

HTA-rapport 2019: 28

Publicerad: 2019-02-25

Röntgenbehandling vid hudcancer och basaliom

Electronic brachytherapy in non-melanoma skin cancer

Håkan Geijer



HTA-enheten Camtö

www.regionorebrolan.se/hta-enheten

Sammanfattning

Hudtumörer typ basaliom och skivepitelcancer behandlas vanligen med kirurgi eller medicinsk behandling. För vissa patienter med förhöjd operationsrisk kan lokal strålbehandling vara fördelaktig. En litteratursökning gjordes för att utröna evidensen för lokal strålbehandling av röntgentyp. Denna fann en översiktsartikel och åtta primärstudier där två rapporterar resultat från över 1000 behandlingar. Artiklarnas resultat är generellt positiva med recidivfrekvenser om 1-2 % vid ett års uppföljning vilket förefaller jämförbart med andra behandlingstyper. Biverkningarna var milda och det kosmetiska resultatet gott. Studierna är mestadels av typen retrospektiv analys av det patientmaterial man behandlat och randomiserade kontrollerade studier förekommer inte. Uppföljningstiderna är dessutom generellt korta.

Abstract

Non-melanoma skin cancer (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma) are usually treated with surgery or medical treatment. For some patients with increased surgical risk, local radiotherapy might be beneficial. A literature review was performed to assess the evidence for local radiotherapy performed as electronic brachytherapy, eBT. One review and eight primary studies were retrieved of which two report over 1000 treatments. The results are generally positive with 1-2 % recurrence rates at one year which seems comparable with other treatment modalities. Toxicity was mild and the cosmetic result favourable. The studies are generally retrospective analyses and randomized controlled trials do not exist. Furthermore, follow-up times are generally short.

Introduktion

Inom hudsjukvården kommer många patienter med kliniska eller biopsiverifierade basaliom/skivepitel-cancertumörer, non-melanoma skin cancer, inom framför allt huvud-halsområdet. De flesta patienter åtgärdas med kirurgi eller lokalbehandling, men för vissa patientgrupper skulle en lokal strålbehandling vara att föredra, inte minst vid samtidig blodförtunnande behandling eller förhöjd operationsrisk.

Strålbehandling delas traditionellt upp i extern strålbehandling och brachyterapi. Extern strålbehandling ges med strålbehandlingsutrustning som står i särskilda strålskyddade rum. Brachyterapi ges vanligen med radioaktiva preparat typ Iridium-192. De senaste 10 åren har det dock tagits fram utrustningar som kan ge lokal strålbehandling av röntgentyp med 10-90 kV rörspänning, kallas eBT (electronic brachytherapy) eller superficial x-ray therapy. Denna typ av strålbehandling brukar räknas in bland HDR-BT (high dose rate brachytherapy) och har fördelen att den kan ges i normala sjukvårdslokaler utan ökade krav på strålskärning. Den ges vanligen i upp till åtta fraktioner under några veckors tid och har stora likheter med den omfattande röntgenterapi av hudåkommor som började användas redan för hundra år sedan. Denna lokala röntgenbehandling finns sammanfattad i ett par översiktsartiklar [1,2].

HTA-enheten Camtö har fått frågan om vilken evidens som finns för användning av eBT, och syftet med denna rapport är att beskriva evidensen för lokal strålbehandling med röntgenteknik.

Material och metoder

PICO

- P (population/problem):** Äldre personer med basaliom/non-melanoma skin cancer, som på grund av samsjuklighet där framförallt utsättande av exempelvis blodförtunnande läkemedel utgör en medicinsk risk, och/eller personer som av en lång rad olika skäl bedöms vara svåropererade
- I (intervention):** eBT, radioterapi "kontorsversion" med rörspänning 50-100 kV
- C (comparison/jämförelse):** Kirurgi samt topikalbehandling (aldara, efudix)
- O (outcome):** Tumörfrihet både på kort och lång sikt, komplikationer, kosmetiskt resultat, kostnad per tumör

Inklusionskriterier

Systematiska översikter i första hand. Primärstudier som komplement.

Exklusionskriterier

Kongressabstract, andra språk än engelska eller skandinaviska språk.

Litteratursökning

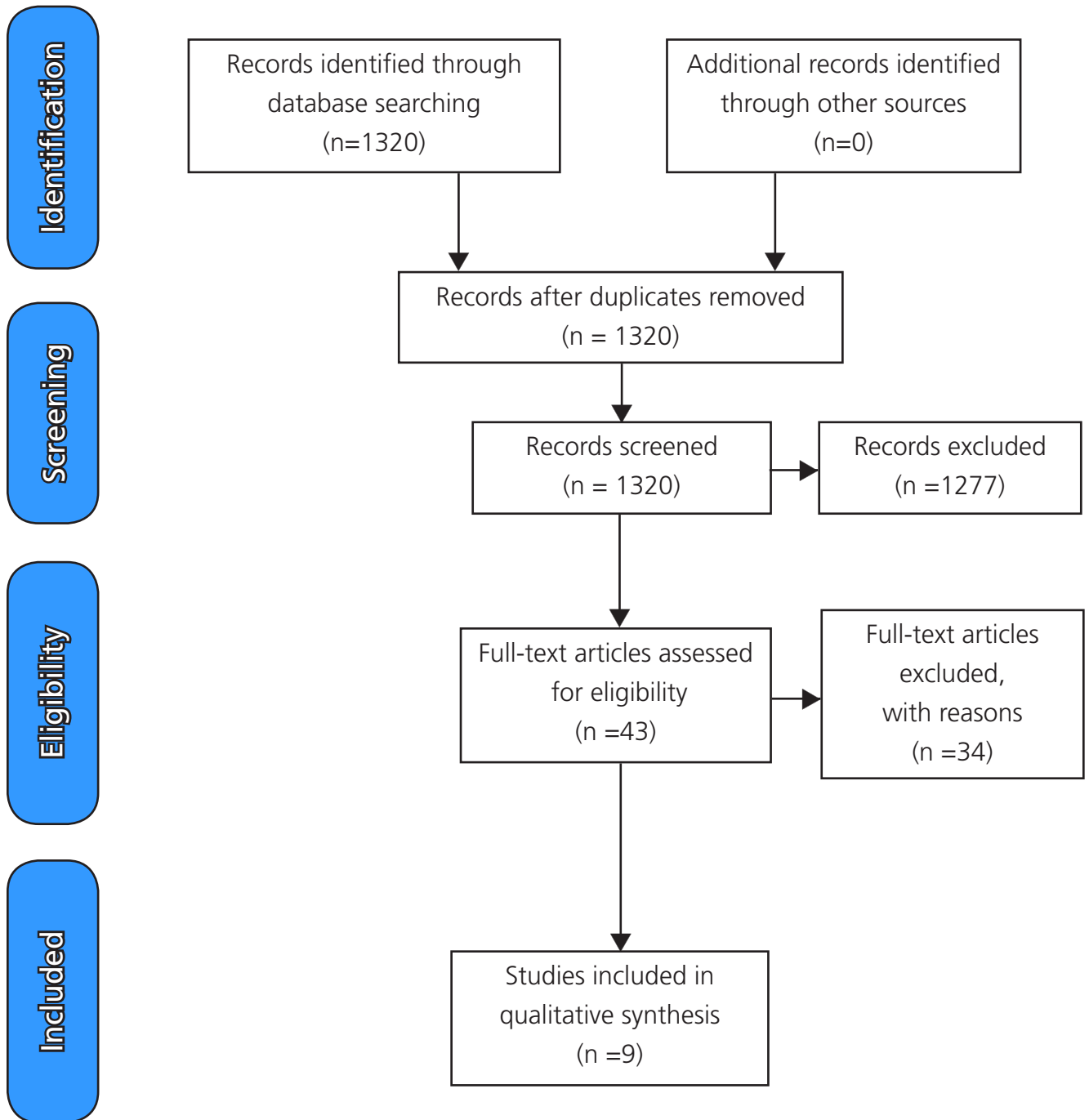
En försökning har gjorts av Sjukhusbiblioteket i Karlstad i olika HTA-databaser. Då denna sökning inte gav några användbara systematiska översikter utan bara en primärstudie kompletterades den med sökningar efter både översiktsartiklar och primärstudier i Medline och Embase, söksträngar redovisas i Appendix 1.

Kvalitetsgranskning och evidensgradering utfördes inte då rapporten är utformad som en snabböversikt.

Resultat

Litteratursökningen genererade endast en översiktsartikel. Ota et al [3] sammanfattade 2018 litteraturen om brachyterapi vid hudtumörer där en del berörde eBT med redovisning av fyra studier [4-7] där lokal kontroll efter ca 1 års uppföljningstid låg mellan 90 och 100 % med generellt godartade biverkningar och kosmetiskt utfall.

Utöver detta selekterades åtta primärstudier varav tre ingick i översiktsartikeln ovan (en studie exkluderas då materialet redovisats i en senare publikation), Figur 1. Primärstudierna sammanfattas i Tabell 1. Observera att kvaliteten inte bedömts på ingående studier.



Figur 1 Flödesschema

Tabell 1 Resultat från primärstudier

Author, country	Year	Number of patients	Equipment	Study type	Treatment regime	Recurrences	Toxicity	Cosmetic results	Comment
Ballester-Sanchez, Spain [8]	2017	Basal cell cancer; 26 patients with 44 lesions	Esteya EBT system	Prospective, non-randomized pilot study, 2 years follow-up	36.6 or 42 Gy in 6 fractions	Complete response in 95.5%	Acute: grade 1 32%, grade 2 68%	Excellent cosmesis in 89%, good in 11%	Supported by manufacturer
Patel, USA [9]	2017	Non-melanoma skin cancer; 188 patients with 208 lesions	Xoft Axxent	Retrospective, matched with same number of controls with Mohs surgery	40 Gy in 8 fractions	One recurrence at mean 3.3 years follow-up, none in control group	138 (66.7%) vs 143 lesions free of toxicity	Excellent or good cosmesis in 203 (97.6%) vs 199 lesions	Supported by manufacturer
Bhatnagar, USA [10]	2016	Non-melanoma skin cancer; 1259 patients with 1822 lesions	Xoft Axxent	Aggregated data, some previously published in abstract format	40-45 Gy in 3 to 8 fractions	514/1440 had follow-up more than 1 year. Altogether 0.97% recurrence.	Not reported	Some hypopigmentation, rash dermatitis and erythema, unknown frequency	Non-systematic follow-up; industry connections
Doggett, USA [7]	2015	Non-melanoma skin cancer; 524 lesions	Xoft Axxent	Retrospective report from a four-physician dermatology service	40 Gy in 8 fractions	Median follow-up 12.5 months, 4 local recurrences (0.8%)	Most patients experienced mild skin reddening, two moist desquamative reactions	Excellent at three months on the "initial patients"	Included in review (Ota)
Goyal, USA [11]	2015	Non-melanoma skin cancer; 127 patients with 154 lesions	Xoft Axxent	Retrospective analysis	40 Gy in 8 fractions	Median follow-up 16.1 months, 2 local recurrences (1.3%).	Grade 0-1 94%, grade 2 5.8%	Excellent in 94%, good in 3.3%, fair in 0.7% and poor in 0.7%	Included in review (Ota)
Paravati, USA [5]	2015	Non-melanoma skin cancer; 127 patients with 154 lesions	Xoft Axxent	Retrospective analysis	40 Gy in 8 fractions	Median follow-up 16.1 months, 2 local recurrences (1.3%).	Grade 0-1 94%, grade 2 5.8%	Excellent in 94%, good in 3.3%, fair in 0.7% and poor in 0.7%	Included in review (Ota)

Author, country	Year	Number of patients	Equipment	Study type	Treatment regime	Recurrences	Toxicity	Cosmetic results	Comment
Bhatnagar, USA [6]	2013	Non-melanoma skin cancer; 122 patients with 171 lesions	Xoft Axxent	1-year results reported	40 Gy in 8 fractions	No recurrences at mean 10 months follow-up	No grade 3 or higher	One year: excellent in 93%, good in 7% of evaluable lesions	Industry onnection, included in review (Ota)
Cognetta, USA [12]	2012	1715 tumours in 1149 patients, 712 basal cell cancer and 994 squamous cell cancer	Universal Treatmaster and Sensus SRT-100	Retrospective analysis	5 sessions (fractions) of 7 Gy for a total of 35 Gy	Cumulative recurrence rates 1.9% at 2 years and 5.0% at 5 years. Not better than reported figures for Mohs surgery	Not reported	Not reported	Single-center, industry connections

Medicintekniska produkter ska vara CE-märkta enligt MD 93/42/EEC. De utrustningar som finns tillgängliga i dagsläget är såvitt vi känner till:

- Sensus SRT-100 [13]. Klass IIb.
- Elekta Esteya [14]. Okänd klassning
- Xoft Axxent [15]. Okänd klassning. Delar inte med sig av data förutom till kunder.
- Zeiss Intrabeam [16]. Hela strålsystemet inklusive accessories är märkt enligt klass IIb, applikatorer för användning vid behandling av hudtumörer är märkt enligt klass IIa.
- Xstrahl [17]. Okänd klassning.

Diskussion

Denna litteratursökning fann totalt en översiktsartikel och åtta primärstudier där två rapporterar resultat från över 1000 behandlingar. Artiklarnas resultat är generellt positiva med recidivfrekvenser om 1-2 % vid ett års uppföljning vilket förefaller jämförbart med andra behandlingstyper. Biverkningarna var milda och det kosmetiska resultatet gott. Flera författare hade dock kopplingar till tillverkarna av utrustningen med medföljande risk för bias. Studierna är mestadels av typen retrospektiv analys av det patientmaterial man behandlat och randomiserade kontrollerade studier förekommer inte. Uppföljningstiderna är dessutom generellt korta. Evidensstyrkan torde således vara låg. Metoden nämns med viss försiktighet i vårdprogram [18,19] och American Academy of Dermatology rekommenderar att metoden kan användas som sekundär metod när kirurgi innebär för höga risker för patienten [20,21].

I USA har eBT högre ekonomisk ersättning än andra typer av strålbehandling vid ytliga hudtumörer [3] och patienten måste dessutom komma 8-10 gånger för behandling. Detta kan mycket väl spela in i att metoden blivit mer populär på senare år. Angivna totalkostnader för metoden är motsägande [22].

Projektgrupp

Frågeställare: Hans-Ulrik Stark, Hudkliniken Karlstad

Detta svar är sammanställt av: Håkan Geijer, HTA-enheten CAMTÖ

Litteratursökning: Marika Svalstedt och Maj Millom, Sjukhusbiblioteket i Karlstad

Interna granskare: Lars Breimer och Louise Olsson

HTA-enheten CAMTÖ, www.regionorebrolan.se/sv/Forskning/CAMTO/

Referenser

1. Ouhib Z, Kasper M, Perez Calatayud J, Rodriguez S, Bhatnagar A, Pai S, et al. Aspects of dosimetry and clinical practice of skin brachytherapy: The American Brachytherapy Society working group report. *Brachytherapy* 2015;14(6):840-58.
2. Eaton DJ. Electronic brachytherapy--current status and future directions. *Br J Radiol* 2015;88(1049):20150002.
3. Ota K, Adar T, Dover L, Khachemoune A. Review: the reemergence of brachytherapy as treatment for non-melanoma skin cancer. *J Dermatolog Treat* 2018;29(2):170-5.
4. Ballester-Sanchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, Celada-Alvarez FJ, Barker CA, Tormo-Mico A, et al. Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(1):48-55.
5. Paravati AJ, Hawkins PG, Martin AN, Mansy G, Rahn DA, Advani SJ, et al. Clinical and cosmetic outcomes in patients treated with high-dose-rate electronic brachytherapy for nonmelanoma skin cancer. *Pract Radiat Oncol* 2015;5(6):e659-64.
6. Bhatnagar A. Nonmelanoma skin cancer treated with electronic brachytherapy: results at 1 year. *Brachytherapy* 2013;12(2):134-40.
7. Doggett S, Willoughby M, Willoughby C, Mafong E, Han A. Incorporation of Electronic Brachytherapy for Skin Cancer into a Community Dermatology Practice. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8(11):28-32.
8. Ballester-Sanchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, de Unamuno-Bustos B, Celada-Alvarez FJ, Tormo-Mico A, et al. Two years results of electronic brachytherapy for basal cell carcinoma. *J Contemp Brachytherapy* 2017;9(3):251-5.
9. Patel R, Strimling R, Doggett S, Willoughby M, Miller K, Dardick L, et al. Comparison of electronic brachytherapy and Mohs micrographic surgery for the treatment of early-stage non-melanoma skin cancer: a matched pair cohort study. *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2017;9(4):338-44.
10. Bhatnagar A, Patel R, Werschler WP, Ceilley RI, Strimling R. High-dose Rate Electronic Brachytherapy: A Nonsurgical Treatment Alternative for Nonmelanoma Skin Cancer. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9(11):16-22.
11. Goyal U, Kim Y, Tiwari HA, Witte R, Stea B. A pilot study of ultrasound-guided electronic brachytherapy for skin cancer. *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2015;7(5):374-80.
12. Cогnetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HG, Green WH. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1235-41.
13. Sensus Healthcare. [homepage on the Internet]. [cited 2018 Dec 11]. Available from: www.sensushealthcare.com/superficial-radiation-therapy.
14. Esteya. [homepage on the Internet]. [cited 2018 Dec 11]. Available from: www.esteya.com.

15. Xoft. [homepage on the Internet]. [cited 2018 Dec 11]. Available from: www.xoftinc.com/skin-ebx.html.
16. Zeiss. [homepage on the Internet]. [cited 2018 Dec 11]. Available from: www.zeiss.com/meditec/int/products/intraoperative-radiotherapy-iort/radiotherapy-for-skin-cancer-.html.
17. Xstrahl. [homepage on the Internet]. [cited 2019 Jan 16]. Available from: <https://xstrahl.com/medical-products>.
18. Alam M, Armstrong A, Baum C, Bordeaux JS, Brown M, Busam KJ, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018;78(3):560-78.
19. Bichakjian C, Armstrong A, Baum C, Bordeaux JS, Brown M, Busam KJ, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018;78(3):540-59.
20. American Academy of Dermatology. Position Statement on Electronic Surface Brachytherapy for Basal Cell Carcinoma (BCC) and Squamous Cell Carcinomas (SCC). Rosemont, IL: American Academy of Dermatology; 2016.
21. American Academy of Dermatology. Position Statement on Superficial Radiation Therapy for Basal Cell Carcinoma (BCC) and Squamous Cell Carcinomas (SCC). Rosemont, IL: American Academy of Dermatology; 2014.
22. Coggnetta AB, Jr., Wolfe CM, Goldberg DJ, Hong HG. Practice and Educational Gaps in Radiation Therapy in Dermatology. *Dermatologic Clinics* 2016;34(3):319-33.

Appendix 1 Litteratursökning

Försökning våren 2018

- SoS: hudcancer, basaliom, skivepitelcancer, även browsat
- SBU: basaliom, skivepitelcancer, hudcancer, basalcellscancer, basalcellskarcinom, basalcellscarcinom
- Sök HTA: basaliom, basalcells, skivepitel, hudcancer
- Cochrane: browsat ämne skin disorders – tumours and cysts, sökt basal cell radiotherapy, Squamous Cell skin radiotherapy
- Best Practice: Basal cell carcinoma, Squamous cell carcinoma of the skin
- ClinicalKey: Clinical Overview/First Consult, basal cell radiotherapy, Squamous Cell skin radiotherapy
- Prospero: basal AND cell AND radiotherapy, squamous AND cell AND skin AND radiotherapy
- Medline och Embase: fritext 2017-2018 basal and cell and radiotherapy and (systematic or meta), fritext 2017-2018 squamous and cell and skin and radiotherapy and (systematic or meta)

Medline: 2019-01-22

Söktermer			Antal träffar
Population: Personer med skivepiteltumörer eller basalcellskarcinom			
1.	exp Carcinoma, Basal Cell/ or "nonmelanoma skin cancer*".mp. or "non melanoma skin cancer*".mp. or basaliom*.mp. or bcc.mp. or (basal* adj3 (carcinom* or tumo* or cell* or cancer* or neoplasm*)).mp		50554
2.	exp Neoplasms, Squamous Cell/ or squamo*.mp. or spinolom*.mp. or "spinocellular carcinom*".mp. or "epithelioma spinocellular*".mp		206870
3.	"head and neck neoplasms"/ or exp Skin Neoplasms/ or skin*.mp. or derma*.mp. or cutano*.mp		955192
4.	2 and 3		47062
5.	1 or 4		89658
Intervention: Strålbehandling lågdos			
6.	brachytherapy/ or x-ray therapy/ or radiotherapy.fx. or radiotherapy.mp. or brachytherapy.mp		309835
7.	brachytherapy/ or (brachytherapy or superficial x-ray* or superficial radiotherapy or superficial radiation therapy or sxrt or low-energy x-ray* or kV or kilovoltage or genz or orthovoltage or "electron therapy" or "electron beam therapy" or ebt or "low dose radiotherapy").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]		40166

Söktermer			Antal träffar
Kombinerade set			
8.	5 and 6		9391
9.	5 and 7		566
Limit: 2010-current			
10.	8		3361
11.	9		225
Exkluderad population			
12.	exp Pharyngeal Neoplasms/ or exp Colorectal Neoplasms/ or prostat*.mp. or laryng*.mp. or anus.mp. or anal.mp. or vulvar*.mp. or vaginal*.mp. or uterin*.mp.		866715
13.	10 not 12		2767
14.	11 not 12		203
Dublettrensning ur sökning 14			
15.	13 not 14		2578
Limits: metaanalysis, systematic reviews			
16.	15		112

Embase 2019-01-22:

Söktermer		Antal träffar
Population: Personer med skivepiteltumörer eller basalcellskarinom		
1.	'basal cell carcinoma'/exp OR 'non melanoma skin cancer'/exp OR 'non melanoma skin cancer*':ti,ab,kw OR 'nonmelanoma skin cancer*':ti,ab,kw OR (basal* NEXT/3 (carcinom* OR tumo* OR cell* OR cancer* OR neoplasm*)) OR 'bcc':ti,ab,kw OR basaliom*':ab,ti,kw	98,899
2.	'squamous cell skin carcinoma'/exp OR 'head and neck squamous cell carcinoma'/de	14,524
3.	'squamous cell carcinoma'/de OR squamo*':ab,ti,kw OR spinalom*':ab,ti,kw OR 'spinocellular carcinom*':ab,ti,kw OR 'epithelioma spinocellular*':ab,ti,kw	213,068
4.	'skin tumor'/exp OR skin*':ti,ab,kw OR derma*':ti,ab,kw OR cutano*':ti,ab,kw	993,636
5.	3 AND 4	36,163
6.	2 OR 5	47,642
7.	1 OR 6	126,282
Intervention: Strålbehandling lågdos		
8.	'brachytherapy'/exp OR 'electron therapy'/exp OR 'x irradiation'/exp OR 'radiotherapy'/lnk OR brachytherapy:ti,ab,kw	343,866
9.	'brachytherapy'/exp OR brachytherapy:ti,ab,kw OR 'superficial x-ray*':ti,ab,kw OR 'superficial radiotherapy':ti,ab,kw OR 'superficial radiation therapy':ti,ab,kw OR sxrt:ti,ab,kw OR 'low-energy x-ray*':ti,ab,kw OR kv:ti,ab,kw OR kilovoltage:ti,ab,kw OR genz:ti,ab,kw OR orthovoltage:ti,ab,kw OR 'electron therapy':ti,ab,kw OR 'electron beam therapy':ti,ab,kw OR ebt:ti,ab,kw OR 'low dose radiotherapy':ti,ab,kw	67,602
Kombinerade set		
10.	7 AND 8	11,042
11.	7 AND 9	1,231
Exkluderad population		
12.	'pharynx tumor'/exp OR 'intestine tumor'/exp OR prostat*':-ti,ab,kw OR laryng*':ti,ab,kw OR anus:ti,ab,kw OR anal:ti,ab,kw OR vulvar*':ti,ab,kw OR vaginal*':ti,ab,kw OR uterin*':ti,ab,kw	1,092,753
Limits: SR, Cochrane review, Metastudie, 2010-2019		
13.	10 NOT 12	105
Limit: 2010-2019		
14.	11 NOT 12	612

Söktermer			Antal träffar
Exkluderade: conference abstract, editorial, letter, note			
	15.	14	301
	16.	15 NOT 14	311
Dubblettrensning ur sökning 16			
	17.	13 NOT 16	91

Appendix 2 Exkluderade artiklar

Reference	Reason for exclusion
Alam M, Nanda S, Mittal BB, Kim NA, Yoo S. The use of brachytherapy in the treatment of non-melanoma skin cancer: a review. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2011;65(2):377-88.	Review
Ballester-Sanchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, Celada-Alvarez FJ, de Unamuno-Bustos B, Llavador-Ros M, et al. Efficacy and safety of electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma. <i>J Contemp Brachytherapy</i> 2015;7(3):231-8.	Same patient cohort as later publication
Ballester-Sanchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, Celada-Alvarez FJ, Barker CA, Tormo-Mico A, et al. Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses. <i>J Contemp Brachytherapy</i> 2016;8(1):48-55.	Same patient cohort as later publication
Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2007(1).	Other type of brachytherapy
Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013(6).	Other type of brachytherapy
Cheraghi N, Coggnetta A, Goldberg D. Radiation therapy in dermatology: Non-melanoma skin cancer. <i>Journal of Drugs in Dermatology</i> 2017;16(5):464-9.	Review
Cho M, Gordon L, Rembielak A, Woo TCS. Utility of radiotherapy for treatment of basal cell carcinoma: A review. <i>British Journal of Dermatology</i> 2014;171(5):968-73.	Other type of brachytherapy
Delishaj D, Rembielak A, Manfredi B, Ursino S, Pasqualetti F, Laliscia C, et al. Non-melanoma skin cancer treated with high-dose-rate brachytherapy: A review of literature. <i>Journal of Contemporary Brachytherapy</i> 2016;8(6):533-40.	Other type of brachytherapy
Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: A systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2018;169(7):456-66.	Other type of brachytherapy
Fort M, Guet S, Colson-Durand L, Auzolle C, Belkacemi Y. Role of radiation therapy in non-melanoma cancers, lymphomas and sarcomas of the skin: Systematic review and best practice in 2016. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 2016;99:200-13.	Other type of brachytherapy
Garcia-Martinez T, Chan JP, Perez-Calatayud J, Ballester F. Dosimetric characteristics of a new unit for electronic skin brachytherapy. <i>Journal of Contemporary Brachytherapy</i> 2014;6(1):45-53.	Wrong focus
Grossi Marconi D, da Costa Resende B, Rauber E, de Cassia Soares P, Fernandes MJM, Mehta N, et al. Head and Neck Non-Melanoma Skin Cancer Treated By Superficial X-Ray Therapy: An Analysis of 1021 Cases. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> 2016;11(7):e0156544.	Other type of brachytherapy
Gunaratne DA, Veness MJ. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: Results of a systematic review. <i>Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology</i> . 2018.	Other type of brachytherapy
Haseltine JM, Wernicke AG, Formenti SC, Parashar B. Treatment of Non-Melanomatous Skin Cancer with Radiotherapy. <i>Current Dermatology Reports</i> 2015;4(4):187-94.	Review
Haseltine JM, Parker M, Wernicke AG, Nori D, Wu X, Parashar B. Clinical comparison of brachytherapy versus hypofractionated external beam radiation versus standard fractionation external beam radiation for non-melanomatous skin cancers. <i>Journal of Contemporary Brachytherapy</i> 2016;8(3):191-6.	Other type of brachytherapy
Hernandez-Machin B, Borrego L, Gil-Garcia M, Hernandez BH. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments. <i>Int J Dermatol</i> 2007;46(5):453-9.	Other type of brachytherapy
Ibanez-Rosello B, Bautista-Ballesteros JA, Candela-Juan C, Villaescusa JI, Ballester F, Vijande J, et al. Evaluation of the shielding in a treatment room with an electronic brachytherapy unit. <i>Journal of Radiological Protection</i> 2017;37(2):N5-N12.	Wrong focus
Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2018;78(3):540-59.	Other type of brachytherapy

Reference	Reason for exclusion
Kovacs G, Martinez-Monge R, Budrukkar A, Guinot JL, Johansson B, Strnad V, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations for head & neck brachytherapy in squamous cell carcinomas: 1st update - Improvement by cross sectional imaging based treatment planning and stepping source technology. <i>Radiotherapy & Oncology</i> 2017;122(2):248-54.	Other type of brachytherapy
Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Tweed JA, Bath-Hextall FJ. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010(4).	Other type of brachytherapy
Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: Systematic review and pooled analysis of observational studies. <i>BMJ (Online)</i> 2013;347.	Other type of brachytherapy
Likhacheva AO, Devlin PM, Shirvani SM, Barker CA, Beron P, Bhatnagar A, et al. Skin surface brachytherapy: A survey of contemporary practice patterns. <i>Brachytherapy</i> 2017;16(1):223-9.	Review
Lloyd SAM, Rahn DA, Hoisak JDP, Dragojevic I. Evaluation of effective treatment depth in skin cancer treatments with electronic brachytherapy. <i>Brachytherapy</i> 2018;17(6):990-4.	Wrong focus
Lv R, Sun Q. A Network Meta-Analysis of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) Treatments: Efficacy and Safety Assessment. <i>Journal of Cellular Biochemistry</i> 2017;118(11):3686-95.	Other type of brachytherapy
McGregor S, Minni J, Herold D. Superficial Radiation Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancers. <i>The Journal of Clinical & Aesthetic Dermatology</i> 2015;8(12):12-4.	Review
Mierzwa ML. Radiotherapy for Skin Cancers of the Face, Head, and Neck. <i>Facial Plastic Surgery Clinics of North America</i> 2019;27(1):131-8.	Wrong focus
Piccinno R, Benardon S, Gaiani FM, Rozza M, Caccialanza M. Dermatologic radiotherapy in the treatment of extensive basal cell carcinomas: a retrospective study. <i>J Dermatolog Treat</i> 2017;28(5):426-30.	Other type of brachytherapy
Pons-Llanas O, Ballester-Sanchez R, Celada-Alvarez FJ, Candela-Juan C, Garcia-Martinez T, Llavador-Ros M, et al. Clinical implementation of a new electronic brachytherapy system for skin brachytherapy. <i>J Contemp Brachytherapy</i> 2015;6(4):417-23.	Other type of brachytherapy
Rong Y, Zuo L, Shang L, Bazan JG. Radiotherapy treatment for nonmelanoma skin cancer. <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> 2015;15(7):765-76.	Review
Terra JB, Gaster MB, Halmos GB, Roodenburg JL, van der Vegt B, Romeijn TR, et al. Local control of 151 head and neck cutaneous squamous cell carcinoma after radiotherapy: a retrospective study on efficacy and prognostic factors. <i>Clin Otolaryngol</i> 2017;42(4):851-5.	Other type of brachytherapy
Wierzbicka M, Bartochowska A, Strnad V, Strojjan P, Mendenhall WM, Harrison LB, et al. The role of brachytherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> 2016;273(2):269-76.	Wrong focus
Vu K, Tai P, Au JSK. Radiotherapy for non-melanoma skin cancer. <i>Current Cancer Therapy Reviews</i> 2016;12(2):110-23.	Review
Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Keith SW, Galloway TJ. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis. <i>Radiotherapy and Oncology</i> 2017;125(1):13-20.	Other type of brachytherapy
Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Galloway TJ. Skin CanceR Brachytherapy vs External beam radiation therapy (SCRiBE) meta-analysis. <i>Radiotherapy and Oncology</i> 2018;126(3):386-93.	Other type of brachytherapy