



Lecture épistémologique de l'évolution des connaissances scientifiques de la photobiomodulation en soins de support oncologique

Mémoire présente par :
Docteur SAOUDI Amira
Née le 05-03-1994 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : radiothérapie - Oncologie

Sous la direction de : Professeur Touria BOUHAFI

Dr. Touria BOUHAFI
Professeur Agrégé
Radiothérapie

Session Juin 2024

REMERCIEMENTS

*A mon Maître
Madame le Professeur BOUHAFIA Touria*

*Gentillesse et dévotion sont les premiers mots qui se présentent à moi en
pensant à vous.*

*Vous êtes et serez toujours pour moi un modèle de rigueur et un puit de savoir
sans équivoque.*

*Vous avez guidé mes pas tout au long de mon parcours, et avez toujours été
d'un soutien sans pareil.*

*Permettez-moi de vous adresser mon profond respect mais aussi un
remerciement venant du fond du cœur.*

A Madame Le Professeur ALAMI Zenab

*D'une oreille attentive, mais aussi d'une envie de partage sans vergogne, vous
m'avez toujours donné l'opportunité de m'investir dans de nouveaux projets,
et m'avez toujours poussé à donner plus.*

*Je ne saurais jamais vous remercier de la confiance que vous m'avez accordée.
En espérant ressembler un jour à la grande Radiothérapeute que vous êtes.*

A Madame Le Professeur FARHANE Fatima Zahraa

*Merci de m'avoir appuyé tout au long de ses années, et m'avoir poussé à me
remettre en question dans mes décisions. Merci de l'enseignement que vous
avez prodigué, et la patience dont vous faites preuve.*

A Madame Le Professeur HASSANI Wissal

Respect est le premier mot me venant en pensant à vous. Toujours à l'écoute et m'encourageant à aller plus loin, et prendre des risques. Vous n'avez jamais hésité à m'investir dans la prise de décisions. Les mots me manquent pour vous remercier.

Au Madame Le PROFESSEUR SOUSSY Kaoutar

Votre modestie, bonté et compétence nous seront à jamais mémorables. Nous vous remercions pour votre sympathie, disponibilité et engagement dans notre formation.

Merci de nous avoir guider tout au long de notre résidanat.

A Madame le Professeur KHALFI Samia

Nous remercions votre disponibilité et engagement dans la formation. Votre présence et modestie, votre soin à la communication et le sens de conversation nous ont facilité la tâche au service. Vos qualités humaines et votre compétence suscitent à admiration. Merci encore.

A mon cher Monsieur le Dr AITERRAÏSSE Mohamed

Vous avez certainement été la personne qui a le plus influencé mon parcours tout au long de ces années et celle qui a toujours été présente aux moments les plus difficile. Je n'ai jamais hésité à suivre vos pas, et vous faire confiance tant vous m'inspirer plus qu'un mentor, jusqu'à vous considérer comme un membre de ma famille. je ne pourrai jamais vous remercier assez..

A mes chères Docteurs : Dr MASBAH Ouafae, Dr KABAJ Hanane et Dr BOUAYAD Najoua

Nous vous remercions pour votre soutien, votre sympathie, votre bienveillance tout au long de nos années de formation.

Nous avons eu le privilège de travailler avec vous et avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a reçu en toutes circonstances avec compréhension, modestie et bonté.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et à la hauteur de vos attentes.

DEDICACES

A mon cher père et ma très chère mère, puisse ce travail marquer l'accomplissement de nombreuses années d'études et de sacrifices, auxquels vous avez plus que contribué en m'épaulant, me soutenant et m'élevant toujours vers le haut.

*A mon merveilleux époux, Mouad Sbai.
La vie n'a jamais été aussi belle qu'avec toi.
Tu as cru en moi alors que je n'y croyais plus moi-même.
Si je me surpasse aujourd'hui, c'est grâce à toi.
La vie n'est pas un long fleuve tranquille, mais avec toi, la baignade en vaut largement la peine.
Je te souhaite toute la réussite que tu mérites, c'est-à-dire : toute celle du monde.*

*A ma chère fille Yasmine, tu nous rends si heureux chaque jour !
Ce n'est pas chose que de dire que nous sommes les parents les plus épanouis grâce à toi.*

A ma chère sœur, Anfal, et mon cher Hatim qui m'ont vu grandir au fil des années et ont plus que contribué à la personne et le médecin que je suis aujourd'hui. Vous avez fait office de sœur/frère. Je ne vous en serais jamais assez reconnaissant.

PLAN

PLAN	1
I. Introduction	4
II. Etapes de l'évolution de la pensée scientifique.....	5
1. De la métaphysique à l'empirisme logique et les débuts de l'expérimentation :.....	5
2. Le développement des fondements causalistes déterministes en photobiomodulation.....	7
a. La photosynthèse : berceau de l'action biologique de la lumière	7
b. Découverte des réactions photochimiques chez l'homme	8
c. Progrès en physique quantique	8
d. Synthèse de l'évolution des effets de la lumière jusqu'au 19ème siècle	9
3. L'évolution technologique au cours du 20ème siècle	9
a. La découverte du Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER).....	9
b. La découverte des Light Emission Diode (LED).....	10
4. Le concept de photobiomodulation : découverte, rationnel et évolution	11
a. L'effet régénérateur de la lumière	11
b. L'hypothèse de l'activation mitochondriale.....	12
c. L'approfondissement des connaissances en photobiologie.....	16
III. Limites de l'approche déterministe en photobiomodulation.....	19
1. Le contraste entre l'imprécision technique et la complexité des mécanismes d'action :	19
2. Le contraste entre la rigueur expérimentales et la fragilité de la méthodologie des études cliniques.....	20
3. Les limites de l'approche physique	21
4. Le contraste entre l'efficacité réelle et les risques théoriques	22
IV. Le positionnement du radiothérapeute dans la pratique médicale et la recherche en photobiomodulation	23

V. Evidence Based Médecine de la photobiomodulation en soins de support : les recommandations de la WALT 2022:	25
1. Paramètres PBM	25
2. Considérations de sécurité.....	27
3. Indications cliniques.....	34
a. Mucite buccale aiguë.....	34
b. Dysphagie aiguë	38
c. Dermate radique aiguë	40
4. Lymphoedème	43
5. Xérostomie et hyposalivation	46
6. Dysgueusie	50
7. Trismus.....	51
8. osteonecrose.....	53
9. Dysphonie.....	57
10. Erythrodysesthésie palmo-plantaire	58
11. Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).....	60
12. Neuropathie périphérique	62
13. Fibrose induite par la radiothérapie	65
14. Alopécie induite par la chimiothérapie (ACI).....	67
CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE.....	78

I. Introduction

La photobiomodulation (PBM) est définie actuellement par l'utilisation de rayonnements optiques non ionisants dans la spectre visible et proche infrarouge absorbé par chromophores endogènes occasionnant des réactions photophysiques et photochimiques à des niveaux différents à l'échelle moléculaire et cellulaire sans provoquer des dégâts thermiques, entraînant des changements physiologiques et bénéfice thérapeutiques. Cette définition scientifique précise de l'un des mode d'interaction de l'énergie lumineuse avec la matière vivante a pu être séparé de la représentation métaphysique des bienfaits de la lumières il y a 50 siècles grâce à un processus intellectuel d'abord individuel puis collectif qui a permis aux scientifiques et aux médecins en particulier d'extraire et de maîtriser les paramètres l'énergie lumineuse afin d'avoir le bénéfice clinique de la photobiomodulation. Nous proposons dans ce travail une lecture épistémologique du développement des connaissances scientifiques en soins de support oncologiques.

II. Etapes de l'évolution de la pensée scientifique

1. De la métaphysique à l'empirisme logique et les débuts de l'expérimentation :

La lumière du soleil est connue pour ses propriétés curatives depuis des siècles et dans toutes les grandes civilisations. Dans l'Egypte antique, l'ancienne Inde et dans la Chine pré impériale la lumière était utilisée pour guérir et promouvoir la santé. Les bienfaits de la lumière s'expliquait alors par interventions divines et en actions supranaturelles symboliques, un miracle du Dieu Râ de la lumière. La compliance des patients était un acte de foi

L'école Hippocratique a révolutionné intellectuellement la médecine en Grèce Antique réalisant une véritable rupture avec l'approche métaphysique des phénomènes de guérison et rendant la médecine distincte et autonome d'autres domaines de la connaissance, comme la théurgie et la philosophie, pour en faire une profession à part entière. La naissance de la médecine observationnelle avec Hippocrate montrera la voie à la médecine clinique et expérimentale occidentale du 18ème siècle.

L'existence de la ville grecque d'Héliopolis signifiant « Ville du soleil » qui était réputée pour ses temples de guérison et ses salles de lumière s'inscrivait dans ce courant de pensée médicale observationnelle. Dans cette ville, les fenêtres étaient recouvertes de tissus spécialement teints et les différentes couleurs étaient censées avoir des pouvoirs de guérison différents. La lumière n'était plus une bénédiction mais une « thérapie » mais

toujours pas un véritable traitement médical, faute d'une définition exacte de la nature du traitement en soi « qu'est-ce que la lumière ? » et de la connaissance exacte des mécanismes d'action « comment ça marche ? ». A ce stade là, la thérapie par la lumière est confrontée à un véritable défi zététique celui de sortir du cadre de la pseudo-médecine.

Galien a orienté par la suite la médecine Hippocratique observationnelle vers l'expérimentation. Selon Galien, le « médecin-penseur » proposait d'élucider des « cas cliniques particuliers » en suivant « une méthode générale » signale une opposition épistémologique entre deux modèles (1) :

- ▲ La scientia medica soit l'universel nécessaire.
- ▲ L'ars curandi soit la solution technique pour le phénomène particulier.

On retrouvera cette opposition épistémologique plus tard au cœur du contraste qui opposera la complexité et la précision des théories biologiques complexe à la simplicité technique en photobiomodulation à savoir « la point n-shoot and one-size-fits-all »

La découverte de la première lampe électrique à arc par Humphry Davy en 1809 et la lampe à incandescence par Thomas Edison en 1879 ont constitué une véritable révolution technologique du 19ème siècle avec la création de sources artificielles « contrôlables et ajustables » de lumière, de véritables instruments sur lesquels se basera un nouveau courant de pensée scientifique faisant de l'expérience l'origine de toute connaissance, l'empirisme rationnel.

En 1903, un médecin Danois, Niels Ryberg Finsen, a traité la tuberculose cutanée par des rayons ultra-violet et les séquelles de la variole par de la lumière rouge le tout généré par une lampe à arc de carbone. Le succès de cette première « prescription » médicale de la lumière comme un traitement de certaines pathologies cutanée a été couronné par le Prix Nobel et représente la première application de la photothérapie en médecine expérimentale moderne (2).

Cette découverte a montré un bénéfice clinique de la lumière qui était réel, objectivable, mesurable et indépendant des opinions et des croyances des individus et à mis fin à toute vision négationniste de la lumninothérapie. Cependant la lumninothérapie n'a pas encore atteint le déterminisme scientifique tel que défini par Claude Bernard pour pouvoir agir sur le phénomène ou le reconnaître et le prévoir exactement (3).

2. Le développement des fondements causalistes déterministes en photobiomodulation

a. La photosynthèse : berceau de l'action biologique de la lumière

Les expériences de Jan Van Helmont au 17ème et leur prolongement par les travaux de Jean Senebier et Jan Ingen-Housz et surtout de Nicolas Théodore de Saussure qui a marqué une véritable rupture par la précision et la rigueur de ses analyses chimiques (4), ont permis de définir la photosynthèse en tant que réaction photochimique qui nécessite la lumière comme source d'énergie et la présence d'un photorécepteur pour convertir cette énergie en réaction chimique. Cette découverte a constitué la première preuve causaliste mécaniste expliquant l'interaction de la lumière avec la

matière vivante à savoir la photobiologie.

b. Découverte des réactions photochimiques chez l'homme

En 1925, Adolf Windaus a démontré que la formation de la vitamine D3 active était le résultat d'une réaction photochimique entre la lumière d'une part et le 7-déhydrocholestérol en tant que photorécepteur. Cette découverte était un véritable point de départ à une série de découvertes qui vont asseoir les bases scientifiques fondamentales pour la compréhension de l'action biologique de la lumière chez l'être humain. En 1950, Georges Wald a identifié à son tour un 2ème photorécepteur humain à savoir les de la rétine. Il a par ailleurs démontré les propriétés spectrales de la rhodopsine, le pigment photosensible des bâtonnées avec des spectres d'absorptions variant en fonction de la couleur et donc la longueur d'onde. Les prix Nobels de Chimie et de Physiologie/Médecine accordés respectivement à Windaus (5) et Wald (6) ont couronné une nouvelle ère de la photobiologie comme étant un domaine de recherche scientifique dont les acteurs principaux sont un collectif de scientifiques collaborant à travers une dynamique intellectuelle contraignante visant à faire des affirmations testables, vraisemblables et objectivables et à aboutissant à un enrichissement de la somme des connaissances.

c. Progrès en physique quantique

Les travaux de Max Planck (7) et d'Albert Einstein (8) ont permis d'établir les principes de la physique quantique régis par des lois du transfert d'énergie de la lumière au photorécepteur. Cet ensemble de théories a marqué une rupture avec les principes de la physiques classiques et

notamment la théorie électromagnétique de Maxwell (9) en considérant qu'à l'échelle microscopique, la lumière a la particularité d'agir à la fois comme une onde et à la fois comme une particule. Les notions d'onde et de particules qui étaient totalement séparées en physique mécaniques deviennent ainsi deux facettes d'un même phénomène. Cette approche apporte un rationnel physique supplémentaire expliquant de façon plausible les phénomènes de transfert d'énergie photonique à l'intérieur des structures traversées par les photons au photorécepteur.

d. Synthèse de l'évolution des effets de la lumière jusqu'au 19ème siècle

Depuis la Grèce et l'Egypte Antique, les effets de la lumière ont connu une véritable évolution ontologique passant du spiritualisme les considérant comme des miracles au matérialisme avec deux approches biologistes (réactions photochimiques résultant de l'absorption par un organe photorécepteur) et physicalistes (interactions quantiques du photon avec la matière). Ces deux approches seront les deux piliers de la photobiologie en tant que pensée scientifique déterministe causaliste.

3. L'évolution technologique au cours du 20ème siècle

a. La découverte du Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER)

Les notions de physiques quantiques ont relancé la dynamique de recherche en physique quantique. Albert Einstein a initié cette dynamique par la découverte du phénomène de l'émission induite à savoir le processus de désexcitation d'un électron favorisé en illuminant l'atome d'une lumière ayant

une longueur d'onde correspondant à l'énergie de transition entre les deux états électroniques (10). La modification du niveau énergétique de l'atome qui résulte de l'absorption de l'énergie de la lumière polarisée incidente correspond au procédé de pompage optique défini par Kastler (11). L'amplification de ce phénomène a été à l'origine de la découverte du LASER par Théodore Maiman en 1960 (12).

La découverte du LASER et l'industrialisation des instruments LASER est un modèle de sciences appliquées traduisant l'utilisation de l'ensemble des connaissances rationnelles en physique quantique pour réaliser des objectifs pratiques. Par ailleurs les propriétés du faisceau LASER à savoir la monochromaticité, la cohérence temporelle, la directivité et la collimation en font une source d'énergie lumineuse de haute définition spectrale avec une puissance contrôlable. Cette maîtrise technique de l'énergie lumineuse sera à la base des avancées scientifiques en matière de photobiologie dans la 2ème moitié du 20ème siècle.

b. La découverte des Light Emission Diode (LED)

Les diodes électroluminescentes (LED) sont des sources lumineuses basées sur le phénomène d'électroluminescence des matériaux semi-conducteurs (13). Henry Round et Oleg Losev respectivement en 1907 et 1927 ont été les premiers à identifier et décrire ce phénomène par la brillance des cristaux du carbure de silicium (SiC) quand un courant électrique le traverse.

Nick Holonyak Jr a inventé la première en 1962 la première diode électroluminescente (14). Depuis la technologie LED a subi plusieurs améliorations grâce aux progrès de la technologie industrielle.

Les effets photobiologiques des lampes LED ont d'abord fait l'objet d'études expérimentales financés par la NASA portant sur la croissance des plantes dans l'espace. Par la suite, le groupe de Whelan a mené des recherches médicales avec ces dispositifs (15,16).

Bien qu'obéissant au même principe de base de production des faisceaux lumineux, la lumière LED est, par opposition à la celle du LASER, non cohérente et divergente. Elle possède par ailleurs une bande passante moins élevée (17). Les lampes LED d'utilisation plus facile et de moindre coût permettent un accès plus facile à la recherche pour une communauté médico-scientifique plus large.

Les modalités pratiques de lampes LED sont différentes de celles des sources LASER permettant des applications différentes en termes de surface illuminée contribuent à enrichir les possibilités techniques de l'expérimentateur.

4. Le concept de photobiomodulation : découverte, rationnel et évolution

a. L'effet régénérateur de la lumière

Endre Mester, un médecin hongrois, en publiant en 1960 un rapport décrivant les effets de la croissance des cheveux chez les souris traitées au laser rubis (694 nm) de basse énergie a été le pionnier de la photobiomodulation (18). Il a poursuivi ses travaux pour montrer l'effet cicatrisant sur les plaies (19), un effet immuno-modulateur (20) et une stimulation de l'angiogénèse (21) par l'application du LASER rouge de basse énergie.

Les travaux de Mester sont un véritable point de départ pour de nouvelles réflexions, de nouvelles hypothèses autour de l'interaction de la lumière avec les cellules vivantes, y compris humaines.

Il a défini un cadre biophysique large d'un nouveau champ d'action des faisceaux lumineux dans la matière vivante pour avoir un effet régénérateur reproductible par les conditions suivantes :

- ▲ Une lumière rouge de longueur d'onde 694nm
- ▲ Une lumière de basse énergie
- ▲ Un transfert d'énergie athermique et non ionisant.

Mester était également le premier à décrire un effet cliniquement pertinent de cette nouvelle entité soit une base sémiologique pour bien définir les critères de jugement dans les évaluations thérapeutiques comme les études perspectives et les essais randomisés qui représentent de nos jours une méthodologie incontournable pour obtenir la preuve contrafactuelle de l'efficacité thérapeutique en médecine moderne.

b. L'hypothèse de l'activation mitochondriale

L'ensemble des connaissances photobiologiques accumulées en matière de photosynthèse et réactions photochimiques chez l'être humain (4-6) ainsi que les théories de physique quantique (7,8) ont permis d'énoncer des lois régissant les réactions photochimiques résultant de l'interaction du photon avec la matière vivante comme les lois de Grotthuss- Draper qui stipule que la lumière doit être absorbée par une substance chimique pour qu'une réaction photochimique ait lieu et celle de Stenck-Einstein qui dit que pour chaque photon absorbé par un système chimique, une molécule au

moins est activée pour donner une réaction telle que défini par le rendement quantique du rayonnement à savoir le rapport entre la fréquence de survenue d'un évènement photochimique donné et le nombre de photons absorbés par le système illuminé.

Ainsi l'existence d'un photorécepteur qui permet de convertir l'énergie photonique absorbée en cascade de réactions chimiques est une notion déterministe fondamentale sur laquelle repose toute cette conceptualisation de la photobiologie (2,22).

L'identification des chloroplastes (4), du 7- dehydrocholestérol au niveau de la peau (5) et des batonnets de rhodopsine au niveau de la rétine (6) comme photorécepteurs a renforcé l'impact de ce courant de pensée scientifique autour de la question. D'autre part, la reproductibilité de l'effet régénératif du LASER rouge de basse énergie dans les mêmes conditions expérimentales telles que définies par Mester a suggéré l'existence d'un mécanisme physiopathologique causal sous-jacent et a suscité une curiosité scientifique collective pour l'élucider en identifiant une éventuelle cible moléculaire, un chromophore. Dans ce sens, les travaux de Scoffone ont orienté cette recherche vers la cytochrome c oxydase (CCO), une enzyme incontournable de la chaîne respiratoire mitochondriale en tant que chromophore possible de cette modalité d'irradiation lumineuse (23). Les travaux de Tina Karu ont permis d'obtenir des preuves expérimentales à l'appui de la théorie selon laquelle la CCO est le principal chromophore responsable de l'activité métabolique intracellulaire induite par l'irradiation lumineuse de basse énergie aboutissant à une augmentation de synthèse de

l'adénosine triphosphate (ATP) (24,25).

Plus dans le détail la CCO catalyse le transfert d'électrons du cytochrome c vers l'oxygène qui, couplé au pompage transmembranaire des protons, génère de l'eau. La molécule contient deux ions fer et deux sous-unités d'ions cuivre, dont les versions oxydées et réduites agissent comme chromophores pour le rayonnement lumineux à l'extrémité rouge/infrarouge du spectre (10). Ainsi, l'excitation de la CCO par irradiation de lumière à la longueur d'onde correcte est pensée pour améliorer le transfert d'électron et donc la synthèse d'ATP. C'est cette hypothèse qui a été testée directement en montrant l'augmentation de la synthèse de l'ATP mitochondrial d'une lignée lymphocytaire et hépatocytaire respectivement par un spectre lumineux LASER rouge et proche infrarouge (26-28).

L'identification de la CCO enzyme de la chaîne respiratoire mitochondriale comme chromophore de la lumière laser de basse énergie avec des longueurs d'ondes correspondant à de la lumière rouge et proche infra-rouge a été, d'un point de vue épistémologique, un véritable tournant évolutif dans le processus de recherche en matière de photobiologie et en particulier en photobiomodulation et ceci à plusieurs niveaux :

- ▲ D'abord, la théorie de la stimulation de l'activité mitochondriale à travers la CCO est un véritable rasoir d'Ockham fournissant selon le principe de parcimonie une hypothèse plausible rationnelle, simple facile à démontrer permettant d'asseoir solidement le concept de photobiomodulation dans le subconscient scientifique collectif dominé jusqu'à la fin des années 1980 par la pensée

déterministe causaliste de Claude Bernard.

- ▲ Les études expérimentales menées pour confirmer cette hypothèse s'intègrent dans une démarche scientifique soit un processus intellectuel contraignant visant à tester les affirmations
- ▲ Ensuite cette légitimité scientifique acquise de l'effet régénérateur des photons lumineux de basse énergie va permettre de poursuivre la recherche scientifique afin d'approfondir les connaissances sur les mécanismes d'action de ces photons au niveau cellulaire et moléculaire in vitro et in vivo et de pouvoir par la suite transposer les résultats à d'éventuelles applications médicales à titre exploratoire.
- ▲ Enfin, la découverte d'une nouvelle notion à savoir celle de photo-accepteur. En effet, contrairement aux photorécepteurs bâtonnets de la rétine où la transduction de l'énergie lumineuse en réponse biologique représente leur fonction primaire, les mitochondries assurent indépendamment de toute exposition lumineuse des fonctions indispensables pour le métabolisme et la survie cellulaire, la régulation du système immunitaire et l'équilibre du microenvironnement cytokinique (29). La CCO mitochondriale possède en plus la possibilité d'absorber l'énergie lumineuse et la convertir pour modifier son activité. Cette propriété accessoire est le principe même de la notion de photoaccepteur.

c. L'approfondissement des connaissances en photobiologie

★ Les limites de l'hypothèse mitochondriale

Les fonctions vitales de la mitochondrie dans les cellules animales représente une base rationnelle solide pour la théorie de l'activation mitochondriale par de l'énergie lumineuse générée par le LASER de basse énergie dans la réparation des tissus en stress oxydatif. Cependant la CCO de la chaîne respiratoire mitochondriale en tant que seul et unique photoaccepteur n'explique pas tout. Les travaux de Tina Karu ont en soi, montré une telle limite en montrant que le niveau de réponse mitochondriale variait selon le niveau d'oxydo-réduction des ions cuivre et de fer qu'elle referme et que ce niveau de réponse était superposable au spectre d'absorption de ces sous unités qui à son tour dépendait de la longueur d'onde de la lumière incidence ou encore de la concomitance ou de la séquence de 2 longueurs d'ondes différentes (25). Ceci suggérait que l'activation du CCO mitochondrial est beaucoup plus complexe qu'une simple absorption de photons lumineux d'une énergie et d'une longueur d'onde donnée. Les travaux de Lima montrant que la prolifération cellulaire par la lumière rouge (660nm) ne nécessitait pas la présence de CCO, confirme que cette dernière n'est pas l'unique photoaccepteur en photobiomodulation (30)

★ La théorie de l'eau interfaciale :

Pollack et ses collaborateurs ont démontré que l'eau interfaciale absorbe la lumière rouge et infra-rouge et subit par conséquent une séparation de charge induisant un changement conformationnel des protéines (31). Sommer et ses collaborateurs ont supposé que la

mitochondrie fonctionnait comme un transistor à effet de champ (TEC). L'interaction fonctionnelle du cytochrome c (émetteur) et la CCO avec une couche d'eau interfaciale nanoscopique (tunnel) entre les deux enzymes forme un TEC biologique. La tunnelisation des électrons à l'intérieur de cet espace est contrôlée par la lumière visible rouge et le proche infrarouge de basse énergie (32). L'absorption de l'énergie lumineuse par cette eau interfaciale réduit sa viscosité à l'intérieur et autour du moteur rotatif mitochondrial dans les cellules (33). Pour Sommer, l'eau interfaciale serait le chromophore primaire initiateur de l'interaction du complexe Cytochrome C-CCO avec la lumière.

L'hypothèse de Sommer est une évolution de celle de Tina Karu en une version plus précise, plus pertinente et plus générale expliquant plus de phénomènes biomoléculaires observés en photobiomodulation comme le fait que la synthèse de l'ATP pouvait être déclenchée par des longueurs d'onde de lumière qui n'ont pas d'effet sur le CCO et sera le fondement de l'action bimodale de photobiomodulation dans le rétablissement de l'homéostasie quelque soit le niveau cellulaire de stress oxydatif (34). Cette évolution est l'essence même de la dynamique correctrice lors de l'accumulation des connaissances le long du processus de recherche scientifique.

*** L'action bimodale et le rétablissement de l'homéostasie**

La théorie de Sommers explique bien l'action biphasique des photons rouges et proche infra-rouge de basse énergie selon l'état de stress oxydatif des cellules :

- ▲ Dans les cellules normales, la lumière réduit la viscosité des couches d'eau interfaciale facilitant la dissociation du monoxyde d'azote (NO inhibiteur de la CCO) de la CCO, une meilleure tunnelisation des électrons à travers cette eau entre le cytochrome C et la CCO et une augmentation de la vitesse de rotation de l'ATP synthétase, le tout aboutissant à une augmentation de la production de l'ATP (33,34).
- ▲ Dans les cellules en stress oxydatif, la réduction de la viscosité de l'eau interfaciale contre balance l'effet de l'accumulation du (ROS) sur ce paramètre (33,34).

Les travaux de Hamblin (35) ont permis de mieux documenter l'action biphasique de l'énergie lumineuse selon le niveau de stress oxydatif des cellules illuminées en montrant que la lumière favorisait la dégradation du ROS en stimulant la catalase (36) et des radicaux libres en stimulant la superoxyde dismutase (37), réduisant ainsi le stress oxydatif et favorisant la cicatrisation (38), les marqueurs de l'inflammation, l'œdème tissulaire, l'afflux de polynucléaire neutrophile et les cytokines pro-inflammatoires (39,40).

★ Autres photoaccepteurs identifiés

La recherche a permis d'identifier d'autres photoaccepteurs comme les canaux voltage- dépendant (TRPV1), les opsines et le tumor growth factor beta 1 (41-43). Ces chromophores sont impliqués dans les actions antalgiques et anti-inflammatoires de la photobiomodulation

Ainsi et depuis la première description des propriétés régénératrice de la lumière rouge de basse énergie par Endre Mester, la recherche scientifique a fourni toutes les connaissances fondamentales nécessaires pour définir la thérapie photobiomodulatrice comme étant l'utilisation d'une énergie spécifique, non thermique, issue des photons de sources lumineuses spécifiques de basse énergie, dans l'amélioration du métabolisme cellulaire et le rétablissement de l'homéostasie.

Cette approche purement déterministe de la photobiomodulation ne permet pas de s'affranchir de certaines fragilités du concept en tant que traitement médical. Ces fragilités sont dues à des limites techniques, méthodologiques contrastant avec la robustesse des données expérimentales.

III. Limites de l'approche déterministe en photobiomodulation

1. Le contraste entre l'imprécision technique et la complexité des mécanismes d'action :

Les avancées scientifiques en termes d'étude des mécanismes d'interactions photo biologiques à l'échelle cellulaire et moléculaire expliquant le phénomène de photobiomodulation ont abouti à des données robustes. Ainsi les effets biologiques de la photobiomodulation dépendent de la situation anatomique du tissu et du site cellulaire, de niveau d'oxydo-réduction de la cellule, de la nature du micro-environnement cellulaire, et des paramètres physiques du faisceau (la longueur d'onde, la fluence, l'irradiance, la taille du champ lumineux, le mode pulsé ou continu et la durée de l'exposition),(44,45) Cette précision des connaissances fondamentales

contraste avec les techniques de photobiomodulation utilisées en pratique clinique et qui sont simples basique avec une approche «point n–shoot and one–size–fits–all» nourrissant un scepticisme quant à l'efficacité de la photobiomodulation en pratique courante (46). Par ailleurs, les données inhérentes aux paramètres physiques d'illumination susmentionnés sont souvent manquantes (47,48).

2. Le contraste entre la rigueur expérimentales et la fragilité de la méthodologie des études cliniques

La rigueur expérimentale qui a amené la communauté scientifique à élucider les mécanismes d'action expliquant les effets biologiques de la lumière LASER et LED de basse énergie depuis les études de Mester jusqu'aujourd'hui s'est heurté à une mollesse méthodologique dans les évaluations de l'effet thérapeutique de la photobiomodulation à travers les études prospectives ou les essais randomisés. Les sociétés savantes comme la World Association of Light Therapy (WALT) ont souligné ses cette fragilité et l'ont prise en considération dans l'établissement des guidelines (49,50), on citera à titre d'exemple :

- ▲ L'absence ou le manque de données concernant les paramètres physiques
- ▲ L'absence de données concernant l'instrument ou la technique d'illumination
- ▲ L'absence de recommandations strictes sur standardisation technique
- ▲ Des critères de jugement mal définis

- ▲ L'absence d'aveugle
- ▲ Une méthodologie statistique inadéquate
- ▲ Des évaluations multiples exposant à l'inflation du risque alpha

Toutes ces faiblesses méthodologiques affectent la pertinence et la puissance des études prospectives et des essais randomisés nourrissant ainsi le scepticisme zététique des détracteurs de la photobiomodulation.

3. Les limites de l'approche physique

La modélisation du transfert d'énergie de la photobiomodulation se basant uniquement sur l'approche quantique et expliquant le transfert de l'énergie du photon au chromophore uniquement par le phénomène d'absorption est insuffisante voire biaisée et ne tient pas compte des propriétés optiques de la lumière incidente ainsi que celles du tissu traversé. Dans une modélisation globale intégrant à la fois les lois de la physique quantiques (l'absorption par effet photo-électrique) et celles de la physique optiques (réflexion et la réfraction) (51,52), on considère que l'énergie quantique totale véhiculée par les photons incidents est transférée à l'intérieur de la matière vivante en énergie productive (résultant de l'absorption et de la diffusion non élastique) et en énergie non productive (résultant de la réflexion, de la diffusion élastique et de la transmission. L'énergie productive est transformée par les cellules selon les paramètres physiques de l'illumination sous forme de réactions biochimiques (stimulation mitochondriale), biophysique (changement de conformation du TGF beta et de chaleur. Cette chaleur est responsable de la perte du bénéfice de la photobiomodulation en termes de cicatrisation et de régénération

cellulaire (42, 53). Il est à noter par ailleurs que l'absence de rigueur en termes des paramètres physiques d'illumination était la principale cause des échecs des essais randomisés (49,50). Et dans ce sens la loi d'Arnt-Scultzqui qui montre que l'effet de photobiomodulation s'observe dans une fenêtre de fluence entre 0.1 et 10 J/cm² rappelle que la photobiomodulation comme tout traitement médical est digne d'une prescription adaptée à sa fenêtre thérapeutique (47).

4. Le contraste entre l'efficacité réelle et les risques théoriques

Sonis a souligné le fait que les voies d'activation de l'angiogénèse et de la prolifération cellulaire ainsi que l'impact sur l'apoptose résultant de la photobiomodulation et démontrés dans les processus de cicatrisation et de régénération tissulaire sont superposables à celles observées lors des progressions tumorales et des tumeurs de mauvais pronostic jetant un pavé dans la mare de l'enthousiasme pour la photobiomodulation (54). Les sociétés savantes se sont penchés sur cette question qui trouve toute son importance dans les soins de supports oncologiques et dans ce sens les données in vivo et in vitro sont contradictoires avec des études qui montre un effet délétère de l'énergie lumineuse de basse énergie favorisant la prolifération tumorale (55– 62) et d'autres montrant l'absence de cet effet délétère voire même un effet antitumoral et qui s'expliquerait par une éventuel effet radiosensibilisateur ou par des changements dans le microenvironnement tumoral (63–67). Il est à noter que la majorité de ces études réalisées le plus souvent sur des modèles cellulaires ou animaux simple ne tiennent pas compte de la complexité du micro-environnement

cellulaire à l'échelle humaine et de l'interaction avec les traitements en cours. Leurs résultats qui ne sont pas automatiquement transposables à la pratique médicale n'impactent pas la balance bénéfice/risque des indications thérapeutiques qui doivent tout de même être posées par des médecins qualifiés et conformes aux guidelines de bonne pratique des sociétés savantes selon le principe de précaution (49).

IV. Le positionnement du radiothérapeute dans la pratique médicale et la recherche en photobiomodulation

La WALT recommande de spécifier tous les paramètres physiques de photobiomodulation aussi bien dans la méthodologie des études cliniques que dans les soins courants pour les indications validées à savoir :

- ▲ La longueur d'onde de la lumière prescrite (nm).
- ▲ La puissance de la source (W)
- ▲ L'irradiance ou densité de puissance (W/cm²)
- ▲ L'énergie de la source (J)
- ▲ La fluence (J/cm²)
- ▲ La taille du faisceau ou du champ lumineux
- ▲ Le temps de traitement
- ▲ Le site traité
- ▲ Le nombre total de séance et par semaine.

Ces paramètres sont corrélés entre eux et plusieurs modèles conceptuels du plus simple « balanced bucket Model » au plus compliqué « Modular Leaky-Balanced Bucket Model » ont essayé de schématiser

l'interaction entre ces différents paramètres dans la fenêtre énergétique de la photobiomodulation (78). Cette modélisation de l'interaction des différentes grandeurs physiques met en exergue l'importance des prérequis de biophysique nécessaire à la compréhension et à l'assurance qualité en photobiomodulation.

Ainsi toutes les subtilités biologiques, méthodologiques, physiques et médicales de la photobiomodulation en soins de support oncologiques place l'oncologue radiothérapeute comme étant un acteur pivot dans la recherche et le développement de la photobiomodulation dans la prise en charge des effets secondaires des traitements oncologiques comme l'illustrent bien ses prérequis théoriques et pratiques à savoir Sur le plan biologique l'oncologue radiothérapeute connaît les différents voies d'activation de la prolifération tumorale qui sont superposables aux voies d'activation de la régénération cellulaire et d'angiogenèse par la photobiomodulation.

Sur le plan physique ses connaissances en radiophysique, radiobiologie et en dosimétrie en matière de radiations ionisantes lui permettent d'assimiler facilement la modélisation physique en photobiomodulation Sa culture collaborative avec les radiophysiciens en routine lui confère une conscience de l'intérêt de la relation dose-effet et lui permet de s'investir dans la promotion de la modélisation dosimétrique de la lumière de basse énergie dans les tissus.

Sur le plan méthodologique, la maîtrise de la physiopathologie et de la sémiologie des effets secondaires des traitements oncologiques à travers une dynamique d'apprentissage collectif multidisciplinaire lui permet de bien définir les critères de jugement dans les études prospectives et

randomisées. Le souci quotidien du radiothérapeute par rapport à l'homogénéisation des paramètres physiques des prescriptions et de l'assurance qualité du traitement lui garantissent de mener des études méthodologiquement robustes en photobiomodulation.

Le fait que les publications des oncologues radiothérapeutes en l'occurrence Bensadoun et collaborateurs soient les plus citées dans la littérature mondiale (dans 16% des articles publiés) représente un indicateur objectif de ce rôle pivot (79)

Il est à noter que la première étude testant l'efficacité du Laser de basse énergie dans la prise en charge de la mucite a été menée par un oncologue radiothérapeute en 2001 (49) rajoutant une dimension historique à la légitimité de l'oncologue radiothérapeute dans ce domaine qu'est la photobiomodulation

V. Evidence Based Médecine de la photobiomodulation en soins de support : les recommandations de la WALT

2022:

1. Paramètres PBM

Les paramètres du PBM utilisant des lasers de faible intensité ou des diodes électroluminescentes (DEL) dans les soins de soutien aux personnes atteintes de cancer (résumés dans le tableau 1) se situent généralement dans la gamme de longueurs d'onde du rouge et du proche infrarouge (NIR) entre 600 nanomètres (nm) et environ 1 000 nm, avec une densité de puissance de 5 (mW)/cm² à 150 mW/cm² (79). La durée d'application varie selon le site mais

elle peut être de 30 à 60 secondes par point. Le dosage thérapeutique est représenté par la densité d'énergie mesurée en joules (J/cm²) et varie entre 0,1 et 12 J/cm² selon la littérature actuelle. Les systèmes laser de faible intensité utilisés comprennent les lasers à hélium-néon (HeNe), à grenat d'yttrium-aluminium dopé au néodyme (Nd:YAG), à diode d'arséniure de gallium-aluminium (GaAlAs), à phosphore d'indium-gallium-aluminium (InGaAlP) et à dioxyde de carbone (CO₂) non thermiques et non ablatifs (78). Ces dernières années, les DEL dont la longueur d'onde se situe dans le rouge ou le proche infrarouge sont devenues de plus en plus courantes en raison de leur sécurité, de leur faible coût et de leur adéquation à un usage domestique (78, 79).

Les effets biologiques de la lumière pulsée sur les tissus exposés dépendent d'un certain nombre de variables, notamment l'emplacement des cellules dans le champ d'exposition, le type de cellule, l'état moléculaire de la cellule, le microenvironnement tissulaire, les paramètres de la lumière pulsée tels que la longueur d'onde, la densité de puissance, le type d'émission (pulsée ou continue), la taille du faisceau ou du point et la durée d'exposition (80, 81). Il est bien connu que la thérapie PBM présente une réponse de dose biphasique qui justifie des paramètres de dose d'irradiation optimaux spécifiques aux tissus. En d'autres termes, des doses inférieures à la valeur optimale peuvent avoir un effet diminué, tandis que des doses supérieures à la valeur optimale peuvent n'avoir aucun effet thérapeutique bénéfique ou même négatif (82, 83). L'effet d'un tel phénomène a été constamment mis en évidence dans les données publiées sur l'efficacité et la disparité certaine de la thérapie PBM dans

les complications du cancer.

Le titrage de doses adéquates et la définition des autres paramètres requis de la PBM en fonction des preuves recueillies de manière systématique pour chaque indication sont une condition préalable à l'utilisation réussie de cette modalité de traitement. Sans normalisation de la mesure du faisceau, du calcul de la dose et de la communication correcte de ces paramètres, les études ne seront pas reproductibles et les résultats ne seront pas cohérents. Une idée fausse courante est que la longueur d'onde et l'énergie (en J) ou la densité d'énergie (J/cm²) sont tout ce qui est nécessaire pour reproduire un traitement réussi, indépendamment des paramètres de puissance, de densité de puissance et de durée d'origine (84, 85).

Il existe une liste de contrôle pour aider les chercheurs à comprendre et à rapporter tous les paramètres nécessaires à une étude scientifique reproductible (tableau 1) (85). En outre, il n'est pas rare de constater des divergences entre les spécifications fournies par le fabricant d'un dispositif et les performances réelles de ce dernier (86). Par conséquent, l'entretien du dispositif, y compris les mesures de puissance, doit être effectué régulièrement dans le contexte des essais de recherche ainsi que dans la pratique clinique de routine.

2. Considérations de sécurité

Au cours de plus de deux décennies d'utilisation des PBM dans la prise en charge de l'OM chez les patients atteints d'HNC, peu d'effets indésirables importants ont été signalés. Une seule étude a fait état d'une sensation de brûlure après le traitement par PBM chez 50 % des patients pédiatriques (9 sur

18) (87). Compte tenu de son impact biologique diversifié, la prise en compte de la PBM sur la réponse tumorale au traitement et/ou sur le comportement des tumeurs reste une question critique à laquelle il n'a pas encore été répondu de manière définitive. Compte tenu de l'hétérogénéité génomique des tumeurs, il semble probable que l'effet de la PBM sur le comportement tumoral, comme celui des médicaments ou des produits biologiques, ne soit pas uniforme et pourrait fournir une explication, qui répond aux contradictions des observations rapportées dans la littérature. Même les tumeurs de caractérisation histologique similaire (c'est-à-dire les cancers épidermoïdes de la bouche) varient, comme l'illustre le fait que 35 % d'entre elles expriment des dysrégulations dans la voie PI3K, une cible commune de la PBM (88). Il est important de noter les limites des études *in vitro* en oncologie, par rapport à l'approche systémique et aux résultats cliniques qui sont nécessaires. Les essais cliniques se concentrent davantage sur l'effet de la PBM sur les interactions entre les tissus épithéliaux et conjonctifs, sur le micro-environnement de surface, sur la reconnaissance immunitaire et sur la fonction immunitaire. Bien que les études de culture cellulaire puissent donner un aperçu des mécanismes potentiels, les données des essais *in vivo* et sur l'homme sont obligatoires, et aucune conclusion ferme ne peut être tirée des seules études de culture tissulaire.

★ Données de sécurité *in vitro* et *in vivo*

Il est peu probable que le PBM ait des effets cancérigènes sur les cellules normales. Les longueurs d'onde non ionisantes du spectre rouge et proche infrarouge utilisées dans le PBM sont bien plus longues que la limite de sécurité

de 320 nm pour les dommages à l'ADN (89–91). Aucun signe de transformation maligne dans des cellules épithéliales et des fibroblastes non malins n'a été observé après une exposition à la PBM avec une longueur d'onde de 660 nm, 350 mW pendant 15 minutes pendant 3 jours consécutifs (92). En outre, aucune transformation maligne de cellules épithéliales normales du sein n'a été détectée dans une étude *in vitro* comparant les effets de différentes doses et longueurs d'onde de MFP pendant des expositions multiples (93).

La question de savoir si le PBM modifie le comportement tumoral et/ou la réponse au traitement cytotoxique n'est pas résolue. Des données contradictoires réfutent ou soutiennent la possibilité que la PBM ait un impact sur l'activité et la réactivité des tumeurs. Comme indiqué ci-dessus, étant donné le manque d'uniformité qui caractérise la biologie des tumeurs, il semble probable que les tumeurs puissent varier considérablement dans la façon dont elles réagissent à la gamme d'activités bio modulatrices qui résulte de l'exposition à la PBM. La littérature est riche en articles dans ce domaine. En fait, les effets du PBM sur la prolifération et la différenciation cellulaires ont été étudiés dans des systèmes de culture cellulaire *in vitro*, en utilisant des lignées cellulaires malignes, et ont généré des données contradictoires sur une gamme de différentes lignées cellulaires tumorales et de paramètres de PBM (94–99). Par exemple, une étude portant sur des cellules de carcinome laryngé a mis en évidence une prolifération après une irradiation laser GaAlAs 809 nm à des densités d'énergie comprises entre 1,96 et 7,84 J/cm².

Une autre étude a également révélé une augmentation de la prolifération des cellules de carcinome HEP2 après une exposition au PBM à différentes

longueurs d'onde (685 nm et 830 nm) et doses (100). Dans une étude comparant le PBM administré à des ostéoblastes normaux et à des cellules d'ostéosarcome avec une gamme de longueurs d'onde et de doses différentes, seule la puissance de 10 J/cm² d'un laser de 830 nm a pu augmenter la prolifération des ostéoblastes, alors que des densités d'énergie de 1 J/cm², 5 J/cm² et 10 J/cm² d'un laser de 780 nm ont diminué la prolifération. Les cellules d'ostéosarcome n'ont pas été affectées par une irradiation au laser de 830 nm, tandis que le laser de 670 nm a eu un léger effet prolifératif (101).

Une étude *in vitro* a comparé les effets de différentes doses de PBM à diverses longueurs d'onde sur des lignées cellulaires humaines de carcinome mammaire et de mélanome (93). Bien que certaines doses de PBM aient augmenté la prolifération des cellules de carcinome mammaire, les expositions multiples n'ont eu aucun effet ou ont montré des relations dose-réponse négatives. Le PBM (660nm) administré à faible dose (1 J/cm²) a augmenté *in vitro* la prolifération et potentiellement le potentiel invasif des cellules de carcinome épidermoïde de la langue (102). De même, une autre étude *in vitro* a suggéré que le PBM (660 nm ou 780 nm, 40 mW, 2,05, 3,07 ou 6,15 J/cm²) pourrait stimuler les cellules dysplasiques et cancéreuses buccales en modulant la voie de signalisation Akt/mTOR/CyclinD1 pour produire un comportement plus agressif (103).

On a constaté que l'exposition au PBM de trois lignées cellulaires HNC entraînait la prolifération des cellules dans chaque lignée tumorale, mais pas dans un tissu normal témoin (104). Une revue systématique a démontré que l'effet du PBM sur les cellules tumorales dépend fortement des paramètres du

PBM utilisés (105). Bien que les limites des conclusions générales fondées sur des essais *in vitro* aient été notées, il serait irresponsable d'ignorer la possibilité que la PBM puisse, dans certains cas, avoir un impact négatif sur le comportement des tumeurs. L'étude et la compréhension de la façon dont la PBM peut modifier le comportement des tumeurs, tant positivement que négativement, est une priorité de recherche.

L'étude directe des effets radiomodulateurs de la PBM sur la réponse tumorale est limitée, mais comme c'est le cas pour d'autres formes de traitement cytotoxique du cancer, il est probable que la PBM puisse avoir la capacité d'affecter la réponse tumorale aux radiations d'une manière qui dépend non seulement de la dose, des fractions et du moment de la PBM ou de la radiothérapie (RT), mais aussi de la tumeur. Bien que les données soient rares et limitées aux systèmes *in vitro*, il existe des preuves qui suggèrent que, dans certains cas, le PBM peut agir comme un radiosensibilisateur (106). Inversement, l'induction potentielle de la survie par le PBM fournit une voie pour l'auto-préservation de la tumeur (107).

Une étude *in vitro* a observé un effet pro-apoptotique du PBM sur des cellules de carcinome épidermoïde oral (OSCC) en l'absence de radiation et aucun effet anti-apoptotique n'a été observé, ce qui pourrait favoriser la résistance des cellules tumorales au traitement anticancéreux (92). Une apoptose accrue des cellules d'ostéosarcome humain a également été induite par l'administration de NIR (810 nm, onde continue, 20 mW/cm², 1,5 J/cm²) avant la thérapie photodynamique médiée par NPe6, en raison d'une augmentation de l'ATP cellulaire et d'une plus grande absorption du

photosensibilisateur (108). Concernant l'amélioration potentielle de la RT et de la CT ionisantes, une étude a démontré que la PBM appliquée peu avant la RT augmentait le flux sanguin loco-régional qui contribuait à une meilleure oxygénation locale (109). Une étude avec un modèle de souris orthotopique de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) a démontré que la PBM ne protège pas la tumeur de l'effet destructeur de la RT (110).

Par contre, une diminution du taux de mitose a été constatée dans le CSC gingival après une PBM à 805 nm et une densité d'énergie de 4 J/cm² et 20 J/cm² (95), alors qu'aucun effet sur la prolifération cellulaire ou l'expression protéique des cellules d'ostéosarcome n'a été constaté lorsque la PBM a été administrée avec une longueur d'onde de 830 nm (111). Le PBM (808 nm ; 5,85 et 7,8 J/cm²) a eu un effet inhibiteur sur la prolifération d'une lignée de cellules d'hépatome humain (112) et une étude avec ces cellules de glioblastome/astrocytome a démontré une légère diminution du taux mitotique après l'administration du PBM à 805 nm et 5-20 J/cm² (113). De même, l'irradiation au laser à 808 nm avec une densité d'énergie de plus de 5 J/cm² a inhibé la prolifération cellulaire des cellules de glioblastome in vitro (114). De plus, une étude a observé une inhibition de la croissance de lignées cellulaires cancéreuses à des doses cumulatives relativement élevées de PBM (115). Cela a incité une autre étude à émettre l'hypothèse que le PBM pourrait avoir un potentiel thérapeutique dans le cancer du poumon (116). La PBM administrée à une dose de 150 J/cm² a semblé sûr, avec seulement des effets mineurs sur la prolifération des cellules de mélanome B16F10 in vitro, et n'a pas eu d'effet significatif sur la croissance tumorale in vivo. Seule une densité

de puissance élevée (2,5 W/cm²) combinée à une très forte dose de 1050 J/cm² a pu induire la croissance tumorale du mélanome in vivo (117).

★ Données de sécurité clinique

Une étude clinique n'a signalé aucune différence dans les taux de récurrence du cancer chez les patientes recevant une PBM pour un lymphoedème après un traitement du cancer du sein par rapport aux témoins (126). Une récente étude contrôlée randomisée dans lequel le PBM était administré pour la prévention de l'OM pendant la RCT chez des patients atteints de HNC (diagnostiqués avec un SCC du nasopharynx, de l'oropharynx et de l'hypopharynx), a rapporté qu'après un suivi médian de 18 mois (intervalle de 10 à 48 mois), les patients traités avec le PBM avaient un meilleur contrôle de la maladie locorégionale et une meilleure survie sans progression ou globale (127). Une récente analyse rétrospective portant sur 152 patients atteints de CSCO à un stade avancé a examiné l'issue du traitement anticancéreux et l'incidence de la récurrence tumorale après une PMP (660 nm, 40 mW, 10 J/cm²) pour la prévention de l'OM. Les résultats ont montré que la PBM prophylactique n'influait pas le résultat du traitement du cancer primaire, la récurrence, le développement de nouvelles tumeurs primaires ou la survie chez les patients atteints de CSCO avancé (128), en gardant à l'esprit la réponse tumorale individuelle à l'ère de l'oncologie de précision.

La PBM dans le spectre rouge ou NIR peut être sûre et efficace pour gérer plusieurs complications de la thérapie du cancer et devrait donc être envisagée pour les patients atteints de cancer (129). Néanmoins, comme aucune preuve solide de l'absence de protection des cellules malignes ou de l'augmentation

de la croissance tumorale n'a été publiée, la vigilance reste de mise. Compte tenu de l'absence de données définitives concernant la survie à long terme et de la complexité de la réponse tumorale, il incombe au clinicien d'informer pleinement les patients des avantages et des risques potentiels associés à la PBM. Étant donné sa valeur potentielle dans la population oncologique, des études précliniques et cliniques agressives sont essentielles pour comprendre pleinement les paramètres qui définissent les effets de la tumeur et la réponse ou la non-réponse des patients à la MFP.

3. Indications cliniques

On pense que pratiquement toutes les conditions modulées par la PBM (par exemple, l'inflammation, l'ulcération, l'œdème, la douleur, la fibrose, les lésions neurologiques et musculaires) sont impliquées dans la pathogenèse des complications induites par la RT, la HSCT, la CT ou la CRT chez les patients traités pour un cancer.

a. Mucite buccale aiguë

La mucite orale (MO) est définie dans MeSH comme une lésion de la muqueuse de la cavité buccale due à des irritations chimiques, à la tomodensitométrie ou à la radiothérapie. L'incidence de la MO est de 59 à 100 % chez les patients atteints d'un cancer de la bouche ou de l'oropharynx qui subissent une RT de la tête et du cou, et d'environ 80 % chez les patients recevant une HSCT myéloablatrice et un régime de conditionnement à haute dose. L'OM est fréquente chez les patients traités par CT pour un cancer hématologique, et survient moins fréquemment chez les patients recevant une CT pour des cancers solides, touchant 15 à 80 % d'entre eux. Ces dernières

années, les lésions des muqueuses sont devenues prévalentes chez les patients traités par certains types de thérapie ciblée et d'immunothérapie. Étant donné que la pathogenèse et l'évolution de l'OM dépendent des circonstances cliniques, la gestion de l'OM est discutée séparément pour chaque type de cancer et de traitement qui en est la cause (130).

Cliniquement, l'OM se caractérise par des modifications érythémateuses de la muqueuse, qui peuvent évoluer vers des ulcérations buccales (131, 132). Elle peut altérer de manière significative la qualité de vie et l'état fonctionnel des patients et peut interférer avec le régime de traitement du cancer. En outre, l'OM peut augmenter le risque de bactériémie et de septicémie chez les patients immunodéprimés, et est associée à une augmentation de la mortalité au 100e jour après la CSH (133). Il est intéressant de noter que l'OM aiguë peut être associée à un risque accru de mucite chronique chez les patients atteints de NCH (134, 135). La pathophysiologie sous-jacente de l'OM est liée à de multiples facteurs.

Elle consiste en des événements simultanés et interdépendants qui se développent de manière progressive dans plusieurs régions tissulaires, notamment l'épithélium et le tissu conjonctif. C'est pourquoi un modèle en cinq phases de l'OM a été développé sur la base de recherches approfondies (132, 136). Les acteurs clés du développement de l'OM sont la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (137) et l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B). Des études démontrent également que les dommages microvasculaires, la production de cytokines pro-inflammatoires,

les interactions hôte-microbiome et les altérations de la matrice extracellulaire (MEC) sont impliqués dans la pathogenèse de l'OM. (138).

Les progrès récents dans la compréhension de la pathogenèse de l'OM ont été examinés par la Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) (139). Cette mise à jour met en évidence les médiateurs émergents de la toxicité et les perspectives potentielles des avancées technologiques dans la recherche sur la mucosité. Ce modèle n'explique pas la MO induite par une thérapie ciblée ou une immunothérapie, et la recherche sur ce type de MO n'en est qu'à ses débuts.

Jusqu'à présent, les stratégies de gestion efficaces pour l'OM sont encore rares (140), et le contrôle de la douleur est souvent insuffisant (131). Cependant, plusieurs interventions ont atteint le niveau de preuve qui a permis aux directives de pratique clinique du MASCC/ISOO de recommander ou de suggérer leur utilisation dans des populations de patients spécifiques (HNC, cancer hématologique, cancers solides), une modalité de thérapie du cancer (RT pour HNC, HSCT, CT, combinaison de RT-CT), et dans un but spécifique (prévention/traitement) (141). La PBM est l'une de ces interventions, et cette section ne décrira que l'essentiel des directives MASCC/ISOO concernant la PBM (142). Il est conseillé au lecteur de lire toutes les lignes directrices de la MASCC/ISOO, les méthodes qui ont été utilisées pour les élaborer et les concepts généraux d'application (141).

Le groupe d'étude sur la mucite (MSG) du MASCC/ISOO a systématiquement passé en revue la littérature sur la PMP pour la gestion de

l'OM. La littérature et le processus qui a abouti à la formation de ces lignes directrices sont détaillés dans le document du MASCC/ISOO. Le MSG du MASCC/ISOO a identifié des preuves solides en faveur de la PBM pour la prévention de l'OM dans trois catégories (Tableau 2).

Ces preuves solides comprennent de multiples études contrôlées randomisées qui ont systématiquement montré des résultats positifs significatifs concernant la prévention de l'OM. Pour chaque catégorie, des recommandations ont été faites en faveur de protocoles efficaces, soutenus par des preuves obtenues dans un essai contrôlé randomisé sans défaut majeur de conception de l'étude, et reproductibles. Il est important de noter que, puisqu'il peut y avoir plus d'un protocole pour chacune de ces trois catégories, il est recommandé de suivre à la lettre le cadre physique spécifique de la GFP du protocole choisi pour obtenir des résultats optimaux. En d'autres termes, les résultats de la thérapie PBM sont imprévisibles si les paramètres physiques PBM de divers protocoles sont combinés.

Il est entendu que la recherche de nouveaux protocoles, les ajustements des caractéristiques photométriques individuelles, les protocoles spécifiques à la population pédiatrique et les innovations techniques des appareils de PMP peuvent conduire à une extension des recommandations actuelles.

Il existe une controverse dans la littérature sur le potentiel de transformation maligne lorsque la PBM est appliquée sur le site de la tumeur. Par conséquent, le consentement éclairé des patients est essentiel, y compris les informations sur les avantages attendus et les risques potentiels de la PBM.

★ **Recommandation WALT PBM 2018–2020 :**

Lors de l'utilisation d'un dispositif intra-oral, WALT recommande un dispositif LED/laser de longueur d'onde rouge (630–680 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose 3 J par fraction sur toute la surface concernée, dans une intention préventive, et dose 6 J dans une intention curative sur toute la surface concernée, 3 – 4 fois par semaine, au moins 15–20 séances ou jusqu'à la guérison de l'OM après la fin de la RT ou de la chimio-radiothérapie.

En cas d'utilisation d'un dispositif transcutané, WALT recommande un dispositif LED/laser de longueur d'onde rouge (630–680 nm) d'une puissance de 25–150 mW, une dose de 3 J par fraction sur toute la surface concernée dans une intention préventive et une dose de 6 J dans une intention curative sur toute la surface concernée, 3 –4 fois par semaine, au moins 15–20 fractions.

Pour un effet analgésique, WALT recommande l'utilisation d'un dispositif LED/laser infrarouge (905 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose 3 J par fraction sur toute la surface concernée, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions.

b. Dysphagie aiguë

Les patients subissant une RT ou une RCT pour un HNC ont un risque accru de développer une dysphagie en fonction des volumes de traitement, qui se caractérise par une douleur et une difficulté à avaler. La prévalence de la dysphagie chez les patients en oncologie générale est de 15,4 %. Ce trouble peut impliquer des modifications de la structure et de la fonction neuro musculo squelettiques, des altérations anatomiques, des modifications du flux et de la consistance salivaires, des effets indésirables lors d'interventions

chirurgicales oncologiques dans la région de la tête et du cou, et/ou une odynophagie. Ces troubles ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients et peuvent conduire à des carences nutritionnelles, ce qui peut entraîner une augmentation des coûts des soins de santé (143, 144). La pathophysiologie est complexe et de multiples mécanismes peuvent se superposer, qui peuvent changer au cours de la maladie et du traitement. Il existe une relation étroite entre l'OM, la xérostomie et la dysphagie. De plus, il semble y avoir une association significative entre ces problèmes oraux et le niveau de Karnofsky du patient (145).

Dans un Essai contrôlé randomisé en double aveugle avec des patients atteints d'hémopathies malignes soumis à une TRC à haute dose suivie d'une GCS périphérique autologue ou d'une greffe de moelle osseuse (GMO), les patients ont été traités préventivement avec un PBM intraoral pour l'OM. Une amélioration significative de la capacité à avaler a été notée ($12,8 \pm 3,1$ L+ contre $19,8 \pm 4,6$ L-, $p = 0,01$), ainsi qu'une amélioration de la production de salive ($5,2 \pm 1,3$ L+ contre $16,2 \pm 2,4$, $p = 0,005$) chez les patients traités par PBM par rapport au groupe témoin (146). Deux ECR prospectifs portant sur des patients atteints d'HNC traités par PBM intra-buccal ont été publiés, dans lesquels la dysphagie liée à la mucite était un critère d'évaluation secondaire. Une étude de phase III en double aveugle n'a pas démontré une réduction de l'incidence de la dysphagie pharyngée de grade 3 en utilisant la MFP à faible dose ($0,1$ J / point) cinq fois par semaine (147). Cependant, l'autre ECR a montré une réduction significative de la dysphagie en utilisant une

combinaison de PBM intra-orale cinq fois par semaine avant chaque séance de RT et de nutrition parentérale totale (NPT) (147).

Un essai prospectif, randomisé, en double aveugle, de phase III avec des patients HNC a évalué l'utilisation de la MPE intra-orale pour la prévention et le traitement de l'OM. L'étude a montré que le besoin de gastrostomie était significativement plus faible chez les patients PBM que chez les patients placebo ($p= 0,01$). La qualité de vie du groupe PBM était significativement meilleure (127).

Peu d'études sur la GMP ont rapporté la dysphagie comme critère d'évaluation. Par conséquent, il est actuellement difficile de formuler des suggestions sur l'utilisation de la MFP pour la prise en charge de la dysphagie. Par conséquent, il est recommandé que les futurs essais cliniques doivent inclure la dysphagie comme critère d'évaluation principal.

*** Recommandation WALT PBM 2018–2020 :**

WALT recommande l'utilisation d'un dispositif LED/laser transcutané à longueur d'onde infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose 3 J par fraction sur toute la surface concernée dans une intention préventive, et dose 6 J dans une intention curative sur toute la surface concernée, 3 –4 fois par semaine, au moins 15–20 fractions.

c. Dermatite radique aiguë

Jusqu'à 95 % des patients subissant une RT développent une radio dermatite aiguë (RDA), qui est une réaction inflammatoire de la peau provoquée par les lésions cellulaires dues aux rayonnements ionisants. Les réactions cutanées deviennent typiquement visibles deux à trois semaines

après la première séance de RT et peuvent être classées selon les critères du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) : érythème et desquamation sèche (grade 1), desquamation humide par plaques (grade 2), desquamation humide confluyente (grade 3) ou, dans de rares cas, nécrose avec hémorragie et ulcération (grade 4) (148, 149). La sévérité de la RDA dépend de plusieurs caractéristiques liées au patient et au traitement (150, 151).

La pathophysiologie de la RDA est complexe et la gravité dépend de la survie des cellules basales en prolifération active dans l'épiderme. Dans une première phase, une réaction cutanée érythémateuse se développe, causée par des lésions vasculaires entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire et une vasodilatation. Cette réaction est suivie d'une réaction inflammatoire caractérisée par la migration transendothéliale des cellules immunitaires circulatoires vers la peau irradiée, sous l'effet de la production de cytokines et de chimiokines. La peau compense en régulant la prolifération des cellules souches basales de l'épiderme, ce qui entraîne une desquamation sèche lorsque le renouvellement des nouvelles cellules est plus rapide que l'élimination des anciennes. Lorsque les cellules souches basales s'épuisent, une desquamation humide apparaît (152).

La RDA est un effet secondaire pénible et douloureux de la RT, qui peut entraîner des problèmes dans la vie quotidienne des patients, affectant négativement leur qualité de vie. Dans les cas de RDA sévères, l'interruption de la RT peut être nécessaire, ce qui peut affecter négativement le résultat du traitement et la survie globale du patient (153). Les lignes directrices pour la prévention et la prise en charge de la RDA mises en avant par le MASCC

recommandent la mise en œuvre de pratiques d'hygiène quotidiennes et l'application de stéroïdes topiques puissants (153–156).

L'utilisation de la PBM pour la prévention et la prise en charge des RDA a été rapportée pour la première fois dans une étude cas-témoins. Trois patientes atteintes d'un cancer du sein et souffrant d'ulcères cutanés induits par la radiothérapie ont été traitées avec des PBM, ce qui a permis d'améliorer la cicatrisation (157, 158). Un essai prospectif, d'intervention avec un groupe de contrôle rétrospectif, a montré que la PMP réduisait l'incidence des RDA de grade $2 \geq$ chez les patientes atteintes de cancer du sein (159). En revanche, un ECR n'a pas été en mesure de reproduire ces résultats (160).

Dans un essai d'intervention prospectif et quasi-expérimental (DERMIS) auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein et subissant une RT, le PBM a été appliqué deux fois par semaine de manière thérapeutique. Les résultats ont démontré que le PBM a empêché l'aggravation de la RDA et a amélioré la qualité de vie des patientes vers la fin de la RT (161). Dans le cadre d'un essai d'intervention prospectif mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein, les chercheurs ont appliqué la PBM dès le début de la RT, deux fois par semaine, et ont montré que la MFP était associée à une incidence réduite de RDA sévères (162). L'essai TRANSDERMIS était un ECR à l'aveugle portant sur l'utilisation de la PBM dans la prévention de la RDA chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

La MFP a été appliquée deux fois par semaine pendant toute la durée de la RT. L'essai a montré que la MFP était capable de prévenir le développement de la RDA de grade $2 \geq$ à la fois par des mesures de résultats subjectives et

objectives et, les mesures de la qualité de vie étaient significativement meilleures dans le groupe traité par la MFP (163, 164). Un récent ECR a démontré que le PBM améliorait la RDA chez les patients atteints de HNC (165). L'étude DERMISHEAD (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02738268) est un ECR contrôlé par placebo à recrutement actif, qui étudie l'efficacité de la GMP dans la prévention de la RDA chez les patients atteints de NCH (166).

*** Recommandation WALT PBM 2018–2020 :**

WALT recommande l'utilisation d'un dispositif LED/laser rouge (630–680 nm) transcutané d'une puissance de 25–150 mW, dose de 3 J par fraction sur toute la surface d'intérêt dans une intention préventive, et une dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt dans une intention curative, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions ou jusqu'à guérison complète après la fin de la RT.

Pour un effet analgésique, WALT recommande l'utilisation d'un dispositif LED/laser infrarouge (905 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 3 J par fraction sur toute la surface concernée, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions.

Lorsque les RDA sont associées à une inflammation des tissus sous-cutanés, WALT recommande l'utilisation d'un dispositif LED/laser transcutané dans le proche infrarouge (730 – 800 nm) avec une dose de 6 J par fraction sur toute la surface concernée, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

4. Lymphoedème

Le lymphoedème comme conséquence du traitement du cancer est apparent chez les patients atteints de cancer du sein et de HNC (167, 168).

Environ 20% des patientes atteintes d'un cancer du sein peuvent développer un lymphœdème dans l'extrémité supérieure après le traitement du cancer (167). Dans le cas du cancer du sein, il s'agit souvent d'un effet tardif sous-estimé, mais il a été réduit avec l'introduction de la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT). Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, le lymphœdème peut se développer de façon externe sur le visage et le cou et/ou de façon interne dans le larynx et le pharynx. Le lymphœdème externe peut avoir un impact négatif sur l'image corporelle des patientes, tandis que le lymphœdème interne peut perturber le processus normal de respiration, provoquer une dysphagie et un trismus, et avoir un impact sur la parole. L'incidence du lymphœdème chez les patients atteints d'HNC est assez élevée. Par exemple, une étude monocentrique portant sur 81 patients atteints de HNC a rapporté une incidence de 75 %, dont 10 % de lymphœdème externe, 39 % de lymphœdème interne et 51 % des deux types. Les patients atteints de carcinome du pharynx présentaient le risque le plus élevé. Le lymphœdème chronique qui se développe plus tard (2-6 mois plus tard) peut se résorber spontanément chez certains patients, mais pas tous (168).

La physiologie du lymphœdème consiste en une initiation où la perturbation des structures lymphatiques se produit par la chirurgie ou la RT, conduisant à l'accumulation de liquide lymphatique dans les tissus interstitiels. Des cellules inflammatoires vont s'infiltrer dans le tissu affecté. Cette réponse inflammatoire sera renforcée par le recrutement de cellules immunitaires supplémentaires provenant de la circulation par des cytokines et des chimiokines qui restent dans le tissu en raison du dysfonctionnement

lymphatique. Cela conduira finalement à des lésions supplémentaires des tissus mous et à la fibrose, aggravant encore la fonction lymphatique (167, 169).

Le traitement actuel du lymphœdème est basé sur la gestion des symptômes et la prévention de la progression de la maladie. Ainsi, la principale option de traitement du lymphœdème est la thérapie de décongestion complète (CDT) (170–172). Une seule étude cas-témoins a montré un effet bénéfique de la PBM dans la gestion du lymphœdème chez les patients atteints de HNC (173). Cependant, aucun essai prospectif n'a été publié à ce jour, et des recherches supplémentaires sont recommandées.

De plus, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, la PBM a été étudiée comme traitement potentiel du lymphœdème post-mastectomie. Le mécanisme sous-jacent possible du PBM pour cette indication est la stimulation de la lymphangiogenèse, l'amélioration de la motilité lymphatique et la réduction de la fibrose lymphostatique. Une méta-analyse a montré des preuves modérées de l'efficacité de la PBM dans la réduction du gonflement du bras et de la douleur chez les femmes souffrant d'un lymphœdème lié au cancer du sein (169). De plus, les résultats ont montré que la combinaison de la PBM et de la CDT était plus efficace pour réduire l'enflure du bras que la CDT seule (174–177). Une étude contrôlée randomisée menée auprès de 40 patientes atteintes d'un cancer du sein a démontré une diminution de 50 % de la douleur et une force de préhension significativement plus élevée après la PBM (178).

Un autre ECR a évalué l'efficacité de la PBM en tant qu'adjuvant à la CDT pour gérer le lymphœdème chez les patientes atteintes d'un cancer du sein 12 mois après la chirurgie. Les résultats ont montré que la combinaison de la PBM et de la CDT diminuait significativement le nombre de symptômes du lymphœdème et soulageait les symptômes de mobilité réduite des membres. De plus, le PBM a réduit leur détresse émotionnelle liée aux symptômes du lymphœdème, comme la tristesse et la perception de soi (179).

Actuellement, aucune recommandation n'est possible et des recherches futures sont nécessaires pour comparer la PBM aux pratiques standard afin d'établir la durée d'application de la PBM, le nombre de séances de traitement, les paramètres énergétiques, la densité de puissance et la dose en utilisant un suivi plus long.

*** Recommandation WALT PBM 2018–2020 :**

WALT suggère l'utilisation d'un dispositif LED/laser transcutané proche infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, d'une dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, au moins 15–20 fractions.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

5. Xérostomie et hyposalivation

L'une des complications bucco-dentaires les plus courantes liées au traitement de l'HNC est l'hyposalivation et le symptôme qui l'accompagne, la xérostomie (c'est-à-dire la sensation subjective de bouche sèche). La salive joue un rôle clé dans l'intégrité de la muqueuse buccale, l'apport calorique

oral, la perception du goût et la parole (180). Une diminution substantielle de la fonction salivaire réduit la qualité de vie et augmente la charge des soins dentaires à long terme (181, 182). La sécheresse buccale touche environ 74 % des patients immédiatement après une RT, et passe à 85% 2 ans après une RT conventionnelle dans la région de la tête et du cou (183,184).

Bien que l'IMRT puisse préserver certaines des principales glandes salivaires, 68% des patients développent une xérostomie deux ans après la RT (185). L'hyposalivation et la xérostomie surviennent après une RT, un traitement à l'iode radioactif, une HSCT, une thérapie ciblée et une immunothérapie. Environ 40 % des patients présentent une sécheresse buccale pendant une allo-TCS et cette proportion passe à 79 % environ 7 ans après l'allo-TCS. On soupçonne qu'une grande partie de la sécheresse buccale tardive est due à la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVHD) (184). En outre, elle peut être secondaire aux médicaments utilisés pour soutenir le patient cancéreux (par exemple, les analgésiques opioïdes, les analgésiques à action centrale) et à la déshydratation.

La salive est un facteur important dans le maintien de l'intégrité des muqueuses, la promotion de la cicatrisation des plaies buccales, la perception du goût, la formation du bol alimentaire, l'initiation de l'ingestion d'aliments, la déglutition et la parole (180). En outre, elle a une fonction dans le maintien de l'intégrité de la structure orale, dans la lubrification et l'hydratation, et dans la modification du métabolisme bactérien et de l'adhérence à la surface des dents. L'hyposalivation peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des

patients et entraîner un risque accru de caries dentaires et de perte de dents (181, 182).

Cette revue systémique a suivi les méthodes décrites ci-dessus et, comme pour l'approche MASCC/ISOO, a ajouté la variable de reproductibilité comme critère d'exclusion. Les détails de cette revue systématique peuvent être trouvés dans Heiskanen, 2019. En bref, six essais cliniques contrôlés sur la PBM et la xérostomie/hyposalivation ont été identifiés, deux ont rapporté la même population de patients et ont été considérés comme une seule étude aux fins de notre analyse (tableau 3). Quatre études ont examiné des patients atteints d'HNC traités par RT ou RT combinée avec CT, et une étude concernait des patients subissant une HSCT. Étant donné que les dommages aux glandes salivaires causés par la RT peuvent être différents de ceux causés par la CT à haute dose, chaque population de patients est considérée séparément (186–190).

En ce qui concerne les lésions des glandes salivaires induites par la RT ou la RT-CT, en classant les études selon l'objectif de la PBM, il existe un ECR pour la prévention (186, 187) et un pour le traitement de l'hypofonctionnement salivaire (189). En outre, pour la prévention de l'hypofonctionnement salivaire chez les patients atteints de NCH, il y a eu une étude comparative (190) et pour le traitement de l'hypofonctionnement salivaire chez les patients atteints de NCH, il y a eu une étude supplémentaire avant et après (188). Les protocoles utilisés dans ces études variaient en ce qui concerne le type de laser, l'approche (extra- ou intra-orale), le nombre de sites appliqués, la puissance, l'irradiance, le temps par point, la fluence et le moment par rapport à la RT.

Toutes les études avaient une puissance relativement faible, et aucune n'incluait un placebo ou n'était en double aveugle. Les résultats pour la prévention ou le traitement de la xérostomie associée à la RT/RT-CT étaient mitigés, certaines études démontrant un bénéfice dans les mesures de résultats objectifs (186–188) et subjectifs (190), alors que d'autres essais n'ont rapporté aucun effet pour ces mesures (189) ou pour les mesures de résultats critiques (190).

Pour les patients subissant une TCSH, un seul ECR a évalué l'effet de la GMP sur la xérostomie. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la prévention de l'OM, mais des données ont également été recueillies sur la xérostomie. L'étude a montré une amélioration significative du score de xérostomie dans le groupe PBM par rapport au groupe témoin lorsque les scores ont été cumulés jusqu'au 21^e jour après la TCSH. Cette étude n'a pas évalué de mesure objective du dysfonctionnement des glandes salivaires.

En résumé, les données probantes sur la PBM pour le dysfonctionnement des glandes salivaires associé au traitement du cancer sont limitées. Certaines preuves indiquent que cette thérapie a un potentiel prometteur pour la prévention ou le traitement du dysfonctionnement des glandes salivaires. Des recherches supplémentaires sont indispensables.

*** Recommandation WALT PBM 2018–2020 :**

WALT suggère l'utilisation d'un dispositif transcutané proche infrarouge (730–800 nm) LED /laser d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions. Dans certains cas, ce protocole doit être répété trois à six mois plus tard.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

6. Dysgueusie

La dysgueusie est un trouble du goût caractérisé par une sensation gustative persistante en l'absence de stimulants gustatifs ou par une perception gustative déformée. La perte complète de la perception gustative (agueusie) est rare, la plupart des patients présentant une réduction de l'intensité de la perception gustative (hypoguesie). Ce trouble peut être temporaire ou, dans certains cas, permanent (191, 192). Le dysfonctionnement du goût chez les patients atteints de cancer peut entraîner une diminution de la prise alimentaire, puis une malnutrition et une perte de poids, ce qui se traduit par une diminution de la qualité de vie et une augmentation des coûts de santé (193, 194). Dans un rapport, la prévalence de la dysgueusie chez les patients soumis exclusivement à la CT d'induction était de 56,3 %, à la RT exclusivement de 66,5 % et à la CRT de 76 %. Environ 15 % des patients ont continué à ressentir cet effet secondaire jusqu'à un an après le traitement (195).

La pathogénie de la dysgueusie est complexe et mal comprise, car il existe de multiples facteurs mécaniques et chimiques et des conditions cliniques (facteurs et maladies systémiques; hyposalivation; pathologies orales, dentaires et oropharyngées) qui peuvent avoir un impact sur la perception gustative (196). Le mécanisme par lequel le CT et la RT provoquent des altérations du goût serait dû à des dommages neurologiques, à une diminution du nombre de cellules réceptrices et/ou à une altération de la

structure cellulaire (195). L'évaluation de la sévérité de la dysgueusie est compliquée, en raison de l'hétérogénéité des méthodes, qui peuvent être qualitatives, des tests de crachat, et/ou des enquêtes auprès des patients (194). Aucune approche standard de gestion de la dysgueusie n'a été établie (195).

À l'exception d'un seul rapport de cas avec un résultat positif (197), il n'y a pas d'essais cliniques prospectifs évaluant l'utilisation de la PBM dans la prise en charge de la dysgueusie. Par conséquent, le rôle potentiel du PBM dans la prise en charge de la dysgueusie chez les patients atteints de cancer est limité.

★ Recommandation WALT PBM 2018–2020 :

WALT suggère l'utilisation d'un dispositif intra-oral à LED rouge (630–680 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt (langue), 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions. Un dispositif extra-oral avec une longueur d'onde infrarouge (905 nm) peut également être utilisé.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

7. Trismus

Le trismus est une restriction des mouvements de la mâchoire, qui peut être due à une tumeur, une infection locale, une fibrose tissulaire, une douleur à l'ouverture de la bouche ou une contraction tonique des muscles de la mastication (203). Il a été défini de diverses manières comme une ouverture de la bouche inférieure à 40 ou à 20 mm, alors que des classifications moins

restrictives ont également été utilisées (198). Le trismus est causé par une invasion tumorale ou une RT des muscles masticateurs ou de l'articulation temporomandibulaire (198, 199). La prévalence pondérée du trismus est estimée à 25 % après une RT conventionnelle, 5% après une IMRT et 31 % pour une CRT (200).

Le risque de trismus augmente lorsque la dose de rayonnement cumulée est supérieure à 60 Gy (201). Cependant, le facteur de risque le plus important est l'inclusion des muscles ptérygoïdes latéraux dans le champ de RT à haute dose (202). Le trismus se développe généralement 3 à 6 mois après la RT, et devient souvent un problème à vie (199, 203).

Comme l'ont démontré plusieurs études, la fibrose semble être un événement important dans le développement du trismus induit par la RT. D'autres facteurs favorisant le développement du trismus sont le tissu cicatriciel post-chirurgical, les lésions nerveuses ou une combinaison de ces facteurs (199). L'hypomobilité mandibulaire conduit finalement à un raccourcissement musculaire et éventuellement à un dysfonctionnement de l'articulation temporo-mandibulaire (200). Le nombre de conséquences négatives du trismus et de la douleur orofaciale sur la santé générale des patients est élevé, notamment une réduction de l'apport nutritionnel, des difficultés à parler, une santé bucco-dentaire compromise et une mauvaise qualité de vie (204). Le trismus peut être prévenu en évitant la RT des structures masticatoires. Cependant, des interventions précoces peuvent également être utilisées pour minimiser le trismus (205-207).

Il existe un seul rapport d'étude de cas qui a examiné l'utilisation du PBM dans la gestion du trismus deux mois après la RT. Lors de la dernière séance de PBM, l'ouverture de la bouche du patient est passée de 20 à 30 mm et la douleur a diminué sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 9 à 1. Ces résultats positifs ont persisté jusqu'à un an après la dernière séance de PBM (208). Le principal argument en faveur d'un éventuel avantage clinique du PBM dans la prise en charge du trismus est le potentiel du PBM à réduire la fibrose et à favoriser la régénération musculaire. En raison de la quantité limitée de données cliniques, aucune recommandation n'est possible sur l'utilisation du PBM pour la gestion du trismus.

★ Recommandation WALT PBM 2018–2020 :

WALT suggère l'utilisation d'un dispositif transcutané à LED dans le proche infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

8. ostéonecrose

La nécrose osseuse peut se produire en raison de la RT de la région HNC, qui est spécifiée comme une ostéoradionécrose (ORN) ou en raison d'un médicament spécifique, également appelé ostéonécrose de la mâchoire liée à un médicament (MRONJ) (209, 210) (211, 212). La RT peut provoquer une occlusion vasculaire conduisant à la perte d'ostéocytes, ce qui peut entraîner une nécrose osseuse (209, 210). La prévalence du ORN mandibulaire est

estimée entre 5 % et 15 %, mais grâce aux améliorations de la technique de RT et à l'introduction de l'IMRT, moins de 5 % des patients développent un ORN. De plus, des soins dentaires décents avant la RT peuvent également aider à prévenir le ORN (209, 213). À ce jour, le mécanisme sous-jacent du ORN n'est pas encore complètement élucidé. De toute évidence, la RT induit un processus fibroatrophique, qui consiste en la formation de radicaux libres, un dysfonctionnement endothélial, une inflammation, une thrombose microvasculaire, une fibrose et un remodelage. Ce processus aboutira finalement à la nécrose des os et des tissus (214). Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de ORN, notamment les maladies dentaires inflammatoires, les traumatismes des tissus mous et les interventions chirurgicales dentaires sur l'os dans les sites de RT à forte dose. Un facteur de risque important de ORN est l'extraction des dents malades après la RT. Cependant, la nécrose osseuse peut également se développer en raison d'une maladie parodontale, d'un traumatisme ou de manière spontanée (215, 216). L'extraction des dents compromises avant la RT et des soins dentaires appropriés pendant et après la RT sont essentiels pour prévenir la ORN (209, 210).

L'ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments (ORN) peut survenir chez les patients cancéreux traités par des inhibiteurs de l'angiogenèse (par exemple, le bevacizumab, le sunitinib) pour une HNC avancée et chez les patients présentant des métastases osseuses traitées par des bisphosphonates (211, 212). Le bevacizumab est un anticorps qui bloque le facteur de croissance endothélial vasculaire (217), ce qui peut entraîner une ischémie

tissulaire (218–220). En outre, il peut inhiber la cicatrisation correcte des plaies et stimuler la dégradation de la muqueuse buccale, ce qui entraîne l'exposition de la mâchoire nécrosée (221). Le sunitinib est un TKI qui peut également provoquer une ORN en bloquant plusieurs voies liées à l'angiogenèse (222, 223). Les bisphosphonates inhibent le renouvellement osseux en induisant l'apoptose ostéoclastique et en inhibant l'activité ostéoclastique médiée par les ostéoblastes (212). L'incidence de la ORN varie de 0,8 % à 12 %. L'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) recommande une bonne hygiène buccale, l'utilisation d'un traitement pharmacologique (par exemple, antibiotiques, analgésiques) et, en cas d'os exposé persistant, une ablation chirurgicale (224).

Dans une étude *in vivo*, la PBM appliqué sur l'os de rat avant et pendant la RT a eu un effet positif (225), et des résultats comparables ont été décrits par une autre étude animale (226). Cependant, une autre étude *in vivo* a montré que le PBM n'était pas capable de réparer les dommages osseux induits par la RT (227).

A notre connaissance, aucune étude clinique n'a été menée sur les effets de la PBM pour le ORN. Cependant, plusieurs études ont démontré un effet bénéfique de la PBM dans la gestion de la ORN induite par les bisphosphonates (228–234). Une revue a conclu que l'utilisation de la PBM pourrait présenter un avantage significatif par rapport à la thérapie classique, car le taux de réponse complète globale était de 55% pour les patients ayant bénéficié de la PBM, alors qu'il n'était que de 30% pour les patients recevant les soins classiques (235).

Une étude menée sur un modèle de cicatrisation des plaies chez les rongeurs a montré que le laser et la LED étaient tous deux capables de stimuler l'angiogenèse in vivo (236). Jusqu'à présent, aucun essai clinique sur la prise en charge de la ORN induite par les inhibiteurs de l'angiogenèse n'a été trouvé dans la littérature. La réparation rapide de la nécrose chronique des tissus mous chez des patients HNC précédemment traités par radiothérapie a été rapportée en 2 à 4 semaines de PBM dans une petite série de cas (237). Ce résultat a été confirmé par des résultats similaires dans un autre rapport de cas d'une autre institution (238). Ce rapport de cas décrit un cas supplémentaire de lésion nécrotique muqueuse persistante associée à la radiation, traitée dans une autre institution avec une amélioration rapide et précoce et une résolution complète en 6 semaines, comparable aux trois cas précédemment rapportés (239). Ces cas fournissent des preuves cliniques de la réparation rapide d'une ulcération muqueuse chronique radio-induite due à la PBM.

★ Recommandation WALT PBM 2018–2020 :

Lors de l'utilisation d'un dispositif transcutané, WALT recommande un dispositif LED/laser proche infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, au moins 15–20 fractions.

En cas d'utilisation d'un dispositif intra-buccal, WALT recommande l'utilisation d'un dispositif LED/laser rouge (630–680 nm) intra-buccal d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface concernée, 3–4 fois par semaine, au moins 15–20 fractions.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

9. Dysphonie

Les principaux outils de communication d'une personne sont sa voix et sa parole, qui jouent un rôle important dans son identité et sa personnalité. La qualité de la voix est déterminée par le mouvement et les caractéristiques des cordes vocales, tandis que la qualité de la parole dépend des caractéristiques de résonance du conduit vocal. Toute altération des propriétés musculaires ou tissulaires des structures articulatoires peut affecter les mouvements coordonnés volitifs et entraîner des problèmes d'élocution. Les troubles de la voix et de la parole peuvent diminuer de manière significative la qualité de vie du patient. Cependant, ces complications ne font pas l'objet de beaucoup de soins de soutien pendant le traitement du cancer. En outre, elles sont probablement sous-déclarées dans le cadre des efforts visant à préserver la fonction des organes après le traitement du cancer (240, 241).

La pathophysiologie des problèmes de voix et de parole ressemble à celle de la dysphagie, qui peut inclure une faiblesse neuromusculaire due à l'invasion tumorale. La mucite du palais mou et des tissus mous du larynx, la fibrose ou l'atrophie des plis vocaux, l'œdème et l'atrophie des tissus du larynx et du pharynx, et l'altération de la salive ou la xérostomie peuvent entraîner des altérations de la voix et/ou de la parole induites par la CRT(242, 243). L'altération fonctionnelle à long terme de la voix et/ou de la parole peut être évitée par les nouvelles techniques d'administration de la RT, y compris l'IMRT, qui sont conçues pour épargner les structures anatomiques impliquées dans

la voix et/ou la parole. En outre, une rééducation précoce de la parole peut également être utile (244).

Actuellement, il n'y a pas de chiffres exacts sur la prévalence des dysfonctionnements de la parole et de la voix chez les patients atteints d'HNC avancés traités par RT (C). Par conséquent, des études prospectives sont nécessaires, qui comprendront des mesures de base et une évaluation multidimensionnelle standardisée des aspects fonctionnels de la voix et de la parole (240). A notre connaissance, il n'existe aucune étude sur l'effet de la PBM sur la qualité de la parole et de la voix chez les patients atteints de HNC. Pourtant, la PBM peut préserver la fonction des structures anatomiques impliquées directement, et pourrait avoir des bénéfices indirects en diminuant l'hyposalivation.

*** Recommandation WALT PBM 2018–2020 :**

WALT suggère l'utilisation d'un dispositif transcutané à LED dans le proche infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

10. Erythrodysesthésie palmo–plantaire

L'érythrodysesthésie palmo–plantaire (EPP), également connue sous le nom de syndrome main–pied, est un effet secondaire de nombreux agents CT classiques et de nouvelles thérapies moléculaires ciblées (245, 246). L'EPP se caractérise par une rougeur, un gonflement et une douleur sur la paume des

mains et/ou la plante des pieds, qui, lorsqu'ils sont sévères, peuvent évoluer vers des cloques franches. Elle se manifeste parfois ailleurs sur la peau, par exemple sur les genoux ou les coudes, mais cela est moins fréquent (245, 246). Les médicaments cytotoxiques les plus classiques qui peuvent provoquer ce syndrome sont la doxorubicine, la cytarabine, le docétaxel, la capécitabine ou le 5-fluorouracile. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase à cibles multiples tels que le sorafenib, le sunitinib, le regorafenib et d'autres qui ciblent l'angiogénèse sont également associés aux EPP. L'EPP est généralement le plus grave au cours des 6 premières semaines de traitement avec une thérapie ciblée, bien qu'avec les ITC conventionnelles, l'affection puisse ne se manifester que 2 à 3 mois après le début du traitement (247-249).

Le mécanisme sous-jacent n'est toujours pas clair. Plusieurs facteurs pourraient expliquer le développement de l'EPP dans la paume des mains et la plante des pieds, comme la division cellulaire rapide, les forces gravitationnelles, l'anatomie vasculaire spécifique, les gradients de température, ainsi que la concentration accrue de médicaments dans les glandes sudoripares eccrines (247-249). La prise en charge de l'EPP consiste en l'arrêt du médicament et en un traitement symptomatique pour soulager, diminuer l'œdème et prévenir la surinfection. Le traitement des symptômes comprend le soin des plaies, l'analgésie et/ou l'application d'émollients topiques sans alcool (anti-inflammatoires) (250).

Les preuves concernant l'utilisation de la PBM pour la gestion de l'EPP sont limitées. Un seul essai clinique a été mené auprès de patients présentant une EPP due à une CT active ou à une thérapie ciblée. Les patients ont servi de

contrôle, car un site corporel a été traité avec le PBM tandis que l'autre a été traité avec un laser fictif. Les résultats préliminaires de 31 patients n'ont montré aucun effet significatif du PBM sur la gravité de l'EPP lorsque les deux sites corporels ont été comparés à la fin du traitement. Cependant, la douleur des patients a diminué et la satisfaction des patients était plus élevée grâce au PBM (251).

WALT suggère l'utilisation d'un dispositif LED/laser transcutané rouge (630–660 nm) et/ou proche infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions.

Pour les lésions précoces, un dispositif LED/laser de longueur d'onde rouge (630–660 nm) en contact direct avec la peau peut également être utilisé.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

11. Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

L'une des complications qui survient après une GCSH allogénique est la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Cet effet secondaire s'accompagne de problèmes cutanés, digestifs et buccaux. Le mécanisme qui sous-tend la GVHD repose sur une réaction immunitaire provoquée par les cellules immunitaires du donneur non identique (le greffon) qui reconnaissent le receveur de la greffe (l'hôte) comme étranger. Lorsqu'elle survient dans les 100 premiers jours suivant la transplantation, elle est définie comme la forme aiguë, tandis qu'après cette période, on parle de GVHD chronique, qui peut persister des mois, voire des années. Les problèmes bucco-dentaires

surviennent principalement pendant la GVHD chronique et se caractérisent par des changements blancs et rouges sur la muqueuse buccale, avec ou sans ulcération, et peuvent être compliqués par une sécheresse buccale. De plus, le lichen plan buccal de la GVHD peut se présenter comme une manifestation unique de la GVHD, qui ressemble souvent au lichen plan buccal classique, une affection inflammatoire qui affecte les muqueuses buccales. Le lichen plan buccal se caractérise par des plaques blanches en dentelle, des tissus rouges et gonflés ou des ulcères ouverts. Les symptômes cliniques vont d'une sensation de brûlure douloureuse, d'une diminution du goût, d'une perte d'appétit et d'une hyposalivation à, dans certains cas extrêmes, des problèmes de prise de médicaments (252, 253).

La GVHD aiguë peut apparaître chez 20 à 40% des patients recevant une HSCT allogénique d'un frère ou d'une sœur ayant un antigène leucocytaire humain (HLA) identique, et chez plus de 50% des patients recevant une HSCT allogénique d'un donneur non apparenté. L'incidence de la GVHD chronique varie de 30 à 70 % (254–256). La prise en charge de la GVHD orale repose sur une bonne hygiène buccale et/ou un traitement systémique/local par stéroïdes ou autres médicaments immunomodulateurs. Cependant, cela semble être insuffisant dans certains cas (252, 253).

Le PBM a été évalué dans le traitement du lichen plan oral avec des résultats positifs (257–254). Sur cette base, le PBM a été utilisé pour le traitement local de la GVHD orale chez les patients présentant des symptômes et des signes persistants malgré les traitements systémiques et topiques par corticostéroïdes et autres immunosuppresseurs. Deux rapports de patients

traités par la PBM ont montré une modification lichénoïde de la muqueuse ; en particulier, l'ulcération et l'érythème ont été améliorés en 3 à 4 semaines de traitement et la douleur buccale et la sécheresse buccale se sont améliorées chez la plupart des patients (255, 256). Ces résultats suggèrent que la PBM peut représenter une approche supplémentaire pour la gestion de la GVHD orale, et suggèrent que des études contrôlées devraient être menées pour confirmer l'efficacité du traitement par PMP dans la GVHD orale et pour déterminer les protocoles optimaux de traitement par PMP.

*** Recommandation WALT PBM 2018–2020 :**

WALT suggère l'utilisation d'un dispositif LED/Laser transcutané proche infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions.

L'utilisation d'un dispositif intra-oral avec une longueur d'onde rouge (630–660 nm) est utile dans cette indication pour les lésions précoces.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

12. Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (NIPC) est un effet secondaire fréquent de la CT avec une incidence de 68% dans le premier mois après la CT (257). Les principaux agents neurotoxiques de la CT sont les taxanes, les médicaments à base de platine, les alcaloïdes de la pervenche, la thalidomide et le bortézomib. Les symptômes liés à la NIPC sont généralement symétriques et bilatéraux et comprennent la paresthésie, l'engourdissement, la douleur brûlante, la perte de la sensation de température et la perte des

réflexes tendineux apparaissant généralement dans les extrémités distales, ce qui indique une vulnérabilité accrue des neurones dont les axones sont les plus longs (258, 259). Les neurones sensoriels sont particulièrement touchés, tandis que les atteintes motrices, autonomes ou du SNC sont rares. Cette vulnérabilité sélective est probablement liée à la perméabilité de la barrière hémato-nerveuse au niveau du ganglion de la racine dorsale (260). La NIPC entrave les activités quotidiennes des patients en raison de comorbidités telles que la détresse psychologique, le risque de chute et la mauvaise qualité du sommeil, ce qui entraîne une diminution significative de la qualité de vie (261). De plus, la NIPC représente un lourd fardeau économique (262).

La pathogenèse de la CIPN peut être expliquée par le fait que les agents neurotoxiques de la CT causent des dommages à l'ADN mitochondrial, stabilisent ou déstabilisent la formation des microtubules, ou ont un effet anti-angiogénique. Cependant, la physiopathologie exacte du NIPC n'est toujours pas claire (260).

La gestion pharmacologique des symptômes (par exemple, les antidépresseurs ou les médicaments contre la douleur) apporte un bénéfice limité (263, 20164). Dans les cas graves, il est nécessaire de retarder et/ou de réduire la dose de CT, ce qui peut affecter les résultats du traitement (258). Il n'existe pas de mesures fondées sur des preuves largement acceptées pour prévenir ou minimiser le NIPC (265). Plusieurs études animales ont été réalisées pour étudier l'efficacité du PBM dans la gestion du NIPC (266-268). Elles ont démontré que la MMP est capable de réduire la douleur neuropathique, de favoriser la récupération fonctionnelle des nerfs

périphériques et de stimuler la croissance et la régénération axonales. De plus, une étude in vivo a montré une réduction de l'allodynie froide et mécanique après la PBM (267). De plus, des recherches ayant des résultats bénéfiques ont été rapportées pour la PBM chez des patients atteints de neuropathie diabétique, démontrant que la vitesse de conduction nerveuse s'est significativement améliorée après la PBM (264, 269–271).

Trois essais cliniques ont été menés pour étudier l'effet de la PBM dans la prise en charge de la NIPC. Un essai prospectif portant sur un seul groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein a observé une diminution du Brief Pain Index (BPI) après la PBM (272). Selon un ECR, la PBM a induit une réduction significative du score total modifié de neuropathie (mTNS) chez des patients atteints de cancers de différentes étiologies (273). Une autre étude prospective à un seul bras avec des patients atteints de cancer gastro-intestinal a observé une réduction significative des symptômes de neurotoxicité après la PBM (274, 275).

★ Recommandation WALT PBM 2018–2020 :

WALT suggère l'utilisation d'un dispositif LED/laser transcutané dans le proche infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, au moins 15–20 fractions.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

13. Fibrose induite par la radiothérapie

Les complications des tissus mous et lymphatiques de l'irradiation des HNC sont omniprésentes, puisque plus de 50 % des patients développent une fibrose sévère (276). La fibrose radio-induite (RIF) peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Parmi les manifestations particulièrement importantes de la RIF, on peut citer les troubles de la déglutition et de l'aspiration dus à la fibrose muqueuse et stromale de la musculature du cou et du pharynx, le lymphœdème laryngé et la rigidité de l'architecture tissulaire, qui entraînent des symptômes physiques importants et une perte fonctionnelle. L'étendue de la RIF dépend de multiples facteurs, dont le site de la tumeur, les organes adjacents touchés et la dose prescrite (277).

Le mécanisme sous-jacent de la RIF dans les tissus normaux a été largement étudié. Les rayonnements ionisants génèrent des ROS et des espèces azotées (NO) qui entraînent une inflammation localisée qui, dans le contexte aigu, provoque une irritation de la peau et du revêtement épithélial des organes adjacents. Le processus inflammatoire aigu évolue vers un état inflammatoire chronique et un remodelage tissulaire plusieurs mois après la RT, qui peut progresser sur plusieurs années en provoquant un lymphœdème, une fibrose, des douleurs, une atrophie et un dysfonctionnement des organes (277, 278). Le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) est l'un des principaux médiateurs de cette réponse, avec une multitude d'autres cytokines et facteurs de croissance (277). Le traitement actuel du RIF consiste à prendre principalement de la pentoxifylline/vitamine E quotidiennement pendant plusieurs années avec un bénéfice modeste. Malgré l'élucidation des

mécanismes moléculaires de la RIF secondaire à la RT dans des modèles animaux, aucune mesure de traitement efficace n'est disponible à ce jour (279).

L'utilisation de la PBM dans la gestion de la fibrose n'a été étudiée que dans des études *in vitro* (280–283). Les preuves disponibles démontrent que le PBM peut réguler les principales cibles de la voie de la fibrose, allant de la réduction de la vitesse de prolifération et de migration des fibroblastes, à l'inhibition de la production de TGF- β et de la voie connexe, en passant par la régulation à la baisse de la production et du dépôt de collagène (281). Il n'y a actuellement aucune étude clinique publiée utilisant le PBM pour traiter le RIF (284). Actuellement, des chercheurs de l'Université de New York évaluent la faisabilité, l'innocuité et la tolérance de la PBM pour le traitement de la RIF chez les patients HNC traités par RT. En outre, ils étudient les changements métaboliques correspondants dans le microenvironnement.

★ Recommandation WALT PBM 2018–2020 :

Dans une intention préventive, WALT suggère l'utilisation d'un dispositif LED/laser transcutané proche infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose 3 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, au moins 15–20 fractions.

Dans un but curatif, WALT suggère l'utilisation d'un dispositif LED/laser transcutané dans le proche infrarouge (730–800 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface concernée, 3–4 fois par semaine, au moins 15–20 fractions.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

14. Alopécie induite par la chimiothérapie (ACI)

L'alopécie induite par la chimiothérapie (ACI) est un effet secondaire courant de la CT, affectant environ 65% des patients subissant une CT, bien que ce chiffre dépende fortement de l'agent CT utilisé (285). L'alopécie est un effet direct du CT cytotoxique sur les cellules qui se divisent rapidement, y compris les cellules de la matrice capillaire (285). Cet effet secondaire est considéré comme l'une des expériences les plus pénibles et les plus traumatisantes pour les patients atteints de cancer, surtout chez les femmes (286, 287). Pendant et même après la CT, l'ACI interfère avec la qualité de vie des patients et leur capacité à faire face efficacement à leur maladie.

Les cheveux étant un indicateur important de la féminité, de l'attractivité et de la personnalité, leur perte peut entraîner une insatisfaction corporelle et une mauvaise adaptation post-traitement (288). En outre, l'ACI peut induire des douleurs physiques telles que des maux de tête et des douleurs du cuir chevelu (289). Il n'existe aucun traitement pharmacologique approuvé pour l'ACI (285). L'effet de l'application topique ou orale de minoxidil a été étudié avec un succès limité (290, 291). La seule mesure préventive disponible est basée sur le refroidissement du cuir chevelu (292). Néanmoins, ce traitement a un taux de réussite très variable et s'accompagne de certaines complications (par exemple, sensation de froid, peau sèche, nausées, légers maux de tête) (292).

En ce qui concerne l'utilisation du PBM et la perte de cheveux, des résultats positifs ont été démontrés dans des essais cliniques appliquant le PBM pour le traitement de l'alopecie androgéniques et de l'alopecie areata (293–295). Une étude in vivo a examiné l'efficacité du PBM dans l'ICA chez les rats. Quinze jours après l'ICA, les rats traités avec le PBM ont montré une repousse des poils. Le PBM a probablement stimulé la prolifération des cellules souches kératinocytaires de la matrice capillaire ou des cellules de la papille dermique activées. Aucun essai clinique sur l'utilisation du PBM pour l'ICA n'est disponible.

*** Recommandation WALT PBM 2018–2020 :**

WALT suggère l'utilisation d'un dispositif transcutané LED/laser rouge (630–660 nm) d'une puissance de 25–150 mW, dose de 6 J par fraction sur toute la surface d'intérêt, 3–4 fois par semaine, 15–20 fractions.

D'autres études cliniques multicentriques bien menées sont nécessaires pour optimiser le traitement par PBM dans cette indication.

CONCLUSION

Depuis le recours empirique aux bienfaits de la lumière en médecine antique traditionnelle au positionnement de la photobiomodulation comme une recommandation de la prise en charge des préventive et/ou curative des effets secondaires des traitements oncologique avec des niveaux d'évidence très élevés pour certaines indications avec un bon rapport coût-efficacité, la photobiomodulation a franchi la quasi totalité des obstacles épistémologiques pour se positionner en tant que processus scientifique collectif, collaboratif et correctif. C'est avec cet état d'esprit que la photobiomodulation connaîtra l'amélioration de ses modalités technique et l'extension de ses indications tout en gardant un œil sur les effets secondaires, exceptionnels pour le moment par principe d'humilité scientifique ce qui est rare peut être du au hasard et le hasard n'est que le fruit de notre ignorance actuelle.

Table 1: PBM Parameters in Cancer Supportive Care (Modified from Zecha J et al. (7) by Damien Vila & James Carroll)

Category	Parameter	Unit	Explanation
Irradiation parameters	Wavelength	Nanometer (nm)	<p>Light has dual characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - An electromagnetic wave, i.e. the propagation of variable electric and magnetic fields. The wavelength is the distance between 2 max or min of these fields (they have the same characteristic in terms of period, frequency and wavelength) and is often in nanometer (nm). - A particle called photon bringing energy inversely proportional to the wavelength of wave-like description, in Joules (J) or, often in electronvolt (eV), more suitable for little range of energy. <p>The light absorbing elements in cells are called chromophores. A chromophore can only absorb photons of specific energy(ies), so light with specific wavelength(s).</p> <p>The visible spectrum of light is 380 nm (blue) – 780 nm (red) range, corresponding to photons of around 2 eV (red) or 3 eV (blue).</p>
	Power	Watt (W)	Power is the rate at which energy is transferred: $1 \text{ W} = 1 \text{ J/s}$. The higher the power the more photons emitted every second.

Lecture épistémologique de l'évolution des connaissances scientifiques de la photobiomodulation en soins de support oncologique

	Beam area	Square centimeter (cm ²)	The surface area of the beam on the patient. Also know as spot size. This is not easy to determine because laser beams are usually more intense in the middle then fade towards the edge (Gaussian distribution) so it is hard to define where the exact edge of the beam is without special instruments (a beam profiler). Many research authors do not report this parameter, let alone report it correctly. The area of the light source tip (aperture) is not necessarily the same as the beam area, the beam that exits the laser tip may be much smaller. Beam measurement at the patient skin or oral mucosa surface should be performed by an optical engineer or physicist.
	Irradiance (received surface density power or intensity)	Watt per square centimeter (W/cm ²)	It is the power received per unit of surface area: power (W) / beam area (cm ²). More irradiance could allow less treatment time, however many studies have shown that if the irradiance is too high, treatment can be less effective even if the same total dose is delivered. The treatment guidelines suggest the safe and effective irradiance ranges.
	(Radiant) Energy	Joule (J)	Power (W) x Time (s). Many studies have shown that too much energy is less effective. The treatment guidelines suggest the safe and effective energy ranges.
	Time	Second (s)	How long each treatment is applied at each location.
	Dose (fluence or received surface energy density)	Joule per square centimeter (J/cm ²)	The energy received per unit of surface area: Energy (J) / Beam Area (cm ²) or Power (W) / Beam Area (cm ²) x Time (s). Different outcomes may be obtained if the total dosage is delivered in a small area vs. a large area, or a short treatment time vs. a long treatment time, or a low energy vs. a high

Lecture épistémologique de l'évolution des connaissances scientifiques de la photobiomodulation en soins de support oncologique

			energy. The treatment guidelines suggest the safe and effective energy ranges.
	Operating mode	Continuous wave (CW), or pulsed	The output beam may be continuous or pulsed. If the beam is pulsed then the factors to report are peak power, pulse frequency, pulse width (Power (W) x Pulse frequency (Hz) x Pulse width (sec) = Average power (W).
Treatment parameters	Physical relationship to the organ		Applicable when there is more than one way to approach the organ. For example, intra-oral device versus extra-oral device.
	Timing		Time of the treatment session relative to cancer treatment.
	Treatment schedule		The frequency of treatments per day/week and the total number of treatments.
	Anatomical location		The anatomical site that was exposed to the light beam. If multiple locations were treated, all need to be described.

Table 2: MASCC/ISOO guidelines for the management of OM – a limited view of the PBM guidelines (4)

Cancer treatment modality	Aim of treatment	Protocol	Wavelength (nm)	Power density (irradiance; mW/cm ²)	Time per spot (sec)	Energy density (fluence; J/cm ²)	Spot size (cm ²)	Number of spots	Distance from the tissue	Frequency	Duration
HSCT	Prevention	#1	632.8	31.25	40	1.0	0.8	18	<1 cm	Daily	From day after cessation of conditioning for 5 days
		#2	650	1000 *	2	2.0	0.04	54–70	In contact	Daily	From 1 st day of conditioning till day + 2 post-HSCT (for 7–13 days)
RT	Prevention	#1	632.8	24	125	3.0	1	12	<1 cm	5 days / wk	Entire RT course
RT-CT	Prevention	#1	660	417 *	10	4.2	0.24	72	In contact	5 days / wk	Entire RT course
		#2	660	625 *	10	6.2	0.04	69	In contact	3 days / wk (alternate days)	Entire RT course

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

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

Table 3: RCT describing PBM therapy setting in studies assessing salivary gland dysfunction in cancer patients (modified from Heiskanen et al. 2020 (72))

Ref.	Patient population	Aim of the study	Study design	Irradiation parameters								Efficacy
				Route of delivery (EO, IO, combo)	Wavelength (nm)	Laser type	Approach	Power (mW)	Irradiance (mW/cm ²)	Time (sec/point)	Fluence (J/cm ²)	
Gonnelli 2016 (110)	HNC	P	RCT	Combo	660 +780 + clinical care/ clinical care	InGal AIP	IO (660 nm)	40	Calculated: 1000 mW/cm ²	10	10	Yes, objective outcome measures
							EO (780 nm)					
Palma 2017 (112)	HNC	T	Before-and-after	Combo	808	InGal AIP	IO	30	750	10	7.5	Yes, objective and subjective outcome measures
						EO						
Saleh 2014 (113)	HNC	T	RCT	Combo	830	GaAl Ar	IO	100	3570	20	71	Not effective in both objective and subjective outcome measures
						EO						
Simoes 2010 (114)	HNC	P	Comparative	Intraoral	660	AlGa InP	IO	40	Calculated: 1111 mW/cm ²	6	6	Yes, subjective outcome measures
Cowen 1997 (71)	Hematologic cancer	P	RCT	Intraoral	632.8	HeNe	IO	60	Calculated: 150 mW/cm ²	10	1.5	Yes, subjective outcome measures

Abbreviations: EO, extra-oral; HNC head and neck cancer; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IO, intra-oral; P, prevention; Ref, reference; RCT, randomized controlled trial; T, therapy

Lecture épistémologique de l'évolution des connaissances scientifiques de la photobiomodulation en soins de support oncologique

Table 4: Proposed photobiomodulation parameters for the prevention and/or management of cancer therapy related complications

Complication	Irradiation parameters							Treatment parameters				Level of Evidence*	
	Route of delivery	Wavelength (nm)	Power (mW)	Irradiance (mW/cm ²)	Time (sec)	Fluence (J/cm ²) (prophylactic or curative intent)	Beam output mode (Continuous and/or pulsed)	Treatment area	Distance from tissue	Timing	Frequency (number of sessions, per week and total)	I to V	Recommendation OR Suggestion OR No suggestion possible
Acute radiodermatitis	External	630-905	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	Daily 10->30	II	Recommendation
Lymphedema		750-904	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	III	No suggestion possible
Radiation fibrosis		750-850	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	NA	No suggestion possible
Palmar-Plantar Erythrodysesthesia		630-680 + 750-850	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	V	No suggestion possible
GVHD (graft versus host disease)		630-680 + 750-850	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	IV	No suggestion possible
Dysphagia		630-680 + 750-850	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	V	No suggestion possible
Dysgeusia		630-680 + 750-850	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	V	No suggestion possible
Trismus		630-680 + 750-850	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	V	No suggestion possible
Osteonecrosis and mucosal necrosis		630-680 + 750-850	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	IV	No suggestion possible
Voice/speech alterations	External	630-680 + 750-850	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	NA	No suggestion possible
Chemotherapy-induced	External	780-970	80 mW-120	20-150 (red) 20-80	X	7,5 - 48	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6	IV	No suggestion possible

Lecture épistémologique de l'évolution des connaissances scientifiques de la photobiomodulation en soins de support oncologique

peripheral neuropathy			mW	(IR)							weeks		
Chemotherapy-induced alopecia	External	630-680 + 750-850	20-150	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2 -> 6	Continuous and pulsed	X	X	X	3 times a week for 4 - 6 weeks	NA	No suggestion possible
Periodontal lesions after Chemotherapy and Radiotherapy	Internal	630-660 810-830	20mw-150mw	20-150 (red) 20-80 (IR)	X	2->6	Continuous and pulsed	X	X	X	Daily 10->30	NA	No suggestion possible

NA, not applicable

*These proposed protocols are based on expert-opinion and do not exclude other protocols. *Level I: Evidence obtained from meta-analysis of multiple, well-designed, controlled studies; randomized trials with low false-positive and false-negative errors (high power); Level II: Evidence obtained from at least 1 well-designed experimental study; randomized trials with high false-positive and/or false-negative errors (low power); Level III: Evidence obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as nonrandomized, controlled single-group, pre-test and post-test comparison, cohort, time, or matched case-control series; Level IV: Evidence obtained from well-designed, non-experimental studies, such as comparative and correlational descriptive and case studies; Level V: Evidence obtained from case reports and clinical examples (48).*

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Bruera R. L'attrayant monde de la pensée médicale et sa didactique. Recherches Qualitatives. 2013 (15) :234–238
- [2]. Lipko NB. Photobiomodulation : Evolution and Adaptation. Photobiomodulation, Photomedicine and Laser Surgery 2022 ;40 :213–33.
- [3]. Bernard C. Introduction à la Médecine Expérimentale
- [4]. De Saussure NT. La formation de l'acide carbonique est-elle essentielle à la végétation ? Annales de Chimie 1797(24) : 135–149 ; 227–228 et 336–337
- [5]. Wibdaus A. Constitution of Sterols and Their Connection with Other Substances Occurring in Nature. Nobel Lectures, Chemistry 1922–1941, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1966.
- [6]. Wald G. The molecular basis of visual excitation. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1963–1970,
- [7]. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1972
- [8]. Planck M. The Genesis and Present State of Development of the Quantum Theory. Nobel Lectures, Physics 1901–1921, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967.
- [9]. Eibstein A. Fundamental ideas and problems of the theory of relativity. Nobel Lectures, Physics 1901– 1921, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967

- [10]. Maxwell JC. Traité d'électricité et de magnétisme. Chapitre XX. Editions Gauthier Villars. Paris 1885. (10)Einstein A. De l'électrodynamique des corps en mouvement. Annalen der Physik 1905 :
- [11]. Kastler A. Optical Methods for Studying Hertzian Resonances. Nobel Lectures, Physics 1963–1970,
- [12]. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1972
- [13]. Maiman TH. Stimulated Optical Radiation in Ruby. Nature 1960(187) : 493–(13) Renk KF. Basics of laser physics. 2012: Springer.
- [14]. Courtland R. No Nobel for the Father of the LED. IEEE Spectrum, 2014 (8) : 10.
- [15]. Desmet KD et al. Clinical and experimental applications of NIR–LED photobiomodulation. Photomed Laser Surg, 2006 24(2):121–8.
- [16]. Whelan HT , et al., Effect of NASA light–emitting diode irradiation on wound healing. J Clin Laser Med Surg, 2001 19(6):305–14.
- [17]. Heiskanen V, Hamblin MR. Photobiomodulation: Lasers vs Light Emitting Diodes? Photochem Photobiol Sci. 2018; 17(8): 1003–1017
- [18]. Mester E , Szende B , and Gartner P , The effect of laser beams on the growth of hair in mice. Radiobiol Radiother (Berl), 1968 9(5): p. 621–6.5732466
- [19]. Mester E, Spiry T, Szende B, Tota JG. Effect of laser rays on wound healing. Am J Surg 1971;122:532–535. (20)Mester E, Nagylucskay S, Döklen A, Tisza S. Laser stimulation of wound healing. Acta Chir Acad Sci Hung 1976;17:49–55.

- [20]. Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med* 1985;5:31–39.
- [21]. Calvert JG, Pitts JN. *Photochemistry*, Ed Wiley & Sons, New York, 1966.
- [22]. Scoffone E, Jori G, Galiazzo G. Selective photo-oxidation of amino acids in proteins. *Biochem Soc Symp* 1970;31:163–170.
- [23]. Karu TI . Photobiology of low power laser effects. *Heal phys* 1989; 56 :691–704.
- [24]. Karu T . Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol* 1999; 49 (1):1–17.
- [25]. Benedicenti S , Pepe IM , Angiero F , Benedicenti A . Intracellular ATP level increases in lymphocytes irradiated with infrared laser light of wavelength 904 nm. *Photomed Laser Surg* 2008; 26 (5).
- [26]. Pastore D , Greco M , Passarella S , Pastore D , Greco M , Passarella S . Specific helium-neon laser sensitivity of the purified cytochrome c oxidase Specific helium-neon laser sensitivity of the purified cytochrome c oxidase. *Int J Radiat Biol* 2000; 76 (6):863–70.
- [27]. Passarella S , E C , Molinari S , et al. Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated.
- [28]. Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function and biogenesis. *J Cell Biochem* 2008;105:1342–1351.
- [29]. Lima PLV et al. Photobiomodulation enhancement of cell proliferation at 660nm does not require cytochrome c oxidase. *J Photochem Photobiol B* 2019

- [30]. Pollack GH. Molecules, water and radiant energy : new clues for origin of life 2009.
- [31]. Shimada et al. Complex structure of cytochrome c–Cytochrome c oxydase reveals a novel protein–protein interaction mode. EMBO, J 2017.
- [32]. Sommers AP et al. Light effect on water viscosity : implication for ATP sythesis. Sci Rep 2015
- [33]. Sommer AP, Schemmer P, Pavlath AE et al. Quantum biology in low level light therapy: death of a dogma. Ann Transl Med 2020;8:440.
- [34]. Huang Y , Nagata K , Tedford CE , Mccarthy T , Ham– blin MR . Low–level laser therapy (LLLT) reduces oxidative stress in primary cortical neurons in vitro . J Biophotonics 2013; 6 (10):829–38
- [35]. Lan C–CE , Ho PY , Wu CS , Yang RC , Yu HS . LED 590 nm photo–modulation reduces UVA–induced metalloproteinase–1 expres– sion via upregulation of antioxidant enzyme catalase. J Derma– tol Sci 2015; 78 (2):125–32.
- [36]. Fillipin LI , Mauriz L , Vedovelli K , et al. Low–Level Laser Therapy (LLLT) prevents oxidative stress and reduces fibrosis in rat trau– matized Achilles Tendon. Lasers Surg Med 2005; 37 :293–300.
- [37]. Tatmatsu–Rocha JC , Ferraresi C , Hamblin MR , Maia F , Al E . Low–level laser therapy (904 nm) can increase collagen and reduce oxidative and nitrosative stress in diabetic wounded mouse skin.
- [38]. Photochem Photobiol 2016; 164 :96–102 de Lima FM , Villaverde AB , Albertini R, et al. Dual Effect of Low–Level Laser Therapy (LLLT) on the acute lung inflam– mation induced by intestinal ischemia and reperfusion

- : action on anti- and pro- inflammatory cytokines. *Lasers Surg Med* 2011; 43 :410-20.
- [39]. Assis L , Moretti AIS , Abrahao TB , et al. Low-level Laser Therapy (808 nm) reduces inflammatory response and oxidative stress in Rat Tibialis Anterior Muscle After Cryolesion. *Lasers Surg Med* 2012; 44 :726-35 .
- [40]. Passarella S, Karu T. Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation. *J Photochem Photobiol B* 2014;140:344-358.
- [41]. Arany PR, Nayak RS, Hallikerimath S, Limaye AM, Kale AD, Kondaiah P. Activation of latent TGF-beta1 by lowpower laser in vitro correlates with increased TGF-beta1 levels in laser-enhanced oral wound healing. *Wound Repair Regen* 2007;15:866-874.
- [42]. Wang Y, Huang YY, Wang Y, Lyu P, Hamblin MR. Photobiomodulation (blue and green light) encourages osteoblastic-differentiation of human adipose-derived stem cells: role of intracellular calcium and light-gated ion channels. *Sci Rep* 2016;6:33719.
- [43]. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose-response* (2011) 9(4):602-18.
- [44]. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol* (2012) 24(4):363-70.

- [45]. Arany PR. Phototherapy: Photobiomodulation therapy—easy to do, but difficult to get right. *Laser Focus World* 2019(55) :22-24
- [46]. Arany PR. Craniofacial Wound Healing with Photobiomodulation Therapy: New Insights and Current Challenges. *J. Dent. Res.* 2016 ;95(9) : 977
- [47]. Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *J. Biomed. Opt* 2018 ;23(12): 120901.
- [48]. Robijns J, Nait RG Lodewijckx J et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy- induced effects : WALT position paper 2022.
- [49]. Klausner G, Bensadoun RJ, Champion A et al. Etat de l'art de la photobiomodulation dans la prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie : indications et niveau de preuve. *Cancer/Radiothérapie* 2021(25) : 584-92.
- [50]. Jacques S, Newman C, Levy D, von Eschenbach A. Scattering coefficient of light on biologic tissues. Univ. Of Texas M. D. Anderson Cancer Center: Houston, Texas;1987.
- [51]. Sandell JL, Zhu TC. A review of in-vivo optical properties of human tissues and its impact on PDT. *J Biophotonics* 2011;4:773-787.
- [52]. Young CN, Maximiano V, Arany PR. Thermodynamic basis for comparative photobiomodulation dosing with multiple wavelengths to direct odontoblast differentiation. *Journal of Biophotonics* 2022 :1-9

- [53]. Sonis ST, Hashemi S, Epstein JB. Could the biological robustness of low level laser therapy(Photobiomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients et al. *Oral Oncology* 2016;54:7–14
- [54]. Schartinger VH, Galvan O, Riechelmann H, Dudas J. Differential responses of fibroblasts, non–neoplastic epithelial cells, and oral carcinoma cells to lowlevel laser therapy. *Supp Care Cancer* 2012;20:523–9.
- [55]. Al–Watban FA, Andres BL. Laser biomodulation of normal and neoplastic cells. *Lasers Med Sci* 2012;27:1039–43.
- [56]. Pellicoli AC, Martins MD, Dillenburg CS, Marques MM, Squarize CH, Castilho RM. Laser phototherapy accelerates oral keratinocyte migration through the modulation of the mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Biomed Opt* 2014;19:028002.
- [57]. Dang Y, Ye X, Weng Y, Tong Z, Ren Q. Effects of the 532–nm and 1064–nm Qswitched Nd:YAG lasers on collagen turnover of cultured human skin fibroblasts: a comparative study. *Lasers Med Sci* 2010;25:719–26.
- [58]. Dang Y, Liu B, Liu L, Ye X, Bi X, Zhang Y, et al. The 800–nm diode laser irradiation induces skin collagen synthesis by stimulating TGF–beta/Smad signaling pathway. *Lasers Med Sci* 2011;26:837–43.
- [59]. de Lima FM, Albertini R, Dantas Y, Maia–Filho AL, Santana Cde L, Castro–Faria–Neto HC, et al. Low–level laser therapy restores the oxidative stress balance in acute lung injury induced by gut ischemia and reperfusion. *Photochem Photobiol* 2013;89:179–88.

- [60]. Gupta A, Keshri GK, Yadav A, Gola S, Chauhan S, Salhan AK, et al. Superpulsed (Ga-As, 904 nm) low-level laser therapy (LLLT) attenuates inflammatory response and enhances healing of burn wounds. *J Biophoton* 2015;8:489-501.
- [61]. Feng J, Zhang Y, Xing D. Low-power laser irradiation (LPLI) promotes VEGF expression and vascular endothelial cell proliferation through the activation of ERK/Sp1 pathway. *Cell Signal* 2012;24:1116-25.
- [62]. Gomes Henriques AC, Ginani F, Oliveira RM, Keesen TS, Galvao Barboza CA, Oliveira Rocha HA, et al. Low-level laser therapy promotes proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. *Lasers Med Sci* 2014;29:1385-95.
- [63]. Szymanska J, Goralczyk K, Klawe JJ, Lukowicz M, Michalska M, Goralczyk B, et al. Phototherapy with low-level laser influences the proliferation of endothelial cells and vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta secretion. *J Physiol Pharm* 2013;64:387-91.
- [64]. Prime SS, Davies M, Pring M, Paterson IC. The role of TGF-beta in epithelial malignancy and its relevance to the pathogenesis of oral cancer (part II). *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:337-47.
- [65]. Mangone FR, Walder F, Maistro S, Pasini FS, Lehn CN, Carvalho MB, et al. Smad2 and Smad6 as predictors of overall survival in oral squamous cell carcinoma patients. *Mol Cancer* 2010;9:106.
- [66]. Vassilakopoulou M, Psyrris A, Argiris A. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015;51:409-15.

- [67]. Lalla RV, Treister N, Sollecito T, Schmidt B, Patton LL, Mohammadi K et al (2017) Oral complications at six months after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Dis* 23:1134-1143.
- [68]. Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC et al (2012) Oral mucositis prevention by lowlevel laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:270-5.
- [69]. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraja BM (2012) Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients – a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 104:349-354.
- [70]. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya GA (2012) Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients – a randomized controlled trial. *Oral Oncol* 48:893-897.
- [71]. 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.
- [72]. Oton-Leite AF, Elias LSA, Morais MO, Pinezi JCD, Leles CR, Silva MAGS et al (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
- [73]. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, Cabral E et al (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.
- [74]. 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.*
- [75]. Oton–Leite AF, Silva GBL, Morais MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC et al (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
- [76]. Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ et al. Host–microbiome cross–talk in oral mucocitis. *J Dent Res* 2016 ;95 :725–33.
- [77]. Arany PR. Laser Photobiomodulation : Models and Mechanisms. *JLaser Dent* 2011; 19 (2) :231–7. Pereira Melo WW, Aragão WAB, Baia–da–Silva DC et al. Effects of Photobiomodulation on Oral Mucocitis : Visualization and Analysis of Knowledge. *Life* 2022 ;12 :1940
- [78]. Zecha JA, Raber–Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of*

- Supportive Care in Cancer. 2016;24(6):2781–92.
- [79]. Hamblin M, Ferraresi C, Huang YY, de Freitas LF, Carroll J. Low-Level Light Therapy: Photobiomodulation. Bellingham, Washington USA: SPIE press; 2018. 390 p.
- [80]. Gavish L, Houreld NN. Therapeutic Efficacy of Home-Use Photobiomodulation Devices: A Systematic Literature Review. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019;37(1):4–16.
- [81]. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy – an update. Dose-response : a publication of International Hormesis Society. 2011;9(4):602–18.
- [82]. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. Current opinion in oncology. 2012;24(4):363–70.
- [83]. Huang YY, Chen AC, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. Dose-response : a publication of International Hormesis Society. 2009;7(4):358–83.
- [84]. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. Annals of biomedical engineering. 2012;40(2):516–33.
- [85]. Bjordal JM. Low level laser therapy (LLLT) and World Association for Laser Therapy (WALT) dosage recommendations. Photomed Laser Surg. 2012;30(2):61–2.

- [86]. Jenkins PA, Carroll JD. How to report low-level laser therapy (LLLT)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. *Photomedicine and laser surgery*. 2011;29(12):785-7.
- [87]. Guirro RR, Weis LC. Radiant power determination of low-level laser therapy equipment and characterization of its clinical use procedures. *Photomed Laser Surg*. 2009;27(4):633-9.
- [88]. Chermetz M, Gobbo M, Ronfani L, Ottaviani G, Zanazzo GA, Verzegnassi F, et al. Class IV laser therapy as treatment for chemotherapy-induced oral mucositis in onco-haematological paediatric patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent*. 2014;24(6):441-9.
- [89]. Hedberg ML, Peyser ND, Bauman JE, Gooding WE, Li H, Bholra NE, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs predicts improved patient survival for PIK3CA-altered head and neck cancer. *J Exp Med*. 2019;216(2):419-27.
- [90]. Mester E, Ludany G, Sellyei M, Szende B. [On the biologic effect of laser rays]. *Bull Soc Int Chir*. 1968;27(1):68-73.
- [91]. Mester E, Sellyei M, Tota J. [The effect of laser beam on Ehrlich ascites tumor cells in vitro]. *Orv Hetil*. 1968;109(46):2551-2.
- [92]. Mester E, Juhasz J, Varga P, Karika G. Lasers in clinical practice. *Acta Chir Acad Sci Hung*. 1968;9(3):349-57.
- [93]. Schartinger VH, Galvan O, Riechelmann H, Dudas J. Differential responses of fibroblasts, non-neoplastic epithelial cells, and oral carcinoma cells to low-level laser therapy. *Support Care Cancer*. 2012;20(3):523-9.

- [94]. Powell K, Low P, McDonnell PA, Laakso EL, Ralph SJ. The effect of laser irradiation on proliferation of human breast carcinoma, melanoma, and immortalized mammary epithelial cells. *Photomedicine and laser surgery*. 2010;28(1):115–23.
- [95]. Marchesini R, Dasdia T, Melloni E, Rocca E. Effect of low-energy laser irradiation on colony formation capability in different human tumor cells in vitro. *Lasers Surg Med*. 1989;9(1):59–62.
- [96]. Schaffer M, Sroka R, Fuchs C, Schrader-Reichardt U, Schaffer PM, Busch M, et al. Biomodulative effects induced by 805 nm laser light irradiation of normal and tumor cells. *J Photochem Photobiol B*. 1997;40(3):253–7.
- [97]. Ocana-Quero JM, Gomez-Villamandos R, Moreno-Millan M, Santisteban-Valenzuela JM. Helium-neon (he-ne) laser irradiation increases the incidence of unreduced bovine oocytes during the first meiotic division in vitro. *Lasers Med Sci*. 1998;13(4):260–4.
- [98]. Pinheiro AL, do Nasclento SC, de Vieira AL, Rolim AB, da Silva PS, Brugnera A, Jr. Does LLLT stimulate laryngeal carcinoma cells? An in vitro study. *Braz Dent J*. 2002;13(2):109–12.
- [99]. Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, d'Hoedt B. Low-level 809 nm GaAlAs laser irradiation increases the proliferation rate of human laryngeal carcinoma cells in vitro. *Lasers in medical science*. 2003;18(2):100–3.
- [100]. de Castro JL, Pinheiro AL, Werneck CE, Soares CP. The effect of laser therapy on the proliferation of oral KB carcinoma cells: an in vitro study. *Photomedicine and laser surgery*. 2005;23(6):586–9.

- [101]. Werneck CE, Pinheiro AL, Pacheco MT, Soares CP, de Castro JL. Laser light is capable of inducing proliferation of carcinoma cells in culture: a spectroscopic in vitro study. *Photomedicine and laser surgery*. 2005;23(3):300–3.
- [102]. Renno AC, McDonnell PA, Parizotto NA, Laakso EL. The effects of laser irradiation on osteoblast and osteosarcoma cell proliferation and differentiation in vitro. *Photomedicine and laser surgery*. 2007;25(4):275–80.
- [103]. Gomes Henriques AC, Ginani F, Oliveira RM, Keesen TS, Galvao Barboza CA, Oliveira Rocha HA, et al. Low-level laser therapy promotes proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. *Lasers in medical science*. 2014;29(4):1385–95.
- [104]. Sperandio FF, Giudice FS, Correa L, Pinto DS, Jr., Hamblin MR, de Sousa SC. Low-level laser therapy can produce increased aggressiveness of dysplastic and oral cancer cell lines by modulation of Akt/mTOR signaling pathway. *J Biophotonics*. 2013;6(10):839–47.
- [105]. Bamps M, Dok R, Nuyts S. Low-Level Laser Therapy Stimulates Proliferation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells. *Front Oncol*. 2018;8:343.
- [106]. da Silva JL, Silva-de-Oliveira AFS, Andraus RAC, Maia LP. Effects of low level laser therapy in cancer cells—a systematic review of the literature. *Lasers in medical science*. 2019.
- [107]. Djavid GE, Bigdeli B, Goliaei B, Nikoofar A, Hamblin MR. Photobiomodulation leads to enhanced radiosensitivity through induction

of apoptosis and autophagy in human cervical cancer cells. *J Biophotonics*. 2017.

- [108]. Chu J, Wu S, Xing D. Survivin mediates self-protection through ROS/cdc25c/CDK1 signaling pathway during tumor cell apoptosis induced by high fluence low-power laser irradiation. *Cancer Letters*. 2010;297(2):207–19.
- [109]. Tsai SR, Yin R, Huang YY, Sheu BC, Lee SC, Hamblin MR. Low-level light therapy potentiates NPe6-mediated photodynamic therapy in a human osteosarcoma cell line via increased ATP. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2015;12(1):123–30.
- [110]. Schaffer M, Bonel H, Sroka R, Schaffer PM, Busch M, Reiser M, et al. Effects of 780 nm diode laser irradiation on blood microcirculation: preliminary findings on time-dependent T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). *J Photochem Photobiol B*. 2000;54(1):55–60.
- [111]. Barasch A, Li H, Rajasekhar VK, Raber-Durlacher J, Epstein JB, Carroll J, et al. Photobiomodulation effects on head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in an orthotopic animal model. *Support Care Cancer*. 2020;28(6):2721–7.
- [112]. Coombe AR, Ho CT, Darendeliler MA, Hunter N, Philips JR, Chapple CC, et al. The effects of low level laser irradiation on osteoblastic cells. *Clin Orthod Res*. 2001;4(1):3–14.
- [113]. Liu YH, Cheng CC, Ho CC, Pei RJ, Lee KY, Yeh KT, et al. Effects of diode 808 nm GaAlAs low-power laser irradiation on inhibition of the proliferation of human hepatoma cells in vitro and their possible

mechanism. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2004;115–116:185–201.

- [114]. Sroka R, Schaffer M, Fuchs C, Pongratz T, Schrader–Reichard U, Busch M, et al. Effects on the mitosis of normal and tumor cells induced by light treatment of different wavelengths. *Lasers in surgery and medicine*. 1999;25(3):263–71.
- [115]. Murayama H, Sadakane K, Yamanoha B, Kogure S. Low–power 808–nm laser irradiation inhibits cell proliferation of a human–derived glioblastoma cell line in vitro. *Lasers in medical science*. 2012;27(1):87–93.
- [116]. Al–Watban FA, Andres BL. Laser biomodulation of normal and neoplastic cells. *Lasers in medical science*. 2012;27(5):1039–43.
- [117]. Crous AM, Abrahamse H. Lung cancer stem cells and low–intensity laser irradiation: a potential future therapy? *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(5):129.
- [118]. Frigo L, Luppi JS, Favero GM, Maria DA, Penna SC, Bjordal JM, et al. The effect of low–level laser irradiation (In–Ga–Al–AsP – 660 nm) on melanoma in vitro and in vivo. *BMC Cancer*. 2009;9:404.
- [119]. Schalch TD, Fernandes MH, Destro Rodrigues MFS, Guimaraes DM, Nunes FD, Rodrigues JC, et al. Photobiomodulation is associated with a decrease in cell viability and migration in oral squamous cell carcinoma. *Lasers Med Sci*. 2019;34(3):629–36.
- [120]. Ottaviani G, Martinelli V, Rupel K, Caronni N, Naseem A, Zandona L, et al. Laser Therapy Inhibits Tumor Growth in Mice by Promoting Immune Surveillance and Vessel Normalization. *EBioMedicine*. 2016;11:165–72.

- [121]. de CMJS, Pinheiro AN, de Oliveira SC, Aciole GT, Sousa JA, Canguss MC, et al. Influence of laser phototherapy (lambda660 nm) on the outcome of oral chemical carcinogenesis on the hamster cheek pouch model: histological study. *Photomedicine and laser surgery*. 2011;29(11):741–5.
- [122]. Myakishev–Rempel M, Stadler I, Brondon P, Axe DR, Friedman M, Nardia FB, et al. A preliminary study of the safety of red light phototherapy of tissues harboring cancer. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(9):551–8.
- [123]. Mikhailov VA, Skobelkin OK, Denisov IN, Frank GA, Voltchenko NN. INVESTIGATIONS ON THE INFLUENCE OF LOW LEVEL DIODE LASER IRRADIATION ON THE GROWTH OF EXPERIMENTAL TUMOURS. *LASER THERAPY*. 1993;5(1):33–8.
- [124]. Shabbir M, Ryten M, Thompson C, Mikhailidis D, Burnstock G. Purinergic receptor–mediated effects of ATP in high–grade bladder cancer. *BJU Int*. 2008;101(1):106–12.
- [125]. Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(2):159–60.
- [126]. Wikramanayake TC, Villasante AC, Mauro LM, Nouri K, Schachner LA, Perez CI, et al. Low–level laser treatment accelerated hair regrowth in a rat model of chemotherapy–induced alopecia (CIA). *Lasers Med Sci*. 2013;28(3):701–6.
- [127]. Piller N, R. D, J. R, D. V. Is there a link between LE treatment and breast cancer reoccurrence? *Journal of Lymphoedema* 2011;6(1):85–6.

- [128]. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araujo CM, Viegas CM, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol.* 2013;109(2):297–302.
- [129]. Brandao TB, Morais-Faria K, Ribeiro ACP, Rivera C, Salvajoli JV, Lopes MA, et al. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. *Support Care Cancer.* 2018;26(7):2417–23.
- [130]. de Pauli Paglioni M, Araujo ALD, Arboleda LPA, Palmier NR, Fonseca JM, Gomes-Silva W, et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral Oncol.* 2019;93:21–8.
- [131]. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, Wardill H, Van Sebille Y, Al-Azri A, et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):4023–33.
- [132]. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer.* 2008;113(10):2704–13.
- [133]. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment

to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(6):400–22.

- [134]. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(8):2201–5. Elad S, Zadik Y. Chronic oral mucositis after radiotherapy to the head and neck: a new insight. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2016;24(11):4825–30.
- [135]. Lalla RV, Treister N, Sollecito T, Schmidt B, Patton LL, Mohammadi K, et al. Oral complications at 6 months after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Dis.* 2017;23(8):1134–43.
- [136]. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004;2(1):21–32; discussion 5–6.
- [137]. Gouvea de Lima A, Villar RC, de Castro G, Jr., Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):270–5.
- [138]. Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, Kerr AR, Li Y, Ramalho L, et al. Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. *J Dent Res.* 2016;95(7):725–33.
- [139]. Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, Wardill H, Van Sebille Y, Al-Azri A, et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging

targets. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2019.

- [140]. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453–61.
- [141]. Elad S. et al. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: the second set of articles and future directions. *Cancer* 2020 (accepted for publication).
- [142]. Heiskanen V, Zadik Y, Elad S. Photobiomodulation Therapy for Cancer Treatment–Related Salivary Gland Dysfunction: A Systematic Review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;38(6):340–7.
- [143]. Dysphagia Section OCSGMAoSCiCISoOO, Raber–Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck–de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;20(3):433–43.
- [144]. Russi EG, Corvo R, Merlotti A, Alterio D, Franco P, Pergolizzi S, et al. Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(8):1033–49.
- [145]. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(11):3249–55.

- [146]. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy Helium–Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(4):697–703.
- [147]. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraja BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients – a triple blinded randomized controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;104(3):349–54.
- [148]. 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). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;31(5):1341–6.
- [149]. Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, Cotliar J, Olsen EA, Garden BC, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(5):1025–39.
- [150]. Twardella D, Popanda O, Helmbold I, Ebbeler R, Benner A, von Fournier D, et al. Personal characteristics, therapy modalities and individual DNA repair capacity as predictive factors of acute skin toxicity in an unselected cohort of breast cancer patients receiving radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2003;69(2):145–53.

- [151]. De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, van Greveling A, Gilsoul M, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC cancer*. 2014;14:711.
- [152]. Robijns J, Laubach H-J. Acute and chronic radiodermatitis: clinical signs, pathophysiology, risk factors and management options. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2018;15(1):2-9.
- [153]. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(1):28-46.
- [154]. Mendelsohn FA, Divino CM, Reis ED, Kerstein MD. Wound care after radiation therapy. *Advances in skin & wound care*. 2002;15(5):216-24.
- [155]. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: review of the literature. *Radiation oncology*. 2012;7:162.
- [156]. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2933-48.
- [157]. Schindl M, Kerschman K, Schindl A, Schon H, Heinzl H, Schindl L. Induction of complete wound healing in recalcitrant ulcers by low-intensity laser irradiation depends on ulcer cause and size. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 1999;15(1):18-21.

- [158]. Schindl A, Schindl M, Schindl L, Jurecka W, Honigsmann H, Breier F. Increased dermal angiogenesis after low-intensity laser therapy for a chronic radiation ulcer determined by a video measuring system. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(3):481-4.
- [159]. DeLand MM, Weiss RA, McDaniel DH, Geronemus RG. Treatment of radiation-induced dermatitis with light-emitting diode (LED) photomodulation. *Lasers in surgery and medicine*. 2007;39(2):164-8.
- [160]. Fife D, Rayhan DJ, Behnam S, Ortiz A, Elkeeb L, Aquino L, et al. A randomized, controlled, double-blind study of light emitting diode photomodulation for the prevention of radiation dermatitis in patients with breast cancer. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2010;36(12):1921-7.
- [161]. Censabella S, Claes S, Robijns J, Bulens P, Mebis J. Photobiomodulation for the management of radiation dermatitis: the DERMIS trial, a pilot study of MLS((R)) laser therapy in breast cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(9):3925-33.
- [162]. Strouthos I, Chatzikonstantinou G, Tselis N, Bon D, Karagiannis E, Zoga E, et al. Photobiomodulation therapy for the management of radiation-induced dermatitis : A single-institution experience of adjuvant radiotherapy in breast cancer patients after breast conserving surgery. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2017;193(6):491-8.

- [163]. Robijns J, Censabella S, Claes S, Pannekoeke L, Busse L, Colson D, et al. Biophysical skin measurements to evaluate the effectiveness of photobiomodulation therapy in the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018.
- [164]. Robijns J, Censabella S, Claes S, Pannekoeke L, Busse L, Colson D, et al. Prevention of acute radiodermatitis by photobiomodulation: A randomized, placebo-controlled trial in breast cancer patients (TRANSDERMIS trial). *Lasers in surgery and medicine*. 2018.
- [165]. Zhang X, Li H, Li Q, Li Y, Li C, Zhu M, et al. Application of red light phototherapy in the treatment of radioactive dermatitis in patients with head and neck cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018;16(1):222.
- [166]. Robijns J, Lodewijckx J, Bensadoun RJ, Mebis J. A Narrative Review on the Use of Photobiomodulation Therapy for the Prevention and Management of Acute Radiodermatitis: Proposed Mechanisms, Current Clinical Outcomes, and Preliminary Guidance for Clinical Studies. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;38(6):332–9.
- [167]. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):500–15.
- [168]. Deng J, Ridner SH, Murphy BA. Lymphedema in patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2011;38(1):E1–e10.

- [169]. Deng J, Ridner SH, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinard RJ, et al. Prevalence of secondary lymphedema in patients with head and neck cancer. *Journal of pain and symptom management*. 2012;43(2):244–52.
- [170]. Hwang JM, Hwang JH, Kim TW, Lee SY, Chang HJ, Chu IH. Long-term effects of complex decongestive therapy in breast cancer patients with arm lymphedema after axillary dissection. *Ann Rehabil Med*. 2013;37(5):690–7.
- [171]. Hwang KH, Jeong HJ, Kim GC, Sim YJ. Clinical effectiveness of complex decongestive physiotherapy for malignant lymphedema: a pilot study. *Ann Rehabil Med*. 2013;37(3):396–402.
- [172]. Smith BG, Lewin JS. Lymphedema management in head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(3):153–8.
- [173]. Lee N, Wigg J, Carroll J. The use of low level light therapy in the treatment of head and neck oedema. *Journal of Lymphoedema*. 2013;8(1):35–42.
- [174]. Robijns J, Censabella S, Bulens P, Maes A, Noé L, Brosens M, et al. The role of photobiomodulation therapy in the care of cancer patients: review of the literature. *BELG J MED ONCOL*. 2017;11(8):364–74.
- [175]. Nair RG, Bensadoun RJ. *Mitigation of Cancer Therapy Side-Effects with Light*: Morgan & Claypool Publishers 2016.
- [176]. Bensadoun RJ. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Current opinion in oncology*. 2018;30(4):226–32.
- [177]. Smoot B, Chiavola-Larson L, Lee J, Manibusan H, Allen DD. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-

related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2014.

- [178]. Storz MA, Gronwald B, Gottschling S, Schope J, Mavrova R, Baum S. Photobiomodulation Therapy in breast cancer-related lymphedema: a randomized placebo-controlled trial. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2016
- [179]. Kilmartin L, Denham T, Fu MR, Yu G, Kuo TT, Axelrod D, et al. Complementary low-level laser therapy for breast cancer-related lymphedema: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lasers in medical science*. 2019.
- [180]. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis*. 2002;8(3):117-29.
- [181]. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2001;23(5):389-98.
- [182]. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiodt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103 Suppl:S66 e1-19.
- [183]. Peterson D, Jensen SB. Oral complications of nonsurgical cancer therapies: diagnosis and treatment. Glick M (ed) *Burket's Oral Medicine: People's Medical Publishing House* 2014. p. 201-18.
- [184]. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia

induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010;18(8):1039–60.

- [185]. Vissink A, van Luijk P, Langendijk JA, Coppes RP. Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands. *Oral Dis*. 2015;21(1):e1–10.
- [186]. Gonnelli FA, Palma LF, Giordani AJ, Deboni AL, Dias RS, Segreto RA, et al. Low-Level Laser for Mitigation of Low Salivary Flow Rate in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiochemotherapy: A Prospective Longitudinal Study. *Photomedicine and laser surgery*. 2016;34(8):326–30.
- [187]. Gonnelli FA, Palma LF, Giordani AJ, Deboni AL, Dias RS, Segreto RA, et al. Low-level laser therapy for the prevention of low salivary flow rate after radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Radiol Bras*. 2016;49(2):86–91.
- [188]. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, et al. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers in medical science*. 2017;32(4):827–32.
- [189]. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomedicine and laser surgery*. 2014;32(10):546–52.

- [190]. Simoes A, de Campos L, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. *Photomedicine and laser surgery*. 2010;28(3):357-63.
- [191]. Brand JG. Within reach of an end to unnecessary bitterness? *The Lancet*. 2000;356(9239):1371-2.
- [192]. Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W, Wichmann M, Heckmann JG, et al. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia--a randomized clinical trial. *J Dent Res*. 2005;84(1):35-8.
- [193]. Boltong A, Aranda S, Keast R, Wynne R, Francis PA, Chirgwin J, et al. A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PLoS One*. 2014;9(7):e103512.
- [194]. Ponticelli E, Clari M, Frigerio S, De Clemente A, Bergese I, Scavino E, et al. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. *European journal of cancer care*. 2017;26(2)
- [195]. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010;18(8):1081-7.
- [196]. Epstein JB, Smutzer G, Doty RL. Understanding the impact of taste changes in oncology care. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(4):1917-31.

- [197]. Mobadder ME, Farhat F, Mobadder WE, Nammour S. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysgeusia and Oral Dryness as Side-Effects of Head and Neck Radiotherapy in a Cancer Patient: A Case Report. *Dent J (Basel)*. 2018;6(4).
- [198]. Dijkstra PU, Huisman PM, Roodenburg JL. Criteria for trismus in head and neck oncology. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35(4):337-42.
- [199]. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212.
- [200]. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT, et al. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010;18(8):1033-8.
- [201]. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijf W, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck*. 2008;30(5):622-30.
- [202]. Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(3):365-73.
- [203]. Wang CJ, Huang EY, Hsu HC, Chen HC, Fang FM, Hsiung CY. The degree and time-course assessment of radiation-induced trismus occurring after radiotherapy for nasopharyngeal cancer. *Laryngoscope*.

2005;115(8):1458–60.

- [204]. Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncol.* 2004;40(9):879–89.
- [205]. van der Molen L, van Rossum MA, Burkhead LM, Smeele LE, Hilgers FJ. Functional outcomes and rehabilitation strategies in patients treated with chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(6):889–900.
- [206]. van der Molen L, Heemsbergen WD, de Jong R, van Rossum MA, Smeele LE, Rasch CR, et al. Dysphagia and trismus after concomitant chemo-Intensity-Modulated Radiation Therapy (chemo-IMRT) in advanced head and neck cancer; dose-effect relationships for swallowing and mastication structures. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2013;106(3):364–9.
- [207]. Carnaby-Mann G, Crary MA, Schmalfluss I, Amdur R. "Pharyngocise": randomized controlled trial of preventative exercises to maintain muscle structure and swallowing function during head-and-neck chemoradiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2012;83(1):210–9.
- [208]. Bernal Rodriguez CG, Eduardo CdP, Aranha ACC, de Freitas PM. Photobiomodulation with Low-Level Laser in the Treatment of Trismus After Radiotherapy: A Case Report. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery.* 2019;37(4):240–3.

- [209]. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral and maxillofacial surgery*. 2010;14(1):3-16.
- [210]. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--Part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral and maxillofacial surgery*. 2010;14(2):81-95.
- [211]. Kurzweg T, Mockelmann N, Laban S, Knecht R. Current treatment options for recurrent/metastatic head and neck cancer: a post-ASCO 2011 update and review of last year's literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(10):2157-67.
- [212]. Paulo S, Abrantes AM, Laranjo M, Carvalho L, Serra A, Botelho MF, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: specificities. *Oncol Rev*. 2014;8(2):254.
- [213]. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg*. 1987;45(2):104-10.
- [214]. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):119-31.
- [215]. Bagan JV, Jimenez Y, Hernandez S, Murillo J, Diaz JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(12):e616-9.

- [216]. Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis: an update. *Oral Oncol.* 2010;46(6):471–4.
- [217]. West C, Azria D, Chang–Claude J, Davidson S, Lambin P, Rosenstein B, et al. The REQUITE project: validating predictive models and biomarkers of radiotherapy toxicity to reduce side-effects and improve quality of life in cancer survivors. *Clinical oncology.* 2014;26(12):739–42.
- [218]. Binello PB, Bandelloni R, Labanca M, Buffoli B, Rezzani R, Rodella LF. Osteonecrosis and the Jaws and Bevacizumab Therapy: A Case Report. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2012;25(3):789–91.
- [219]. Sivolella S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and anti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer research.* 2013;33(5):1793–7.
- [220]. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(24):4037–8.
- [221]. Santos–Silva AR, Belizario Rosa GA, Castro Junior G, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandao TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 2013;115(6):e32–6.
- [222]. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral and maxillofacial surgery.* 2011;15(1):63–6.

- [223]. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrris A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;113(2):234–8.
- [224]. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938–56.
- [225]. Da Cunha SS, Sarmiento V, Ramalho LM, De Almeida D, Veeck EB, Da Costa NP, et al. Effect of laser therapy on bone tissue submitted to radiotherapy: experimental study in rats. *Photomedicine and laser surgery*. 2007;25(3):197–204.
- [226]. El-Maghraby EM, El-Rouby DH, Saafan AM. Assessment of the effect of low-energy diode laser irradiation on gamma irradiated rats' mandibles. *Archives of oral biology*. 2013;58(7):796–805.
- [227]. Batista JD, Zanetta-Barbosa D, Cardoso SV, Dechichi P, Rocha FS, Pagnoncelli RM. Effect of low-level laser therapy on repair of the bone compromised by radiotherapy. *Lasers in medical science*. 2014;29(6):1913–8.
- [228]. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(1):46–53.

- [229]. Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomedicine and laser surgery*. 2011;29(7):447–52.
- [230]. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2012;41(3):214–21.
- [231]. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers in medical science*. 2009;24(6):849–56.
- [232]. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers in medical science*. 2011;26(6):815–23.
- [233]. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol*. 2012;48(1):79–84.
- [234]. Altay MA, Tasar F, Tosun E, Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomedicine and laser surgery*.

2014;32(8):468–75.

- [235]. Latifyan S, Genot MT, Klastersky J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(9):3687–93.
- [236]. Colombo F, Neto Ade A, Sousa AP, Marchionni AM, Pinheiro AL, Reis SR. Effect of low-level laser therapy (lambda660 nm) on angiogenesis in wound healing: a immunohistochemical study in a rodent model. *Braz Dent J*. 2013;24(4):308–12.
- [237]. Epstein JB, Song PY, Ho AS, Larian B, Asher A, Bensadoun RJ. Photobiomodulation therapy: management of mucosal necrosis of the oropharynx in previously treated head and neck cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017;25(4):1031–4.
- [238]. de Bataille C, Sibaud V, Prioul A, Laprie A, Vigarios E. Management of radiation-induced mucosal necrosis with photobiomodulation therapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018;26(8):2491–2.
- [239]. Epstein JB, Song P, Ho A, Larian B, Asher A, Bensadoun RJ. Management of radiation-induced mucosal necrosis with photobiomodulation therapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018;26(8):2493.
- [240]. Jacobi I, van der Molen L, Huiskens H, van Rossum MA, Hilgers FJM. Voice and speech outcomes of chemoradiation for advanced head and neck

cancer: a systematic review. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 2010;267(10):1495–505.

- [241]. van der Molen L, van Rossum MA, Jacobi I, van Son RJ, Smeele LE, Rasch CR, et al. Pre- and posttreatment voice and speech outcomes in patients with advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy: expert listeners' and patient's perception. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*. 2012;26(5):664.e25–33.
- [242]. Meleca RJ, Dworkin JP, Kewson DT, Stachler RJ, Hill SL. Functional outcomes following nonsurgical treatment for advanced-stage laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2003;113(4):720–8.
- [243]. Johns MM, Kolachala V, Berg E, Muller S, Creighton FX, Branski RC. Radiation fibrosis of the vocal fold: from man to mouse. *Laryngoscope*. 2012;122 Suppl 5:S107–25.
- [244]. de Bruijn MJ, ten Bosch L, Kuik DJ, Quene H, Langendijk JA, Leemans CR, et al. Objective acoustic-phonetic speech analysis in patients treated for oral or oropharyngeal cancer. *Folia Phoniatr Logop*. 2009;61(3):180–7.
- [245]. Hunter KU, Schipper M, Feng FY, Lyden T, Haxer M, Murdoch-Kinch CA, et al. Toxicities affecting quality of life after chemo-IMRT of oropharyngeal cancer: prospective study of patient-reported, observer-rated, and objective outcomes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(4):935–40.

- [246]. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):787-94.
- [247]. Wilkes GM, Doyle D. Palmar-plantar erythrodysesthesia. *Clin J Oncol Nurs*. 2005;9(1):103-6.
- [248]. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(3):238-46.
- [249]. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology*. 2009;77(5):257-71.
- [250]. Chidharla A, Kasi A. Cancer, Chemotherapy Acral Erythema (Palmar-Plantar Erythrodysesthesia, Palmoplantar Erythrodysesthesia, Hand-Foot Syndrome). *StatPearls*. Treasure Island (FL)2019.
- [251]. Abstracts of the MASCC/ISOO Annual Meeting 2018. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2018:39-364.
- [252]. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550-61.
- [253]. Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Huysmans MC, Schoordijk MCE, Cheng JE, Bensadoun RJ, et al. Photobiomodulation Therapy Alleviates Tissue Fibroses Associated with Chronic Graft-Versus-Host Disease: Two Case Reports and Putative Anti-Fibrotic Roles of TGF-beta. *Photomedicine and*

laser surgery. 2018;36(2):92–9.

- [254]. Aladag E, Kelkitli E, Goker H. Acute Graft–Versus–Host Disease: A Brief Review. *Turk J Haematol.* 2020;37(1):1–4.
- [255]. Justiz Vaillant AA, Mohammadi O. Graft Versus Host Disease. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2020.
- [256]. Gonzalez RM, Pidala J. Evolving Therapeutic Options for Chronic Graft–versus–Host Disease. *Pharmacotherapy.* 2020.
- [257]. Elshenawy HM, Eldin AM, Abdelmonem MA. Clinical Assessment of the Efficiency of Low Level Laser Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3(4):717–21.
- [258]. Derikvand N, Ghasemi SS, Moharami M, Shafiei E, Chiniforush N. Management of Oral Lichen Planus by 980 nm Diode Laser. *J Lasers Med Sci.* 2017;8(3):150–4.
- [259]. Al–Maweri SA, Kalakonda B, Al–Soneidar WA, Al–Shamiri HM, Alakhali MS, Alaizari N. Efficacy of low–level laser therapy in management of symptomatic oral lichen planus: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2017;32(6):1429–37.
- [260]. Mutafchieva MZ, Draganova–Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Effects of Low Level Laser Therapy on Erosive–atrophic Oral Lichen Planus. *Folia Med (Plovdiv).* 2018;60(3):417–24.
- [261]. Hoseinpour Jajarm H, Asadi R, Bardideh E, Shafae H, Khazaei Y, Emadzadeh M. The effects of photodynamic and low–level laser therapy for treatment of oral lichen planus–A systematic review and meta–analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;23:254–60.

- [262]. Bhattacharya PT, Patil K, Guledgud MV. Effectiveness of 904nm Gallium-Arsenide Diode Laser in Treatment of Oral Lichen Planus: Report of 2Cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2018.
- [263]. Mirza S, Rehman N, Alrahlah A, Alamri WR, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy or low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:404-8.
- [264]. Akram Z, Abduljabbar T, Vohra F, Javed F. Efficacy of low-level laser therapy compared to steroid therapy in the treatment of oral lichen planus: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(1):11-7.
- [265]. Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Lill M, Linhares YP, Chang J, Barasch A, et al. Photobiomodulation therapy in the management of chronic oral graft-versus-host disease. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2017;25(2):357-64.
- [266]. Elad S, Or R, Shapira MY, Haviv A, Galili D, Garfunkel AA, et al. CO2 laser in oral graft-versus-host disease: a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(10):1031-4.
- [267]. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461-70.
- [268]. Rivera E, Cianfrocca M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Chemother*

Pharmacol. 2015;75(4):659–70.

- [269]. LaPointe NE, Morfini G, Brady ST, Feinstein SC, Wilson L, Jordan MA. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology*. 2013;37:231–9.
- [270]. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Annals of neurology*. 2017;81(6):772–81.
- [271]. Hong JS, Tian J, Wu LH. The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients. *Curr Oncol*. 2014;21(4):174–80.
- [272]. Pike CT, Birnbaum HG, Muehlenbein CE, Pohl GM, Natale RB. Healthcare Costs and Workloss Burden of Patients with Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Breast, Ovarian, Head and Neck, and Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chemotherapy Research and Practice*. 2012;2012:913848.
- [273]. Izycki D, Niezgodaa AA, Kazmierczak M, Piorunek T, Izycka N, Karaszewska B, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy – diagnosis, evolution and treatment. *Ginekologia polska*. 2016;87(7):516–21
- [274]. Khamseh ME, Kazemikho N, Aghili R, Forough B, Lajevardi M, Hashem Dabaghian F, et al. Diabetic distal symmetric polyneuropathy: effect of low-intensity laser therapy. *Lasers in medical science*. 2011;26(6):831–5.

- [275]. De Iuliis F, Taglieri L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Taxane induced neuropathy in patients affected by breast cancer: Literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;96(1):34–45.
- [276]. Hsieh YL, Chou LW, Chang PL, Yang CC, Kao MJ, Hong CZ. Low-level laser therapy alleviates neuropathic pain and promotes function recovery in rats with chronic constriction injury: possible involvements in hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 alpha). *J Comp Neurol*. 2012;520(13):2903–16.
- [277]. Hsieh YL, Fan YC, Yang CC. Low-level laser therapy alleviates mechanical and cold allodynia induced by oxaliplatin administration in rats. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015.
- [278]. de Andrade AL, Bossini PS, do Canto De Souza AL, Sanchez AD, Parizotto NA. Effect of photobiomodulation therapy (808 nm) in the control of neuropathic pain in mice. *Lasers in medical science*. 2017.
- [279]. Bashiri H. Evaluation of low level laser therapy in reducing diabetic polyneuropathy related pain and sensorimotor disorders. *Acta medica Iranica*. 2013;51(8):543–7.
- [280]. Yamany AA, Sayed HM. Effect of low level laser therapy on neurovascular function of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Advanced Research*. 2012;3(1):21–8.
- [281]. Kumar S, Maiya AG, Hande HM, Vidyasagar S, Rao K, Rajagopal KV. Efficacy of low level laser therapy on painful diabetic peripheral neuropathy. *Laser Therapy*. 2015;24(3):195–200.

- [282]. Yamada K, Kaise H, Ogata A. Low-level laser therapy for symptoms induced by breast cancer treatments. *Breast Cancer Symposium*2010.
- [283]. Argenta PA, Ballman KV, Geller MA, Carson LF, Ghebre R, Mullany SA, et al. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, sham-controlled clinical trial. *Gynecologic oncology*. 2017;144(1):159-66.
- [284]. Hsieh YL, Chou LW, Hong SF, Chang FC, Tseng SW, Huang CC, et al. Laser acupuncture attenuates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with gastrointestinal cancer: a pilot prospective cohort study. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society*. 2016;34(5):398-405.
- [285]. Lodewijckx J, Robijns J, Bensadoun RJ, Mebis J. Photobiomodulation Therapy for the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: An Overview. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;38(6):348-54.
- [286]. Ridner SH, Dietrich MS, Niermann K, Cmelak A, Mannion K, Murphy B. A Prospective Study of the Lymphedema and Fibrosis Continuum in Patients with Head and Neck Cancer. *Lymphatic research and biology*. 2016;14(4):198-205.
- [287]. Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnayder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2015;141(11):1985-94.
- [288]. Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for*

Therapeutic Radiology and Oncology. 2001;61(3):223–31.

- [289]. Villa A, Sonis S. Toxicities associated with head and neck cancer treatment and oncology-related clinical trials. *Current problems in cancer*. 2016;40(5–6):244–57.
- [290]. Mamalis A, Koo E, Tepper C, Jagdeo J. MicroRNA expression analysis of human skin fibroblasts treated with high-fluence light-emitting diode-red light. *J Biophotonics*. 2018:e201800207.
- [291]. Mamalis A, Siegel D, Jagdeo J. Visible Red Light Emitting Diode Photobiomodulation for Skin Fibrosis: Key Molecular Pathways. *Current dermatology reports*. 2016;5:121–8.
- [292]. Mamalis A, Jagdeo J. The Combination of Resveratrol and High-Fluence Light Emitting Diode-Red Light Produces Synergistic Photobotanical Inhibition of Fibroblast Proliferation and Collagen Synthesis: A Novel Treatment for Skin Fibrosis. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2017;43(1):81–6.
- [293]. Mamalis A, Koo E, Garcha M, Murphy WJ, Isseroff RR, Jagdeo J. High fluence light emitting diode-generated red light modulates characteristics associated with skin fibrosis. *J Biophotonics*. 2016;9(11–12):1167–79.
- [294]. Tam M, Arany PR, Robijns J, Vasconcelos R, Corby P, Hu K. Photobiomodulation Therapy to Mitigate Radiation Fibrosis Syndrome. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;38(6):355–63.
- [295]. Trueb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin therapy letter*. 2010;15(7):5–7.
- [296]. Rosman S. Cancer and stigma: experience of patients with chemotherapy-

induced alopecia. Patient education and counseling. 2004;52(3):333–9.

- [297]. Browall M, Gaston-Johansson F, Danielson E. Postmenopausal women with breast cancer: their experiences of the chemotherapy treatment period. *Cancer nursing*. 2006;29(1):34–42.
- [298]. Hesketh PJ, Batchelor D, Golant M, Lyman GH, Rhodes N, Yardley D. Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2004;12(8):543–9.
- [299]. Choi EK, Kim IR, Chang O, Kang D, Nam SJ, Lee JE, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psycho-oncology*. 2014;23(10):1103–10.
- [300]. Duvic M, Lemak NA, Valero V, Hymes SR, Farmer KL, Hortobagyi GN, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;35(1):74–8.
- [301]. Yang X, Thai KE. Treatment of permanent chemotherapy-induced alopecia with low dose oral minoxidil. *The Australasian journal of dermatology*. 2016;57(4):e130–e2.
- [302]. Ross M, Fischer-Carlidge E. Scalp Cooling: A Literature Review of Efficacy, Safety, and Tolerability for Chemotherapy-Induced Alopecia. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2):226–33.
- [303]. Dodd EM, Winter MA, Hordinsky MK, Sadick NS, Farah RS. Photobiomodulation therapy for androgenetic alopecia: A clinician's guide

to home-use devices cleared by the Federal Drug Administration. *Journal of cosmetic and laser therapy: official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2017;1-9.

- [304]. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS biophysics*. 2017;4(3):337-61.
- [305]. Darwin E, Heyes A, Hirt PA, Wikramanayake TC, Jimenez JJ. Low-level laser therapy for the treatment of androgenic alopecia: a review. *Lasers in medical science*. 2018;33(2):425-34.
- [306]. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, Group EGW. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22 Suppl 6:vi78-84.
- [307]. Interventional procedure overview of low-level laser therapy for preventing or treating oral mucositis caused by radiotherapy or chemotherapy 04/06/2018.