

De diagnostische meerwaarde van contrast-enhanced mammografie

Laura Saris

Studentnummer: 2182725
Begeleider: Rob Vogels
Juni 2015

Voorwoord

Deze afstudeerscriptie is geschreven in het kader van mijn afstuderen voor de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven. Het betreft een literatuurstudie naar de diagnostische meerwaarde van contrast-enhanced mammografie ten opzichte van contrast-enhanced MRI.

Ik wil graag iedereen bedanken die geholpen heeft om dit project tot een goed einde te kunnen brengen. Allereerst wil ik Rob Vogels bedanken, die zowel mijn begeleider als opdrachtgever is geweest tijdens het afstuderen. Zonder zijn begeleiding, in binnen- en buitenland, had ik dit project niet tot dit resultaat kunnen brengen. Daarnaast wil ik ook mijn medestudenten, vrienden en familie bedanken die feedback hebben gegeven op mijn stukken.

Eindhoven, juni 2015

Laura Saris

Samenvatting

Achtergrond

Binnen de mammografie is een relatief nieuwe techniek ontwikkeld: contrast-enhanced mammografie (CEM). Deze techniek is gebaseerd op contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CMRI). Gezien de voor- en nadelen van CMRI en de komst van de nieuwe techniek, is het doel van deze systematische literatuurstudie om de toegevoegde diagnostische waarde van CEM ten opzichte van CMRI te bepalen. Hierbij wordt gekeken naar de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV).

Methode

Er is een zoekactie in PubMed verricht naar literatuur vanaf 2005 waarbij CEM en/of CMRI is gebruikt voor de detectie of diagnostiek van een mammacarcinoom met daarin een beschrijving van minimaal één van de onderzochte uitkomstmaten. Dataextractie heeft plaatsgevonden op basis van onderzoeksdesign, onderzoeksmethode, kenmerken van de onderzoekspopulatie, uitkomstwaarden, conclusie en methodologische kwaliteit.

Resultaten

Vijfentwintig studies zijn geïnccludeerd. Zeventien studies beschrijven de uitkomstmaten van CMRI, vijf de uitkomstmaten van CEM en drie vergelijken CEM met CMRI. Bij CEM kunnen twee technieken worden onderscheiden: de dual-energy en de single-energy techniek, waarvan de dual-energy techniek de beste diagnostische waarde vertoont. De sensitiviteit van CEM en CMRI is vergelijkbaar, waarbij de sensitiviteit van CEM iets hoger is dan van CMRI. De specificiteit en de PPV van CEM en CMRI zijn vergelijkbaar. De NPV van de single-energy techniek van CEM is iets lager dan die van CMRI. Voor dual-energy CEM zijn er geen resultaten van de NPV beschikbaar om te kunnen vergelijken met CMRI.

Conclusie

Op basis van de literatuur is de diagnostische waarde van CEM en CMRI vergelijkbaar. Wanneer gekeken wordt naar kosten, tijdsduur van het onderzoek, contra-indicaties en patiënten ervaring zou CEM, vergeleken met CMRI, mogelijk een goede vervangende techniek zijn voor de diagnostiek en detectie van mammacarcinomen.

Abstract

Background

For mammography a relatively new technique has been developed: contrast-enhanced mammography (CEM). This technique is based on another currently used technique called contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CMRI). Considering the advantages and disadvantages of CMRI and the introduction of CEM, the purpose of this systematic review is to determine the added diagnostic value of CEM compared to CMRI. This is achieved by looking at the following outcome values: sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV).

Method

Searched was for literature from 2005 in PubMed, containing outcome values of CEM and/or CMRI for the detection or diagnosis of breast cancer. Data has been extracted based on study design, study method, population characteristics, outcome values, conclusions and methodological quality.

Results

Twenty-five relevant studies were included. Seventeen studies describe the outcome values of CMRI five of CEM and three compare CEM with CMRI. There are two techniques for CEM: the single- and the dual-energy technique. The dual-energy technique shows the best diagnostic values. The sensitivity of CEM and CMRI is comparable, but the sensitivity of CEM is slightly higher than the sensitivity of CMRI. The specificity and PPV of CEM and CMRI are comparable. The NPV of the single-energy CEM technique is a little lower compared to CMRI. There are no NPV outcomes of the dual-energy technique of CEM to compare to CMRI.

Conclusion

Based on this review the diagnostic value of CEM and CMRI are comparable. Looking at costs, duration of the examination, contraindications, and patient preference CEM might be a potential technique replacing CMRI for diagnosing breast cancer.

Inhoud

1. Inleiding	6
2. Methode	8
2.1 Dataverzameling	8
2.2 Dataselectie	8
2.2.1 In- en exclusiecriteria	9
2.3 Beoordeling methodologische kwaliteit.....	9
2.4 Ethische paragraaf	10
3. Resultaten	11
3.1 CMRI.....	12
3.2 CEM.....	13
3.3 CEM vergeleken met CMRI.....	14
4. Discussie.....	28
Literatuur.....	32
Bijlage 1: Kwaliteitsbeoordeling – Originele STARD checklist	I
Bijlage 2: Kwaliteitsbeoordeling – Aangepaste STARD checklist	II
Bijlage 3: Beoordeling methodologische kwaliteit	IV

1. Inleiding

Wereldwijd is borstkanker, ook wel het mammacarcinoom genoemd, één van de meest voorkomende doodsoorzaken bij vrouwen [1–3]. Vooral bij Europese vrouwen is het één van de meest voorkomende vormen van kanker [1–3]. In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 14.000 vrouwen en 100 mannen de diagnose van een invasief mammacarcinoom en ongeveer 1900 vrouwen de diagnose van een in situ carcinoom [3–5]. In situ carcinomen beperken zich tot de locatie waar het ontstaan is, terwijl invasieve mammacarcinomen zich verder verspreiden [4]. In het grootste gedeelte van Europa (West-, Noord- en Zuid-Europa) is de tienjaarsoverleving van het mammacarcinoom ongeveer 70% en is de vijfjaarsoverleving ongeveer 80% [2,6]. De prognose van het mammacarcinoom is in vergelijking tot het verleden sterk verbeterd [5]. De reden hiervan is de verbetering van de diagnostische- en beeldvormende technieken [6]. Zo laat onderzoek zien dat de prognose van het mammacarcinoom wordt verbeterd door vroege detectie met behulp van mammografie [7,8]. Voor een betere prognose is het belangrijk dat de tumor ontdekt wordt in een zo vroeg mogelijk stadium, zodat deze nog curatief behandeld kan worden [3,5,6,9].

Mammografie is een radiologische techniek waarbij in minimaal twee richtingen, craniocaudaal (CC) en mediolateraaloblique (MLO), röntgenfoto's worden gemaakt van de borst [10–12]. Er wordt bij deze techniek gebruik gemaakt van een lage energie, namelijk 26-32 kVp [10–12]. Ondanks dat mammografie een goede methode is voor het detecteren en diagnosticeren van het mammacarcinoom kent deze ook een aantal beperkingen, waardoor ongeveer 20 tot 30% van de mammacarcinomen niet ontdekt wordt met uitsluitend mammografie [1,13]. Een van de beperkingen van mammografie is dat de diagnostische waarde, die beschreven wordt door middel van de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV), sterk afhankelijk is van de dichtheid van het borstweefsel [14–16]. Zowel de sensitiviteit als specificiteit nemen af bij zeer dicht borstweefsel in vergelijking tot borstweefsel met meer vetweefsel [15,16]. Deze afname in sensitiviteit en specificiteit wordt veroorzaakt door een minder groot contrast tussen de mogelijke afwijking en het omliggende weefsel [8]. Vooral jonge vrouwen hebben zeer dicht borstweefsel [15–18]. Door de lage sensitiviteit bij zeer dicht borstweefsel en de slechtere beoordeelbaarheid van het mammogram is ook de PPV en NPV van mammografie, vooral bij jonge vrouwen, laag [17–19]. Hoewel mammografie een aantal beperkingen heeft, is deze techniek op dit moment toch de meest gebruikte diagnostische methode voor het detecteren en diagnosticeren van het mammacarcinoom [1,13,20]. Voorbeelden van andere methoden die worden gebruikt bij de detectie en diagnostiek van het mammacarcinoom zijn: echografie, 3D-tomosynthese-mammografie en contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CMRI) van de borst [3,5,7,21]. Daarnaast is er ook een relatief nieuwe techniek ontwikkeld, namelijk contrast-enhanced mammografie (CEM) [15,20,22,23].

CEM is gebaseerd op conventionele mammografie en maakt gebruik van een jodiumhoudende contrastvloeistof welke intraveneus wordt toegediend via een infuusnaald [15,20,22,23]. Het gebruik

van contrastmiddel is gebaseerd op CMRI van de borst, waarbij de tumor opname van het contrastmiddel laat zien [20,24,25]. De tumor kan met behulp van intraveneus contrastmiddel, op basis van extra vascularisatie rondom de tumor, worden afgebeeld [25,26]. Voor het uitvoeren van CEM kan gebruik gemaakt worden van verschillende technieken [15,20,22,27,28]. Zo bestaat er een single-energy techniek en een dual-energy techniek. Bij de single-energy techniek worden opnames gemaakt met een hoge energie (45-49 kVp), waarbij zowel voor als na toediening van het contrast opnames worden gemaakt [27,28]. Er worden bewerkte beelden, subtractiebeelden, verkregen waarbij de informatie die niet gerelateerd is aan het contrast-enhancement wordt weggehaald door middel van subtractie. Bij de single-energy techniek worden de subtractiebeelden verkregen op basis van het verschil tussen de opnames met en zonder contrastmiddel. Bij deze techniek worden alleen in één richting (CC-richting) opnames gemaakt van de borst waarin de afwijking is gevonden [27,28]. De dual-energy techniek is een recentere techniek die gebaseerd is op de single-energy techniek [15,20,22,28]. Bij de dual-energy techniek worden beide borsten individueel in twee richtingen afgebeeld, vergelijkbaar met conventionele mammografie. Bij de dual-energy techniek van CEM worden achter elkaar twee opnames per richting gemaakt. Hiervan heeft één opname per richting een lage energie (26-32 kVp) en de andere een hoge energie (45-49 kVp). De lage energie opnames zijn vergelijkbaar met een normaal mammogram. De hoge energie opnames hebben zelf geen diagnostische waarde en worden enkel gebruikt voor het verkrijgen van de subtractiebeelden. De subtractiebeelden bij deze techniek worden verkregen op basis van het verschil tussen de beelden met een lage energie en beelden met een hoge energie. CEM zorgt ervoor dat een mammogram overblijft, die de aangekleurde plaatsen met contrast zichtbaar maakt [15,20,22,28]. Dit zorgt voor een groter contrast tussen mogelijk afwijkend weefsel en het omliggende borstweefsel [8].

Vergeleken met conventionele mammografie heeft CMRI een relatief hoge sensitiviteit voor het diagnosticeren en detecteren van het mammacarcinoom [1,9,19,24,29,30]. Dit verschil in sensitiviteit wordt veroorzaakt doordat bij CMRI een groot contrast zichtbaar is tussen het borstweefsel en mogelijk afwijkend weefsel en doordat CMRI tevens een combinatie is van anatomische en fysiologische beelden [24,29,30]. De specificiteit van CMRI is echter lager dan die van conventionele mammografie [29]. Daarnaast is CMRI van de borst ook duur, tijdrovend en kan een MRI niet bij elke patiënt worden uitgevoerd in verband met diverse contra-indicaties [8,20,24,29,31]. Contra-indicaties voor CMRI zijn onder andere een pacemaker, metalen implantaten en claustrofobie [24,29].

Gezien de voor- en nadelen van CMRI van de borst en de komst van de relatief nieuwe techniek CEM is het de vraag wat de toegevoegde diagnostische waarde van CEM is ten opzichte van CMRI. Het doel van deze studie is om, door middel van een systematische literatuurstudie, te onderzoeken wat de diagnostische meerwaarde van CEM is ten opzichte van CMRI van de borst voor de detectie en diagnostiek van het mammacarcinoom, waarbij gekeken wordt naar de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV.

2. Methode

Om te kunnen onderzoeken wat de diagnostische meerwaarde is van CEM ten opzichte van CMRI is op een systematische manier data verzameld. De resultaten uit de verzamelde data zijn gebruikt om een conclusie te kunnen vormen over de diagnostische meerwaarde van CEM. Hierbij zijn de gevonden uitkomstmaten (sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV) van CEM vergeleken met de uitkomstmaten van CMRI van de borst.

2.1 Dataverzameling

Voor de dataverzameling van deze literatuurstudie is gebruik gemaakt van de databank PubMed [32]. Deze databank maakt onderdeel uit van de Entrez Zoekmachine van het International Center for Biotechnology Information (NCBI). Er is voor PubMed gekozen omdat deze databank toegang biedt tot meerdere databanken, waaronder MEDLINE, en tot full-tekst artikelen uit gekwalificeerde wetenschappelijke tijdschriften [32]. Op 15 april 2015 is de data verzameld door onderstaande combinatie van zoekwoorden in te voeren in PubMed.

((("Contrast-enhanced MRI" OR "contrast-enhanced MR" OR "contrast enhanced MRI" OR "contrast enhanced MR" OR MRI OR MR OR "magnetic resonance imaging" OR "magnetic resonance" OR "mr-imaging" OR "mri-imaging" OR "contrast enhanced MRI mammography" OR "contrast-enhanced MRI mammography" OR "contrast enhanced MR mammography" OR "contrast-enhanced MRI mammography" OR "MRI mammography" OR "MR mammography") AND (breast OR mamma)) AND ((("contrast enhanced" OR "contrast-enhanced" OR "dual-energy" OR "dual energy") AND (mammography OR mammographies OR mammogram OR mammograms)) AND ((Sensitivity OR Specificity OR "negative predictive value" OR "positive predictive value" OR "predictive value") AND compar*) AND ((breast cancer OR breast tumo* OR breast carcino* OR breast malignanc*) OR (Mamma carcino* OR Mamma tumo* OR malignant breast lesio*)))

2.2 Dataselectie

Na de dataverzameling heeft dataselectie plaatsgevonden, waarbij de studies eerst gescreend zijn op basis van titel en er gekeken is of de titel overeenkwam met het onderwerp van deze literatuurstudie. Wanneer dit niet het geval was, is de studie geëxcludeerd. Vervolgens is gekeken of de 'abstracts' van de studies voldeden aan de opgestelde in- en exclusiecriteria. Alleen de studies die voldeden aan de criteria zijn geïncludeerd in dit onderzoek. De totale inhoud van de overgebleven studies is vervolgens gescreend op basis van deze criteria. Uiteindelijk is in de overgebleven studies gezocht naar andere relevante studies in de referenties, om op deze manier zoveel mogelijk relevante studies over het onderwerp van deze literatuurstudie te kunnen verkrijgen [14].

2.2.1 In- en exclusiecriteria

De inclusiecriteria bevatten criteria op basis van taal, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten en onderzoeksdesign. Alle geïnccludeerde studies dienden Engels- of Nederlandstalig te zijn, dit om eventuele fouten te voorkomen door onvoldoende taalbeheersing. De onderzoekspopulatie die in de studie onderzocht is, diende te bestaan uit patiënten met een verdenking op, of bewezen mammacarcinoom. Hierbij zijn studies met als onderzoekspopulatie patiënten met microcalcificaties of een ductaal carcinoma in situ (DCIS) ook geïnccludeerd. Het type pathologie heeft invloed op de gemeten resultaten van de test [5,33,34]. Er is gekozen om studies met een onderzoekspopulatie van patiënten met een DCIS wel te includeren omdat een DCIS in veel gevallen een voorloper is van een invasief mammacarcinoom en vroege detectie de prognose van het mammacarcinoom verbetert [3,5–9]. Ook studies met een populatie van patiënten met microcalcificaties zijn geïnccludeerd omdat in 20 tot 30% van de gevallen de microcalcificaties een teken zijn van een maligniteit [34]. Studies dienden tenminste één van de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, PPV en/of NPV te bevatten. Tevens moest er een vergelijking gemaakt zijn met CEM en/of CMRI van de borst. Tot slot mochten de gevonden studies alleen een kwantitatief onderzoeksdesign betreffen, zoals een diagnostische studie, randomized controlled trial (RCT) of een controlled clinical trial (CCT).

Studies ouder dan 2005 zijn geëxcludeerd. CEM is namelijk een relatief nieuwe techniek en de medische- en beeldvormende techniek ontwikkelt zich snel [35]. In 2005 werden de eerste klinische resultaten bekend gemaakt in een studie van Diekmann et al. [36].

2.3 Beoordeling methodologische kwaliteit

Alle geïnccludeerde studies zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit. Het beoordelen van de methodologische kwaliteit is afhankelijk van het onderzoeksdesign [14,37]. Omdat de geïnccludeerde studies diagnostische studies betreffen, is voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit gebruik gemaakt van de STARD-checklist [37–41]. Dit is een aanbevolen checklist om de kwaliteit van diagnostische studies te verbeteren en is tevens in verschillende wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd [37–41]. In bijlage 1 is de originele STARD-checklist te vinden. Een aanpassing die gedaan is in de STARD-checklist voor het gebruik ervan, is het omzetten van checklist in een vragenlijst waarin dezelfde punten worden beschreven. Dit maakte het makkelijker om de studies op basis van de methodologische kwaliteit, door middel van een verkregen score, in te delen in groepen: zwak, redelijk en sterk bewijs. De aangepaste versie van de STARD-checklist met puntenindeling kan worden gevonden in bijlage 2.

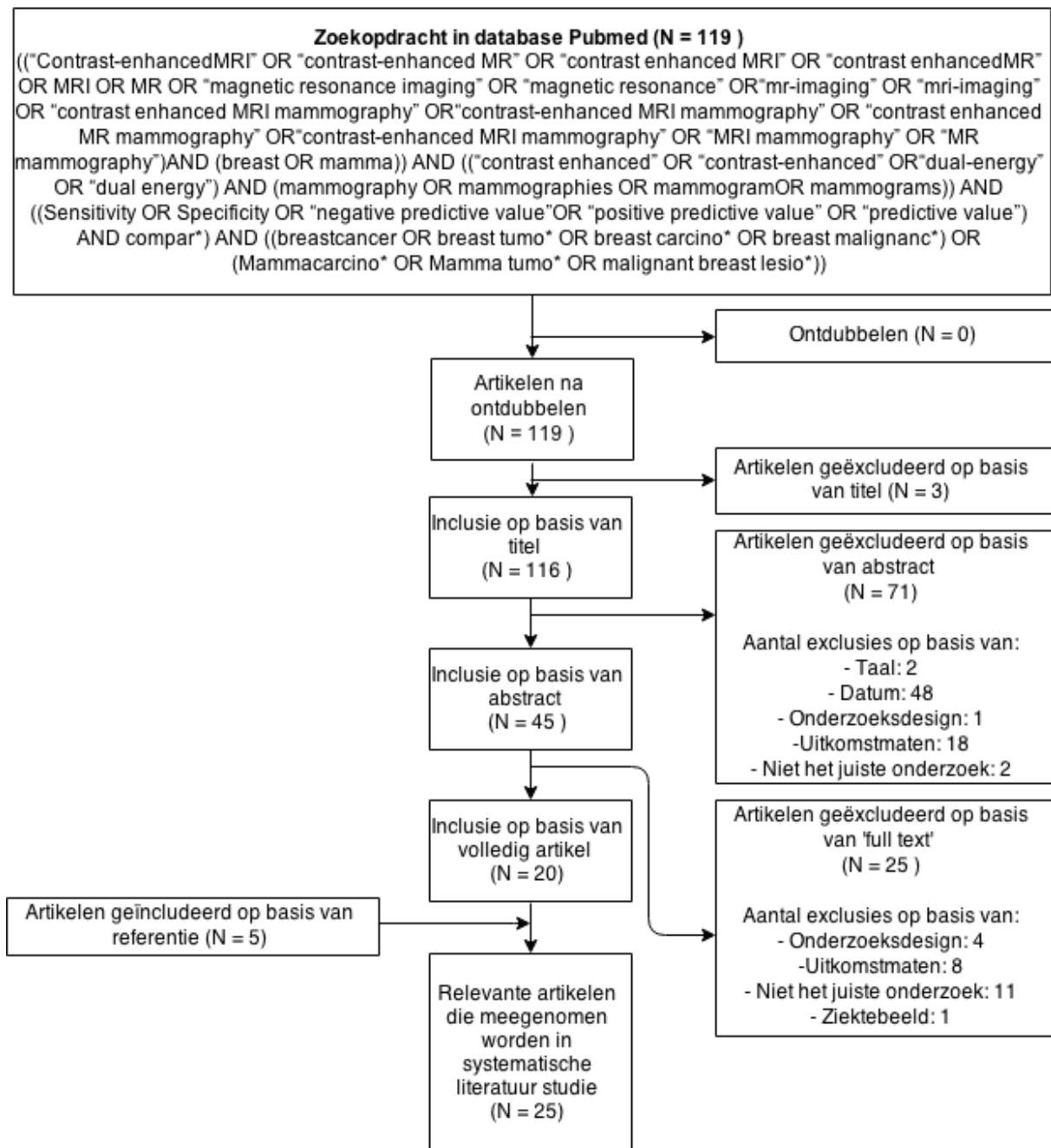
Alle studies zijn geïnccludeerd ongeacht de behaalde score met betrekking tot de methodologische kwaliteit. De methodologische kwaliteit van de studies is beschouwd in de discussie. Bij afwijkende resultaten van studies, is de studie met een hogere score in meerdere mate betrokken bij de conclusie.

2.4 Ethische paragraaf

Omdat dit een literatuurstudie betreft valt dit onderzoek niet onder de 'Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen' (WMO). Om deze reden is er geen ethische paragraaf toegevoegd aan de methode [42,43].

3. Resultaten

De beschreven zoekactie is uitgevoerd op 15 april 2015 en heeft 119 zoekresultaten opgeleverd. Na de dataselectie zijn 20 studies overgebleven die zijn geïnccludeerd. Daarnaast zijn nog vijf relevante studies geïnccludeerd op basis van referenties uit eerder geïnccludeerde studies. Deze studies voldoen tevens aan de vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria. In totaal zijn 25 studies geïnccludeerd voor deze literatuurstudie. De selectieprocedure die heeft plaatsgevonden is schematisch weergegeven in een flowchart, zie figuur 1.



Figuur 1: Flowchart, schematische weergave van de dataselectie.

Alle 25 studies zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit met behulp van de STARD-checklist. Er zijn 11 studies beoordeeld als sterk bewijs, met een score die varieert tussen de 18 en 22 punten [1,8,13,20,34,44–49]. Veertien studies zijn beoordeeld als redelijk bewijs met een score variërend van 9 tot 17 punten [27,33,36,50–60]. Er is geen studie beoordeeld als zwak bewijs. De complete uitwerking van de kwaliteitsbeoordeling is te vinden in bijlage 3.

Van de 25 studies beschrijven 17 studies de uitkomstmaten (sensitiviteit, specificiteit, PPV en/of NPV) van CMRI [33,34,45–51,53–60], vijf studies beschrijven de uitkomstmaten van CEM [1,13,27,36,52] en drie studies maken een vergelijking tussen CEM en CMRI [8,20,44]. Alle verzamelde data is op een overzichtelijke manier weergegeven in een dataextractie-tabel, die te vinden is in tabel 1.

3.1 CMRI

Van de 17 studies die CMRI beschrijven, is bij vijf studies een vergelijking gemaakt met alleen mammografie [33,45,46,49,57] en bij één studie een vergelijking met alleen echografie [48]. Bij vijf studies is CMRI met mammografie en echografie vergeleken [34,47,53,58,59]. Bij één studie is een vergelijking gemaakt met contrast-enhanced echografie [51]. Verder is in vier studies een vergelijking gemaakt met magnetic resonance imaging (MRI) diffusion weighted Imaging (MRI-DWI) [50,55,56,60], waarvan één studie een vergelijking heeft gemaakt met MRI diffusion weighted Imaging with Background subtraction (MRI-DWIBS) [56] en één studie een vergelijking heeft gemaakt met MRI-DWI én mammografie [60]. Ten slotte is in één studie breast-specific gamma imaging (BSGI) en mammografie vergeleken met CMRI [54].

Voor de uitvoering van de CMRI zijn verschillende scanprotocollen beschreven. Bij tien studies is gebruik gemaakt van een scanner met een magneetsterkte van 1,5 Tesla [34,47–51,53,56,57,60] en bij drie studies is gebruik gemaakt van een 3 Tesla systeem [46,54,55]. In andere studies is gebruik gemaakt van 1-1,5 Tesla [33,45,58] of van zowel 1,5 als 3 Tesla systemen [59].

Bij zes studies zijn transversale beelden verkregen [48,50,53,54,56,57], bij zeven studies coronale beelden [33,34,45,47,49,51,60] en bij twee studies sagittale beelden [46,59]. De meeste studies hebben gebruik gemaakt van een dynamische driedimensionaal (3D) T1-weging (T1W) sequentie [33,34,45–49,51,53,54,56,57,59,60]. Dit scanprotocol kan vervolgens verder worden onderverdeeld in gradiënt echo sequentie (GRE), fast low angled shot (FLASH), GRE met FLASH, fast field echo (FFE), FFE met water selective excitation technique (WATS) en met of zonder vet suppressie [33,45–49,51,53,54,56,57,59,60]. Andere protocollen die gebruikt worden zijn T1W GRE, dynamische T1W met vet suppressie en T1W met T1 contrast-enhanced high resolution isotropic volume examination (THRIVE) [50,55,56].

In totaal zijn 12 van de 17 studies verricht in Europa [33,34,45,47–51,53,56–58]. Hiervan zijn zeven studies uitgevoerd in Zuid-Europa (Italië) [33,47–49,51,57,58], vier in West-Europa (Duitsland, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk) [34,45,50,56] en één studie in Centraal-Europa (Tsjechië) [53]. Verder zijn vier studies uitgevoerd in Azië (Japan, Korea en twee studies in China) [46,54,55,60] en één studie in

de Verenigde Staten van Amerika [59]. De gemiddelde leeftijd die is beschreven in 16 studies is 40-59 jaar [33,34,45–51,53–57,59,60]. Bij tien studies zijn patiënten met een verdenking op, of diagnose van een mammacarcinoom geïnccludeerd als onderzoekspopulatie [45,48,50,51,55–60]. In zes studies zijn alleen vrouwen met DCIS [33,54] of microcalcificaties [34,46,49,53] geïnccludeerd. Ten slotte is bij één studie gekozen om alleen vrouwen met tepelvloed te includeren [47].

De sensitiviteit van CMRI voor het diagnosticeren en detecteren van het mammacarcinoom is in 11 studies beschreven als een waarde variërend van 71-100% [45,47,48,50,51,55–60]. De specificiteit van CMRI is in 11 studies beschreven voor de diagnostiek van het mammacarcinoom als 56,2-100% [45,47,48,50,51,55–60]. De PPV is in totaal in zeven studies beschreven als een waarde van 56-100% [48,50,51,55,57,58,60]. Ook de NPV is in zeven studies beschreven als 78 tot 100% [48,50,51,55,57,58,60].

Voor DCIS is de sensitiviteit van CMRI bij twee studies beschreven als 38% [33] en 91,4% [54], waarbij één studie tevens de sensitiviteit voor het diagnosticeren van DCIS met microcalcificaties beschreef als 94,4% [54]. In deze twee studies zijn verder geen andere uitkomstwaarden dan de sensitiviteit beschreven [33,54].

Voor het diagnosticeren van microcalcificaties met behulp van CMRI is een sensitiviteit van 73-95,2% in vier studies beschreven [34,46,49,53]. De specificiteit is hierbij beschreven als 76-89,7% [34,46,49]. De PPV is beschreven als 68,2-100% en de NPV als 50-95,6% [34,46,49,53].

3.2 CEM

Van de vijf studies die CEM beschrijven [1,13,27,36,52], is bij drie studies een vergelijking gemaakt met mammografie [1,36,52]. Bij de overige studies is een vergelijking gemaakt met alleen histologische resultaten [27] of met zowel mammografie als echografie [13].

In totaal zijn vier van de vijf studies verricht in West-Europa, twee in Duitsland [1,36] en twee in Frankrijk [27,52]. Eén studie is verricht in Azië, Taiwan [13]. De gemiddelde leeftijd is in vier studies beschreven als 48-63 jaar [1,13,27,52]. Er is in deze studies geen onderscheid gemaakt in het type pathologie dat wordt onderzocht in de onderzoekspopulatie [1,13,27,36,52].

Voor het uitvoeren van de CEM zijn verschillende protocollen gebruikt binnen de uitgevoerde studies. In twee studies is gebruik gemaakt van de dual-energy techniek, waarbij het subtractiebeeld gebaseerd is op het verschil tussen de opnames met een hoge energie en de opnames met een lage energie [13,52]. Bij deze dual-energy techniek zijn opnames gemaakt in de CC en MLO richting [13,52]. De andere drie studies hebben gebruik gemaakt van de single-energy techniek, waarbij de subtractiebeelden verkregen zijn op basis van het verschil tussen de opnames met en zonder contrast [1,27,36]. Hierbij zijn alleen opnames gemaakt in de CC richting [1,27,36]. Vier van de vijf studies hebben alleen CEM-opnames van de borst gemaakt waarin een afwijking is gevonden [1,27,36,52], alleen de studie van Cheung et al. [13] maakte opnames van beide borsten.

Er zijn verschillen te zien in het type, de hoeveelheid en de toedieningssnelheid van het contrastmiddel bij de uitvoering van CEM. Dromain et al. [52] gebruikte 1,5 ml per kg lichaamsgewicht van het contrastmiddel Xenetix 300. In de studies van Diekmann et al. [1,36] is 1 ml per kg lichaamsgewicht van Ultravist 370 gebruikt en Cheung et al. [13] gebruikte 1,5 ml Omnipaque 350 per kg lichaamsgewicht. Dromain et al. [27] heeft geen onderscheid gemaakt in het gewicht van de patiënt, zo is bij deze studie standaard 100 ml Omnipaque 300 toegediend. Bij drie studies is de toedieningssnelheid beschreven als 3 ml/s [13,27,52] en bij twee studies als 4 ml/s [1,36].

Bij single-energy CEM zijn zowel voor als na toediening van het contrastmiddel opnames gemaakt [1,27,36]. Hierbij zijn in de twee studies van Diekmann et al. [1,36] opnames gemaakt na 60, 120 en 180 seconden na toediening van het contrastmiddel. Bij de studie van Dromain et al. [27] zijn de opnames gemaakt na 30, 90, 150, 240, 330 en 420 seconden. Bij dual-energy CEM zijn alleen opnames gemaakt na toediening van het contrastmiddel, waarbij de eerste opnames 2 minuten na toediening van het contrastmiddel en alle opnames binnen 6 minuten zijn gemaakt [13,52].

Bij twee van de vijf studies die betrekking hebben op de uitkomstwaarden van CEM zijn de uitkomstwaarden van CEM in combinatie met mammografie beschreven [13,52]. De sensitiviteit van CEM in combinatie met mammografie is beschreven als 90,3-95,8%. De specificiteit is hier beschreven als 56-75%. Verder is de PPV beschreven als 73-90,3% en de NPV als 75-87% [13,52]. Bij de overige drie studies zijn de uitkomstwaarden van alleen CEM beschreven [1,27,36]. Hierbij is de sensitiviteit van CEM beschreven als 62-80% [1,27,36] en de specificiteit als 65-90% [1,36]. Verder beschreef alleen de studie van Diekmann et al. [36] de andere uitkomstmaten van alleen CEM, waarbij de PPV beschreven is als 90,0% en de NPV als 91,1%.

3.3 CEM vergeleken met CMRI

In totaal is in drie studies een vergelijking gemaakt tussen CEM en CMRI [8,20,44]. Twee studies hebben CEM vergeleken met alleen CMRI [8,44] en een studie heeft een vergelijking gemaakt tussen CEM, CMRI en mammografie [20].

In totaal zijn twee van de drie studies verricht in West-Europa, in Nederland en Duitsland [8,20]. De andere studie is verricht in de Verenigde Staten van Amerika [44]. De gemiddelde leeftijd die de drie studies hebben beschreven varieert van 50-57 jaar oud [8,20,44]. Er is bij de studies die een vergelijking gemaakt hebben tussen CEM en CMRI, geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende typen pathologieën [8,20,44].

Voor het uitvoeren van CEM zijn verschillende protocollen gebruikt, waarin sommige aspecten overeenkomen. Bij alle studies is gebruik gemaakt van de dual-energy techniek, waarbij beide borsten zijn afgebeeld in twee richtingen (CC en MLO) [8,20,44]. Elke studie maakt gebruik van een ander type contrastmiddel, zo is gebruik gemaakt van Xenetix 300 [8], Omnipaque 300 of 350 [44] of Ultravist 300 [20]. Wel is bij elke studie 1,5 ml per kg lichaamsgewicht van het contrastmiddel toegediend met een snelheid van 3 ml/s [8,20,44]. Er zijn alleen opnames gemaakt na toediening van het contrastmiddel

[8,20,44], waarbij de eerste opname 2-2,5 minuut na toediening van het contrast is gemaakt [8,20]. Vervolgens moeten alle opnames binnen 5 tot 10 minuten gemaakt zijn [8,20,44].

Twee van de drie studies hebben de gebruikte scantechiek en protocol voor CMRI beschreven [8,20]. In beide studies is gebruik gemaakt van een 1,5 Tesla systeem [8,20] en is gescand met een dynamische T1W sequentie [8,20], waarbij Fallenberg et al. [8] heeft beschreven dat er geen gebruik is gemaakt van vet suppressie. Lobbes et al. [20] heeft tevens beschreven dat er transversale beelden verkregen zijn.

De sensitiviteit van alleen CEM is beschreven als 96-100% [8,44], waarbij de sensitiviteit van zowel CEM als mammografie beschreven is als 100% [20]. Verder is de PPV van alleen CEM door Jochelson et al. [44] beschreven als 85%. De overige uitkomstwaarden van CEM in combinatie met mammografie zijn door Lobbes et al. [20] beschreven als een specificiteit van 87,7%, een PPV van 76,2% en een NPV van 100%.

Twee studies hebben de uitkomstwaarden sensitiviteit en PPV van CMRI beschreven, waarbij de sensitiviteit beschreven is als 96-97,4% [8,44] en de PPV als 97% [44].

Tabel 1 Dataextractie-tabel

Auteur (jaartal)	Onderzoeks-design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Baltzer et al. (2009) [50]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als MRI-DWI ondergaan hebben zijn vergeleken. CMRI: 1,5T MRI-systeem (Siemens) Axiaal T1W GRE, Axiaal T1W GRE met IV contrast, Axiaal T2W TSE en Axiaal T2W TSE IR Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht Gd-DTPA met 3 ml/s. MRI-DWI: 1,5T MRI-systeem (Siemens) DWI EPI, DWI HASTE.	Patiënten ingepland voor een CMRI met verdenking op, of een bewezen mammacarcinoom. N (CMRI, MRI-DWI) = 65 L = 55,4 jaar LV = 43-68 jaar A = Duitsland	CMRI: Sen = 97,4% Spec = 85,7% PPV = 88,4% NPV = 96,8% MRI EPI-DWI: Sen = 87,2% Spec = 82,9% MRI HASTE-DWI: Sen = 76,9% Spec = 88,6%	Zowel EPI-DWI als HASTE-EPI kan worden gebruikt voor de detectie en differentiatie van laesies en groottebepalingen, hoewel CMRI hiervoor toch beter blijft.	Redelijk
Caproni et al. (2010) [51]	Diagnostische studie	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als CE-US ondergaan hebben zijn vergeleken. CMRI: 1,5T MRI-systeem (Giroscan Intera, Philips Healthcare) Sagittaal TSE STIR, coronaal dynamische 3D FFE TI voor en na contrast, axiaal 3D FFE TI (THRIVE). Contrast: 0,2 mmol/kg Gd-DOTA met 2 ml/s. CE-US: Acuson Sequoia 512 Multifrequency lineaire transducer 14 MHz. Dynamische studie met contrast: 5 ml SonoVue.	Patiënten gescreeend op een mammacarcinoom met afwijkingen op MG en/of US. N (CMRI, CE-US) = 39 L = 58 jaar LV = 28-65 jaar A = Italië	CMRI: Sen = 100% Spec = 64% PPV = 89% NPV = 100% CE-US: Sen = 88-91% Spec = 73% PPV = 91% NPV = 73%	De gevonden uitkomstmaten van CE-US zijn redelijk vergelijkbaar met die van CMRI, maar CE-US kent ook zijn bekende beperkingen.	Redelijk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Cheung et al. (2014) [13]	Diagnostische studie (retrospectief)	Patiënten die zowel CEM als US en MG hebben ondergaan, zijn vergeleken waarbij alleen gekeken is naar de uitkomsten van CEM en MG. Hierbij de opname met een lage energie gebruikt als MG beeld. CEM: Senographe Essential CESM (GE Healthcare) CC en MLO opnames van beide borsten, dual-energy techniek met lage (26-31 kVp) en hoge (45-49 kVp) energieën met vooraf IV contrast toediening. Contrast: 1,5 ml/kg lichaamsgewicht Omnipaque 350 mg/ml met 3 ml/s.	Patiënten met verdenking op een mammacarcinoom door afwijking op MG met BI-RADS 3 of 4. N (CEM, MG) = 89 L = 48 jaar LV = 33-69 jaar A = Taiwan	MG en CEM: Sen = 90,3-95,8% Spec = 57,1-75% PPV = 85-90,3% NPV = 75-85,7% MG: Sen = 59,7-83,1% Spec = 32,1-82,1% PPV = 74,7-89,6% NPV = 35,9-50%	CEM geeft extra informatie en verbeterd het stellen van een diagnose van een mammacarcinoom vergeleken met alleen MG.	Sterk
Cilotti et al. (2007) [49]	Diagnostische studie (retrospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als MG ondergaan hebben zijn vergeleken. CMRI: 1,5T MRI-systeem (Siemens Healthcare of GE Healthcare) Transversaal localisation, sagittaal T2W met vet suppressie, coronaal T1W 3D FLASH GRE met contrast. Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht Gadoteridol. MG: Analoge mammografie (Giotto IMS of Diamond Instrumentarium).	Patiënten met microcalcificaties BIRADS 3-5 op MG. N (CMRI, MG) = 55 L = 56 jaar LV = 37-76 jaar A = Italië	CMRI: Sen = 73% Spec = 76% PPV = 73% NPV = 76% MG: Sen = 77% Spec = 59% PPV = 63% NPV = 74%	CMRI kan niet worden gezien als diagnostische methode voor het evalueren van microcalcificaties. MG is de keuze voor het detecteren van microcalcificaties.	Sterk
Diekmann et al. (2005) [36]	Diagnostische studie	Uitkomsten van patiënten die zowel CEM als MG hebben ondergaan zijn vergeleken. Twee patiënten hebben daarnaast ook CMRI ondergaan. Daarnaast is er ook een fantoomstudie uitgevoerd. CEM: Senographe 2000D (GE Healthcare) Single-energy methode. CC opname van één borst met 49 kVp Contrast: 1 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 370 met 4 ml/s.	Patiënten met verdenking op een mammacarcinoom. N (CEM, MG) = 21 N (CMRI) = 2 L / LV = nb A = Duitsland	CEM: Sen = 62,5% Spec = 90,0% PPV = 90,1% NPV = 60,0%	CEM is mogelijk een potentiële bruikbare diagnostische methode voor de detectie en differentiatie van benigne en maligne borstafwijkingen.	Redelijk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Diekmann et al. (2011) [1]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CEM als MG hebben ondergaan zijn vergeleken met histologische resultaten. CEM: Senographe 2000D, full-field-digitale mammografie systeem (GE Healthcare) Single-energy methode Eén richting (CC) van één borst voor en na IV contrasttoediening met 45-49 kVp. Contrast: 1 ml/kg lichaamsgewicht Ultravist 370 met 4 ml/s.	Patiënten met een verdenking op een mammacarcinoom op basis van MG, US en/of MRI. N (MG, CEM) = 66 L = 55 jaar LV = nb A = Duitsland	MG: Sen = 30-53% Spec = 58-86% CEM: Sen = 43%-83% Spec = 46%-88%	Diagnostische meerwaarde van CEM wordt bereikt door MG met CEM te combineren. Sommige tumoren worden alleen ontdekt met de toevoeging van contrast (CEM). Het blijft moeilijk om benigne en maligne afwijking te kunnen onderscheiden op basis van het contrastbeeld, zo als dit ook het geval is bij CMRI.	Sterk
Dromain et al. (2006) [27]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die CEM hebben ondergaan zijn vergeleken met de histologische resultaten. CEM: Senographe 2000D (GE Healthcare) Single-energy methode. Opnames in één richting (CC) van één borst met een energie van 45-49 kVp. Zowel voor als na toediening van het contrast worden opnames gemaakt. Opnames na toediening zijn na 30, 90, 150, 240, 330 en 420 seconden. Contrast: 100 ml Omnipaque 300 met 3 ml/s.	Patiënten met een verdenking op een carcinoom. N (CEM) = 20 ML = 63 jaar LV = 42-80 jaar A = Frankrijk	CEM: Sen = 80%	CEM kan de doorbloeding van mammacarcinomen weergeven.	Redelijk
Dromain et al. (2011) [52]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CEM als MG hebben ondergaan zijn vergeleken. CEM: Senographe DS (GE Healthcare) Dual-energy methode Opnames in twee richtingen (CC en MLO) van één borst met een lage energie (26-32 kVp) en een hoge energie (45-49 kVp). Alleen na toediening van het contrast worden opnames gemaakt. Opname na toediening zijn na 120 en 240 seconden. Contrast: 1,5 ml/kg lichaamsgewicht Xenetix 300 met 3 ml/s.	Patiënten met gevonden afwijkingen op MG en US met een verdenking op een mammacarcinoom. N (CEM, MG, US) = 120 L = 56 jaar LV = 27-86 jaar A = Frankrijk	MG en CEM: Sen = 94% Spec = 56-63% PPV = 73-76% NPV = 85-87% MG: Sen = 80% Spec = 78% PPV = 67-70% NPV = 66-67% MG en US: Sen = 90-94% Spec = 39-47% PPV = 67-69% NPV = 78-82%	Eerste klinische resultaten laten zien dat CEM een betere diagnostische nauwkeurigheid bevat ten opzichte van alleen MG of MG in combinatie met US.	Redelijk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Fallenberg et al. (2014) [8]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CEM als CMRI ondergaan hebben zijn vergeleken. CEM: Senographe DS (GE Healthcare) Dual-energy techniek. Bilateraal CC en MLO opnames, beide richtingen met lage (26-32 kVp) en hoge (45-49 kVp) energieën met vooraf IV contrast toediening. Contrast: 300 mg iodine/ml, 1,5 ml/kg lichaamsgewicht (Xenetix) met 3 ml/s. CMRI: 1,5T MRI-systeem (Avanto of SymphonyVision, Siemens Healthcare) T2W TSE, Dynamische T1W FLASH 3D GRE sequentie zonder en met IV contrast. Contrast: Gadovist, Magnevist of Dotarem 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht met 2 ml/s.	Patiënten met een histologisch bewezen invasief mammacarcinoom of DCIS gediagnosticeerd op basis van MG en/of US. N (CEM) = 88 N (CMRI) = 78 L = 53,6 jaar LV = 28-79 jaar A = Duitsland	CEM: Sen = 100% CMRI: Sen = 97,4%	In vergelijking tot MG laat CEM een betere detectie en groottebepaling van afwijkingen in de borst zien. Er is geen significant verschil te zien bij de detectie van afwijkingen en groottebepaling tussen CEM en CMRI. De resultaten suggereren dat CEM een bruikbare diagnostische methode is voor nauwkeurige preoperatieve stadiëring en voor het maken van een behandelplan bij vrouwen met een mammacarcinoom. De techniek doet waarschijnlijk niet onder aan CMRI.	Sterk
Houserkova et al. (2008) [53]	Diagnostische studie	Uitkomsten van patiënten die zowel MG, US als CMRI ondergaan hebben zijn vergeleken. CMRI: 1,5T MRI-systeem (Siemens Healthcare) Transversaal T2W TSE, Coronaal STIR, Transversale dynamische T1W FLASH 3D met vet suppressie zonder en met IV contrast. Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht Gadoteridol. MG: Diamond Instrumentarium Bilateral CC en MLO opnames. US: Bilateraal Linear-array transducer 8-11 MHz.	Patiënten met op MG BI-RADS 5 microcalcificaties en dicht borstweefsel. N (MG, US, CMRI) = 32 L = 50,5 jaar L = 34-72 jaar A = Tsjechië	CMRI: Sen = 94% PPV = 100% NPV = 50%	De sensitiviteit van MRI is 94%. Bij 26% van de geïnccludeerde vrouwen was de uitkomst van de MRI het belangrijkste voor de beslissing tussen een borstsparende operatie en een mastectomie.	Redelijk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Jochelson et al. (2013) [44]	Diagnostische studie	Uitkomsten van patiënten die zowel CEM als CMRI hebben ondergaan zijn vergeleken. CEM: Seno DS (GE Healthcare) Dual-energy techniek. CC en MLO opnames van beide borsten, beide richtingen met zowel hoge (45-29 kVp) als lage (26-30 kVp) energie. Contrast: 1,5 ml/kg lichaamsgewicht Omnipaque 300 of 350 met 3 ml/s.	Patiënten met een bewezen unilaterale mammacarcinoom. N (CEM, CMRI) = 52 L = 49,6 jaar LV = 25-74 jaar A = Verenigde Staten van Amerika	CEM: Sen = 96% PPV = 85% CMRI: Sen = 96% PPV = 97%	CEM is vergelijkbaar in waarde met CMRI en beter dan MG. CEM heeft een lagere sensitiviteit vergeleken met CMRI, maar de specificiteit van CEM is hoger dan van CMRI.	Sterk
Kim et al. (2014) [54]	Diagnostische studie (retrospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI, BSGI als MG hebben ondergaan zijn vergeleken. CMRI: 3,0T MRI-systeem (Achieva, Philips Healthcare) Axiaal T2W FSE met vet suppressie, Axiaal dynamische T1W 3D GRE met vet suppressie zonder en met IV contrast. Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht Gd-DTPA met 2 ml/s. BSGI: 6800 Gamma camera (Dilon Technologies) 925-1110 MBq 99mTc-sestamibi BSGI 10 min na injectie van radio-isotoop CC en MLO opnames MG: Senographe DS system (GE Healthcare) CC en MLO opnames	Patiënten met pathologisch bewezen DCIS. N (CMRI, BSGI, MG) = 35 L = 48 jaar LV = 26-69 jaar A = Korea	CMRI: Bij DCIS zonder microcalcificaties: Sen = 91,4% Bij DCIS met microcalcificaties: Sen = 94,4% BSGI: Bij DCIS zonder microcalcificaties: Sen = 68,8% Bij DCIS met microcalcificaties: Sen = 83,3%	CMRI heeft een betere sensitiviteit voor de detectie van DCIS. Daarnaast is CMRI in vergelijking tot BSGI ook behulpzaam voor het diagnosticeren van DCIS zonder microcalcificaties op het MG beeld.	Redelijk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Kneeshaw et al. (2006) [34]	Diagnostische studie	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI, MG als US hebben ondergaan zijn met elkaar vergeleken. CMRI: 1,5T MRI-systeem (Signa Echospeed, GE Healthcare) Axiaal localisation, coronaal dynamische T1W 3D zonder en met IV contrast, sagittaal T1W 3D met vet suppressie FSPGR Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht Gadolinium-DTPA. MG: Alpha RT instrumentation or Siemens Nova 2000 CC en MLO opnames Eventueel laterale of vergrotingsopname. US: Hitachi EUB310S systeem met 7,5 MHz transducer of Esaote Idea AU4 systeem met 7,5 MHz of 10/13 MHz transducer.	Patiënten met micro-calcificaties gevonden bij screening met MG. N (CMRI, MG) = 88 N (US) = 84 L = 57,4 jaar LV = 50-75 jaar A = Verenigd Koninkrijk	CMRI: Sen = 75,0% Spec = 89,7% PPV = 68,2% NPV 92,4% MG: Sen = 95,0% Spec = 25,0% PPV = 27,1% NPV = 94,4% US: Sen = 55,0% Spec = 81,2% PPV = 47,8% NPV = 85,2%	Dynamische MRI met contrast is in staat om met een grotere nauwkeurigheid onderscheid te kunnen maken tussen benigne en maligne afwijkingen met betrekking tot microcalcificaties dan MG of US.	Sterk
Leach et al. (2005) [45]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als MG hebben ondergaan zijn met elkaar vergeleken. CMRI: 1,0-1,5T MRI-systemen (GE medical systems, Marconi Medical Systems, Philips Healthcare en Siemens Healthcare) Coronaal dynamisch T1W 3D zonder en met IV contrast. Contrast: 2,0 mmol/kg lichaamsgewicht gadopentetate-DTPA. MG: MLO en CC opnames.	Patiënten met een hoog familierisico op het mammacarcinoom. N (CMRI, MG) = 649 ML = 40 jaar LV = 35-49 jaar A = Verenigd Koninkrijk	CMRI: Sen = 77% Spec = 81% MG: Sen = 40% Spec = 93% CMRI en MG: Sen = 94% Spec = 77%	CMRI is sensitiever dan MG voor de detectie van een mammacarcinoom. Specificiteit zijn voor beide procedures acceptabel. Jaarlijkse screening door een combinatie van CMRI en MG zou meeste tumoren moeten kunnen ontdekken in de patiëntengroep met een hoog familierisico op het ontwikkelen van een mammacarcinoom.	Sterk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Li et al. (2014) [46]	Diagnostische studie (retrospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als MG hebben ondergaan zijn met elkaar vergeleken. CMRI: 3,0T MRI-systeem (Signa Excite HDx, GE Healthcare). Axiaal T2W single-shot FSE met vet suppressie, sagittaal dynamisch 3D met vet suppressie VIBRANT met IV contrast, axiaal delayed-phase met vet suppressie VIBRANT. Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht Gadodiamidehydrate. MG: Senographe DS (GE healthcare) Bilateraal CC en MLO opnames, vergrotingsopnames van microcalcificaties.	Patiënten met microcalcificaties BI-RADS 3-5 gedetecteerd met MG. N (CMRI, MG) = 84 L = 46 jaar LV = 25-76 jaar A = China	CMRI: Sen = 95,2% Spec = 87,8% PPV = 87% NPV = 95,6% MG: Sen = 100% Spec = 42,9% PPV = 60% NPV = 100%	CMRI kan de diagnose van BI-RADS 4 microcalcificaties bij mammografie verbeteren met een betere specificiteit, PPV en accuracy. Echter voor microcalcificaties van BI-RADS 3 en 5 is er geen significante meerwaarde te zien van CMRI ten opzichte van mammografie.	Sterk
Lo et al. (2009) [55]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als MRI-DWI hebben ondergaan zijn met elkaar vergeleken. CMRI: 3T MRI-systeem (MAGNETOM Tim Trio, Siemens Healthcare) Sagittaal T1W, Sagittaal T2W met vet suppressie, Axiaal T2W met vet suppressie, Dynamische T1W 3D met contrast, sagittaal T1W met vet suppressie, axiaal T1W met vet suppressie. Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht Gd-DTPA met 3 ml/s. MRI-DWI: 3T MRI-systeem (MAGNETOM Tim Trio, Siemens Healthcare) Axiaal Single-shot echo-planar sequentie	Patiënten met mogelijke borstafwijkingen op MG of US. N (CMRI, MRI-DWI) = 31 L = 46 jaar LV = 34-49 jaar A = China	CMRI: Sen = 95% Spec = 91% PPV = 95% NPV = 91% MRI-DWI: Sen = 95% Spec = 63,6% PPV = 82,6% NPV = 87,5%	MRI-DWI heeft een hoge sensitiviteit terwijl er geen gebruik wordt gemaakt van contrastmedia. Wanneer een ADC-measurement wordt uitgevoerd bij de MRI-DWI stijgt tevens de sensitiviteit tot meer dan 90%.	Redelijk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Lobbés et al. (2014) [20]	Diagnostische studie (retrospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CEM, MRI als MG hebben ondergaan zijn met elkaar vergeleken. CEM: SenoBright* (GE Healthcare) Dual-energy methode Opnames van beide borsten in twee richtingen (CC en MLO) met lage (26-31 kVp) en hoge (45-49 kVp) energieën na toediening IV contrast. Contrast: iopromide (ultravist 300) IV 1,5 ml/kg lichaamsgewicht met 3 ml/s CMRI: 1,5T MRI-systeem (Intera, Philips Healthcare) Transversaal T2W, DWI, transversaal: dynamische T1W met contrast. MG: Bilateraal volgens Nationale Nederlandse Richtlijn [61].	Patiënten die zijn doorgestuurd vanuit het borstkanker bevolkings-onderzoek met een zichtbare afwijking op MG. N (CEM) = 113 N (CEM én MRI) = 24 L = 57,2 jaar LV = 49-73 jaar A = Nederland	MG en CEM: Sen = 100% Spec = 87,7% PPV = 76,2 % NPV = 100,0% MG: Sen = 96,9% Spec = 42,0% PPV = 39,7% NPV = 97,1%	De diagnostische accuracy van CEM is hoog, zelfs in patiëntengroepen waar het mammacarcinoom niet vaak voorkomt zoals bij het bevolkingsonderzoek.	Sterk
Lorenzon et al. (2011) [47]	Diagnostische studie (retrospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel MG, US als CMRI hebben ondergaan zijn met elkaar vergeleken. MG: Giotto FFDM systeem (Digital Device, Giotto IMS Srl) CC en MLO opnames. US: iU22 systeem (Philips Healthcare) met lineair-array transducer (5-17 MHz). CMRI: 1,5T MRI-systeem (Magnetom, Avanto Siemens Healthcare) Coronaal T1W 3D FLASH sequentie met IV contrast, axiaal T2W STIR. Contrast: 0,5 M Gadobenato Dimeglumina, 0,1 ml/kg lichaamsgewicht met 2 ml/s.	Patiënten met tepelvloed die MG, US en MRI hebben ondergaan. N (CMRI, MG, US) = 38 L = 51,8 jaar LV = 24-74 jaar A = Italië	MG: Sen = 26,3% Spec = 94,7% US: Sen = 63,2% Spec = 84,2% MG en US: Sen = 73,7% Spec = 84,2% CMRI: Sen = 94,7% Spec = 78,9%	Onverklaarbare tepelvloed moet worden overwogen als indicatie voor CMRI.	Sterk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks-design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Luciani et al. (2011) [48]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als US (second-look) ondergaan hebben zijn met elkaar vergeleken. CMRI: 1,5T MRI-systeem (Avanto, Siemens Healthcare) Transversaal dynamische T1W 3D GRE voor en na toediening van IV contrast. Contrast: gadobenate dimeglumine. 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht met 2 ml/s. US (second-look): High resolution unit SSA-700A (Toshiba) met linear-array transducer 14 MHz.	Patiënten verdacht voor een maligniteit van de borst of een bewezen invasief mammacarcinoom. N (CMRI) = 182 N (US) = 46 L = 50,7 jaar LV = 21-75 jaar A = Italië	CMRI: Sen = 100% Spec = 88,9% PPV = 90,3% NPV = 100% US (second look): Sen = 64,3% Spec = 70,4% PPV = 69,2% NPV = 65,5%	Alle incidenteel gevonden afwijkingen in de borst die met contrast aan kleuren op een preoperatieve CMRI moeten worden onderzocht met US (second look).	Sterk
Nechifor-Boila et al. (2013) [56]	Diagnostische studie (retrospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel een CMRI als MRI-DWIBS hebben ondergaan zijn met elkaar vergeleken. CMRI: 1,5T MRI-systeem (Achieva, Philips Healthcare) Axiaal T2W TSE, Axiaal dynamische T1W FFE met contrast, Axiaal T1W THRIVE met contrast. Contrast: 0,5 mmol/ml Dotarem 0,2ml/kg met 3 ml/s. MRI DWIBS: Axiaal met SENSE techniek Na afloop worden DWIBS offline bewerkt tot DWIBS/T2.	Patiënten met een mammacarcinoom die een CMRI ondergaan hebben, inclusief MRI-DWIBS. N (CMRI, MRI-DWIBS) = 50 L = 51,8 jaar LV = 37-66 jaar A = Frankrijk	CMRI: Sen = 87,5% Spec = 56,2% MRI-DWIBS/T2: Sen = 62,5% Sec = 70,8%	MRI-DWIBS is een beeldvormende techniek met een verbeterde specificiteit ten opzichte van CMRI.	Redelijk
Pediconi et al. (2007) [57]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als MG hebben ondergaan zijn vergeleken. CMRI: 1,5T MRI-systeem (Vision Plus, Siemens Healthcare) T2W STIR, transversaal dynamische T1W 3D GRE zonder en met IV contrast. Contrast: gadobenate dimeglumine 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht.	Patiënten met een nieuw gediagnosticeerd mammacarcinoom. N (CMRI, MG) = 118 L = 52 jaar LV = 38-64 jaar A = Italië	CMRI: Sen = 100% Spec = 94% PPV = 79% NPV = 100%	CMRI is beter dan MG en US voor de detectie van synchrone contralaterale mammacarcinomen of high-risk afwijkingen bij vrouwen met een nieuw gediagnosticeerd mammacarcinoom.	Redelijk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Sardanelli et al. (2008) [33]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als MG hebben ondergaan zijn vergeleken met histopathologische gegevens. MG: Film-screen mammografie. CMRI: 1,0 of 1,5T MRI-systeem Coronaal dynamische 3D GRE met contrast. Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht Gadoteridol met 2 ml/s.	Patiënten met een bewezen mammacarcinoom die gepland staan voor chirurgie, die DCIS bleken te hebben. N (CMRI,MG) = 90 L = 58,6 jaar LV = 42-75 jaar A = Italië	MG Sen = 35% CMRI: Sen = 38% MG en CMRI: Sen = 46%	Wanneer de gehele borst wordt gebruikt als histopathologische referentie standaard, laten zowel MG als CMRI een lage sensitiviteit zien bij DCIS.	Redelijk
Sardanelli et al. (2011) [58]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel CMRI als MG en US hebben ondergaan zijn vergeleken. MG: Bilateraal in 2 richtingen (CC en MLO) met eventueel aanvullende opnames film-screen mammografie. US: 7,5 MHz (of hoger) transducer CMRI: 1,0-1,5T MRI-systeem Contrast: 0,1 mmol/kg gadolinium chelate met 2 ml/s.	Patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van het mammacarcinoom. N (CMRI,MG,US) = 501 L / LV = nb A = Italië	CMRI: Sen = 91,3% Spec = 96,7% PPV = 56,0% NPV = 99,6% MG: Sen = 50,0% Spec = 99,0% PPV = 71,4% NPV = 97,6% US: Sen = 52% Spec = 98,4% PPV = 61,9% NPV = 97,7%	CMRI heeft de voorkeur bij screening van vrouwen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een mammacarcinoom. Wanneer geen CMRI kan worden gemaakt, moet gekozen worden voor US en MG.	Redelijk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Weinstein et al. (2009) [59]	Diagnostische studie (prospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel MG, US als CMTRI hebben ondergaan zijn vergeleken. MG: Digitale mammografie en full field mammografie. Bilateraal, CC en MLO opnames. CMRI: 1,5T MRI-systeem (GE LX Echo speed, GE Healthcare of Siemens Sonata, Siemens Healthcare) Of 3T MRI scanner (Siemens Trio, Siemens Healthcare) Sagittal T2W slab interleaved met vet suppressie, sagittaal dynamische 3D GRE met vet suppressie voor en na IV contrast. Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht gadopentetate dimeglumine. US: ARTL3000 (ATL, Bothell) Gray scale and Doppler.	Patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een mammacarcinoom. N (MG,US,CMRI) = 609 ML = 49 jaar LV = 25-80 jaar A = Verenigde Staten van Amerika	CMRI: Sen = 71% Spec = 79% Digitale MG: Sen = 39% Spec = 91% Full-field MG: Sen = 33% Spec = 94% US: Sen = 17% Spec = 88%	Het gebruik van CMRI bij patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een mammacarcinoom wordt aanbevolen.	Redelijk

Auteur (jaartal)	Onderzoeks- design	Methode	Populatiekenmerken	Uitkomstmaten	Conclusie	Methodologische kwaliteit
Yabuuchi et al. (2011) [60]	Observationele studie (retrospectief)	Uitkomsten van patiënten die zowel MG, CMRI als MRI-DWI+T2WI hebben ondergaan zijn vergeleken. MG: MAMMOMAT 3000 (Siemens Healthcare) MLO en CC opnames. CMRI 1,5T MRI-systeem (Achieva, Philips Healthcare) coronaal dynamische T1W 3D FFE met WATS met contrast. Contrast: 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht Gd-DTPA met 2 ml/s. MRI-DWI+T2WI 1,5T MRI-systeem (Achieva, Philips Healthcare) DWI en unenhanced MRI. DWI met na afloop ADC-measurements. Axiaal T2W STIR, Coronaal T2W SPAIR, Coronaal T1W SE zonder vet suppressie.	Patiënten met een asymptomatisch en non-palpabel mammacarcinoom. N (CMRI, MG, MRI-DWI) = 63 L = 55,9 jaar LV = 36-84 jaar A = Japan	CMRI: Sen = 86% Spec = 100% PPV = 100% NPV = 78% MG: Sen = 40% Spec = 90% PPV = 89% NPV = 43% DWI+T2WI: Sen = 50% Spec = 95% PPV = 95% NPV = 49% MG en DWI+T2WI: Sen = 69% Spec = 86% PPV = 91% NPV = 58%	DWI+T2WI laat een hogere detecteerbaarheid van een non-palpabel en asymptomatisch mammacarcinoom zien dan MG, maar lager dan CMRI. Een combinatie van MG en DWI+T2WI laat wel een hogere sensitiviteit en specificiteit zien dan alleen MG. Deze combinatie zou kunnen worden gebruikt bij patiënten die geen contrast-enhanced onderzoek (zoals CMRI) kunnen ondergaan.	Redelijk

Methode: MRI = magnetic resonance imaging; CMRI = contrast-enhanced MRI; CE-US = contrast-enhanced echografie; CEM = contrast-enhanced mammografie; MG = mammografie; US = echografie; BSGI = breast-specific gamma imaging.

- **Scanprotocollen MRI:** T = Tesla, magneetsterkte; DWI = diffusion weighted imaging; DWI-EPI = DWI echo planar imaging; DWI-HASTE = DWI half fourier acquired single shot turbo spin echo; T1W = T1-weging; T2W = T2-weging; GRE = gradient echo sequentie; TSE = turbo spin echo sequentie; FSE = fast spin echo-sequentie; IR = inversion recovery; STIR = short T1 inversion recovery; FFE= fast field echo; 3D = driedimensionaal; THRIVE = T1 contrast enhanced high resolution isotropic volume examination; localisation = lokalisatie sequentie; FLASH = fast low angle shot; FSPGR = fast RF spoiled gradient echo sequentie; VIBRANT = volume imaged breast assessment sequentie; ADC = apparent diffusion coefficient.
- **Contrast:** IV = intravenous; Gd-DTPA = Gadolinium diethylenetriamine penta-acetic acid (Magnevist); Gd-DOTA = Gadoterale meglumine (Dotarem).
- **Mammografie:** CC = craniocaudaal; MLO = mediolateraaloblique.

Type pathologie: DCIS = ductaal carcinoma in situ; BI-RADS: BI-RADS classificatie: toekennen van classificatie aan borstkanker waarbij BI-RADS 3 waarschijnlijk benigne is, BI-RADS 4 en 5 er is pathologisch bewijs nodig voor het vaststellen van een maligniteit waarbij BI-RADS 5 het bijna zeker borstkanker is [62,63].

Populatie: N= populatiegrootte (aantal patiënten); L = gemiddelde leeftijd; ML = mediaan leeftijd; LV = leeftijd variatie binnen de onderzoekspopulatie; A = afkomst, land waarin de studie is uitgevoerd.

Uitkomstmaten: Sen= sensitiviteit, de sensitiviteit beschrijft het vermogen van de test om iemand met een mammacarcinoom als zodanig te identificeren [14]; Spec = specificiteit, de specificiteit beschrijft het vermogen van de test om iemand zonder een mammacarcinoom als zodanig te identificeren [14]; PPV = positief voorspellende waarde, de PPV is het deel van de patiënten met een positieve uitslag die ook daadwerkelijk een mammacarcinoom hebben [14]; NPV= negatief voorspellende waarde, de NPV is het deel van de patiënten met een negatieve uitslag die ook daadwerkelijk geen mammacarcinoom hebben [14].

Methodologische kwaliteit: Studies zijn beschreven als sterk, redelijk of zwak bewijs op basis van de methodologische kwaliteitsbeoordeling.

4. Discussie

Het doel van dit onderzoek was om door middel van een systematische literatuurstudie te onderzoeken wat de diagnostische meerwaarde van CEM is ten opzichte van CMRI, waarbij gekeken is naar de sensitiviteit, specificiteit, PPV en NPV.

De uitkomstmaten voor het diagnosticeren en detecteren van het mammacarcinoom zijn in 25 studies beschreven. De sensitiviteit en specificiteit van CEM en CMRI zijn vergelijkbaar, waarbij de sensitiviteit van de dual-energy techniek van CEM iets hoger is dan de sensitiviteit van CMRI. Zo is de sensitiviteit van CMRI beschreven als 71-100% en van CEM als 62-100%, terwijl de sensitiviteit van dual-energy CEM beschreven is als 96-100%. De specificiteit en PPV van CMRI en CEM zijn vergelijkbaar. De specificiteit is beschreven als 56,2-100% voor CMRI en 65-90% voor CEM. De PPV is beschreven als 56-100% voor CMRI en 85-90% voor CEM. Tot slot is de NPV van CMRI iets hoger dan de NPV van single-energy van CEM. Zo is de NPV van CMRI 78-100% terwijl de NPV van single-energy CEM 60% is. De NPV voor dual-energy CEM is echter niet beschreven.

Bij CEM is een grote variatie te zien in de gemeten uitkomstmaten binnen verschillende studies, met name bij de sensitiviteit en de specificiteit. Deze variatie in uitkomstmaten kan verklaard worden door het gebruik van verschillende technieken en protocollen binnen de verschillende studies bij het uitvoeren van CEM. Zo kan CEM uitgevoerd worden door middel van de dual-energy techniek of de single-energy techniek. Er is een groot verschil zichtbaar tussen de sensitiviteit en specificiteit van beide technieken, waarbij de uitkomstwaarden van de dual-energy techniek hoger zijn dan die van de single-energy techniek. Dit verschil wordt mogelijk veroorzaakt doordat de subtractiebeelden op een andere manier worden verkregen waarbij het contrast dus op een andere manier in beeld wordt gebracht [13,44]. Naast het verschil in de gebruikte techniek, single- of dual-energy techniek, is het verschil in uitvoeren van CEM in één of twee richtingen van één of twee borsten een andere mogelijke verklaring voor de variatie binnen de uitkomstwaarden van CEM. Zo kunnen volgens Diekmann et al. [36] afwijkingen gemist worden doordat er enkel in de CC richting opnames zijn gemaakt. Dit kan verklaard worden doordat met beide richtingen andere delen van de borst zichtbaar worden [64]. Met een MLO opname in vergelijking tot een CC opname, wordt een gedeelte van de oksel en een ander gedeelte van de borstspier zichtbaar [64]. Daarnaast kunnen volgens twee studies contralaterale tumoren worden gemist wanneer alleen opnames gemaakt worden van de aangedane borst [13,36]. Wanneer beide borsten worden afgebeeld wordt de kans op het missen van een afwijking verkleind en kan tevens de contrastopname van de aangedane borst vergeleken worden met het bilaterale mammogram [13,36].

Aan de hand van de verschillende uitkomstwaarden van beide technieken kan worden geconcludeerd dat de dual-energy techniek van CEM een betere diagnostische waarde heeft dan de single-energy techniek. Dit wordt tevens ondersteund en benoemd in verschillende studies [8,13,44,52].

Er is geen duidelijk verband zichtbaar tussen de magneetsterkte van de scanner, de scanrichting of het gebruikte scanprotocol voor het uitvoeren van CMRI en de gemeten uitkomstwaarden van CMRI. Echter is er wel een variatie zichtbaar tussen de gemeten uitkomstwaarden van CMRI binnen verschillende studies, voornamelijk bij de specificiteit en PPV. De variatie die zichtbaar is in specificiteit binnen verschillende studies is te verklaren doordat in de studie van Nechifor-Boila et al. [56] de specificiteit beschreven is als 56,2% en in de studie van Caproni et al. [51] als 64%. Gekeken naar de methodologische kwaliteit van beide studies, waarbij de studies met een betere methodologische kwaliteit in meerdere mate bij de conclusie worden betrokken, zou de specificiteit van CMRI beter beschreven kunnen worden als 79-100%. Ook de PPV van CMRI zou beter beschreven kunnen worden als 79-100%, wanneer gekeken wordt naar de methodologische kwaliteit. De variatie van de PPV bij CMRI binnen verschillende studies wordt namelijk veroorzaakt doordat de PPV bij Sardanelli et al. [58] beschreven wordt als 56%.

Binnen de verschillende studies zijn verschillende kenmerken van de populatie geïnccludeerd, zoals verschillen in type pathologie, leeftijd en afkomst. Het type pathologie heeft invloed op de gemeten resultaten van de test [5,33,34]. Zo is de sensitiviteit voor het diagnosticeren van DCIS met CMRI lager dan voor het diagnosticeren van een mammacarcinoom en is de specificiteit van CMRI lager bij het diagnosticeren van microcalcificaties dan bij het diagnosticeren van een mammacarcinoom [5,33,34]. Om deze reden is bij de uitkomstmaten van CMRI binnen dit onderzoek onderscheid gemaakt tussen verschillende typen pathologie zoals verdenking op een mammacarcinoom of een bewezen mammacarcinoom, DCIS en microcalcificaties. Bij CEM en CEM in vergelijking tot CMRI is nog te weinig onderzoek gepubliceerd om dit onderscheid te kunnen maken.

Leeftijd heeft invloed op de dichtheid van het borstweefsel. Zo hebben jongere vrouwen dichter borstweefsel [15,16,65–67]. De dichtheid van het borstweefsel, en dus de leeftijd, hebben invloed op de uitkomstmaten van CEM en CMRI. Zo is onder andere de sensitiviteit en specificiteit van mammografie lager bij dichter borstweefsel [15,16]. Binnen dit onderzoek kan de invloed van de leeftijd op de diagnostische waarde van CEM en CMRI niet worden bepaald, omdat binnen de geïnccludeerde studies een groot verschil te zien is tussen de verschillende leeftijdsgroepen die als patiëntenpopulatie zijn geïnccludeerd. Zo varieert de leeftijd van alle geïnccludeerde patiënten tussen de 21 en 86 jaar, waarbij de gemiddelde leeftijd binnen een studie varieert tussen de 40 en 63 jaar. Tevens is het verschil in leeftijd en de invloed ervan niet besproken in de geïnccludeerde studies.

Daarnaast heeft ook de afkomst van de patiëntenpopulatie invloed op de dichtheid van het borstweefsel, en dus de uitkomstmaten van CEM en CMRI [16,65–69]. De incidentie van het mammacarcinoom is verschillend verspreid over de wereld [68]. Toch vertoont het mammacarcinoom binnen Azië en West-Europa, op een aantal speciale gevallen na, geen biologische verschillen [68]. Wel heeft de afkomst van de patiënt invloed op de dichtheid van het borstweefsel [67–69]. Zo hebben vrouwen uit Azië over het algemeen dichter borstweefsel dan blanke vrouwen uit Europa en hebben Noord-Amerikaanse vrouwen over het algemeen minder dicht borstweefsel dan blanke vrouwen uit Europa [69]. De dichtheid van het borstweefsel blijkt, naast de leeftijd, afhankelijk te zijn van het ras, genetische factoren, hormonen en het dieet [69]. Aangezien het grootste gedeelte van de geïnccludeerde studies, 17 van de

25 studies, binnen deze literatuurstudie afkomstig zijn uit Europa, kunnen de uitkomstmaten van deze literatuurstudie als representatief gezien worden voor Nederland.

Wanneer gekeken wordt naar kosten is CMRI vergeleken met CEM een dure en tijdrovende techniek [1,8,20,24,27,29,31,44]. Het belangrijkste nadeel van CEM daarentegen is de verhoogde dosis per gemaakte opname ten opzichte van conventionele mammografie [20,36,70]. Jeukens et al. [70] beschrijft een toename van 81% in dosis van CEM in vergelijking tot de conventionele mammografie. Deze toename in dosis dient zeker te worden meegenomen in de overweging om wel of geen CEM te verrichten, met name bij jonge vrouwen [20,70]. Een nadeel van CMRI zijn de contra-indicaties waardoor niet elke patiënt een CMRI kan ondergaan [24,29]. CEM is juist een techniek waarbij bijna alle vrouwen het onderzoek kunnen ondergaan omdat zij geen contra-indicaties vertonen [20]. Contra-indicaties bij CEM zijn gebaseerd op het gebruik van het jodiumhoudend contrastmiddel, zoals een bekende overgevoeligheid of allergie op jodium [20]. De contra-indicaties bij CMRI zijn zowel gebaseerd op het gebruik van contrastmiddel als op het gebruik van magnetisme. Hierdoor kunnen patiënten met een pacemaker, metalen implantaten of andere elektronische apparatuur in het lichaam geen CMRI ondergaan [24,29]. Daarnaast blijkt dat patiënten de voorkeur hebben voor CEM in plaats van een CMRI [71]. Ondanks het pijnlijke gevoel dat door veel vrouwen wordt ervaren tijdens de borst compressie bij CEM zijn de kortere duur van het onderzoek bij CEM, de grote geluidsoverlast bij CMRI en de kleinere angst-associatie die de patiënten hebben met CEM ten opzichte van CMRI, redenen dat de voorkeur van de patiënten ligt bij CEM [11,71].

Een sterk punt van dit onderzoek is dat er gekozen is om ook studies te includeren die alleen uitkomstwaarden van CMRI of alleen CEM bevatten. Dit omdat er anders een conclusie zou worden gevormd op basis van slechts drie studies in plaats van de 25 studies die bij dit onderzoek zijn geïnccludeerd. Goed van dit onderzoek is tevens dat de methodologische kwaliteit van de studies is beoordeeld. Er is bij het trekken van de conclusie rekening gehouden met de kwaliteit van de studies, om zo het nadelig effect te verkleinen die de bewijslast heeft gehad op de betrouwbaarheid van de conclusie. Een ander sterk punt van dit onderzoek is het gebruik van de STARD-checklist voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit, omdat deze lijst door verschillende wetenschappelijke artikelen is gepubliceerd en getest is op betrouwbaarheid [37–41]. Tot slot, doordat dit onderzoek op een systematische manier is uitgevoerd, is het mogelijk om dit onderzoek op dezelfde manier uit te voeren waarbij gekeken kan worden naar verbeteringen voor een beter zoekresultaat.

Een beperking van dit onderzoek is dat er weinig studies zijn gevonden die de vergelijking hebben gemaakt tussen CEM en CMRI. Enerzijds kan dit verklaard worden op basis van de zoekactie. Doordat er weinig studies gevonden zijn die een vergelijking maken tussen CEM en CMRI is gekozen om ook studies die alleen de uitkomstwaarden van CEM of CMRI beschrijven te includeren in deze literatuurstudie. Om zo toch een conclusie te kunnen vormen over de meerwaarde van CEM ten opzichte van CMRI. Echter was de oorspronkelijke zoekactie opgesteld voor studies die een vergelijking zouden maken tussen CEM en CMRI. Dit heeft ervoor gezorgd dat de gebruikte zoekactie niet meer optimaal was voor ook het zoeken naar studies die alleen CEM of CMRI beschreven. Dit is later tijdens

het onderzoek ook gebleken toen vijf studies geïnccludeerd konden worden op basis van referentie die niet gevonden werden met de oorspronkelijke zoekactie. Dit brengt met zich mee dat er mogelijk relevante studies gemist zijn, die uitkomstwaarden van één van de technieken beschrijven, die effect kunnen hebben op de gemaakte vergelijking en de conclusie van dit onderzoek. Anderzijds kan het kleine aantal gevonden studies die een vergelijking maken tussen CEM en CMRI worden verklaard doordat er nog weinig onderzoek verricht is naar de vergelijking tussen CEM en CMRI. CEM, in het bijzonder de dual-energy techniek, is een relatief nieuwe techniek waarover nog niet veel onderzoek gepubliceerd is. Dit zorgt ervoor dat er ook nog niet veel onderzoek gepubliceerd is naar de vergelijking tussen CEM en CMRI.

Wanneer een nieuwe literatuurstudie zou worden uitgevoerd naar het onderwerp van deze literatuurstudie wordt aanbevolen om de zoekactie aan te passen, waarbij zowel gezocht wordt naar studies die een vergelijking maken tussen CEM en CMRI als naar studies die alleen de uitkomstwaarden van één van de technieken beschrijft. Het aanpassen van de zoekactie en het eventuele gebruik van meerdere databanken zou het aantal relevante zoekacties moeten vergroten. Er zullen dan meer studies worden gevonden die alleen de uitkomstwaarden van CEM of CMRI beschrijven. Het gebruik van meerdere databanken zou ook extra zoekresultaten kunnen opleveren, die niet gevonden zullen worden wanneer alleen met PubMed gezocht wordt.

Daarnaast wordt het aanbevolen om meer onderzoek te verrichten naar de diagnostische meerwaarde van CEM en vooral in vergelijking tot CMRI. Hierbij wordt aanbevolen om dit te onderzoeken door middel van een diagnostische studie, waarbij gekeken wordt naar een onderzoekspopulatie die zowel CEM als CMRI hebben ondergaan. Een grote patiëntenpopulatie heeft de voorkeur, waar uiteindelijk een verschil gemaakt kan worden tussen leeftijd, type pathologie en eventueel afkomst. Meer onderzoek naar het onderwerp van deze literatuurstudie, zou de betrouwbaarheid van de conclusie met betrekking tot de meerwaarde van CEM ten opzichte van CMRI kunnen versterken. Daarnaast zou er in aanvullend onderzoek gekeken moeten worden naar de kosteneffectiviteit, tijdsduur van het onderzoek, contra-indicaties en de patiëntenervaring om een compleet beeld te kunnen vormen over de meerwaarde van beide technieken.

Op basis van de gevonden literatuur kan geconcludeerd worden dat de diagnostische waarde van CEM vergelijkbaar is met die van CMRI. Zo is de sensitiviteit van CEM en CMRI vergelijkbaar, waarbij de sensitiviteit van dual-energy CEM enigszins hoger is dan CMRI. De specificiteit en de PPV van CEM en CMRI zijn vergelijkbaar. De NPV van CMRI kan alleen worden vergeleken met de single-energy CEM techniek, waarbij de NPV van CMRI enigszins hoger is dan die van CEM. Wanneer gekeken wordt naar kosten, tijdsduur van het onderzoek, contra-indicaties en patiëntenervaring zou CEM, vergeleken met CMRI, mogelijk een goede vervangende techniek zijn voor de diagnostiek en detectie van mammacarcinomen.

Literatuur

1. Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, et al. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol.* 2011;78(1):112–21.
2. Allemani C, Minicozzi P, Berrino F, Bastiaannet E, Gavin A, Galceran J, et al. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int J Cancer.* 2013;132:2404–12.
3. Raatgever AM, Plaisier PW, Gooyer de DJ. Mammacarcinoom - Ziektebeelden en symptomen. *Bijzijn-XL.* 2013;6(5):18–32.
4. Borstkankervereniging Nederland. Soorten Borstkanker: Borstkankervereniging Nederland [Internet]. 2013 [geciteerd 27 februari 2015]. Geraadpleegd van: http://www.borstkanker.nl/wat_is_borstkanker_soorten_borstkanker
5. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Mammacarcinoom [Internet]. Utrecht; 2012 [geciteerd 27 februari 2015]. p. 1–211. Geraadpleegd van: http://www.heelkunde.nl/uploads/_a/Gk/_aGkhzjRsgiYhbhbFWFETQ/Mammacarcinoom2012.pdf
6. Espié M. The management of breast cancer. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95:753–7.
7. Mechelen van P. Risico en prognose mammacarcinoom steeds beter te voorspellen. *Medische Oncologie.* 2008;(2):21–3.
8. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol.* 2014;24(1):256–64.
9. Swayampakula AK, Dillis C, Abraham J. Role of MRI in screening, diagnosis and management of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8:811–7.
10. UZ Leuven. Mammografie [Internet]. 2015 [geciteerd 11 maart 2015]. Geraadpleegd van: <http://www.uzleuven.be/mammografie>
11. Poulos A, McLean D, Rickard M, Heard R. Breast compression in mammography: How much is enough? *Australas Radiol.* 2003;47(2):121–6.
12. Sprawls P. The physics and technology of mammography - for effective clinical imaging [Internet]. 2015 [geciteerd 11 maart 2015]. Geraadpleegd van: <http://www.sprawls.org/resources/MAMMO/module.htm#5>
13. Cheung Y-C, Lin Y-C, Wan Y-L, Yeow K-M, Huang P-C, Lo Y-F, et al. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *Eur Radiol.* 2014;24(10):2394–403.
14. Wouters E, Zaalen van Y, Bruijning J. Praktijkgericht onderzoek in de paramedische zorg. 1ste ed. Bussum: Coutinho uitgeverij; 2012. 1-184 p.
15. Lobbes MBI, Deurse van ML, Ubachs-Tilmans R. Contrast-Enhanced Spectral Mammography. *Gamma Professional.* 2014;64(2):4–7.
16. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med.* 2003;138(3):168–76.

17. Bock de GH, Beusmans GHMI, Hinloopen RJ, Corsten MC, Salden NMA, Scheele ME, et al. NHG-Standaard Diagnostiek van mammacarcinoom. 2de ed. Huisarts Wet; 2002. Report No.: 51.
18. Johnstone PAS, Moore EM, Carillo R, Goepfert CJ. Yield of mammography in selected patients age < 30 years. *Cancer*. 2001;91(6):1075–8.
19. Dorrius MD, Pijnappel RM, Sijens PE, Jansen van der Weide MC, Oudkerk M. The negative predictive value of breast Magnetic Resonance Imaging in noncalcified BIRADS 3 lesions. *Eur J Radiol*. 2012;81(2):209–13.
20. Lobbes MBI, Lalji U, Houwers J, Nijssen EC, Nelemans PJ, Van Roozendaal L, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *Eur Radiol*. 2014;24(7):1668–76.
21. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Oncoline Mammacarcinoom [Internet]. 2015 [geciteerd 27 februari 2015]. Geraadpleegd van: <http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom>
22. Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Hughes MC, Zheng J, et al. Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *Eur J Radiol*. 2014;83(8):1350–5.
23. GE Healthcare. SenoBright CESM - Mammography [Internet]. 2014 [geciteerd 4 maart 2015]. Geraadpleegd van: http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/mammography/contrast_enhanced_spectral_mammography
24. Jochelson M. Contrast-Enhanced Digital Mammography. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(3):609–16.
25. Kanker.nl. Nieuwe MRI-Technieken [Internet]. 2013 [geciteerd 25 maart 2015]. Geraadpleegd van: <https://www.kanker.nl/bibliotheek/artikelen/1741-nieuwe-mri-technieken>
26. Bernsen HJJA, Kogel van der AJ, Daal van WAJ, Rijken PFJW. Vascularisatie en doorbloeding van tumoren als doelwit voor kankertherapie. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1997;141(8):364–8.
27. Dromain C, Balleyguier C, Muller S, Mathieu M-C, Rochard F, Opolon P, et al. Evaluation of tumor angiogenesis of breast carcinoma using contrast-enhanced digital mammography. *Am J Roentgenol*. 2006;187(5):W528–37.
28. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delalogue S. Contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol*. 2009;69(1):34–42.
29. Gillman J, Toth HK, Moy L. The role of dynamic contrast-enhanced screening breast MRI in populations at increased risk for breast cancer. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015;10(2014):609–22.
30. Ye F, Zeng M, Yan F, Feng W, Zhou M, Li R, et al. Clinical study of digital mammography, contrast-enhanced MRI as well as their combination in the diagnosis of breast cancer. *Chinese-German J Clin Oncol*. 2008;7(5):286–91.
31. Kacel GM, Liu PF, Debatin JF, Garzoli E, Caduff RF, Krestin GP. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol*. 1998;8(2):194–200.

32. National Center for Biotechnology Information. PubMed - NCBI [Internet]. U.S. National Library of Medicine. [geciteerd 13 maart 2015]. Geraadpleegd van: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
33. Sardanelli F, Bacigalupo L, Carbonaro L, Esseridou A, Giuseppetti GM, Panizza P, et al. What is the sensitivity of mammography and dynamic MR imaging for DCIS if the whole-breast histopathology is used as a reference standard? *Radiol Medica*. 2008;113(3):439–51.
34. Kneeshaw PJ, Lowry M, Manton D, Hubbard A, Drew PJ, Turnbull LW. Differentiation of benign from malignant breast disease associated with screening detected microcalcifications using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Breast*. 2006;15(1):29–38.
35. TNO, Wevers C, Gijsbers G. Innoveren voor gezondheid: Technologische en sociale vernieuwing in preventie en zorg. Oegstgeest: Corpus Oestgeest; 2013. 98 p.
36. Diekmann F, Diekmann S, Jeunehomme F, Muller S, Hamm B, Bick U. Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement. *Invest Radiol*. 2005;40(7):397–404.
37. Smidt N, Rutjes AWS, van der Windt DAWM, Ostelo RWJG, Reitsma JB, Bossuyt PM, et al. Quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *Radiology*. 2005;235(2):347–53.
38. STAndaard for the Reporting of Diagnostic accuracy studies (STARD). STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy [Internet]. Amsterdam; 2003 [geciteerd 13 maart 2015]. Geraadpleegd van: <http://www.stard-statement.org/pdf> and word documents/Checklist.PDF
39. Bruns DE. The STARD initiative and the reporting of studies of diagnostic accuracy. *Clin Chem*. 2003;49(1):19–20.
40. STAndaard for the Reporting of Diagnostic accuracy studies (STARD). STARD statement [Internet]. 2008 [geciteerd 13 maart 2015]. Geraadpleegd van: <http://www.stard-statement.org/>
41. Huisarts en Wetenschap. Beoordeling van de kwaliteit van rapportage van diagnostisch onderzoek. *Huisarts Wet*. 2004;7:340–5.
42. Saunders M, Lewis P, Thornhill A. Methoden en technieken van onderzoek. 3de ed. Amsterdam: Pearson Education; 2006. 1-523 p.
43. Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). METC's [Internet]. [geciteerd 29 maart 2015]. Geraadpleegd van: <http://www.ccmo.nl/nl/metc-s>
44. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*. 2013;266(3):743–51.
45. Leach MO, Boggis CRM, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DGR, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005;365(9473):1769–78.
46. Li E, Li J, Song Y, Xue M, Zhou C. A comparative study of the diagnostic value of contrast-enhanced breast MR imaging and mammography on patients with BI-RADS 3-5 microcalcifications. *PLoS One*. 2014;9(11):e111217.

47. Lorenzon M, Zuiani C, Linda A, Londero V, Girometti R, Bazzocchi M. Magnetic resonance imaging in patients with nipple discharge: should we recommend it? *Eur Radiol.* 2011;21(5):899–907.
48. Luciani ML, Pediconi F, Telesca M, Vasselli F, Casali V, Miglio E, et al. Incidental enhancing lesions found on preoperative breast MRI: management and role of second-look ultrasound. *Radiol Med.* 2011;116(6):886–904.
49. Cilotti A, Iacconi C, Marini C, Moretti M, Mazzotta D, Traino C, et al. Contrast-enhanced MR imaging in patients with BI-RADS 3-5 microcalcifications. *Radiol Med.* 2007;112(2):272–86.
50. Baltzer PAT, Renz DM, Herrmann K-H, Dietzel M, Krumbein I, Gajda M, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) in MR mammography (MRM): clinical comparison of echo planar imaging (EPI) and half-Fourier single-shot turbo spin echo (HASTE) diffusion techniques. *Eur Radiol.* 2009;19(7):1612–20.
51. Caproni N, Marchisio F, Pecchi A, Canossi B, Battista R, D'Alimonte P, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of breast masses: utility of quantitative analysis in comparison with MRI. *Eur Radiol.* 2010;20(6):1384–95.
52. Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delaloge S, Tardivon A, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol.* 2011;21(3):565–74.
53. Houserkova D, Prasad SN, Svach I, Kucerova L, Duskova M, Bucil J, et al. The value of dynamic contrast enhanced breast MRI in mammographically detected BI-RADS 5 microcalcifications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky.* 2008;152(1):107–15.
54. Kim JS, Lee SM, Cha ES. The diagnostic sensitivity of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and breast-specific gamma imaging in women with calcified and non-calcified DCIS. *Acta Radiol.* 2014;55(6):668–75.
55. Lo GG, Ai V, Chan JKF, Li KW, Cheung PSY, Wong TT, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of breast lesions: first experiences at 3 T. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(1):63–9.
56. Nechifor-Boila IA, Bancu S, Buruian M, Charlot M, Decaussin-Petrucci M, Krauth J-S, et al. Diffusion weighted imaging with background body signal suppression / T2 image fusion in magnetic resonance mammography for breast cancer diagnosis. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108(2):199–205.
57. Pediconi F, Catalano C, Roselli A, Padula S, Altomari F, Moriconi E, et al. Contrast-enhanced MR mammography for evaluation of the contralateral breast in patients with diagnosed unilateral breast cancer or high-risk lesions. *Radiology.* 2007;243(3):670–80.
58. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol.* 2011;46(2):94–105.
59. Weinstein SP, Localio a. R, Conant EF, Rosen M, Thomas KM, Schnall MD. Multimodality screening of high-risk women: A prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6124–8.
60. Yabuuchi H, Matsuo Y, Sunami S, Kamitani T, Kawanami S, Setoguchi T, et al. Detection of non-palpable breast cancer in asymptomatic women by using unenhanced diffusion-weighted and T2-weighted MR imaging: comparison with mammography and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol.* 2011;21(1):11–7.

61. Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON). National guideline breast cancer 2012. Amsterdam: NABON; 2012.
62. Bevolkingsonderzoek Noord. Bevolkingsonderzoek Noord - Borstkanker [Internet]. 2015 [geciteerd 10 mei 2015]. Geraadpleegd van: <https://www.bevolkingsonderzoeknoord.nl/professionals/borstkanker>
63. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Oncoline Verslaglegging m.b.v. BI-RADS [Internet]. 2015 [geciteerd 10 mei 2015]. Geraadpleegd van: http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=34691&richtlijn_id=828
64. Vyborny CJ, Schmidt RA. Mammography as a radiographic examination: An overview. *Radiographics*. 1989;9(4):723–64.
65. Machida Y, Tozaki M, Shimauchi A, Yoshida T. Breast density: the trend in breast cancer screening. *Breast Cancer*. 2015;22(3):253–61.
66. Lokate M, Stellato RK, Veldhuis WB, Peeters PHM, Van Gils CH. Age-related changes in mammographic density and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):101–9.
67. Nie K, Su M-Y, Chau M-K, Chan S, Nguyen H, Tseng T, et al. Age- and race-dependence of the fibroglandular breast density analyzed on 3D MRI. *Med Phys*. 2010;37(6):2770–6.
68. Leong SPL, Shen Z-Z, Liu T-J, Agarwal G, Tajima T, Paik N-S, et al. Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? *World J Surg*. 2010;34(10):2308–24.
69. El-Bastawissi AY, White E, Mandelson MT, Taplin S. Variation in mammographic breast density by race. *Ann Epidemiol*. 2001;11(4):257–63.
70. Jeukens CRLPN, Lalji UC, Meijer E, Bakija B, Theunissen R, Wildberger JE, et al. Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol*. 2014;49(10):659–65.
71. Hobbs MM, Taylor DB, Buzynski S, Peake RE. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015;1–6.

Bijlage 1: Kwaliteitsbeoordeling – Originele STARD checklist

Onderstaande checklist kan worden gebruikt om methodologische kwaliteit van diagnostische studies te bepalen en is afkomstig van Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies (STARD) [38]

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy.

First official version, January 2003.

Section and Topic	Item #		On page #
TITLE/ABSTRACT/KEYWORDS	1	Identify the article as a study of diagnostic accuracy (recommend MeSH heading 'sensitivity and specificity').	
INTRODUCTION	2	State the research questions or study aims, such as estimating diagnostic accuracy or comparing accuracy between tests or across participant groups.	
METHODS			
<i>Participants</i>	3	Describe the study population: The inclusion and exclusion criteria, setting and locations where the data were collected.	
	4	Describe participant recruitment: Was recruitment based on presenting symptoms, results from previous tests, or the fact that the participants had received the index tests or the reference standard?	
	5	Describe participant sampling: Was the study population a consecutive series of participants defined by the selection criteria in items 3 and 4? If not, specify how participants were further selected.	
	6	Describe data collection: Was data collection planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)?	
<i>Test methods</i>	7	Describe the reference standard and its rationale.	
	8	Describe technical specifications of material and methods involved including how and when measurements were taken, and/or cite references for index tests and reference standard.	
	9	Describe definition of and rationale for the units, cutoffs and/or categories of the results of the index tests and the reference standard.	
	10	Describe the number, training and expertise of the persons executing and reading the index tests and the reference standard.	
	11	Describe whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.	
<i>Statistical methods</i>	12	Describe methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	
	13	Describe methods for calculating test reproducibility, if done.	
RESULTS			
<i>Participants</i>	14	Report when study was done, including beginning and ending dates of recruitment.	
	15	Report clinical and demographic characteristics of the study population (e.g. age, sex, spectrum of presenting symptoms, comorbidity, current treatments, recruitment centers).	
	16	Report the number of participants satisfying the criteria for inclusion that did or did not undergo the index tests and/or the reference standard; describe why participants failed to receive either test (a flow diagram is strongly recommended).	
<i>Test results</i>	17	Report time interval from the index tests to the reference standard, and any treatment administered between.	
	18	Report distribution of severity of disease (define criteria) in those with the target condition; other diagnoses in participants without the target condition.	
	19	Report a cross tabulation of the results of the index tests (including indeterminate and missing results) by the results of the reference standard; for continuous results, the distribution of the test results by the results of the reference standard.	
	20	Report any adverse events from performing the index tests or the reference standard.	
<i>Estimates</i>	21	Report estimates of diagnostic accuracy and measures of statistical uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	
	22	Report how indeterminate results, missing responses and outliers of the index tests were handled.	
	23	Report estimates of variability of diagnostic accuracy between subgroups of participants, readers or centers, if done.	
	24	Report estimates of test reproducibility, if done.	
DISCUSSION	25	Discuss the clinical applicability of the study findings.	

Bijlage 2: Kwaliteitsbeoordeling – Aangepaste STARD checklist

Onderdeel en onderwerp	Item	Ja/Nee
Titel/abstract/zoektermen	1	Wordt het onderzoek beschreven als een diagnostische test (sensitiviteit en specificiteit)?
Introductie	2	Wordt het doel van het onderzoek en de onderzoeksvraag beschreven? (Zoals berekening van diagnostische waarde/ vergelijking van diagnostische waarde tussen verschillende methoden of onder verschillende patiëntengroepen)
Methode		
Deelnemers:	3	Worden de in- en exclusiecriteria beschreven voor de onderzoeksgroep en wordt de locatie waar de gegevens werden verzameld beschreven?
	4	Wordt de manier waarop patiënten werden meegenomen in het onderzoek beschreven? (Is het onderzoek gebaseerd op deelnemers die bepaalde symptomen of resultaten uit eerdere onderzoeken vertonen, of op het feit dat deelnemers een van de onderzochte onderzoeken heeft ondergaan?)
	5	Worden eventuele verdere vormen van selectie beschreven? (Vormden de deelnemers een aaneengesloten reeks van personen zoals gedefinieerd in de 2 vorige items? Zo niet, wordt er beschreven hoe er verder werd geselecteerd?)
	6	Wordt het proces van gegevensverzameling beschreven? (Werd de verzameling van gegevens voorbereid voordat de indextest en de referentiestandaard werden uitgevoerd (prospectief onderzoek) of daarna (retrospectief onderzoek)?)
Onderzoeksmethode	7	Wordt de referentiestandaard omschreven en de keuze hiervan?
	8	Zijn de technische specificaties voor de gebruikte tests gegeven, zoals wanneer en hoe de tests werden uitgevoerd? Zijn de referenties voor de indextest en referentiestandaard gegeven?
	9	Is er een definitie en motivering voor gekozen eenheden, afkapwaarden en categorieën voor de resultaten van de indextest en referentiestandaard gegeven?
	10	Worden de personen die de indextest en referentiestandaard hebben uitgevoerd en beoordeeld, beschreven (het aantal, de achtergrond en de ervaring)?
	11	Vond er blinding plaats van de uitvoerders/beoordelaars van de indextest en referentiestandaard? Is er aangegeven welke klinische informatie zij tot hun beschikking hadden bij de beoordeling?
Statistical methoden	12	Zijn de methoden beschreven voor het berekenen en vergelijken van de uitkomstwaarden van de diagnostische accuratesse? En zijn de methoden beschreven

		die gebruikt zijn om de statische onzekerheid aan te geven?
	13	Is de methode voor het berekenen van de reproduceerbaarheid van de indextest beschreven?
Resultaten		
Deelnemers	14	Wordt er beschreven wanneer de studie is uitgevoerd (inclusief de datum van het includeren van de eerste en de laatste deelnemer)?
	15	Zijn de demografische en klinische kenmerken van de onderzoeksgroep (leeftijd, ernst van de symptomen, co morbiditeit, huidige behandelingen, verwijscriteria etc.) beschreven?
	16	Is er beschreven of alle deelnemers die konden worden geïnccludeerd ook de indextest en referentiestandaard hebben ondergaan? Worden er hierbij eventuele redenen benoemd waarom deelnemers niet de indextest, referentiestandaard of beide niet hebben ondergaan?
Test resultaten	17	Wordt het tijdsinterval tussen het uitvoeren van de indextest en de referentiestandaard benoemd? Is het geregistreerd wanneer er tussentijdse behandeling heeft plaatsgevonden?
	18	Is de ernst van de ziekte beschreven bij deelnemers met de ziekte en zijn de andere diagnoses in de groep zonder ziekten beschreven?
	19	Kan er op basis van het artikel een kruistabel worden gemaakt van de resultaten van zowel de referentiestandaard als de indextest?
	20	Worden de eventuele bijwerkingen van de indextest en referentiestandaard beschreven?
Berekening/uitkomsten	21	Worden de uitkomsten van de diagnostische waarden en berekening van de statische onzekerheid gegeven?
	22	Wordt er aangegeven hoe onduidelijke testresultaten, ontbrekende uitslagen en uitbijters werden behandeld in de analyse?
	23	Is er aangegeven hoe de maten van de diagnostische waarden (sensitiviteit en specificiteit) varieerden tussen groepen van deelnemers, tussen beoordelaars of tussen centra indien van toepassing?
	24	Zijn de uitkomsten van de reproduceerbaarheid van de indextest weergegeven?
Discussie	25	Wordt de toepasbaarheid van de resultaten en bevindingen voor de praktijk beschreven?

Voor elke vraag die met 'Ja' wordt beantwoord krijgt het 1 punt. Wanneer het antwoord op de vraag 'nee' is, worden er nul punten gegeven. Het totaal aantal te behalen punten is 25. Hieruit kunnen de studies op basis van hun kwaliteit worden ingedeeld in de volgende groepen:

- 0-8 punten = zwak bewijs
- 9-17 punten = redelijk bewijs
- 18-25 punten = sterk bewijs

Bijlage 3: Beoordeling methodologische kwaliteit

Tabel 2 Beoordeling methodologische kwaliteit met behulp van STARD-checklist

	1. Diagnostische test	2. Doel onderzoek	3. In-en exclusiecriteria	4. Selectie patiënten	5. Verdere selectie patiënten	6. Pro- of retrospectief beschreven	7. Referentiestandaard	8. Technische specificaties beschreven	9. Eenheden, afkapwaarden en categorieën voor resultaten	10. Uitvoerders van index- en referentietest	11. Blindering	12. Methode diagnostische accuracy en statische onzekerheid	13. Methode reproduceerbaarheid berekenen	14. Data uitvoering studie	15. Demografische en klinische kenmerken populatie	16. Inclusie van alle deelnemers indextest en referentiestandaard	17. Tijdsinterval indextest en referentiestandaard	18. Ernst ziekte en andere diagnoses	19. Kruistabel van resultaten mogelijk?	20. Bijwerkingen indextest of referentietest	21. Uitkomsten diagnostische waarden en statische onzekerheid	22. Behandeling onduidelijke, ontbrekende en uitbijters in resultaten	23. Variatie tussen deelnemers, beoordelaars of centra?	24. Uitkomsten reproduceerbaarheid indextest	25. Toepasbaarheid voor praktijk van resultaten	Totaal behaald		
Baltzer et al.(2009) [44]	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	16	Redelijk	
Caproni et al. (2010) [45]	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	17	Redelijk	
Cilotti et al. (2007) [46]	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	18	Sterk	
Cheung et al. (2014) [13]	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	20	Sterk	
Diekmann et al. (2005) [36]	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	9	Redelijk
Diekmann et al. (2011) [1]	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	22	Sterk	
Dromain et al. (2006) [27]	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	15	Redelijk
Dromain et al. (2011) [59]	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	16	Redelijk
Fallenberg et al. (2014) [8]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	20	Sterk
Houserkova et al. (2008) [47]	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	15	Redelijk
Jochelson et al. (2013) [60]	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	18	Sterk
Kim et al. (2014) [48]	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	17	Redelijk

	1. Diagnostische test	2. Doel onderzoek	3. In-en exclusiecriteria	4. Selectie patiënten	5. Verdere selectie patiënten	6. Pro- of retrospectief beschreven	7. Referentiestandaard	8. Technische specificaties beschreven	9. Eenheden, afkapwaarden en categorieën voor resultaten	10. Uitvoerders van index- en referentietest	11. Blindering	12. Methode diagnostische accuracy en statische onzekerheid	13. Methode reproduceerbaarheid berekenen	14. Data uitvoering studie	15. Demografische en klinische kenmerken populatie	16. Inclusie van alle deelnemers indextest en referentiestandaard	17. Tijdsinterval indextest en referentiestandaard	18. Ernst ziekte en andere diagnoses	19. Kruistabel van resultaten mogelijk?	20. Bijwerkingen indextest of referentietest	21. Uitkomsten diagnostische waarden en statische onzekerheid	22. Behandeling onduidelijke, ontbrekende en uitbijters in resultaten	23. Variatie tussen deelnemers, beoordelaars of centra?	24. Uitkomsten reproduceerbaarheid indextest	25. Toepasbaarheid voor praktijk van resultaten	Totaal behaald	
Kneeshaw et al. (2006) [34]	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	18	Sterk
Leach et al. (2005) [49]	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	20	Sterk
Li et al. (2014) [50]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	20	Sterk
Lo et al. (2009) [51]	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	14	Redelijk
Lobbjes et al. (2014) [20]	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	19	Sterk
Lorenzon et al. (2011) [52]	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	18	Sterk
Luciani et al. (2011) [53]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	18	Sterk
Nechifor-Boila et al. (2013) [54]	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	11	Redelijk
Pediconi et al. (2007) [58]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	17	Redelijk
Sardanelli et al. (2008) [33]	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	16	Redelijk
Sardanelli et al. (2011) [55]	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	16	Redelijk
Weinstein et al. (2009) [56]	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	15	Redelijk
Yabuuchi et al. (2011) [57]	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	15	Redelijk

Studies zijn beschreven als zwak (0-8 punten), redelijk (9-17 punten) of als sterk bewijs (18-25) op basis van de methodologische kwaliteitsbeoordeling met behulp van de STARD-checklist. Deze checklist is te vinden in bijlage 2.