



HTA

Health  
Technology  
Assessment

# Buckybehandling/Grenz rays therapy för lentigo maligna/ lentigo maligna melanom

HTA-rapport 2020:57  
Metodrådet

### **Projektledning inom Metodrådet**

Kristina Tedroff, ansvarig, överläkare, docent, barnneurolog,  
medicinsk rådgivare, [kristina.tedroff@sll.se](mailto:kristina.tedroff@sll.se)

Claes Lenmarken, överläkare, docent, medicinsk rådgivare  
[claes.lenmarken@gmail.com](mailto:claes.lenmarken@gmail.com)

Eva Fjällgren, informationsspecialist, Metodrådet  
[eva.fjallgren@sll.se](mailto:eva.fjallgren@sll.se)

Maria Kinderås, hälsoekonom, Metodrådet  
[maria.kinderas@sll.se](mailto:maria.kinderas@sll.se)

### **Metodrådet Stockholm–Gotland**

Enheten Kunskapsstyrning och -stöd  
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen  
Region Stockholm

Webbplats: <http://vardgivarguiden.se/hta>

## **Innehållsdeklaration**

Denna HTA-rapport är baserad på följande moment:

Metodbeskrivning

PICO

Uttömmande litteratursökning

Flödesschema

Urval relevans

Kvalitetsgranskning

Tabelldata

Sammanvägning av resultat

Metaanalys

Evidensgradering enligt GRADE

Sammanfattning

Ekonomi

Organisation

Etik

Pågående studier

Exkluderade artiklar

Expertgrupp deltar

Extern granskning

Kunskapsluckor identifierade

Jävsdeklaration inhämtad från projektdeltagarna

# Health Technology Assessment, HTA

HTA är en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende:

- effekten i form av patientnytta och risker,
- etiska aspekter,
- organisatoriska aspekter,
- kostnader och kostnadseffektivitet.

Metodrådet Region Stockholm – Gotland använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet (<http://gradeworkinggroup.org/>) för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer.

	GRADE	
◆ Starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕⊕	Det är mycket osannolikt att ytterligare forskning kommer att ändra nuvarande estimat av metodens effekt
◆ Måttligt starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕	Det är sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Begränsat vetenskapligt underlag	⊕⊕	Det är mycket sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Otillräckligt vetenskapligt underlag	⊕	Alla estimat av effekterna är mycket osäkra

Enligt SBU kan man tolka evidensstyrkan enligt följande:

GRADE ⊕⊕⊕⊕ och GRADE ⊕⊕⊕ innebär att det vetenskapliga underlaget är gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas under förutsättning att den ekonomiska, etiska och sociala analysen ger stöd för metoden,

GRADE ⊕⊕ kan motivera att metoden används under förutsättning att den uppfyller andra krav på acceptabel balans mellan risk och nytta, kostnadseffektivitet och är etiskt acceptabel,

GRADE ⊕ indikerar behov av mer forskning.

HTA-rapporten ger inga råd utan är ett underlag för beslutsfattande.

# Innehåll

Innehåll.....	1
Projektledning och medverkande.....	2
Frågan ställdes av .....	2
Medverkande experter i HTA-gruppen .....	2
Metodrådets projektledning .....	2
Jävsdeklaration.....	2
Adress .....	2
Sammanfattning .....	3
Frågeställning.....	4
Slutsatser .....	4
Bakgrund .....	4
HTA-processen .....	5
Identifierade publikationer.....	6
Kvalitetsbedömning och evidensgradering.....	7
Pågående studier.....	7
Ekonomi och hälsoekonomi .....	7
Organisatoriska aspekter .....	8
Etiska aspekter.....	8
Referenser.....	9
Appendix 1 - PRISMA Flow Diagram .....	10
Appendix 2 - Inkluderade studier.....	11
Appendix 3 - Exkluderade artiklar .....	12
Appendix 4 - Litteratursökning .....	13

## Projektledning och medverkande

### Frågan ställdes av

Frågan ställdes till Metodrådet av *Lena Lundegren*, ordförande Nationella Programområde (NPO) hud och könssjukdomar.

### Medverkande experter i HTA-gruppen

*Iara Drakensjö*, bitr. överläkare, dermatolog, tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

*Olle Larkö*, Professor, dermatolog, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

### Metodrådets projektledning

*Kristina Tedroff*, ansvarig, överläkare, docent, barnneurolog, medicinsk rådgivare, [kristina.tedroff@sll.se](mailto:kristina.tedroff@sll.se)

*Claes Lennmarken*, överläkare, docent, medicinsk rådgivare, [claes.lennmarken@gmail.com](mailto:claes.lennmarken@gmail.com)

*Eva Fjällgren*, informationsspecialist, Metodrådet [eva.fjallgren@sll.se](mailto:eva.fjallgren@sll.se)

*Maria Kinderås*, hälsoekonom, Metodrådet [maria.kinderas@sll.se](mailto:maria.kinderas@sll.se)

### Jävsdeklaration

*Iara Drakensjö*, har angivit uppdrag som konsult för företaget Amgen vad gäller hudbiverkningar av coloncancerpreparatet Vectibix.

*Olle Larkö*, har angivit aktieinnehav i Intellego AB, företag som mäter ultraviolet strålning vid solexposition för att förhindra hudcancer. Vidare sakkunnig arvode från Biogen (granskning Zibytabschyr), Aurena (granskning sårdokumentet) samt Leo (föreläsning om vårdval).

Dessa uppdrag bedöms av Metodrådet inte utgöra grund för jäv. Några intressekonflikter har inte uppgivits av övriga projektgruppsdeltagare.

### Adress

Enheten för kunskapsstyrning och -stöd  
Metodrådet  
Region Stockholm Gotland  
Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen  
Box 6909, 102 39 Stockholm

*Besöksadress:* Lindhagensgatan 98

## Sammanfattning

Buckybehandling/Grenz rays therapy alternativt ”ultrasoft X-ray radiation” är en variant av lågenergetisk strålningsterapi. Metoden har använts i varierande utsträckning sedan 1920 talet, huvudsakligen för benigna inflammatoriska hudsjukdomar med lokaliserad utbredning. En annan indikation har varit lentigo maligna (LM)/lentigo maligna melanoma (LM). I denna rapport redovisas behandlingseffekt vid LM/LMM.

Hudförändringarna LM/ LMM förekommer vanligen i ansiktet hos patienter med hög ålder. Standardbehandlingen är kirurgi. Kirurgen kan innebära omfattande excisioner med stor kosmetisk påverkan. Lokala recidiv efter kirurgi innebär också nya upprepade besök och ny kirurgi.

I jämförelse med kirurgi är Buckybehandling/Grenz rays therapy en mindre krävande behandlingsform för förbättrad hälsa och kan medföra en bättre livskvalitet beroende på en mer skonsam åtgärd med ett bra kosmetiskt resultat.

Två retrospektiva observationsstudier identifierades, båda med hög risk för bias. Behandlingsstrategierna i studierna varierade stort. Buckybehandling/ Grenz rays therapy bedömdes av författarna till publikationerna som effektiv särskilt hos patienter i hög ålder och på grund av ett mycket gott kosmetiskt resultat. På grund av risken för förekomst av andra hudmaligniteter rekommenderades noggrann uppföljning.

Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt.

Då det för patientgruppen med LM innebär en skonsam behandlingsform kan det ur ett individ- såväl som ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv vara etiskt motiverat att erbjuda dessa patienter med hög ålder Buckybehandling/Grenz rays therapy som åtgärd av LM och LMM lokaliserad i ansiktet. Patienten kan också erbjudas möjlighet att vara delaktig och fatta ett informerat beslut om mest lämplig åtgärd. Risken för recidiv och malignitetsutveckling kan för denna patientgrupp hanteras med för tillståndet redan etablerad uppföljning med täta kontroller. Behandlingen av patientgruppen bör dock följas så att långtidseffekter kan följas, sammanställas och redovisas vetenskapligt. Mer forskning behövs och fortsättningsvis rekommenderas metoden kunna användas i form av kontrollerade studier vilket kan inkludera prospektiva registerstudier.

Den rapporterade risken för recidiv efter Buckybehandling/Grenz rays therapy varierar; Lazarevic (1) 15%, Hedblad (2) 9,8%, Fogarthy 5% (siffran för olika typer av strålbehandling inte enbart efter Buckybehandling/Grenz rays therapy (3) och Read (4) 11,5 % (medeltal). Heterogeniteten är mycket stor bland annat beroende på stora skillnader i utvärderingsmetod, uppföljningstid och små studier. Efter konventionell kirurgi varierar recidivfrekvensen mellan 7 och 15% (5).

Kostnaderna för den initiala Buckybehandling/Grenz rays therapy är något högre jämfört med kirurgi men relevanta jämförande studier saknas för de totala kostnaderna för respektive behandlingsform.

## Frågeställning

**Ställd fråga:** Är Buckybehandling/Grenz rays therapy hos patienter med LM/LMM effektivt och säkert jämfört med kirurgi?

Frågan ställd av Lena Lundegren, ordförande, NPO - hud och könssjukdomar.

Utvärderingens fråga har specificerats i ett PICO:  
P=Patients, I= Intervention, C=Control, O=Outcome.

### PICO

**P** Patienter med lentigo maligna/lentigo maligna melanoma (LM/LMM)

**I** Buckybehandling/Grenz rays therapy

**C** Kirurgi

**O** "Utläkning", recidiv av LM/LMM

En informationsspecialist utförde en systematisk litteratursökning utan tidsbegränsning och identifierade två originalartiklar som granskades i fulltext av HTA-gruppen (1, 2). (se Appendix 2). Vidare identifierades som bredvidläsning en översiktsartikel med behandlingsrekommendationer (3) samt en systematisk översikt (4).

## Slutsatser

Kan Buckybehandling/Grenz rays therapy rekommenderas som en effektiv och säker rutinmetod för behandling av LM/LMM? Kvaliteten på de två identifierade originalstudierna är låg. Det vetenskapliga underlaget är därmed otillräckligt för att utifrån endast ett evidensperspektiv besvara frågan. Buckybehandling/Grenz rays therapy kan däremot övervägas ur ett behandlingsetiskt perspektiv.

Mer forskning är angelägen och fortsättningsvis bör behandlingsmetoden användas endast i form av kontrollerade studier.

## Bakgrund

Buckybehandling/Grenz rays therapy alternativt "ultrasoft X-ray radiation" är en variant av lågenergetisk strålningsterapi som huvudsakligen använts för benigna inflammatoriska hudsjukdomar med lokaliserade utbredning och som inte svarat på sedvanliga kliniskt etablerade behandlingsstrategier. En annan indikation har varit lentigo maligna/lentigo maligna melanoma.

Behandlingsformen har använts i varierande utsträckning sedan 1920 talet och fram till och med 1980-talet var användningen utbredd såväl i Europa som i Nordamerika men har sedan minskat. En bidragande orsak är en oro för att Buckybehandling/Grenz rays therapy kan leda till seneffekter i form av hudmaligniteter.



Vid Buckybehandling/Grenz rays therapy används en långvågig röntgenstrålning med lågt energiinnehåll 8–15 kV, 10 mA. Strålningens energi absorberas nästan helt inom 2 mm och cirka 50% absorberas redan inom 0,5 mm (6). Denna typ av bestrålning anses inte ha någon direkt effekt, eller mycket begränsad sådan, på inflammatoriska processer i dermis och subcutana vävnader. Möjligen kan behandlingen indirekt påverka dermis. Strålbehandlingen ges lokalt och det bestrålade området avgränsas med en tratt. Avståndet mellan strålningskällan och hudytan är 10–20 cm.

Strålbehandlingen anses resultera i ett minskat antal dendritiska lymfocyter (Langerhans dendritiska celler) i huden (7, 8).

Behandlingen ges i fraktionerade doser vanligen en till två gånger per vecka med 200 rad (R) vid varje behandlingstillfälle. Under en behandlingsperiod på 4–5 veckor resulterar det i en total dos på 800–1 000 R.

Lokala biverkningar av övergående karaktär förekommer i låg omfattning i form av hudrodnad, brännande känsla och hyperpigmentering. Även sårbildning har beskrivits.

En oro finns och har diskuterats i flera publikationer (9–11) för risken att Buckybehandling/Grenz rays therapy kan leda till senoeffekter i form av hudmalignitet. Av det skälet har olika maxdoser föreslagits som 2000 rad (20Gy) per år eller att en maximal kumulativa dos under en individs livstid inte överstiger 10 000 R (100 Gy) (9, 11). Andra förslag på gränsvärden är: en kumulativ maxdos på 5000 R (50Gy) vilken angetts och bedömts som säker, dvs inte leda till en ökad risk för malignitetsutveckling (10).

Under 1980 talet genomförde Bernt Lindelöf och medarbetare (en för dåtiden unik studie) där man med hjälp av svenska nationella cancerregistret utvärderade 14 140 individer som fått Buckybehandling/Grenz rays therapy (12). I studien konkluderade författarna att denna typ av strålbehandling kan vara en riskfaktor för utveckling av non melanoma skin cancer (NMSC), men att risken däremot är liten (12). En svårighet vid bedömning av risken för carcinogen senoeffekt efter behandling med Grenz rays är att de aktuella patienterna inte sällan även har erhållit andra potentiellt carcinogena behandlingar.

För närvarande kan Buckybehandling/Grenz rays therapy erbjudas för LM/LMM vid vissa centra inom Region Stockholm som på Karolinska universitetssjukhuset. Behandlingen används även i Västra Götalands Regionen. Användandet i övriga delar av landet är ofullständigt känt inom projektgruppen för denna HTA rapport.

## HTA-processen

En HTA-grupp utsågs med externa experter Iara Drakensjö samt Olle Larkö. Från Metodrådet deltog i HTA-gruppen Kristina Tedroff, Eva Fjellgren, Maria Kinderås och Claes Lennmarken.

Systematiska litteratursökningar gjordes av en informationsspecialist rörande PICO:t för tidsperioden fram till april 2020. Sökningarna gjordes i databaserna PubMed, Embase, Web of Science och Cochrane Library. Enbart artiklar i refereegranskade tidskrifter inkluderades. Sammanlagt identifierades tre publikationer som bedömdes med avseende på publikationsform, innehåll och språk. Tre artiklar granskades i fulltext av HTA-gruppen (se Appendix 1 och 2 för inkluderade och exkluderade artiklar). Sökning för pågående studier i officiella databaser identifierade inga projekt.

HTA-gruppen har, på grund av Covid-19 pandemin våren 2020, träffats vid endast ett tillfälle. Kvalitetsgranskning har gjorts enligt SBU:s mallar. En preliminär rapport har därefter tagits fram och slutsatser har diskuterats via mail mellan Metodrådet och HTA-gruppen.

## Identifierade publikationer

För behandling av LM/LMM identifierades två originalstudier; Lazarevic et al 2019 (1) samt Hedblad et al 2011 (2). Båda retrospektiva observationsstudier utan kontrollgrupp. Ytterligare en studie identifierades gällande Buckybehandling/Grenz rays therapy av olika hudmaligniteter. Behandlingen av LM/LMM var däremot inte särredovisad varför publikationen exkluderades (13).

Dessutom identifierades två översiktsartiklar i vilka Grenz rays therapy ingick som en del och var ett av flera behandlingsalternativ för LM/LMM (3, 4). Översiktsartiklarna lästes som bredvidläsning.

I Lazarevic et al 2019 (1) redovisas en retrospektiv uppföljning av 159 periokulära hudförändringar hos 145 patienter. Flera olika diagnoser var representerade som; basalcells cancer, skivepitel cancer, kutant melanom, lentigo maligna, kutant lymfom och Kaposi sarkom. I publikationen redovisas Buckybehandling/Grenz rays therapy för behandling av andelen patienter med diagnosen LM 27/145 samt för kutana melanom 18/145, totalt 45 patienter. Recidivfrekvensen för de två patientgrupperna var 15% respektive 17%. Strategierna för strålbehandlingen varierade stort. Författarna bedömde behandlingen som effektiv särskilt hos patienter i hög ålder samt med mycket gott kosmetiskt resultat.

I Hedblad et al 2012 (2) redovisas från en institution en retrospektiv utvärdering av 593 prospektivt registrerade patienter som under en tidsperiod av 19 år erhållit Buckybehandling/Grenz rays therapy för hudmaligniteter i ansiktet, diagnostiserade som LM och/eller LMM. Patienterna delades in i tre grupper beroende på behandling, 1: 350 patienter med Grenz rays therapy som primär terapi, 2: Grenz rays therapy efter partiell excision 3: Radikal excision följt av Grenz rays therapy. Utläkning konstaterades hos i genomsnitt 88% (520/593) av patienterna med 83%, 90% samt 97% i respektive behandlingsgrupp. Hos 73 patienter (12%) konstaterades kvarstående hudförändringar eller recidiv som krävde kompletterande/ fler behandlingar. För 425/593 patienter var uppföljningstiden minst 2 år och för 241/593 var uppföljningstiden minst 5 år. Inom 2 år var totala recidivfrekvensen 9,8 % (58/593). Två procent av patienterna utvecklade svåra strålskador med nekros och sårbildning en till två veckor efter avslutad behandling. Samtliga skador läkte helt utan bestående men. Författarna konkluderade att Buckybehandling/Grenz rays treatment är en effektiv och säker behandlingsmetod för LM och LMM dessutom med ett utmärkt kosmetiskt resultat.

Fogarty et al (3) identifierade nio artiklar där strålterapi under en tidsperiod av 68 år (1941 till 2009) använts som primär behandlingsform. Målsättningen med översiktsartikeln var att kunna föreslå rekommendationer för strålbehandling av LM angående typ av strålning samt dosstrategi. Av de nio ingående publikationerna fanns två artiklar gällande Buckybehandling/Grenz rays therapy med totalt 105 patienter. Uppföljningstiden var 3 år (median). Recidivfrekvensen efter alla studerade typer av strålterapi var 18 av 349 patienter (5%). I artikeln redovisas således inte recidivfrekvensen separat efter Buckybehandling/Grenz rays therapy. Andelen av diagnostiserade lentigo maligna som progredierade till lentigo maligna melanoma var redovisades i två av studierna, totalt 5/48 patienter 10% (14, 15). Författarna noterar att LM förändringar i huden kan maximalt nå 5 mm djupt. Författarna hävdar därför att Buckybehandling/Grenz rays therapy inte alltid

är effektiv på grund av att det finns en risk för att den lågenergetiska strålningsformen inte når tillräckligt djupt i huden.

I den systematiska översikten av Read et al (4) var målsättningen att jämföra tre icke-kirurgiska behandlingsformer för LM; strålbehandling, lokal imiquimodapplikation samt laserbehandling. Tio artiklar redovisade resultatet efter strålterapi. Totala antalet patienter som handlagts med Buckybehandling/Grenz rays therapy var 342 bland vilka recidiv konstaterades hos 10,8%. Uppföljningstiden varierade stort. Heterogeniteten var mycket hög, 72,7%.

## Kvalitetsbedömning och evidensgradering

Studierna gällande lentigo maligna/lentigo maligna melanoma var båda retrospektiva observationsstudier med hög risk för bias. Behandlingsstrategierna varierade stort. Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt.

## Pågående studier

Inga pågående studier där Buckybehandling/Grenz rays therapy och LM/LMM har utvärderats fanns registrerade i ClinicalTrials.gov och The Australian New Zealand Clinical Trials Registry ANZCTR (mars 2020).

## Ekonomi och hälsoekonomi

Då den vetenskapliga litteraturen påvisar en väsentligen likvärdig effekt mellan behandlingsmetoderna Buckybehandling/Grenz rays therapy och kirurgisk behandling (cirka 83% utläkning av enbart Buckybehandling/Grenz rays therapy som primär behandling) blir en kostnadsminimeringsanalys relevant.

Antal utförda behandlingar och kostnaderna för dessa är hämtade från Region Stockholm och representerar således inte kostnaderna nationellt.

Medelkostnad per patient och behandlingstillfälle vid buckybehandling			
Huvuddiagnos	Antal vtf/diagnos	Summa kostnad	Medelkostnad
C433C Lentigo maligna-melanom på andra och icke specificerade delar av ansiktet	1	1 904	1 904
C439 Icke specificerad lokalisering av malignt melanom i huden	6	18 730	3 122
C439A Akralt lentiginöst melanom i huden med icke specificerad lokalisering	6	11 424	1 904
C439X Ospecificerat malignt melanom i huden med icke specificerad lokalisering	6	11 424	1 904
C449E Ospecificerad basalcellscancer med icke specificerad lokalisering	1	1 904	1 904
D033 Melanom in situ i andra och icke specificerade delar av ansiktet	28	55 444	1 980
D034 Melanom in situ i hårbotten och på halsen	1	3 369	3 369
D039 Icke specificerad lokalisering av melanom in situ	305	695 199	2 279
<b>Totalsumma:</b>	<b>528</b>	<b>1 142 200</b>	<b>2 163</b>

Tabell 1: Medelkostnad per patient och behandlingstillfälle vid Buckybehandling 2018, inom Region Stockholm. Medelkostnad per vårdtillfälle = 2 163 sek. [HSF, Region Stockholm]

Buckybehandling utförs vanligtvis 2 gånger per vecka i 3 veckor till en medelkostnad av 2 163 sek per behandlingstillfälle (tabell 2). Den totala kostnaden för en behandlingsserie blir således i genomsnitt 12 978 sek.

Medelkostnad per patient och operation vid kirurgisk behandling			
DRG	Antal utförda operationer	Total kostnad	Medelkostnad
J790 Hudingrepp övriga O	1064	6081954	5716

Tabell 2: Medelkostnad per patient och operation vid kirurgisk behandling 2018, inom Region Stockholm. Medelkostnad per operation = 5 716 sek. [HSF, Region Stockholm]

Kirurgisk behandling kostar i snitt 5 716 sek per patient och operation.

I jämförelse med en behandlingsserie med Buckybehandling förefaller kirurgisk behandling vara kostnadsbesparande. Kostnader för eventuella uppföljningsbesök är ej inkluderade i vare sig Buckybehandling eller kirurgisk behandling. Kostnadsanalysen tar ej heller hänsyn till potentiella fördelar med Buckybehandling i avseende att Buckybehandlingen ej är lika invasiv samt ger ett bättre kosmetiskt resultat än kirurgisk behandling.

## Organisatoriska aspekter

I Region Stockholm-Gotland finns Buckybehandling/Grenz rays therapy att tillgå för LM samt LMM på NKS. Under 2018 utfördes 528 behandlingar till en total kostnad av 1 142 200 sek (tabell 1).

## Etiska aspekter

Hudförändringarna LM samt LMM förekommer mest vanligt i ansiktet hos patienter med hög ålder. Kirurgi kan innebära avancerade omfattande åtgärder med stor kosmetisk påverkan och lokala recidiv förekommer, 7–15% vilket innebär upprepade besök och nödvändig ytterligare kirurgi.

Den rapporterade risken för recidiv efter Buckybehandling/Grenz rays therapy varierar på ett jämförbart sätt; 9,8–15%. Buckybehandling/Grenz rays ger däremot många gånger ett gott kosmetiskt resultat jämfört med kirurgi.

För den initiala behandlingen är i jämförelse med kirurgi kostnaden med Buckybehandling/Grenz rays therapy högre (se ovan).

men kan medföra en bättre livskvalitet då strålbehandlingen inte är lika invasiv som kirurgi samt många gånger resulterar i ett bättre kosmetiskt resultat.

I relation till en viss kostnadsökning vid valet av Buckybehandling/Grenz rays therapy som primär behandling är sannolikheten hög att det faller inom ramen för kostnads-effektivitet och förbättrad hälsa och en bättre livskvalitet beroende på en skonsammare åtgärd med ett bra kosmetiskt resultat. Jämförande studier saknas dock.

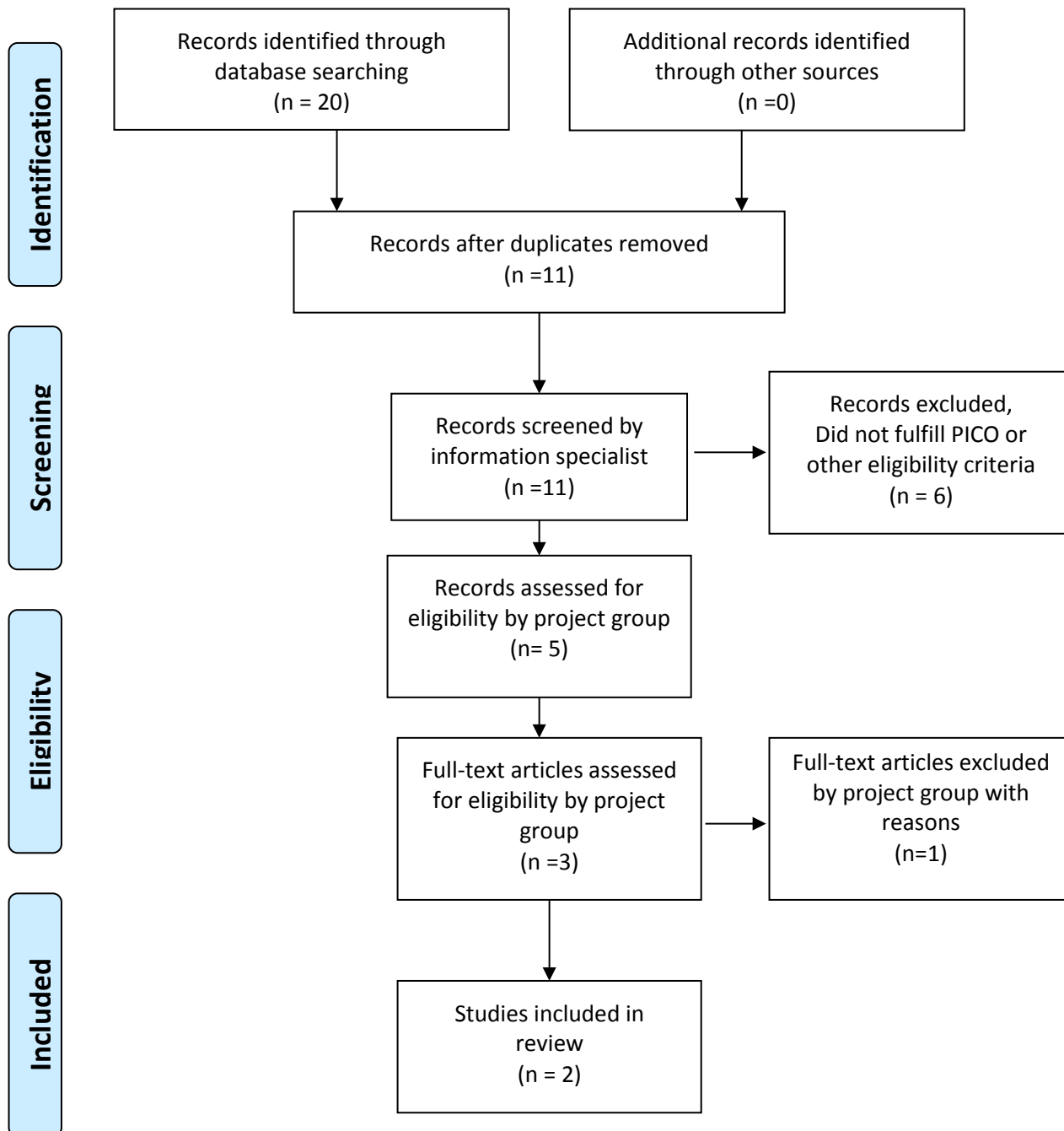
Därmed är det ur ett individ såväl som hälso- och sjukvårdsperspektiv etiskt motiverat att erbjuda dessa patienter Buckybehandling/Grenz rays therapy när så bedöms vara möjligt. Behandlingen kan, baserat på den kliniska bedömningen och att utrustning finns, därför rekommenderas som initial behandling av LM och LMM lokaliserad i ansiktet hos patienter med hög ålder. Patienten får också möjlighet att vara delaktig och fatta ett informerat beslut om mest lämplig åtgärd. Risken för recidiv och malignitetsutveckling kan för denna patientgrupp hanteras med för tillståndet redan etablerad uppföljning med täta kontroller.

## Referenser

1. Lazarevic D, Ramelyte E, Dummer R, Imhof L. Radiotherapy in Periocular Cutaneous Malignancies: A Retrospective Study. *Dermatology*. 2019;235(3):234-9.
2. Hedblad MA, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):60-8.
3. Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA, Lin E, Haydu L, Guitera P, et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(1):52-8.
4. Read T, Noonan C, David M, Wagels M, Foote M, Schaidler H, et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(5):748-53.
5. Osborne JE, Hutchinson PE. A follow-up study to investigate the efficacy of initial treatment of lentigo maligna with surgical excision. *Br J Plast Surg*. 2002;55(8):611-5.
6. Lindelöf B, Wrangsjö K, Lidén S. A double-blind study of Grenz ray therapy in chronic eczema of the hands. *Br J Dermatol*. 1987;117(1):77-80.
7. Lindelöf B, Forslind B. Electron microscopic observations of Langerhans' cells in human epidermis irradiated with grenz rays. *Photodermatol*. 1985;2(6):367-71.
8. Lindelöf B, Lidén S, Ros AM. Effect of grenz rays on Langerhans' cells in human epidermis. *Acta Derm Venereol*. 1984;64(5):436-8.
9. Frenz G, Sørensen JL, Flod K. Non melanoma skin cancer of the scalp. On the etiology. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(2):142-6.
10. Rowell N. Adverse effects of superficial X-ray therapy and recommendations for safe use in benign dermatoses. *J Dermatol Surg Oncol*. 1978;4(8):630-4.
11. Rowell NR. A follow-up study of superficial radiotherapy for benign dermatoses: recommendations for the use of X-rays in dermatology. *Br J Dermatol*. 1973;88(6):583-90.
12. Lindelöf B, Eklund G. Incidence of malignant skin tumors in 14,140 patients after grenz-ray treatment for benign skin disorders. *Arch Dermatol*. 1986;122(12):1391-5.
13. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol*. 2002;146(6):1042-6.
14. Tsang RW, Liu FF, Wells W, Payne DG. Lentigo maligna of the head and neck. Results of treatment by radiotherapy. *Arch Dermatol*. 1994;130(8):1008-12.
15. Kopf AW, Bart RS, Gladstein AH. Treatment of melanotic freckle with x-rays. *Arch Dermatol*. 1976;112(6):801-7.

# Appendix 1

## PRISMA Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

## Appendix 2 - Inkluderade studier

Author, year	Study design, number of patients, withdrawals/drop-outs	Results Intervention and control group	Comments	Quality of study
Hedblad MA et al. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. J AM Acad Dermatol 67;: 60-8, 2012	Prospektiv studie, retrospektiv evaluation. 593 pt, treated 1990-2009, using Grenz; 3 categories:1:350 prim therapy, 2:71 partial excision followed by Grenz ray therapy, 3: radical excision followed by Grenz, 172. 425 pts followed up for at least 2 yrs, 241 for 5 yrs. Grenz therapy 10kv, 10 mA, HVL 0,02 mm, focus surface distance 10 cm.100-160Gy.	520/593 (88%) complete clearance. 1: 290/350, 83% 2: 64/71,90% 3:166/172, 97% 15 residual lesions. 58/593 (9,8%) relapsed.	Grenz treatment first years 10 Gy over 10 days, adjusted to twice per week during three weeks	Low
Lazarevic D et al. Radiotherapy in periocular cutaneous malignancies: a retrospective study. Dermatology 2019;235:234-239.	Retrospect study. 145 pts, mean age 76 yrs. Study period 2009-2014. 159 periocular lesions; basal cell carcinoma (BCC), n=69, 43% squamous cell carcinoma (SCC) n=18 11%, cutaneous melanoma n=18 11%, lentigo maligna (LM) n=27,17% cutaneous lymphoma, Kaposi sarcoma	Overall recurrence 13%. Recurrence rate for actinis keratosis and Bowens disease 27%, melanoma17%, LM 15% SCC11% and BCC 10%. 45% of recurrences within 12 months.	Major diff in recurrens rate. LM and melanomas were treated using Grenz rays. Majority of pts treated using soft x-rays.	Low

## Appendix 3 - Exkluderade artiklar

Author, year	Study design, number of patients, withdrawals/drop-outs	Results Intervention and control group	Comments	Quality of study
<p>Farshad A et al. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft x-rays.</p> <p>Br J of Dermatol 146:1042-1046. 2002.</p>	<p>150 pts. Retrospect study, mean age 70 yrs.</p> <p>Pts treated 1950-2000. 93 LM, 54 LMM, 3 LM and LMM.</p> <p>Mean follow up 8 yrs.</p> <p>101 pts followed at least 2 yrs.</p> <p>Mean thickness of tumours 0,69±0,7 mm (range 0,17-3,06)</p> <p>96 pts treated with Grenz rays (12kv).</p> <p>57 pts treated with soft x-rays, (20-30 kv)</p> <p>Pts exam at 1,3 and 6 months after treatment</p>	<p>Recurrence rate (7/101), 7% mean time to recurrence 45,6 months.</p> <p>Other skin malignancies in 65 of 150 pt (43,3%), basal cell ca 23 (35%) actinic keratosis in 20 (31%)</p>	<p>Retrospect study.</p> <p>"Study period" 50 years.</p> <p>Results not presented per sort of treatment.</p> <p>96 pts with LM +11 with LMM were treated with Grenz rays.</p> <p>46 pts with LMM recieved soft x-ray tretment.</p> <p>49 pts (33%) were not followed up for 2 yrs.</p> <p>Authors conclusion; Radiotherapy of LM and LMM was curative, good cosmetic result, low recurrence rate, lack of systemic side effects.</p>	Low



## Appendix 4 - Litteratursökning

PubMed via NLM 2020-04-17		
	Search terms	Items found
1	"hutchinson s melanotic freckle"[Mesh] OR lentigo maligna[ti/ab] OR malignant lentigo[ti/ab]	1 317
2	"radiotherapy"[Mesh:NoExp] OR "radiation"[Mesh] OR "x-rays"[Mesh] OR "x-ray therapy"[Mesh] OR x-ray[ti/ab] OR radiation[ti/ab]	2 051 877
3	"low energy"[ti/ab] OR ultrasoft[ti/ab]	25 241
4	2 AND 3	5 345
5	grenz[ti/ab] OR bucky[ti/ab]	503
6	4 OR 5	5 839
7	1 AND 6	5
<b>Final</b>	<b>7 AND English</b>	<b>4</b>

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti/ab] = Term found in title and/or abstract

"" = Citation Marks; searches for an exact phrase

Embase via Elsevier 2020-04-17		
	Search terms	Items found
1	'malignant lentigo'/exp OR 'lentigo maligna':ab,ti OR 'malignant lentigo':ab,ti	2 488
2	'radiation'/exp OR 'x ray'/exp OR 'radiation':ab,ti OR 'x -ray':ab,ti	1 263 89
3	"low energy":ab,ti OR 'ultrasoft':ab,ti	24 216
4	2 AND 3	6 463
5	'grenz':ab,ti OR 'bucky':ab,ti	614
6	4 OR 5	7 066
7	1 AND 6	9
<b>Final</b>	<b>7 AND English, article, review</b>	<b>7</b>

/exp = Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy

ab,ti= Term found in title and/or abstract

Web of Science, Science Citation Index, SCI 2020-04-17		
	Search terms	Items found
1	TS:lentigo maligna OR malignant lentigo	1 518
2	TS: bucky OR grenz OR "soft x-ray"	22 396
3	1 AND 2	9
<b>Final</b>	<b>3 AND Article, review</b>	<b>9</b>

TS = Topic

"" = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library (Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials) via Wiley 2020-04-17		
	Search terms (fritextsökning)	Items found
1	(lentigo maligna OR malignant lentigo): ti,ab,kw	37
2	(bucky OR grenz OR "soft x-ray"): ti,ab,kw	27
3	1 AND 2	0
<b>Final</b>	<b>3 AND Cochrane Reviews, Cochrane Protocols and Trials</b>	<b>0</b>

:ti,ab,kw= Term found in title, abstract or keywords

"" = Citation Marks; searches for an exact phrase

**Totalt antal träffar: 20**

**Efter borttag av dubletter: 11**



## Tänk nytt och välj rätt

Vill du veta mer, ladda ner rapporter eller ställa en fråga är du välkommen att ta kontakt med oss eller gå in på vår hemsida.

[www.vardgivarguiden.se/HTA](http://www.vardgivarguiden.se/HTA)