



# Revisión sistemática de la fotobiomodulación para el manejo de la mucositis oral en pacientes oncológicos y guías de práctica clínica

Yehuda Zadik<sup>1,2</sup> · Praveen R. Arany<sup>3</sup> · Eduardo Rodrigues Fregnani<sup>4</sup> · Paolo Bossi<sup>5</sup> · Héilton Spindola Antunes<sup>6</sup> · René-Jean Bensadoun<sup>7</sup> · Luiz Alcino Gueiros<sup>8</sup> · Alessandra Majorana<sup>9</sup> · Raj G. Nair<sup>10</sup> · Vinisha Ranna<sup>11</sup> · Wim J. E. Tissing<sup>12</sup> · Anusha Vaddi<sup>13</sup> · Rachel Lubart<sup>14</sup> · Cesar Augusto Migliorati<sup>15</sup> · Rajesh V. Lalla<sup>16</sup> · Karis Kin Fong Cheng<sup>17</sup> · Sharon Elad<sup>13</sup> · On behalf of The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)

Received: 31 January 2019 / Accepted: 22 May 2019 / Published online: 8 July 2019

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

**Objetivo** Revisar sistemáticamente la literatura y actualizar las guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el uso de la fotobiomodulación (FBM), como el láser y otras terapias de luz, para la prevención y / o el tratamiento de la mucositis oral (MO). **Métodos** El Grupo de Estudio de Mucositis de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en el Cáncer / Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC / ISOO) realizó una revisión sistemática utilizando PubMed y Web of Science. Seguimos los métodos MASCC para la revisión sistemática y el desarrollo de guías. A la evidencia rigurosamente evaluada para cada intervención, en cada entorno de tratamiento del cáncer, se le asignó un nivel de evidencia (LoE). Con base en el LoE, se determinó una de las siguientes pautas: recomendación, sugerencia o no es posible pauta.

**Resultados** Se hacen recomendaciones para la prevención de la OM y el dolor relacionado con la terapia FBM en pacientes con cáncer tratados con una de las siguientes modalidades: trasplante de células madre hematopoyéticas, radioterapia de cabeza y cuello (H&N) (sin quimioterapia) y radioterapia H&N con quimioterapia. Para cada una de estas modalidades, recomendamos 1-2 protocolos clínicamente efectivos; el médico debe cumplir con todos los parámetros del protocolo seleccionado. Debido a la evidencia inadecuada, actualmente, no hay pauta posible para el tratamiento de la OM establecida o para el tratamiento de la OM relacionada con la quimioterapia. Los entornos clínicos informados fueron extremadamente variables, lo que limitó la integración de datos.

**Conclusions** La evidencia respalda el uso de entornos específicos de la terapia FBM para la prevención de la OM en poblaciones específicas de pacientes. En estas circunstancias, se recomienda FBM para la prevención de OM. Las pautas están sujetas a actualizaciones continuas en función de los nuevos datos publicados.

**Keywords** Cancer · Chemotherapy · Laser therapy · LED · LLLT · Low-level laser therapy · Prevention · Treatment · Oral complications of cancer therapy · Oral mucositis · Pain · Photobiomodulation · Photobiostimulation · Radiotherapy · Stomatitis · Evidence-based · Guidelines

---

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

---

✉ Yehuda Zadik  
Yehuda.Zadik@mail.huji.ac.il

✉ Praveen R. Arany  
prarany@buffalo.edu

Extended author information available on the last page of the article

## Abbreviations

CT	Chemotherapy
GaAlAs	Gallium-aluminum-arsenide
H&N	Head and neck
HeNe	Helium-Neon
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
InGaAlP	Indium-Gallium-Aluminum-Phosphorus
InGaAs	Indium-Gallium-Arsenide
LED	Light-emitting diode
LLLT	Low-level laser therapy
LoE	Level of evidence

OM	Oral mucositis
MASCC / ISOO	Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology
PBM	Photobiomodulation
PTP	Photobiomodulation therapy parameters
RCT	Randomized controlled trial
RT	Radiotherapy

## Introducción

La mucositis oral (MO) es una complicación debilitante de la quimioterapia (TC) de dosis alta, la radioterapia (RT) en la cabeza y el cuello (H&N) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). La OM puede estar asociada con dolor intenso, mayor consumo de opioides (narcóticos), mayor necesidad de nutrición parenteral y mayor riesgo de bacteriemia [1, 2]. En los pacientes con TCMH, la OM se asocia con un mayor riesgo de mortalidad a los 100 días tras el TCMH [3].

El término fotobioestimulación fue acuñado por Endre Mester tras su observación de los efectos de los tratamientos con láser de dosis baja sobre la estimulación de la cicatrización de heridas [4]. Posteriormente, también se observó que además de la estimulación, la fototerapia también puede modificar ciertos procesos deletéreos, como la inflamación o el dolor, y se estableció el término fotobiomodulación (FBM) [5]. Algunos estudios utilizan el término terapia con láser de bajo nivel o terapia con luz de bajo nivel (LLLT) para referirse a FBM. Actualmente, FBM incluye una amplia gama de fuentes de luz no ionizantes como láseres, diodos emisores de luz (LED) y luz visible de banda ancha en el espectro visible e infrarrojo cercano a dosis no térmicas muy bajas. FBM activa cromóforos endógenos provocando eventos fotofísicos y fotoquímicos que involucran varias vías biológicas que proporcionan resultados terapéuticos clínicos favorables [6]. El FBM estimula y promueve los procesos tisulares positivos como la cicatrización de heridas, la regeneración y las respuestas inmunitarias y media en los procesos tisulares negativos como la inflamación, el dolor y las respuestas inmunitarias aberrantes [6, 7]. Como tal, se sugirió PFBM para el manejo de OM [8, 9].

El Grupo de Estudio de Mucositis de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer / Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC / ISOO) publicó guías de práctica clínica integrales basadas en evidencia para la mucositis, incluida una sección sobre terapia con láser y luz [10, 11]. Las pautas anteriores para

luz y fototerapia para el tratamiento de la OM en el cáncer pacientes se basó en evidencia indexada antes del 31 de diciembre de 2010. La MASCC / ISOO recomendó el uso de LLLT a una longitud de onda de 650 nm, potencia de 40 mW, y cada centímetro cuadrado tratado lo suficiente para lograr una dosis de energía tisular de 2 J / cm<sup>2</sup> (2 s / sitio) para la prevención de la MO en adultos que reciben TCMH condicionado con TC de dosis alta, con o sin irradiación corporal total. Además, MASCC / ISOO sugirió el uso de LLLT (longitud de onda 632,8 nm) para la prevención de la OM en pacientes sometidos a RT, sin TC concomitante, para el cáncer de H&N [11]. No se proporcionaron detalles específicos para estas guías posteriores, y se publicó una reserva de que se basaba en un ensayo controlado aleatorio (ECA) defectuoso. No fue posible establecer directrices en otras poblaciones de pacientes o para otras fuentes de luz debido a la insuficiencia de pruebas [11]. Los autores pidieron una investigación adicional bien diseñada para evaluar la eficacia del láser y otras terapias de luz en otros entornos de tratamiento del cáncer. Como parte de una actualización integral de las guías de práctica clínica MASCC / ISOO para el manejo de la mucositis, el objetivo de este estudio fue revisar sistemáticamente la literatura revisada por pares desde 2011 y actualizar las guías de práctica clínica para el uso de FBM (es decir, terapia con láser y otras luces) para el manejo de la OM. Este objetivo destaca el objetivo específico de identificar las intervenciones actuales para la mucositis y clasificarlas en función de la calidad de la evidencia con el fin de compilar pautas para que los médicos las utilicen en la toma de decisiones para el tratamiento de la OM.

## Métodos

Los métodos detallados se describen en Ranna et al. [12]. Brevemente, se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos relevantes indexados en la literatura desde el 1 de enero de 2011 hasta el 30 de junio de 2016 utilizando PubMed y Web of Science, con artículos seleccionados para revisión basados en criterios de inclusión y exclusión definidos [12]. Las siguientes palabras clave fueron únicas para la búsqueda bibliográfica de esta sección: CO<sub>2</sub>, diodo, GaAlAs, HeNe, infrarrojos, InGaAlP, InGaAs, láser, LED, terapia de luz, diodo emisor de luz, terapia con láser de bajo nivel, bajo nivel fototerapia, fotobiomodulación, fototerapia y luz visible. Las palabras clave que comparten todas las secciones se enumeran en Ranna et al. papel [12]. También se examinaron las referencias de las revisiones sistemáticas y los metanálisis para identificar estudios originales adicionales que no se recuperaron en nuestra búsqueda anterior.

Los artículos fueron revisados por dos revisores independientes y los datos se extrajeron mediante formularios electrónicos estándar. Sí había

alguna duda con el equipo de revisión, se contactó con el autor del estudio respectivo. Los datos identificados en la búsqueda bibliográfica actual se fusionaron con los artículos identificados en las pautas de 2013 para cubrir toda la literatura hasta junio de 2016. Las referencias identificadas como relacionadas con FBM, láser y terapia de luz durante la clasificación de la literatura en otras secciones se transfirieron e incluyeron en el conjunto de datos de esta sección. Los estudios que informaron poblaciones de pacientes superpuestas o que presentaron subanálisis de la misma población de pacientes se consideraron como un solo estudio. Los estudios se puntuaron por su nivel de evidencia (LoE) según los criterios de Somerfield, y las fallas se enumeraron de acuerdo con los criterios de Hadorn [13, 14]. Un estudio bien diseñado se definió como un estudio sin defectos importantes según los criterios de Hadorn. Los estudios con el diseño de estudio más sólido (ECA, ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes) se utilizaron para el análisis del LoE colectivo para cada categoría clínica. Las categorías clínicas se definieron en función de (i) el objetivo de la intervención (prevención o tratamiento de la MO); (ii) la modalidad de tratamiento [RT, CT, quimiorradioterapia (RT-CT)] o terapia de acondicionamiento de dosis alta para el TCMH, y (iii) la vía de administración de la intervención (intraoral, extraoral, o combinado). Las pautas se clasificaron en tres tipos: recomendación, sugerencia y ninguna pauta posible.

Además, se revisaron todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) en busca de informes sobre efectos adversos tópicos o sistémicos después de la terapia con FBM. Esto se consideró como un dato complementario para evaluar la seguridad de la terapia FBM en pacientes sometidos a terapia anticancerosa. También se revisaron los artículos para los parámetros de la terapia FBM (PTP) (Cuadro 1) para permitir recomendaciones de tratamiento clínico. Una evaluación completa de estos parámetros, a saber, intensidad (o potencia, mW); densidad de potencia (o irradiancia, mW / cm<sup>2</sup>); energía (J); densidad o fluencia de energía, J / cm<sup>2</sup>); tamaño del sitio (área tratada, cm<sup>2</sup>); tiempo por sitio (segundos); número de sitios orales tratados, distancia de la sonda de tratamiento o contacto con el tejido, modo de operación (continuo versus pulsado); y se realizó la duración de los tratamientos en relación con el momento de las terapias contra el cáncer. Examinamos estos parámetros en todos los manuscritos seleccionados para esta revisión y, si no se informaron, calculamos la densidad de potencia (irradiancia, mW / cm<sup>2</sup>). Si se informaron los PTP, su validez se confirmó utilizando ecuaciones de dosis estándar (irradiancia = potencia / tamaño del sitio; o irradiancia = fluencia × 1000 / tiempo por sitio). Los estudios con informes inconsistentes de PTP se excluyeron del análisis.

### Recuadro 1 Parámetros de la terapia de fotobiomodulación (PTP) necesarios para informes reproducibles

- 
- (1) Device setting–user-determined:
    - i. Critical
      - 1. Irradiance/power density (mW/cm<sup>2</sup>)
      - 2. Fluence/energy density (J/cm<sup>2</sup>)
      - 3. Time per site (sec)
    - ii. Required if the “critical” parameters listed in “(1)i” are not all reported
      - 1. Spot size (cm<sup>2</sup>)
      - 2. Distance from the tissue (cm<sup>2</sup>)
      - 3. Power/intensity (mW)
      - 4. Energy (J)
    - iii. Advised
      - 1. Mode of operation–(continuous/pulsed)
      - 2. Duty cycle (%)
      - 3. Frequency (Hz)
  - (2) Device setting–machine-determined:
    - i. Wavelength (nm)
    - ii. Beam divergence
  - (3) Delivery mode parameters:
    - i. Stationary/motion
    - ii. Distance from the tissue
    - iii. Number of sites
  - (4) Treatment parameters
    - i. Number of sessions
    - ii. Timing compared to the anti-cancer therapy
    - iii. Anatomical location
- 

## Resultados

A total of 701 abstracts were retrieved (323 from PubMed and 378 from Web of Science). Se identificaron seis artículos en la búsqueda manual de literatura. Después de la clasificación de los resúmenes, se eligieron 49 artículos de texto completo para su revisión adicional. Después de la revisión de los artículos completos, se excluyeron 17 artículos adicionales porque no cumplían con los criterios de exclusión e inclusión. Después de la fusión, los datos posteriores a 2011 con los datos anteriores a 2011, se agregaron 24 artículos adicionales. Cuando se verificaron los informes superpuestos y se revisaron los PTP y se centraron en los estudios con el diseño de estudio más sólido, se excluyeron 23 artículos. Por tanto, en esta revisión sistemática se incluyeron un total de 33 artículos (fig. 1). La lista completa de los artículos de revisión está presente en los materiales online. Mientras que numerosos estudios estaban

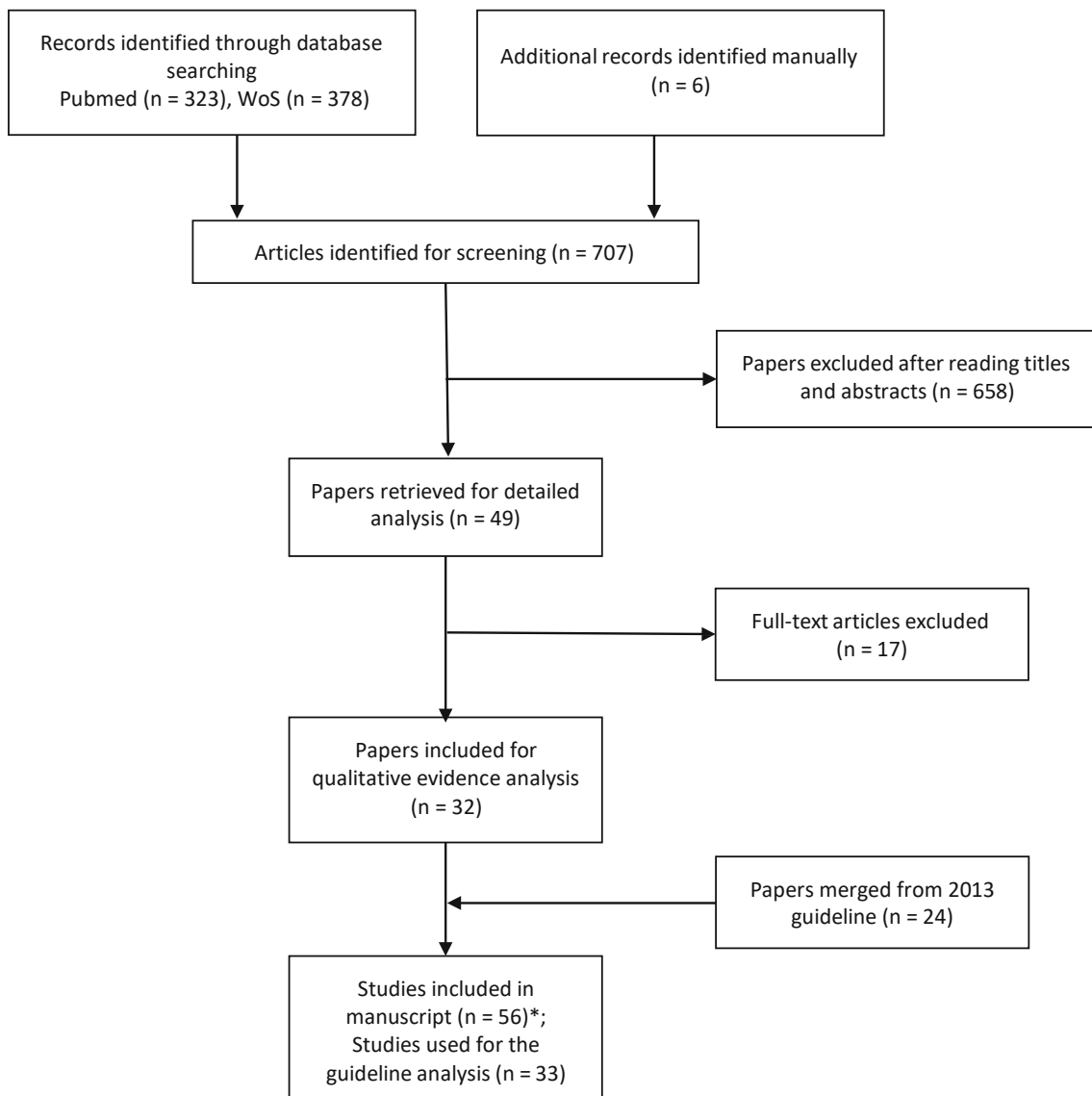


Fig. 1 Flow diagram of the information flow through the different phases of the systematic review. \*The complete list of these 56 papers is presented in the online materials [65–85]. WoS, Web of Science

revisadas, las guías se reservaron para los estudios más reproducibles con un diseño sólido y resultados positivos; los protocolos se enumeran en la Tabla 1. Los estudios restantes incluidos en este análisis se encuentran en la Tabla 2 (aplicaciones intraorales), la Tabla 3 (aplicaciones extraorales) y la Tabla 4 (aplicaciones intra y extraorales combinadas).

Las siguientes secciones presentan los datos para condiciones clínicas específicas en las que se ha utilizado la terapia FBM, es decir, el objetivo de la intervención, la terapia contra el cáncer y la población de pacientes. Los detalles del tipo de dispositivo y PTP se presentan en las tablas respectivas. La adherencia a los parámetros del tratamiento es esencial para lograr los beneficios reportados; No se recomienda el intercambio de parámetros y extrapolaciones entre protocolos.

## Prevención de la mucositis oral en el trasplante de células madre hematopoyéticas

**Directriz** El panel recomienda el uso de terapia FBM intraoral con láser de bajo nivel para la prevención de OM en pacientes adultos que reciben TCMH condicionado con TC de alta dosis, con o sin irradiación corporal total utilizando uno de los protocolos seleccionados en Tabla 1 (LoE I); Se recomienda seguir las PTP específicas del protocolo seleccionado para una terapia óptima.

Se informó que la FBM intraoral es beneficiosa para la prevención de la OM y el dolor relacionado en pacientes con TCMH en numerosos ECA (tabla 2) [8, 15, 22-27, 44]. La tendencia general observada

Table 1 Recommended intra-oral photobiomodulation therapy protocols for the prevention of oral mucositis

Cancer treatment modality	Wavelength (nm)	Power density (irradiance; mW/cm <sup>2</sup> )	Time per spot (sec)	Energy density (fluence; J/cm <sup>2</sup> )	Spot size (cm <sup>2</sup> )	Number of sites	Distance from the tissue	Frequency	Duration	Based on reference
HSCT	#1632.8	31.25	40	1.0	0.8	18	<1 cm	Daily	From day after cessation of conditioning for 5 days	Barasch et al., 1995 [8]
	#2650	1000*	2	2.0	0.04	54–70	In contact	Daily	From 1st day of conditioning till day +2 post-HSCT (for 7–13 days)	Schubert et al., 2007 [15]
RT	#1632.8	24	125	3.0	1	12	<1 cm	5 days/wk.	Entire RT course	Gautam et al., 2015 [16]
RT-CT	#1660	417*	10	4.2	0.24	72	In contact	5 days/wk.	Entire RT course	Antunes et al., 2013 [17]
	#2660	625*	10	6.2	0.04	69	In contact	3 days/wk. (alternate days)	Entire RT course	Oton-Leite et al., 2015 [18]

\*Potential thermal effect. The clinician is advised to pay attention to the combination of specific parameters

CT, chemotherapy; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IO, intra-oral; NR, not reported; PBM, photobiomodulation; RT, radiotherapy; wk., week

según la evidencia disponible, la terapia con FBM intraoral en longitudes de onda de 630 a 660 nm (rojo) es beneficiosa para prevenir la OM y el dolor relacionado en pacientes con TCMH. Se observaron variaciones significativas en los PTP (Tabla 2). Un ECA que utiliza luz visible respalda esta directriz, ya que el pico del espectro de emisión utilizado en este estudio estaba en el rango de 625–660 nm (Tabla 2: todo el espectro utilizado — fila superior; pico del espectro de emisión — fila inferior) [27].

Se informó que la FBM extraoral para el tratamiento de la OM tiene un efecto beneficioso en la prevención de la OM en pacientes con TCMH (Tabla 3). Si bien hubo evidencia de eficacia clínica en dos estudios, un ECA y un estudio de cohorte, el LoE no permite una directriz para FBM extraoral [42, 43].

### Prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia

Guideline No guideline possible.

Con base en la literatura actual, no es posible una guía para la FBM intraoral para la prevención de la MO en pacientes oncológicos tratados con TC debido a la ausencia de ECA y a la variabilidad significativa de las PTP en los estudios con LoE bajo (Tabla 2) [28–31].

### Prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer de cuello y cabeza tratados con radioterapia

Guideline El panel recomienda el uso de terapia FBM intraoral con láser de bajo nivel para la prevención de la MO en pacientes adultos que reciben RT a H&N (sin CT) (LoE II) (Tabla 1); Se deben seguir las PTP específicas del protocolo seleccionado para una terapia óptima. Deben tenerse en cuenta las consideraciones de seguridad exclusivas de los pacientes con cáncer oral.

La eficacia de FBM intraoral a una longitud de onda de 632,8 nm para la prevención de la OM y el dolor relacionado en pacientes con cáncer tratados con RT a H&N (sin CT) se informó en varios estudios. (Tabla 2) [16, 34, 35].

Un solo estudio combinó la aplicación de láser tanto extraoral como intraoral para la prevención de la OM en pacientes tratados con RT to the H&N and reported positive clinical results (Table 4).

[35] Debido a la evidencia limitada y al bajo LoE, no es posible establecer una guía para este protocolo..

### Prevención de la mucositis oral en pacientes con cancer de cuello y cabeza tratados con quimio y radioterapia

Guideline El panel recomienda el uso de terapia FBM intraoral con láser de bajo nivel para la prevención de la OM en pacientes adultos que reciben RT y TC para el cáncer de H&N (LoE I) (Tabla 1); los PTP específicos de

Table 2 Studies addressing intra-oral photobiomodulation for the management of oral mucositis

Cancer treatment modality	Aim	RCTs										Non-RCTs—study design (effectiveness)	Overall level of evidence	Guideline category
		Author, Year	Cancer type	PBM source	Wave-length (nm)	Power (mW)	Energy density (Fluence; J/cm <sup>2</sup> )	Time (sec)	Power density (irradiance; mW/cm <sup>2</sup> )	Sites	Effectiveness			
HSCT	P	Barasch et al. 1995 [8] *	Hematol	He-Ne laser	632.8	25	1	40	31.25	18	Y (1,3)	Jaguar et al. 2007 [19] – 4 (Y) Bezinelli et al. 2014 [20] – 3 (Y) De Paula Eduardo et al. 2015 [21] – 3 (Y) Bezinelli et al. – 4 (Y)	I	R
		Cowen et al. 1997 [22]	Hematol	He-Ne laser	632.8	60	1.5	10	150	75	Y (1,2)			
		Antunes et al. 2007 [14] *	Hematol	Diode laser	660	46.7	4	16.7	238	165	Y (1,2)			
		Schubert et al. 2007 [15] *	Hematol	Diode laser	650/780	40/70	2	2	1000/2000	54–70	Y (1,3) N			
		Khourri et al. 2009 [23]	Hematol	Diode laser	660/780	25	6.3	10	630	5	Y (1)			
		Silva et al. 2011 [24]	Hematol	Diode laser	660	40	4	4	1000	80	Y (1)			
		Silva et al. 2015 [25]	Hematol	Diode laser	660	40	4	4	1000	80	Y (1,2)			
		Ferreira et al. 2016 [26]	Hematol	Diode laser	650	100	70	20	3571	27	Y (1,3)			
		Elad et al., 2011 [27]*	Hematol	Visible light	400–900/625–660	125	1.4–1.8	90	160–200/16–20	3	Y (1,3)			
CT	T	None	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	P	None	–	–	–	–	–	–	–	–	Freitas et al. 2014 [28] - 4 (Y) Ottaviani et al. 2013 [29] - 4 (Y) Cunha et al. 2012 [30] - 3 (Y) Gobbo et al. 2016 [31] - 4 (Y)	III	NGP	
CT/HSCT	T	None	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	P	None	–	–	–	–	–	–	–	–	Chermetz et al. 2014 [32] - 4 (Y) ^	IV	NGP	
RT	T	Amadori et al. 2016 [33]	Hematol & solid ca. ^	Diode laser	830	150	4.5	30	150	7	Y (2,3)	None	III	NGP
	P	Bensadoun et al. 1999 [34]	H&N	He-Ne laser	632.8	60	2	33	60	9	Y (1,2,3)	Arora et al. 2008 [35] – 3 (Y)	II	R
		Gautam et al. 2015 [16] *	H&N	He-Ne laser	632.8	24	3	125	24	12	Y (1,2,3,4)			
RT-CT	T	None	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	P	None	H&N	–	660	10	2.5	10	250	9	N	None	I	R

Table 2 (continued)

Cancer treatment modality	Aim	RCTs										Non-RCTs—study design (effectiveness)	Overall level of evidence	Guideline category	
		Author, Year	Cancer type	PBM source	Wave-length (nm)	Power (mW)	Energy density (Fluence; J/cm <sup>2</sup> )	Time (sec)	Power density (irradiance; mW/cm <sup>2</sup> )	Sites	Effectiveness				
		Gouvêa de Lima et al. 2012 [36]		Diode laser											
		Gautam et al. 2013 [37] *	H&N	He-Ne laser	632.8	24–35	3–4.4	125	24–35	9	Y (1,2,3)				
		Antunes et al., 2013 [17]	H&N	Diode laser	660	100	4.2	10	417	72	Y (1,3)				
		Oton-Leite et al. 2015 [18]	H&N	Diode laser	660	25	6.2	10	625	69	Y (1)				
RT/RT-CT	T P	None Carvalho et al, 2011 [38]	H&N	Diode laser	660	15	3.8	10	380	8	Y (1,2,3)**	– Lima et al. 2010 [39] - 4 (Y) Gobbo et al., 2014 [40] - 4 (Y)	– IV	– NGP	
CT/RT/RT+CT/HSCT	T	None	–									Sandoval et al. 2003 [41]- 4 (Y)	IV	NGP	

Flawless studies, based on Hadorn Criteria [12], are in bold

Calculated data by the authors based on data from the original report, are in *italics*.

\*Data confirmed with the corresponding author of the original report

\*\*Compared to another PBM settings (no placebo control group); ^pediatric

Cancer treatment modality key: *CT*, chemotherapy; *HSCT*, hematopoietic stem cell transplantation; *RT*, radiotherapy

Aim key: *P*, prevention; *T*, treatment

Effectiveness key: 1, Mucositis severity; 2, Mucositis duration; 3, Pain severity; 4, Pain duration

Guideline category key: *NGP*, no guideline possible; *S*, suggestion; *R*, recommendation

Study design key: 3, Non-randomized controlled trial; 4, Cohort;

*ca*, cancer; *H&N*, head and neck malignancies; *Hematol*, hematologic malignancies; *N*, no; *PBM*, photobiomodulation; *RCT*, randomized controlled study; *Y*, yes

Table 3 Studies addressing extra-oral photobiomodulation for the management of oral mucositis

Cancer treatment modality	Author, year	Cancer type	PBM source	Wave-length (nm)	Power (mW)	Fluence (J/cm <sup>2</sup> )	Time (sec)	Irradiance (mW/cm <sup>2</sup> )	Sites	Effectiveness	Non-RCTs	Overall level of evidence	Guideline category
HSCT	Hodgson et al. 2012 [42]	Hematol <sup>a</sup>	LED	670	–	4	80	50	3	Y (3)	Whelan et al., 2002 [43]–4 (Y)	II	NGP

Flawless studies, based on Hadom Criteria [12], are in Bold

<sup>a</sup>pediatric

Cancer treatment modality key: *HSCT*, hematopoietic stem cell transplantation

Aim key: *P*, prevention

Effectiveness key: 3, Pain severity;

Guideline category key: *NGP*, no guideline possible;

*Hematol*, hematologic malignancies; *LED*, light-emitting diode; *PBM*, photobiomodulation; *RCT*, randomized controlled study; *Y*, yes

se debe seguir el protocolo seleccionado para una terapia óptima. Deben tenerse en cuenta las consideraciones de seguridad exclusivas de los pacientes con cáncer oral.

La eficacia de intra-oral FBM en longitudes de onda 632.8 nm y 660 nm para la prevención de la OM y el dolor relacionado en pacientes con cáncer H&N tratados por RT con CT se informaron en varios ECA (Tabla 2) [17, 18, 36, 37]. Un estudio informó de la ineficacia clínica a una longitud de onda de 660 nm a pesar de que las PTP se encontraban dentro del rango de otros estudios positivos [36]. La razón exacta de esta discrepancia sigue sin estar clara incluso después de análisis detallados de los parámetros de dosis y administración.

### Poblaciones mixtas de pacientes con cáncer

Varios estudios examinaron la eficacia de la terapia FBM para el tratamiento de la OM en un grupo no uniforme de pacientes con cáncer o modalidades de tratamiento anticanceroso mixtas (tabla 2) [32, 33, 39–41]. Sin embargo, actualmente no hay guías posibles debido a la significativa heterogeneidad en los parámetros de tratamiento y las poblaciones de pacientes.

### Análisis seguridad

En todos los ECA analizados, no se informaron eventos adversos a corto o largo plazo con los tratamientos con FBM, a pesar de las variaciones significativas en los PTP. Sin embargo, en un estudio de cohorte, el 15% de los pacientes experimentaron una sensación de ardor inmediata (no dolorosa) después del tratamiento con láser de diodo de 635 nm intraoral. [29].

### Discussion

Este artículo tenía como objetivo revisar sistemáticamente la evidencia sobre FBM, anteriormente denominada terapia de luz o láser de bajo nivel, para la OM, y en consecuencia actualizar las guías de práctica clínica MASCC / ISOO para el tratamiento de la OM [11]. Cada directriz se describe de acuerdo con la población de pacientes con cáncer, la terapia contra el cáncer y los parámetros para la terapia con FBM. El panel identificó evidencia para respaldar las guías de práctica clínica para tres indicaciones clínicas específicas de la siguiente manera:

- ❑ Recomendación para la prevención de la MO con terapia FBM intraoral, con PTP específicas, en pacientes con TCMH. La revisión sistemática actual reitera las directrices de 2013 [11] en esta población de pacientes y amplía aún más las PTP que pueden utilizarse;
- ❑ Recomendación para la prevención de la MO con terapia FBM intraoral, con PTP específicas.



**Table 4** Studies addressing combined extra-oral and intra-oral photobiomodulation for the management of oral mucositis

Cancer treatment modality	Aim	RCTs	Non-RCTs – study design (effective)	Overall level of evidence	Guideline category
RT	P	None	Arora et al. 2008 [35] – 3 (Y)	IV	NGP

NGP, no guideline possible; P, prevention; RCT, randomized controlled trial; RT, radiotherapy; Y, yes; Study design key: 3, non-randomized controlled trial

del nivel de directriz de 2013 [11] de sugerencia a recomendación;

(iii) Recomendación para la prevención de la MO con intra-terapia oral con FBM, con PTP específicas, en pacientes con cáncer tratados con H&N RT con CT. Esta es una nueva guía basada en evidencia reciente..

Cabe señalar que, en la actualidad, no existe una guía basada en la evidencia para el tratamiento de la OM establecida con la terapia FBM y su dolor asociado; las pautas son para la prevención de OM con terapia FBM. La determinación de la guía estuvo influenciada principalmente por ECA que cumplían criterios clínicos y científicos estrictos; sin embargo, los estudios clínicos con LoE más bajo se evaluaron y contribuyeron a las conclusiones.

Para dos poblaciones de pacientes con cáncer, HSCT y RT-CT, hubo varios protocolos basados en ECA, y cada uno es una opción viable para la aplicación clínica. La directriz establece que una vez que se selecciona un determinado protocolo, se deben seguir todos los PTP de ese protocolo y no se deben intercambiar ni extrapolar los parámetros. Si se selecciona la primera opción, el médico puede elegir un protocolo específico con un láser de 632,8 nm (helio-neón) con una irradiancia (densidad de potencia) de 31,25 mW / cm<sup>2</sup>, tamaño de punto de 0,8 cm<sup>2</sup>, aplicación durante 40 s en cada sitio, fluencia (densidad de energía) de 1 J / cm<sup>2</sup>, en 18 sitios de la mucosa oral, durante cinco sesiones diarias a partir del día siguiente al cese del acondicionamiento del TCMH (Tabla 1). Dada la complejidad de las interacciones del tejido ligero y la comprensión incompleta de las funciones y contribuciones precisas de cada uno de estos PTP, el intercambio de estos parámetros puede no dar como resultado la eficacia clínica demostrada y puede afectar potencialmente la seguridad clínica. Con una mejor comprensión de estas variables y ensayos clínicos adicionales, es probable que se defina mejor la gama específica de PTP. En consecuencia, anticipamos que las pautas se cambiarán en el futuro. No obstante, es prudente enfatizar que estos protocolos recomendados representan la literatura actual y no excluyen otros PTP que no se han estudiado sistemáticamente hasta la fecha. Además, los estudios futuros pueden demostrar la eficacia en entornos que antes se pensaba que eran ineficaces.

Los modelos de informe de dosis estándar de FBM actuales se basan en la irradiancia por sitio (mW / cm<sup>2</sup>), el tiempo de tratamiento (s) y la fluencia (J / cm<sup>2</sup>), energía acumulada por

sesión (energía total entregada por sesión) [6]. La irradiancia por sitio probablemente refleja la dosis umbral necesaria para activar biológicamente respuestas terapéuticas relevantes, mientras que la energía total posiblemente refleja la dosis total de tejido necesaria para generar un resultado clínico suficiente. Teóricamente, la energía acumulada se deriva del número de sitios tratados en cada sesión y / o del número de sesiones realizadas. Nuestros intentos de correlacionar estos PTP con el resultado clínico no identificaron una tendencia. Por lo tanto, alentamos a los investigadores a informar estudios bien diseñados sobre OM con resultados negativos también.

La realización de un ECA es una tarea compleja e importante. Para Examinar el efecto de la biofotónica en dosis bajas agrega una complejidad adicional significativa debido a la escala y cinética de las interacciones entre la luz y el tejido biológico. A lo largo de los años, como se revela en esta revisión sistemática, el diseño de los estudios clínicos en la terapia con láser y luz y el nivel de notificación de PTP han mejorado drásticamente. En esta actualización de la guía, se evaluaron numerosos ECA y se proporcionaron más detalles sobre los parámetros físicos. En el recuadro 1 se presenta una lista de las PTP que deben incluirse al informar sobre la terapia FBM. La importancia de la notificación detallada de las PTP se discutió ampliamente en la literatura. [45–49].

La dosis precisa de FBM administrada al tejido es fundamental debido a la respuesta a la dosis bifásica, denominada curva de Arndt Scultz, donde la terapia con FBM puede activar o inhibir las respuestas biológicas. [46] Hay algunos matices que pueden influir en la dosis real de FBM administrada y deben tenerse en cuenta al operar un dispositivo FBM o al realizar un ensayo clínico: (1) la fibra óptica no es necesariamente idéntica a la punta de la sonda, lo que afecta el superficie de la sonda y tamaño del punto; (2) la salida de la punta puede disminuir con el tiempo, por lo que se recomienda una calibración de rutina; (3) la distancia precisa de la sonda al tejido (estimada o calibrada) tiene un impacto significativo en la distribución de energía; y (4) el tiempo específico que se pasa en cada sitio (posición estable de la sonda o aplicación en movimiento) debe informarse con precisión, ya que la aproximación puede dificultar la comparación entre los resultados del estudio. Generalmente, es aconsejable consultar con un físico especializado en óptica o un biólogo de radiación para asegurarse de que la configuración de FBM sea la apropiada.

Otra variable importante observada en el análisis de estos estudios fue el número de sitios de tratamiento durante cada sesión. Si bien es relativamente fácil localizar y tratar lesiones clínicas aparentes, para la terapia preventiva de grandes áreas mucosas, el número y la ubicación de los sitios de la terapia FBM requeridos para generar un resultado clínico son ambiguos. Una fuente puntual trataría un volumen de tejido limitado y, por lo tanto, pueden ser ventajosos puntos de haz grandes, grupos de múltiples sondas, dispositivos de administración novedosos o enfoques extraorales.

La aplicación extraoral de FBM tiene algunas ventajas clínicas con respecto a la conveniencia de uso debido a la incomodidad intraoral y la apertura bucal restringida asociadas con la OM. Además, estos dispositivos extraorales ofrecen comodidad al operador, permitiendo el tratamiento de grandes áreas en un tiempo razonable [50]. Es importante enfatizar que la administración de dosis para enfoques extraorales, así como la dosimetría del tratamiento en los tejidos orales, sigue siendo un desafío y requiere más investigación.

Esta revisión sistemática muestra que los contextos utilizados en los ECA para el tratamiento con FBM para la OM no dieron lugar a eventos adversos inmediatos. Sin embargo, un estudio de cohorte informó una sensación de ardor inmediata en el 15% de los pacientes, pero no se observaron síntomas persistentes [29]. Estas observaciones demuestran que la terapia con FBM es bien tolerada en pacientes con cáncer.

Existe una discusión en la literatura sobre el riesgo potencial a largo plazo de la terapia con FBM para la transformación maligna, la progresión o la recurrencia [51]. Actualmente se desconoce si FBM administrado en regiones anatómicamente asociadas con un tumor impacta negativamente en la respuesta al tratamiento del tumor o en el comportamiento. Las rutas biológicas sugeridas inducidas por FBM, los datos *in vitro* contradictorios

de los comportamientos de las células tumorales influenciados por FBM, y los datos clínicos limitados sobre la seguridad a largo plazo exigen precaución al considerar el FBM para el tratamiento de la OM. En la literatura actual, los datos de seguimiento se han presentado en dos estudios [52, 53]. Los autores afirmaron que el FBM aumentó la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de H&N tratados con RT-CT [52]. Sin embargo, hasta que se disponga de datos sustanciales de seguridad a largo plazo, se debe considerar el uso de FBM en áreas con tumores conocidos o posibles con cautela. Se debe informar al paciente sobre los posibles beneficios y riesgos antes del tratamiento.

Además, se deben utilizar los estándares de seguridad láser mientras se administra FBM según el Instituto Nacional Estadounidense de Estándares (ANSI Z136.1, 2014). Además, se deben seguir las precauciones estándar para prevenir la propagación de enfermedades infecciosas.

Los datos reportados en la literatura presentan beneficios para la prevención de la OM y su dolor asociado en ciertas poblaciones de cáncer. El alivio del dolor se correlacionó con la reducción de la gravedad de la OM con el tiempo. No observamos datos consistentes derivados de ECA sobre el tiempo de respuesta en términos del intervalo entre la aplicación de FBM y el alivio del dolor informado. Sin embargo, en un estudio de cohorte, Sandoval et al. describieron un alivio inmediato del dolor después de la aplicación de la terapia con láser de 660 nm en dos tercios de su cohorte de pacientes con cáncer mixto con OM sintomática [41]. Estos datos pueden ser de gran relevancia para el tratamiento del dolor asociado a la OM.

Varios estudios se publicaron después de la fecha de corte (es decir, junio de 2016) y se consideran informes de última hora. Estos estudios se refieren a la aplicación de FBM intraoral utilizando una variedad de

**Table 5** Studies addressing intra-oral photobiomodulation for the management of oral mucositis in pediatric patients

Cancer treatment modality	Aim	RCTs					Non-RCTs—study design	Comment
		Author, year	Cancer type	PBM source	Wavelength (nm)	Effectiveness		
RT/RT-CT	T	Medeiros-Filho 2017 [58]	H&N ^	Diode laser	808 808 + 660	Y (1)	None	Photodynamic therapy (methylene blue)
HSCT/CT	T	Vitale 2017 [59] Gobbo 2018 [60]	Hematol ^ & solid ca.^	Diode laser	970 660 + 970	Y (1,2,3,4) Y (1,3)	None	
CT	T	Ribeiro da Silva 2018 [61]	Hematol & solid ca.^	Laser	660	N	Leite Cavalcanti 2018 [62] - 3	Photodynamic therapy (methylene blue)

^pediatric

Cancer treatment modality key: *RT*, radiotherapy; *CT*, chemotherapy; *HSCT*, hematopoietic stem cell transplantation

Aim key: *T*, treatment

Effectiveness key: 1, Mucositis severity; 2, Mucositis duration; 3, Pain severity; 4, Pain duration

Study design key: 3, non-randomized controlled trial

PTP. Esta nueva evidencia no cambia el LoE colectivo y las pautas establecidas anteriormente [54–57].

La terapia FBM puede considerarse una modalidad de tratamiento amigable para el paciente, especialmente en pacientes pediátricos que pueden no ser capaces de cumplir con otras modalidades, como el enjuague bucal. Algunos estudios recientes en poblaciones de pacientes pediátricos demostraron la eficacia de la FBM intraoral (Tabla 5). [58–61] Esto se suma a los estudios previos en pacientes pediátricos (tablas 2 y 3); sin embargo, la estratificación de la evidencia actual según el tipo de MO y el objetivo del estudio, así como el LoE y la potencia de los estudios, no permiten establecer una pauta para los pacientes pediátricos. Curiosamente, estos estudios incluyeron, por primera vez, evidencia sobre la efectividad de la aplicación de FBM para el tratamiento de la OM establecida, incluido el uso de un fotosensibilizador (azul de metileno). [58, 61].

La implementación de las pautas actualizadas puede verse desafiada por consideraciones prácticas y económicas, por ejemplo, el costo, los requisitos de las instalaciones, el personal capacitado y los requisitos reglamentarios locales. Además, la aplicación de las pautas puede verse desafiada por la disponibilidad del dispositivo y si el dispositivo disponible es capaz de entregar los PTP recomendados. Los estudios han demostrado la aplicabilidad de administrar un curso de terapia FBM a pacientes con cáncer para la prevención de la OM [50, 63]. Teniendo en cuenta estos desafíos, el médico debe considerar la terapia con FBM, entre otros métodos recomendados por el Grupo de Estudio de Mucositis MASCC / ISOO, donde la instalación permite la terapia con FBM y cuando la economía de la salud justifica su uso.

En resumen, realizamos una revisión sistemática y desarrollamos guías clínicas basadas en evidencia para la terapia de FBM para poblaciones específicas de pacientes con cáncer. Observamos la variación en los parámetros presentados por los diversos ECA. Se necesitan ECA más bien diseñados, que incluyan poblaciones de pacientes pediátricos y pacientes tratados con quimioterapia, para aclarar el potencial prometedor de la FBM en el tratamiento de la OM en pacientes con cáncer.

**Acknowledgments** The authors would like to thank the medical librarians, Lorraine Porcello, MSLIS, MSIM, from the Bibby Dental Library, Eastman Institute for Oral Health, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA, and to Daniel A. Castillo, MLIS from the Edward G. Miner Library, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA, for their valuable assistance during the literature search phase.

## Cumplimiento de estándares éticos

**Conflicto de intereses** De acuerdo con la política de las Directrices de MASCC, los empleados de entidades comerciales no eran elegibles para participar en este Panel de Directrices de MASCC. Los siguientes autores declaran no tener ningún conflicto de intereses: YZ, ERF, HSA, RJB, LAG, AM, RGN, VR, WJET, AV, RL, CAM, KKFC y SE. Los siguientes autores revelan un posible conflicto de intereses como se detalla

en el formulario ICMJE para la divulgación de posibles conflictos de interés: PRA, PB y RVL.

PRA ha recibido subvenciones y honorarios personales de Lumitex y NIDCR / NIH, honorarios personales de NeomedLight, subvenciones de NST Consulting, subvenciones de Phillips Research, subvenciones de la Sociedad Estadounidense de Láseres en Cirugía y Medicina, subvenciones de la Asociación Estadounidense de Educación Dental, no financieras apoyo de Thor Photomedicine, apoyo no financiero de Weber Medical; Además, PRA tiene una patente de sistemas láser para terapia dental emitida y ocupa los cargos honoríficos de presidente de la Asociación Mundial de Terapia de Fotobiomodulación,

Expresidente inmediato de la Asociación Norteamericana de Terapia de Fotobiomodulación, Presidente de la Sociedad de Fotónicos e Ingenieros, Mecanismos para la Terapia de Fotobiomodulación, Miembro del Grupo Técnico de la Terapia de Fotobiomodulación, Optical Society of America, Presidente del Programa de la Sociedad para el Cuidado Avanzado de Heridas, Wound Healing Society.

PB se ha desempeñado como asesor de AstraZeneca, Helsinn y Kyowa Kirin y ha recibido subvenciones de Merck, Kyowa Kirin y Roche.

RVL se ha desempeñado como consultor para Colgate Oral Pharmaceuticals, Galera Therapeutics, Ingalfarma SA, Monopar Therapeutics, Mundipharma y Sucampo Pharma; ha recibido apoyo de investigación para su institución de parte de Galera Therapeutics, Novartis, Oragenics y Sucampo Pharma; y ha recibido acciones en Logic Biosciences.

## References

1. Elad S, Zadik Y, Yarom N (2017) Oral complications of nonsurgical cancer therapies. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 25: 133–147
2. Jones JA, Qazilbash MH, Shih YC, Cantor SB, Cooksley CD, Elting LS (2008) In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: clinical and economic outcomes from the nationwide inpatient sample. *Cancer* 112:1096–1105
3. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, Horowitz M (2001) Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 19:2201–2205
4. Mester E, Korenyi-Both A, Spiry T, Scher A, Tisza S (1973) Stimulation of wound healing by means of laser rays. (clinical and electron microscopical study). *Acta Chir Acad Sci Hung* 14: 347–356
5. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR (2015) Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg* 33:183–184
6. Arany PR (2016) Craniofacial wound healing with photobiomodulation therapy: new insights and current challenges. *J Dent Res* 95:977–984
7. de Freitas LF, Hamblin MR (2016) Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy *IEEE journal of selected topics in quantum electronics: a publication of the IEEE Lasers and Electro-optics Society* 22
8. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, Franquin JC, Clive J, Tutschka P (1995) Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 76:2550–2556
9. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA (2011) A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 19:1069–1077
10. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S, Mucositis Guidelines

- Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and, International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2014) MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 120:1453–1461
11. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, Lopes NN, Schubert MM, Bowen J, Elad S, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013) Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 21:333–341
  12. Ranna V, Cheng K, Castillo D, Porcello L, Vaddi A, Lalla R, Bossi P, Elad S (2019) Development of the MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for Mucositis: an overview of the methods. *Support Care Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04891-1>
  13. Hadorn DC, Baker D, Hodges JS, Hicks N (1996) Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 49: 749–754
  14. Somerfield MPJ, Pfister D, Bennett C, Recht A, Smith T, Weeks J, Winn R, Duraant J (2000) ASCO clinical practice guidelines: process, progress, pitfalls, and prospects classic papers and current comments, vol 4, pp 881–886
  15. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, Lloid CM, Eduardo CP, Walter NF, Marques MM, Hamdi M (2007) 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* 15: 1145–1154
  16. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V (2015) 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* 144:51–56
  17. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araujo CM, Viegas CM, Cabral E, Rampini MP, Rodrigues PC, Silva TG, Ferreira EM, Dias FL, Ferreira CG (2013) Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol* 109:297–302
  18. Oton-Leite AF, Silva GB, Morais MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC, Pinezi JC, Batista AC, Mendonca EF (2015) Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med* 47:296–305
  19. Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, de Castro DO Jr, da Cruz Perez DE, Alves FA (2007) Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis* 13:538–543
  20. Bezinelli LM, de Paula Eduardo F, da Graca Lopes RM, Biazevic MG, de Paula Eduardo C, Correa L, Hamerschlak N, Michel-Crosato E (2014) Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol* 32:31–39
  21. de Paula Eduardo F, Bezinelli LM, da Graca Lopes RM, Nascimento Sobrinho JJ, Hamerschlak N, Correa L (2015) Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. *Hematol Oncol* 33:152–158
  22. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adao CA, Pinheiro CT, Mayhe R, Pinheiro LH, Azevedo R, D'Aiuto de Matos V, Rodrigues PC, Small IA, Zangaro RA, Ferreira CG (2007) Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood* 109:2250–2255
  23. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simoes BP, Voltarelli JC (2009) Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J* 20:215–220
  24. Silva GB, Mendonca EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA (2011) The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg* 29:27–31
  25. Silva LC, Sacono NT, Freire Mdo C, Costa LR, Batista AC, Silva GB (2015) The impact of low-level laser therapy on oral mucositis and quality of life in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation using the oral health impact profile and the functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplantation questionnaires. *Photomed Laser Surg* 33:357–363
  26. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA (2016) Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 24:1035–1042
  27. Elad S, Luboshitz-Shon N, Cohen T, Wainchwaig E, Shapira MY, Resnick IB, Radiano R, Lubart R, Or R (2011) A randomized controlled trial of visible-light therapy for the prevention of oral mucositis. *Oral Oncol* 47:125–130
  28. Freitas AC, Campos L, Brandao TB, Cristofaro M, Eduardo Fde P, Luiz AC, Marques MM, Eduardo Cde P, Simoes A (2014) Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of LED and laser phototherapy treatment protocols. *Photomed Laser Surg* 32:81–87
  29. Ottaviani G, Gobbo M, Sturmeza M, Martinelli V, Mano M, Zanconati F, Bussani R, Perinetti G, Long CS, Di Lenarda R, Giacca M, Biasotto M, Zacchigna S (2013) Effect of class IV laser therapy on chemotherapy-induced oral mucositis: a clinical and experimental study. *Am J Pathol* 183:1747–1757
  30. Cunha CB, Eduardo FP, Zzell DM, Bezinelli LM, Shitara PP, Correa L (2012) Effect of irradiation with red and infrared laser in the treatment of oral mucositis: a pilot study with patients undergoing chemotherapy with 5-FU. *Lasers Med Sci* 27:1233–1240
  31. Gobbo M, Ottaviani G, Rupel K, Ciriello F, Beorchia A, Di Lenarda R, Zacchigna S, Biasotto M (2016) Same strategy for pitfalls of radiotherapy in different anatomical districts. *Lasers Med Sci* 31: 471–479
  32. Chermetz M, Gobbo M, Ronfani L, Ottaviani G, Zanazzo GA, Verzeznassi F, Treister NS, Di Lenarda R, Biasotto M, Zacchigna S (2014) Class IV laser therapy as treatment for chemotherapy-induced oral mucositis in onco-haematological paediatric patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent* 24:441–449
  33. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A (2016) Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci* 31:1231–1236
  34. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, Dejou J, Tardieu C, Benezery K, Nguyen TD, Laudoyer Y, Dassonville O, Poissonnet G, Vallicioni J, Thyss A, Hamdi M, Chauvel P, Demard F (1999) 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* 7:244–252
  35. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A (2008) 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* 105:180–186, 186.e1
  36. Gouvea de Lima A, Villar RC, de Castro G Jr, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, Federico MH, Snitcovsky IM (2012) 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* 82:270–275
  37. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S (2013) 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* 21:1421–1428
38. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA (2011) 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* 47:1176–1181
  39. Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky IM, Federico MH, Villar RC (2010) Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J* 21:186–192
  40. Gobbo M, Ottaviani G, Perinetti G, Ciriello F, Beorchia A, Giacca M, Di Lenarda R, Rupel K, Tirelli G, Zacchigna S, Biasotto M (2014) Evaluation of nutritional status in head and neck radio-treated patients affected by oral mucositis: efficacy of class IV laser therapy. *Support Care Cancer* 22:1851–1856
  41. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL (2003) Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci* 11:337–341
  42. Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE, Eastwood D, Tarima S, Williams LD, Sande JE, Vaughan WP, Whelan HT (2012) Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer* 20:1405–1415
  43. Whelan HT, Connelly JF, Hodgson BD, Barbeau L, Post AC, Bullard G, Buchmann EV, Kane M, Whelan NT, Warwick A, Margolis D (2002) NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *J Clin Laser Med Surg* 20:319–324
  44. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, Franquin JC (1997) 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* 38:697–703
  45. Enwemeka CS (2009) Intracacies of dose in laser phototherapy for tissue repair and pain relief. *Photomed Laser Surg* 27:387–393
  46. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR (2011) Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose Response* 9:602–618
  47. Enwemeka CS (2008) Standard parameters in laser phototherapy. *Photomed Laser Surg* 26:411
  48. Jenkins PA, Carroll JD (2011) How to report low-level laser therapy (LLLT)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. *Photomed Laser Surg* 29:785–787
  49. (2006) Standards for the design and conduct of systematic reviews with low-level laser therapy for musculoskeletal pain and disorders. *Photomed Laser Surg* 24:759–760
  50. Treister NS, London WB, Guo D, Malsch M, Verrill K, Brewer J, Margossian S, Duncan C (2016) A feasibility study evaluating extraoral photobiomodulation therapy for prevention of mucositis in pediatric hematopoietic cell transplantation. *Photomed Laser Surg* 34:178–184
  51. Sonis ST, Hashemi S, Epstein JB, Nair RG, Raber-Durlacher JE (2016) 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* 54:7–14
  52. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araujo CMM, Viegas CMP, de Assis Ramos G, Dias FL, Ferreira CG (2017) Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol* 71:11–15
  53. Brandao TB, Morais-Faria K, Ribeiro ACP, Rivera C, Salvajoli JV, Lopes MA, Epstein JB, Arany PR, de Castro G Jr, Migliorati CA, Santos-Silva AR (2018) Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. *Support Care Cancer* 26:2417–2423
  54. Rodrigues GH, Jaguar GC, Alves FA, Guollo A, Camandoni VO, Damascena AS, Lima VCC (2017) Variability of high-dose melphalan exposure on oral mucositis in patients undergoing prophylactic low-level laser therapy. *Lasers Med Sci* 32:1089–1095
  55. Gonzalez-Arriagada WA, Ramos LMA, Andrade MAC, Lopes MA (2018) Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *J Cosmet Laser Ther* 20:117–122
  56. Soares RG, Farias LC, da Silva Menezes AS, de Oliveira ESCS, Tabosa ATL, Chagas PVF, Santiago L, Santos SHS, de Paula AMB, Guimaraes ALS (2018) Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study. *Lasers Med Sci* 33:1813–1819
  57. Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D (2018) 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*, in press
  58. Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC (2017) Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: randomized clinical trial. *Photodiagn Photodyn Ther* 18:39–45
  59. Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M, Defabianis P (2017) Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). *Lasers Med Sci* 32:1423–1428
  60. Gobbo M, Verzegnassi F, Ronfani L, Zanon D, Melchionda F, Bagattoni S, Majorana A, Bardellini E, Mura R, Piras A, Petris MG, Mariuzzi ML, Barone A, Merigo E, Decembrino N, Vitale MC, Berger M, Defabianis P, Biasotto M, Ottaviani G, Zanazzo GA (2018) Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. *Pediatr Blood Cancer* 65:e27098
  61. Ribeiro da Silva VC, da Motta Silveira FM, Barbosa Monteiro MG, da Cruz MMD, Caldas Junior AF, Pina Godoy G (2018) Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagn Photodyn Ther* 21:115–120
  62. Leite Cavalcanti A, Jose de Macedo D, Suely Barros Dantas F, Dos Santos Menezes K, Filipe Bezerra Silva D, Alves de Melo Junior W, Fabia Cabral Cavalcanti A (2018) Evaluation of oral mucositis occurrence in oncologic patients under antineoplastic therapy submitted to the low-level laser. *Coadjuvant Ther J Clin Med* 7
  63. Bezinelli LM, Eduardo FP, Neves VD, Correa L, Lopes RM, Michel-Crosato E, Hamerschlak N, Biazevic MG (2016) Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 25:668–674
  64. Chor A, Torres SR, Maiolino A, Nucci M (2010) Low-power laser to prevent oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 84:178–179
  65. Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP (2009) Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg* 27:137–144
  66. Eduardo Fde P, Bezinelli LM, Orsi MC, Rodrigues M, Ribeiro MS, Hamerschlak N, Correa L (2011) The influence of dental care associated with laser therapy on oral mucositis during allogeneic

- hematopoietic cell transplant: retrospective study Einstein (Sao Paulo, Brazil) 9: 201–206
67. Eduardo Fde P, Bezinelli LM, de Carvalho DL, Lopes RM, Fernandes JF, Brumatti M, Vince CS, de Azambuja AM, Vogel C, Hamerschlak N, Correa L (2015) 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* 19:316–325
  68. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T (2013) Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran* 51:157–162
  69. de Castro JF, Abreu EG, Correia AV, da Mota Vasconcelos Brasil C, da Cruz Perez DE, de Paula Ramos Pedrosa F (2013) Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Photomed Laser Surg* 31: 613–618
  70. Wong SF, Wilder-Smith P (2002) Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J* 8:247–254
  71. Nes AG, Posso MB (2005) Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev* 52:68–72
  72. Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D'Arcais R, Pagnutti S, Fiore D, Sotti G (2006) Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode. *Photomed Laser Surg* 24:207–213
  73. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG Jr, Brunetto AL (2007) Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 48:435–440
  74. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, Barreto AD, Lee ML, Petrilli AS (2008) Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg* 26:393–400
  75. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL (2009) Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 31:33–37
  76. Antunes HS, Ferreira EM, de Matos VD, Pinheiro CT, Ferreira CG (2008) The impact of low power laser in the treatment of conditioning-induced oral mucositis: a report of 11 clinical cases and their review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13:E189–E192
  77. Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D (2006) 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* 124:399–402
  78. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, Castro PH, Pacheco MT, Zanin IC, Brugnara A Jr (2010) Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomed Laser Surg* 28:233–237
  79. Simoes A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sa PH, Cristofaro M, Marques MM, Eduardo CP (2009) 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* 41:264–270
  80. Kelner NCJ (2007) Low energy laser in prevention of oral mucositis in patients receiving radiotherapy and/or chemotherapy in Pernambuco cancer hospital. *Appl Cancer Res* 27:182–187
  81. Oton-Leite AF, Correa de Castro AC, Morais MO, Pinezi JC, Leles CR, Mendonca EF (2012) Effect of intraoral low-level laser therapy on quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 34:398–404
  82. Oton-Leite AF, Elias LS, Morais MO, Pinezi JC, Leles CR, Silva MA, Mendonca EF (2013) 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* 33:294–300
  83. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, Jaivenois MF, Delmelle M, Vogt G, Meuleman N, Paesmans M (2008) 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* 16:1381–1387
  84. Moraes JJCQA, De Biase RCCG, Leite EP, Cabral Junior CR, Limeira Junior FA (2009) The effect of low level laser therapy in different wavelengths in the treatment of oral mucositis - Proposal for extra-oral implementation. *Laser Phys* 19:1–8
  85. Soto M, Lalla RV, Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NN (2015) 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* 33:540–546

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Affiliations

Yehuda Zadik<sup>1,2</sup> · Praveen R. Arany<sup>3</sup> · Eduardo Rodrigues Fregnani<sup>4</sup> · Paolo Bossi<sup>5</sup> · Héilton Spindola Antunes<sup>6</sup> · René-Jean Bensadoun<sup>7</sup> · Luiz Alcino Gueiros<sup>8</sup> · Alessandra Majorana<sup>9</sup> · Raj G. Nair<sup>10</sup> · Vinisha Ranna<sup>11</sup> · Wim J. E. Tissing<sup>12</sup> · Anusha Vaddi<sup>13</sup> · Rachel Lubart<sup>14</sup> · Cesar Augusto Migliorati<sup>15</sup> · Rajesh V. Lalla<sup>16</sup> · Karis Kin Fong Cheng<sup>17</sup> · Sharon Elad<sup>13</sup>

Eduardo Rodrigues Fregnani  
eduardofregnani@me.com

Paolo Bossi  
paolo.bossi@unibs.it

Héilton Spindola Antunes  
hspindola@inca.gov.br

René-Jean Bensadoun  
renejean.bensadoun@che-nice.com

Luiz Alcino Gueiros  
Luiz.mgueiros@ufpe.br

Alessandra Majorana  
alessandra.majorana@unibs.it

Raj G. Nair  
r.nair@griffith.edu.au

Vinisha Ranna  
Vinisha.Ranna@mountsinai.org

Wim J. E. Tissing  
w.j.e.tissing@umcg.nl

Anusha Vaddi  
anushareddy999@gmail.com

Rachel Lubart  
Rachel.Lubart@biu.ac.il

Cesar Augusto Migliorati  
cmigliorati@dental.ufl.edu

Rajesh V. Lalla  
Lalla@uchc.edu

Karis Kin Fong Cheng  
Karis\_cheng@nuhs.edu.sg

Sharon Elad  
SElad@URMC.Rochester.edu

<sup>1</sup> Department of Oral Medicine, Oral and Maxillofacial Center, Medical Corps, Israel Defense Forces, Tel-Hashomer, Israel

<sup>2</sup> Department of Oral Medicine, Sedation and Maxillofacial Imaging, Hebrew University-Hadassah School of Dental Medicine, P.O.Box 12272, Jerusalem 9112102, Israel

<sup>3</sup> Department of Oral Biology and Biomedical Engineering, School of Dental Medicine, Engineering and Applied Sciences, University at Buffalo, 3435 Main Street, B36A Foster Hall, Buffalo, NY 14214, USA

<sup>4</sup> Oral Medicine Service, Hospital Sírio-Libanês São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>5</sup> Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health - Medical Oncology, ASST-Spedali Civili, University of Brescia, Brescia, Italy

<sup>6</sup> Clinical Research Division, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

<sup>7</sup> Gérant, Responsable de Service, Centre de Haute Energie, Nice, France

<sup>8</sup> Departamento de Clínica e Odontologia Preventiva, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

<sup>9</sup> University of Bresciam, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, Dental Clinic Oral Medicine, Brescia, Italy

<sup>10</sup> Griffith University and Gold Coast University Hospital, Southport, Australia

<sup>11</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Mount Sinai Hospital, New York, NY, USA

<sup>12</sup> Division of Pediatric Oncology/Hematology/Immunology, Beatrix Childrens Hospital, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>13</sup> Oral Medicine, Eastman Institute for Oral Health, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA

<sup>14</sup> Departments of Physics and Chemistry, Bar-Ilan University, Ramat-Gan, Israel

<sup>15</sup> College of Dentistry, University of Florida, Gainesville, FL, USA

<sup>16</sup> Section of Oral Medicine, University of Connecticut Health, Farmington, CT, USA

<sup>17</sup> Yong Loo Lin School of Medicine, Clinical Research Centre, National University of Singapore, Level 2, Singapore, Singapore