας κατά την αντινεοπλασματική θεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα βασικότερα συμπεράσματα που προκύπτουν από την ανασκόπηση είναι:

- Το PBM είναι μια μέθοδος αποτελεσματική, ατραυματική και με δυνατότητα εφαρμογής από εκπαιδευμένο προσωπικό.
- Η χρήση του μειώνει τον βαθμό βλεννογονίτιδας και τα βασικότερα συμπτώματά της.
- Η χρήση του έχει συσταθεί τόσο προληπτικά όσο και θεραπευτικά για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας σε ογκολογικούς ασθενείς.
- Περαιτέρω κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, οι οποίες θα συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των LLLTs με άλλες μεθόδους πρόληψης και θεραπείας της βλεννογονίτιδας είναι αναγκαίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6:81-90.
- Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006;12:229-41.
- Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet* 2009;374:1897-908.
- Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2016;8:201-9.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453-61.
- Scardina, G.A., Pisano T, Messina P. Oral mucositis. Review of literature. *N Y State Dent J* 2010;76:34-8.
- Bensadoun RJ. Low level laser therapy: a real hope in the management of chemo-induced and radiation-induced mucositis? *Cancer J*. 2002;8:236-8.
- Barasch A, Peterson JE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003;39:91-100.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*, 2003;66:253-62.
- Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Fiore MR, Piperno G, Ansarin M, Orecchia R. Cancer treatment-induced oral mucositis. *Anticancer Res* 2007;27:1105-25.
- Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Moreira Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:562-8.
- Raber-Durlacher, JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010;46:452-6.
- Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011;19:1069-77.
- Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:363-70.
- Zecha J, Raber-Durlacher J, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer* 2016;24:2781-92.
- Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer. Part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer* 2016; 24:2793-805
- Sonis ST, Hashemi S, Epstein JB, Nair RJ, Raber-Durlacher JE. Could the biological robustness of low level laser therapy (Photobiomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2016;54:7-14.
- Schartinger VH, Galvan O, Riechelmann H, Dud s J. Differential responses of fibroblasts, non-neoplastic epithelial cells, and oral carcinoma cells to low-level laser therapy. *Support Care Cancer* 2012;20:523-9.
- Sun G, Tuner J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dent Clin North Am* 2004; 48:1061-76.
- Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein J B, Treister NS, Alves GBC, Faria KM et al. Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial. *Support Care Cancer* 2021; 28:1-12.
- de Lima Dantas J B, Martins B G, Lima H R, Carrera M, de Almeida Reis SR, Medrado ARAP. Evaluation of preventive laser photobiomodulation in patients with head and neck cancer undergoing radiochemotherapy: Laser in patients with head and neck cancer. *Spec Care Dentist*. 2020;1-10.
- Legouté F, Bensadoun R J, Seegers V, Pointreau Y, Caron D, Lang P et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiat Oncol*. 2019;14:83.
- Conde F M, Cosano L C, Pachon-Ibanez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2019;48:917- 923.
- do Carmo Faleiros Veloso Guedes C, de Freitas Filho S A J, de Faria P R et al. Variation of Energy in Photobiomodulation for the Control of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Clinical Study in Head and Neck Cancer Patients. *Int J Dent* 2018;22
- Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2016;24:1035-42.
- Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients- a randomized placebo controlled trial. *J Photochem Photobiol B*. 2015;144:51-6.
- Oton-Leite AF, Silva GB, Morais MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med*. 2015;47:296-305.

28. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonça EF, Arantes AM, Bariani C, Elismauro Francisco Mendonça FE, Arantes AM, Bariani C et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2015;30:117-26.
29. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CM, Viégas CM, Cabral E et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation, Radiother Oncol. 2013;109:297-302.
30. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran.* 2013;51:157-62.
31. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2013;21:1421-8.
32. Oton-Leite AF, Elias LS, Morais MO, Pinezi JC, Leles CR, Silva MA et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Spec Care Dentist.* 2013;33:294-300.
33. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraja BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012;104:349-54.
34. Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G Jr, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:270-5.
35. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2011;47:1176-81.
36. Silva GB, Mendonça EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg.* 2011;29:27-31.
37. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, Castro PH, Pacheco MT, Zanin IC, Brugnera A Jr. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy, *Photomed Laser Surg.* 2010;28:233-7.
38. Chor A, Torres SR, Maiolino A, Nucci M. Low-power laser to prevent oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2010;84:178-9.
39. Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg.* 2009;27:137-44.
40. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD et al. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer.* 2008;16:1381-7.
41. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105:180-6.
42. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Esteves Ad o CA, Pinheiro CT, Mayhe R et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood* 2007; 109:2250-5.
43. Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, de Castro DO Jr, da Cruz Perez DE, Alves FA. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis.* 2007;13:538-43.
44. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation, *Support Care Cancer.* 2007;15:1145-54.
45. Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res.* 2006;124:399-402.
46. Bensadoun RJ. Low level laser therapy (LLLT): a new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis. *Indian J Med Res.* 2006;124:375-8.
47. Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev.* 2005;52:68-72.
48. Wong SF, Wilder-Smith P. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J.* 2002;8:247-54.
49. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciaïs G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 1999;7:244-52.
50. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:697-703.
51. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76:2550-6.
52. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of

- chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci.* 2016;31:1231-6.
53. Eduardo FP, Bezinelli LM, de Carvalho DL, Lopes RM, Fernandes JF, Brumatti M et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatr Transplant.* 2015;19:316-25.
54. Soto M, Lalla RV, Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NN. Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Photomed Laser Surg.* 2015;33:540-6.
55. de Castro JF, Abreu EG, Correia AV, da Mota Vasconcelos Brasil C, da Cruz Perez DE, de Paula Ramos Pedrosa F. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Photomed Laser Surg.* 2013;31:613-8.
56. Cauwels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12:118-23.
57. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:33-7.
58. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg.* 2008;26:393-400.
59. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG Jr, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:435-40.
60. Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;18:39-45.
61. Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky IM, Federico MH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J.* 2010;21:186-92.
62. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, Voltarelli JC. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J.* 2009;20:215-20.
63. Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sá PH, Cristóforo M, Marques MM, Eduardo CP. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg Med.* 2009;41:264-70.
64. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr.* 2017;doi: 10.1007/s00431-017-3043-4. [Epub ahead of print]
65. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 2014;9:e107418.
66. Figueiredo AL, Lins L, Cattony AC, Falc o AF. Laser therapy in the control of oral mucositis: a meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59:467-74.
67. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21:333-41.
68. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001973.
69. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glennly AM, Littlewood A. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4: CD000978.
70. Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE, Eastwood D, Tarima S, Williams LD et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer.* 2012;20:1405-15.