

Terapia con láser de neón y helio de bajo nivel para la mucositis oral inducida por quimiorradioterapia en pacientes con cáncer oral: ensayo controlado aleatorio

Ajay Prashad Gautam ^{a,b,†}, Donald J. Fernandes ^a, Mamidipudi S. Vidyasagar ^{a,c}, G. Arun Maiya ^b

^a Department of Radiotherapy and Oncology, Kasturba Medical College and Hospital, Manipal University, Manipal, Udupi, Karnataka 576 104, India

^b Department of Physiotherapy, Manipal College of Allied Health Sciences, Manipal University, Manipal, Udupi, Karnataka 576 104, India

^c Department of Radiotherapy and Oncology, Father Muller Medical College, Mangalore, Karnataka 575 002, India

article info

Article history:

Received 3 February 2012

Received in revised form 8 March 2012

Accepted 13 March 2012

Available online 11 April 2012

Keywords:

Low Level Laser therapy
Helium Neon Laser
Oral mucositis
Oral cancer
Chemoradiotherapy
Visual analog scale
Randomized controlled trial
Man Whitney U test
Total parenteral nutrition

summary

Antecedentes: los pacientes que reciben quimiorradioterapia (TRC) para el cáncer oral (OC) a menudo desarrollan mucositis oral (MO). El dolor asociado a la OM afecta gravemente las funciones orales y la nutrición del paciente, lo que resulta en el uso de analgésicos narcóticos y la interrupción de la TRC. La terapia con láser ha mostrado algunos resultados prometedores en la prevención y el tratamiento de la OM causada por las terapias contra el cáncer. Por lo tanto, en este ensayo utilizamos láser profiláctico de helio neón de bajo nivel (He – Ne) para la prevención y el tratamiento de la OM inducida por TRC en pacientes con CO.

Materiales y métodos: este ensayo doble ciego aleatorizó a 121 pacientes primarios con AO programados para someterse a TRC [dosis de RT = 66 Gray / 33 fracciones durante 5 días / semana y quimioterapia (cisplatino 3 semanales)] en láser (n = 60) y placebo (n = 61) grupo. El grupo de láser recibió láser He – Ne (k = 632,8 nm, P = 24 mW, DE = 3,5 J / cm²) mientras que el placebo recibió tratamiento simulado justo antes de la radiación durante 6,5 semanas. La OM (escala RTOG / EORTC), su dolor asociado y la nutrición parenteral total (NPT), fueron evaluados cada semana por un evaluador cegado. También se registraron el uso de analgésicos opioides, la pérdida de peso y cualquier interrupción del TRC. Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva, prueba t y prueba U de Man Whitney. El nivel de significación se fijó en <0,05.

Resultados: Incidencia de OM grave (29% frente a 89%, p <0,001) y su dolor asociado (18% frente a 71%, p <0,001), uso de analgésicos opioides (7% frente a 21%, p <0,001) y la NPT (30% frente a 39% p = 0,039) fue significativamente menor en los pacientes del grupo de láser que de placebo. Además, la duración de la OM grave y el dolor experimentado fue menor en el grupo de láser que en el de placebo. La interrupción de la TRC se requiere solo para los pacientes del grupo placebo (9%).

Conclusion: El láser He-Ne de bajo nivel disminuyó la incidencia de OM grave inducida por TRC y su dolor asociado, el uso de analgésicos opioides y la NPT.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introducción

El cáncer oral (OC) es el cáncer más común en el subcontinente indio y los países del sudeste asiático debido a sus hábitos culturales de masticar hojas de betel y tabaco^{1,2} y se ha informado una mayor incidencia de OC en la India³. con carcinoma localmente avanzado y estos generalmente se tratan con quimiorradioterapia (CRT) para obtener mejores resultados y preservación de órganos.⁴ Pero estos mejores resultados de tratamiento se obtuvieron a expensas de

aumento de los efectos adversos asociados al tratamiento como la mucositis oral (MO).⁵

Casi todos los pacientes que reciben radiación en dosis altas en la cavidad oral experimentan OM durante el curso del tratamiento, especialmente en los regímenes de tratamiento curativo. La OM altera significativamente las funciones orales, como el gusto, la deglución y el habla, por lo que afecta la calidad de vida de los pacientes.⁶ Las secreciones viscosas excesivas asociadas con grados superiores de OM a menudo provocan tos, arcadas y aspiración. Dolor debido a OM en ocasiones lo suficientemente severo, que puede requerir el uso de analgésicos opioides. La dificultad para tragar asociada a la OM suele obstaculizar el estado nutricional del paciente, incluso puede requerir un apoyo nutricional invasivo, por lo que aumenta la estancia hospitalaria y el costo del tratamiento.⁷

Se han probado varias terapias para tratar la mucositis oral a pesar de algunos resultados positivos, ninguna demostró ser completamente efectiva para prevenir y tratar la OM inducida por TRC hasta la fecha, por lo que la atención estándar es el tratamiento sintomático.⁸

Desde principios de 1990, los estudios han demostrado algunos resultados positivos de la terapia con láser de bajo nivel para prevenir y disminuir la gravedad de la mucositis y el dolor asociado en varios entornos de pacientes con cáncer

Abbreviations: OC, oral cancer; He-Ne, Helium Neon; CRT, chemoradiotherapy; VAS, visual analog scale; TPN, total parenteral nutrition; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; RTOG/EORTC, Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer; SD, standard deviation.

* Corresponding author at: Department of Radiotherapy and Oncology, Kasturba Medical College and Hospital, Manipal University, Manipal, Udupi, Karnataka 576 104, India. Mobile: +91 9986224897.

E-mail addresses: ajayphysio@gmail.com, ajaypg@gmail.com (A.P. Gautam), donaldfj@gmail.com (D.J. Fernandes), vsagar32@yahoo.com (M.S. Vidyasagar), ajamaiya@yahoo.com (G.A. Maiya).

como quimio / radiación / post trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) inducida por irradiación OM.9-15 Se han formulado la hipótesis de varios mecanismos por los cuales el láser beneficia a la OM, como fotobioestimulación, reducción del estrés oxidativo, aumento de la actividad enzimática y producción de ATP Mitocondrias, aumento de la concentración de mio fi broblastos y reducción del dolor al bloquear la puerta del dolor16-20. Existe evidencia limitada para el uso del láser He-Ne de bajo nivel para la prevención y el tratamiento de la OM inducida por TRC en pacientes con OC. Por lo tanto, hicimos este estudio para evaluar los efectos terapéuticos del láser He-Ne de bajo nivel sobre la OM inducida por TRC y su dolor severo asociado y NPT en pacientes con OC.

Materiales and métodos

Pacientes

Los criterios de inclusión del estudio fueron OC primario recién diagnosticado de origen de células escamosas, edad P 18 años, puntaje de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 21 6 2, programado para someterse a quimiorradioterapia para cánceres primarios de cavidad oral. Los criterios de exclusión fueron puntuación de rendimiento ECOG > 2, trismo, afecciones médicas que impiden la cicatrización de heridas (como diabetes), radiación previa para OC, pacientes que no reciben radiación de dosis alta en ninguna parte de la cavidad oral.

Quimiorradioterapia

Todos los pacientes recibieron TRC y fueron tratados con platino como agente único, cisplatino a la dosis de 100 mg / m² administrada 3 veces por semana (día 1, 22, 43). La dosis de radiación de 66 Gray (2,0 Gy / fracción) se administró en 33 fracciones, 5 días a la semana durante el período de 6,5 semanas usando 3D-CRT. Los pacientes con enfermedad residual fueron elegibles para dosis más altas de radiación; sin embargo, ningún paciente recibió más de 72 Gy.

Diseño del estudio

Este fue un ensayo controlado aleatorio prospectivo, unicéntrico, doble ciego, llevado a cabo desde septiembre de 2009 hasta agosto de 2011. La aleatorización en bloques se realizó utilizando un programa computarizado tomando el estadio OC primario como una variable de emparejamiento. Los pacientes y el evaluador de resultados se mantuvieron cegados para la intervención con láser. El flujo de participantes a través del estudio se muestra en la Fig. 1.

Programa intervención del estudio

El protocolo estándar de cuidado e higiene bucal se administró antes y durante el curso de la TRC en ambos grupos de pacientes. Los pacientes del grupo de láser recibieron láser He-Ne (k = 632,8 nm, potencia de salida = 24 mW, diámetro del punto del haz = 0,6 mm, método sin contacto, Technomed Electronics, Advanced Laser Therapy 1000, Chennai, India) en 6 sitios anatómicos en el cavidad oral (mucosa bucal, lengua lateral y ventral, mucosa labial, piso de la boca y paladar) excluyendo el sitio del cáncer diariamente justo antes de la sesión de radiación para 6,5 semanas. Se suministró una densidad de energía de 3,5 J / cm² [utilizando la fórmula $D = p \times t / A$] en cada punto de un cm² durante 145 s. El grupo placebo recibió un tratamiento simulado (es decir, la sonda se mantuvo desconectada, solo se produjo un pitido). Un terapeuta experimentado en campo láser trató a todos los pacientes. El terapeuta y los pacientes utilizaron gafas protectoras específicas de longitud de onda como medida de protección durante las sesiones de láser.

Evaluación

Un oncólogo radiólogo experimentado que estaba cegado para el grupo de intervención realizó la evaluación de la mucositis oral utilizando

Grupo de Oncología de Radioterapia / Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (RTOG / EORTC) 22 sistema de puntuación (Grado 0-4, 0 = ninguno, 1 = eritema de la mucosa oral, 2 = mucositis en parches, 3 = mucositis con fi uente, 4 = Ulceración, necrosis o hemorragia), Dolor mediante escala analógica visual (EVA) 23 y necesidad de nutrición parenteral total (NPT) al final de cada semana. Además, también se registraron el uso de analgésicos opioides, la pérdida de peso, la interrupción de la TRC, la duración de la OM grave (grados > 2) y el dolor (EVA > 7).

Análisis de datos

Los datos se analizaron con el software SPSS18.0 y Microsoft Office Excel 2007. Se utilizó estadística descriptiva en términos de frecuencia y porcentaje, prueba t de muestra independiente y pruebas U de Man Whitney. La significancia estadística se fijó en $p < 0,05$ (dos colas). Los abandonos no se incluyeron en el análisis.

Resultados

Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes se informan en términos de Número (%), excepto la edad. (Tabla 1) Todas las características fueron comparables entre los pacientes del grupo de láser y placebo.

La OM progresó hacia grados más altos a un ritmo más lento en el grupo de láser que de placebo (Tabla 2). Durante las últimas semanas de TRC, la incidencia de grados graves de OM (grados > 2) fue significativamente menor en el grupo láser que en el grupo placebo ($p < 0,001$) (Fig. 2). Además, la duración media de los grados graves de OM experimentados por los pacientes fue menor en el grupo de láser ($4,07 \pm 5,87$ días) que en el grupo de placebo ($13,96 \pm 6,77$ días). Los pacientes experimentaron un dolor menos intenso durante el transcurso de la TRC en el grupo con láser que con el grupo placebo. Las puntuaciones medias de dolor fueron consistentemente más bajas en los pacientes con láser que en el grupo placebo (Fig. 3). La duración del dolor oral intenso experimentado también fue menor en el grupo con láser ($5,31 \pm 6,43$ días) que con placebo ($9,89 \pm 6,08$ días). La OM grave se desarrolló en la 3ª semana de TRC. En la semana 3, las características de ambos grupos de pacientes fueron comparables en términos de incidencia de MO grave ($p = 0,187$), dolor intenso ($p = 0,752$), NPT ($p = 0,967$) y pérdida de peso ($p = 0,113$). La incidencia de grados graves de OM y su dolor asociado y NPT fue significativamente menor en los pacientes del grupo con láser que con placebo al final de la TRC (Tabla 3). La duración media de la NPT requerida también fue menor en el grupo con láser ($14,05 \pm 12,96$ días) que con placebo ($17,93 \pm 13,80$ días). Además, la pérdida de peso fue signifi cativamente menor en los pacientes con láser que en el grupo placebo. Además, la incidencia del uso de analgésicos opioides en los pacientes del grupo de láser y placebo fue del 7% y el 21%, respectivamente ($p < 0,001$). Ninguno de los pacientes del grupo láser requirió una interrupción de la TRC, mientras que el 9% de los pacientes del grupo placebo necesitaron una interrupción de la TRC debido a una mucositis grave.

Discussion

Se han utilizado varias modalidades farmacológicas y no farmacológicas para prevenir y tratar la OM8 causada por diversas terapias contra el cáncer, pero ninguna demostró ser completamente eficaz hasta la fecha. La FDA ha aprobado únicamente Palifermin para la prevención de OM en entornos de TCMH. De varios ensayos se está acumulando evidencia de los efectos beneficiosos de la fototerapia con láser como modalidad física contra la OM9-15. La aplicación del láser requiere profesionales capacitados para administrar la dosis deseada para obtener la respuesta terapéutica adecuada. En este ensayo observamos que el láser no pudo prevenir completamente la mucositis oral, pero redujo significativamente la incidencia de grados graves de OM. Los pacientes experimentaron una menor incidencia de dolor oral, uso de analgésicos opioides y necesidad de TPN. La duración de la OM grave y el dolor intenso experimentado fue menor en el grupo de láser que en el grupo de placebo. La pérdida de peso también fue menor en los pacientes con láser que en el grupo de placebo.

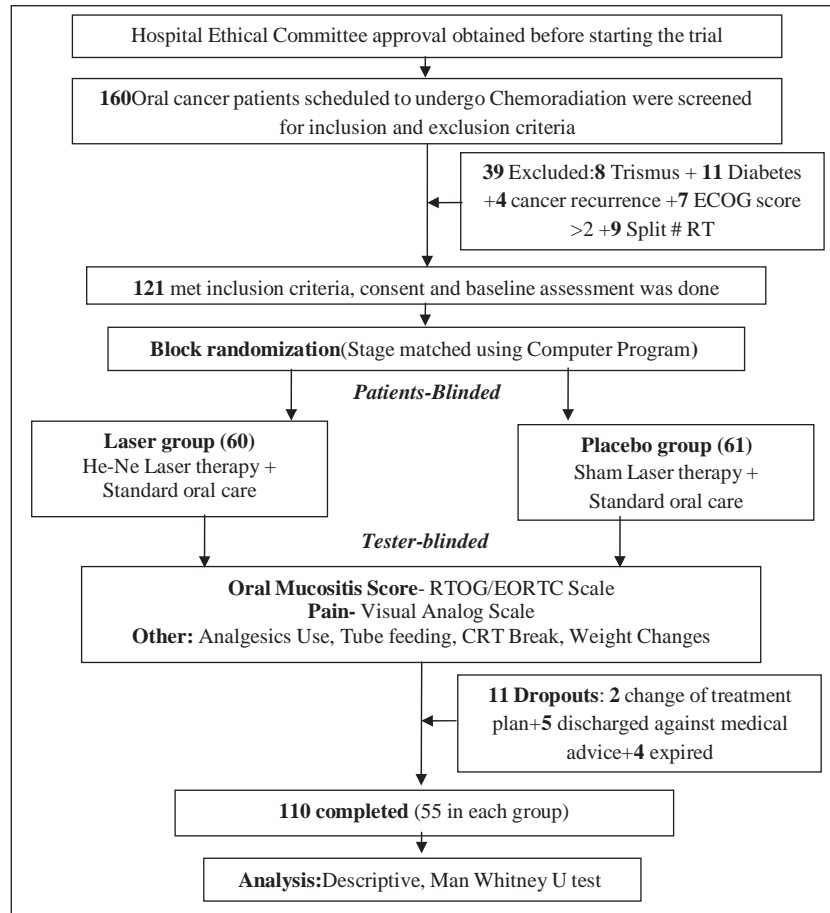


Figure 1 Showing design of the trial.

Table 1
Baseline demographic and clinical characteristics of patients.

Characteristics	Number (%)	Laser (n = 55)	Placebo (n = 55)
Gender	Male/Female	50(91)/5(9)	48(87)/7(13)
Age (years)	Mean ± SD ^a	51.71 ± 11.94	52.60 ± 12.51
Primary tumor site	Tongue	33(60)	30(54.5)
	Buccal mucosa	13(23.5)	16(29)
	Alveolus	3(5.5)	2(3.5)
	Floor of mouth	4(7)	5(9)
	Retromolar Trigon	2(3.5)	2(3.5)
Stage	III	26(47)	24(43.5)
	IV	29(53)	31(56.5)
Histology (squamous cell carcinoma)	Well Differentiated	29(53)	27(49)
	Moderately Differentiated	22(40)	26(47)
	Poorly Differentiated	3(5.5)	2(3.5)
	Unspecified	1(1.5)	0(0)
Morphology T stage	T1–T2	18(33)	16(29)
	T3–4	37(67)	39(71)
N stage	N0	12(22)	14(25.5)
	N1–N2	38(69)	37(67)
	N3	5(9)	4(7.5)

^a SD = standard deviation.

MO de grado severo

Se han dicho varias explicaciones hipotéticas sobre los mecanismos por los cuales la terapia con láser puede reducir la MO como su acción sobre los fibroblastos, el sistema inmunológico, el estrés oxidativo y las enzimas de los mecanismos oxidativos en las mitocondrias, el sistema nervioso a nivel local^{16–20,24}. de mio fi broblastos de fibroblastos y los factores de crecimiento de fibroblastos parece desempeñar un papel en

reparación epitelial y crioprotección.¹⁸ Aunque el láser ya ha sido probado como una modalidad terapéutica en la cicatrización de heridas²⁵ y en diversas afecciones dentales²⁴, se requieren aún más estudios clínicos y de laboratorio para probar los mecanismos exactos de cómo el láser ayuda en el manejo de la OM.

En un estudio piloto previo de muestra pequeña⁹ en nuestro Centro que involucró a pacientes con cáncer oral que recibieron radiación sola, hubo una menor incidencia de OM de mayor grado en el grupo láser que en el grupo placebo, similar

Table 2
Progression of OM grades every week [Number (%)] between laser and placebo group.

Mucositis grade	Group	Week						
		1	2	3	4	5	6	7
0	Laser	54(98.2)	34(61.8)	8(14.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Placebo	53(96.4)	5(9.1)	0(0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1	Laser	1(1.8)	17(30.9)	25(45.5)	15(27.3)	11(20.0)	7(12.7)	8(14.5)
	Placebo	2(3.6)	39(70.9)	10(18.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2	Laser	0(0.0)	4(7.3)	19(34.5)	30(54.5)	34(61.8)	37(67.3)	31(56.4)
	Placebo	0(0.0)	11(20.0)	38(69.1)	27(49.1)	14(25.5)	9(16.4)	6(10.9)
3	Laser	0(0.0)	0(0.0)	3(5.5)	8(14.5)	8(14.5)	9(16.4)	14(25.5)
	Placebo	0(0.0)	0(0.0)	7(12.7)	22(40.0)	29(52.7)	26(47.3)	25(45.5)
4	Laser	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)	2(3.6)	2(3.6)	2(3.6)
	Placebo	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(10.9)	12(21.8)	20(36.4)	24(43.6)

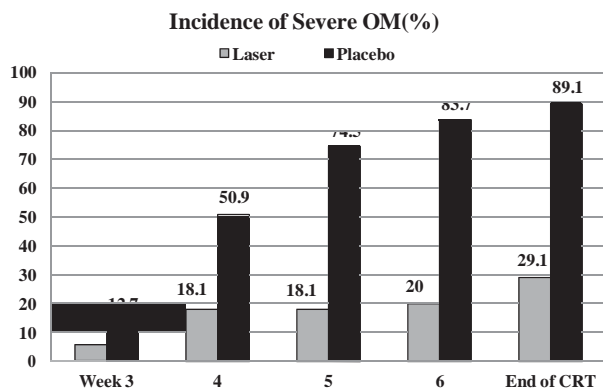


Figure 2 Incidence of severe grade oral mucositis in laser and placebo group.

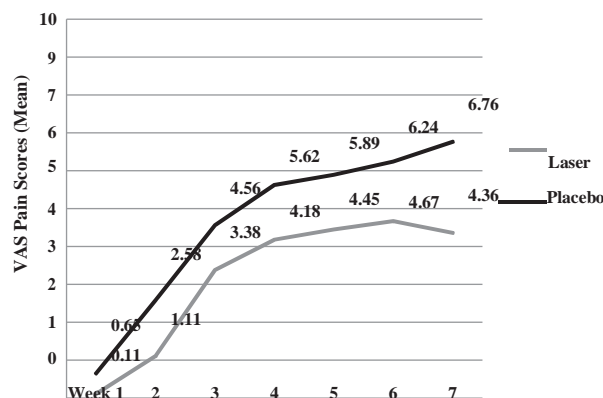


Figure 3 Progression of mean pain (VAS) scores in laser and placebo group.

Otro ensayo no mostró una incidencia de MO de grados más altos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron radiación sola, pero no se explicó el cegamiento, por lo que podría existir la posibilidad de un posible sesgo. Un estudio multicéntrico controlado muy bien aleatorizado¹¹ también mostró una menor incidencia de MO de grados más altos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con láser. En nuestro estudio, la incidencia de MO fue considerablemente mayor en ambos grupos, ya que nuestro estudio involucró exclusivamente a pacientes con OC con números más altos. En un ensayo recientemente publicado que incluía pacientes con HNC que recibían TRC concurrente, mostró una menor incidencia de grados superiores de OM en el grupo de láser a la cuarta semana, pero la incidencia se volvió casi igual al final de la TRC, pero en nuestro ensayo la incidencia fue consistentemente menor en la quinta y al final de la TRC. En general, varios estudios, incluido un metanálisis reciente, han informado

menor incidencia de OM grave en varios entornos de pacientes con cáncer, nuestro estudio respalda los mismos resultados.^{9–13,15}

Dolor agudo

El láser ya ha sido probado como una modalidad de tratamiento para diversas condiciones de dolor tanto agudas como crónicas, los posibles mecanismos son su efecto sobre el mecanismo de la puerta del dolor y la modulación de la nocicepción por la modificación de la conducción nerviosa a través de la liberación de endorfinas y encefalinas.¹⁹ La mayoría de los estudios informaron puntuaciones de dolor menores, excepto el estudio reciente en pacientes tratados con láser, nuestro estudio también mostró tendencias similares de puntuaciones de dolor menores que pueden deberse a una menor incidencia de OM grave y, por tanto, a una menor experiencia de dolor intenso.^{9–13,15} Los pacientes experimentaron dolor severo por lesiones durante el ser en el grupo láser que en el grupo placebo.

Nutrición parenteral total y cambios de peso

En nuestro estudio, la incidencia y la duración de la NPT requerida también fueron

less in laser as compared to placebo group which may be because of lesser grades of OM hence lesser experience of severe pain so lesser difficulty in oral feeding. Most of the previous evidence showed similar trends except the recent study¹⁴

ya que en su estudio la incidencia de grados severos de OM y dolor fue similar entre ambos grupos, por lo tanto, una incidencia similar de NPT. También observamos una menor pérdida de peso media en los pacientes del grupo con láser (2,42 kg) que con placebo (3,47 kg), lo que de nuevo tiene una explicación directa menor incidencia de NPT y, por lo tanto, una mejor nutrición en los pacientes con láser que con placebo.

Interrupción del tratamiento

Ninguno de los pacientes requirió una interrupción no planificada de la TRC en el paciente con láser, mientras que el 9% de los pacientes en el grupo de placebo requirió la interrupción del tratamiento debido a la OM de grado severo en los pacientes del grupo de placebo.

Comodidad con terapia láser

Además, se preguntó a los pacientes sobre su experiencia con el tratamiento con láser al final de la TRC, ninguno de ellos informó ninguna molestia con la sesión de tratamiento.

Limitaciones y futuras recomendaciones

No seguimos al paciente por los efectos a largo plazo del láser en la OM, por lo que se recomienda un estudio de seguimiento a largo plazo para conocer los efectos de arrastre del láser en estos pacientes. También se recomiendan estudios que expliquen los mecanismos exactos de acción del láser.

Table 3
Incidence of various outcomes between Laser and placebo group.

Outcomes	Group	End of 3rd week	End of CRT ^a	p-Value
OM ^b >2 Grade (Number, %)	Laser	3(5.5)	16(29)	0.001
	Placebo	7(13)	49(89)	
Pain(VAS ^c >7) (Number,%)	Laser	5(9)	10(18)	0.001
	Placebo	6(11)	39(71)	
TPN ^d (Number, %)	Laser	9(16.5)	30(54.5)	0.039
	Placebo	8(14.5)	39(71)	
Weight loss (kg) mean ± SD	Laser	54.69 ± 10.13	52.27 ± 8.98	0.025
	Placebo	51.36 ± 11.68	47.89 ± 11.15	

^a CRT = chemoradiotherapy.

^b OM = oral mucositis.

^c VAS = visual analog scale.

^d TPN = total parenteral nutrition.

Conclusión

En este ensayo, la terapia con láser He – Ne de bajo nivel mostró mejores resultados de tratamiento en la prevención y el tratamiento de la OM grave inducida por TRC que el placebo en pacientes con OC. Además, la incidencia de dolor oral intenso, el uso de analgésicos opioides y la NPT fue menor en los pacientes del grupo con láser que con placebo. Por tanto, puede considerarse como una modalidad segura para el tratamiento de la OM inducida por TRC.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgment

This study was funded by Department of Atomic Energy-Board of Research in Nuclear sciences (DAE-BRNS project ref no. 2008/35/1/BRNS dated 23/10/2008), Government of India we sincerely thank them for their financial support to the study.

References

- Sankaranarayan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferley J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998;18:4779–86.
- Gupta PC, Nandakumar A. Oral cancer scene in India. *Oral Dis* 1999;5:1–2.
- Jayalekshmi PA, Gangadharan P, Akiba S, Nair RR, Tsuji M, Rajan B. Tobacco chewing and female oral cavity cancer risk in Karunagappally cohort, India. *Br J Cancer* 2009;100:848–52.
- Chen Y, Pandya KJ, Smudzin T, Doerr T, Popat S. Concurrent chemoradiation for locally advanced cancer of the oral tongue and base of tongue. *J Clin Oncol* 2008;26 [May 20 suppl; abstr 17036].
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. MACH-NC Collaborative Group: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14.
- Cheng KK, Leung SF, Liang RH, Tai JW, Yeung RM, Thompson DR. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18(11):1477–85.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. 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.
- Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
- Arora H, Pai KM, Maiya GA, 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.
- Maiya AG, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium–neon (He–Ne) laser therapy in the prevention and treatment of radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. *Indian J Med Res* 2006;124(4):399–402.
- Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, 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.
- Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium–Neon laser effects on conditioning induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76(12):2550–6.
- Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood* 2007;109(5):2250–5.
- Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro Jr G, 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(1):270–5.
- 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(8):1069–77.
- Karu T. Laser biostimulation: a photo biological phenomenon. *J Photochem Photobiol B* 1989;3:638–40.
- Passarella S, Casamassima E, Molinari S, et al. Increase of proton electrochemical potential ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium–neon laser. *FEBS Lett* 1984;175:95–9.
- Greco M, Guida G, Perlino E, Marra E, Quagliariello E. Increase in RNA protein synthesis by mitochondria irradiated with helium–neon laser. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;163:1428–34.
- Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, d'Hoedt B. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study. *J Clin Periodontol* 2003;30:353–8.
- TizianoMarovino. Cold lasers in pain management. *Pract Pain Manag* 2004;37–42.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
- 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 Biol Phys* 1995;31:1341–6.
- Langley GB, Sheppard H. The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatol Int* 1985;5:145–8.
- Ross G, Ross A. Low level lasers in dentistry. *Gen Dent* 2008;56(7):629–34.
- Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism efficacy. *Dermatol Surg* 2005;31(3):334–40.