

Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Analyse van b-waardes en ADC-modellen bij Diffusion Weighted Imaging van een prostaatcarcinoom

Nicole van Esch (2202550)

Begeleiders: Peter van Es en Monica van Dam-Breurken

Opdrachtgever: Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven

- Januari 2016 -

Voorwoord

Voor u ligt het verslag 'Analyse van b-waardes en ADC-modellen bij Diffusion Weighted Imaging van een prostaatcarcinoom'. Deze literatuurstudie is geschreven in het kader van het afstuderen van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool (FPH) te Eindhoven. In opdracht van de FPH is in de periode van september 2015 tot en met januari 2016 onderzoek gedaan naar de sensitiviteit en specificiteit van de b-waardes en verschillende ADC-modellen van een DWI-sequentie bij een prostaatcarcinoom.

Bij dezen wil ik graag Peter van Es en Monica van Dam-Breurken bedanken voor de goede begeleiding en feedback tijdens het afstuderen. Daarnaast bedank ik iedereen die mij het afgelopen jaar heeft gestimuleerd en gemotiveerd in het schrijven van mijn scriptie, met in het bijzonder Ellis Geven en Noëlle Peters. Zij gaven mij de kritische feedback en de steun om deze scriptie te maken.

Veel leesplezier gewenst,

Nicole van Esch

Berkel-Enschot, 04-01-2016

Samenvatting

Inleiding

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is een veelgebruikte beeldvormende techniek voor het diagnosticeren van een prostaatcarcinoom. De Diffusion Weighted Imaging (DWI)-sequentie is belangrijk voor het onderscheiden van gezonde en pathologische structuren. Echter worden op de radiologie afdelingen verschillende protocollen gehanteerd. Het doel van deze studie was het onderzoeken welke instellingen van de b-waarde en welk ADC-model resulteren in de beste sensitiviteit en specificiteit bij een MRI-onderzoek van het prostaatcarcinoom bij het gebruik van een DWI-sequentie.

Methode

In deze literatuurstudie is databank MEDLINE geraadpleegd, onderdeel van de zoekmachine EBSCOhost. Engelse- en Nederlandstalige artikelen met publicatiedatum vanaf 2010 werden geïnccludeerd. Daarnaast werden onderzoeken met minimaal twee b-waardes en beschrijving van het ADC-model waarmee de apparent diffusion coefficient (ADC)-map was berekend, geïnccludeerd. Artikelen die geen uitkomstmaten sensitiviteit en specificiteit of positief voorspellende waarde (PVW) van de verschillende b-waardes of gebruikte ADC-modellen beschreven, werden geëxcludeerd. De artikelen werden met een opgesteld puntenscoringmodel beoordeeld op de kwaliteit.

Resultaten

Deze studie bevat acht geïnccludeerde artikelen. Aan de hand van het kwaliteitsbeoordelingsformulier zijn alle artikelen van goede kwaliteit ondervonden. In alle studies is gebruik gemaakt van een mono-exponentieel model die in drie studies is vergeleken met een bi-exponentieel model of diffusie kurtosis model. De gemiddelde sensitiviteit van een mono-exponentieel model is 77,8% voor een snel bi-exponentieel model is dat 90,6%, langzaam bi-exponentieel model heeft een sensitiviteit van 81,9% en diffusie kurtosis model van 81,0%. De gemiddelde sensitiviteit bij b-waarde 1000 s/mm² is 64,5%, voor de b-waarde 1500 s/mm² is dat 74,0% en voor 2000 s/mm² 80,5%.

Conclusie

Voor het maken van een DWI-sequentie van een prostaatcarcinoom resulteert het gebruik van een b-waarde van 2000 s/mm² in de beste sensitiviteit en specificiteit. Een ADC-map gebaseerd op een snel bi-exponentieel model resulteert in de beste sensitiviteit en specificiteit.

Trefwoorden: “apparent diffusion coefficient”, “diffusion weighted imaging”, “b-waarde”, “MRI”, “prostaat carcinoom”

Abstract

Purpose

An imaging technique that can be used to diagnose prostate cancer is Magnetic Resonance Imaging (MRI). Diffusion Weighted Imaging (DWI) sequence is a critical component that shows the best difference between pathological and healthy tissue. However, in the radiology departments are different protocols for the prostate DWI. The purpose of this study was investigate which settings of the b-value and the mathematical model results in the best sensitivity and specificity with a MRI scan of prostate carcinoma with the use of DWI.

Method

The articles for this literature study were found in the database MEDLINE, element of EBSCOhost. Articles written in English or Dutch and publication after 2010 were included. They had at least two different b-values, a description of the mathematical model used for the apparent diffusion coefficient (ADC), and a specification of the calculated sensitivity and specificity or positive predictive value (PPV) of the b values or mathematical models. The included articles will be assessed by quality on a point scorings system.

Results

This study has eight included articles. Which were assessed by quality, all of them were categorized as good. Every study used a monoexponential model three articles compared this with a biexponential or diffusion kurtosis model. Mean sensitivity of monoexponential model is 82,7%, fast biexponential 90,4%, slow biexponential 81,5% and diffusion kurtosis model 81,0%. Mean sensitivity of the b-value 1000 s/mm² is 64,5%, 1500 s/mm² 74,0% and 2000 s/mm² 80,5%.

Conclusion

A b value of 2000 s/mm² results in the best sensitivity and specificity by making a DWI sequence of a prostate carcinoma. An ADC map based on a fast biexponential model has the best sensitivity and specificity.

Keywords: "apparent diffusion coefficient", "diffusion weighted imaging", "high b value", "MRI", "prostate carcinoma"

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Samenvatting	2
Abstract	3
Inleiding	5
Methode	8
Resultaten	10
Discussie	15
Conclusie	18
Literatuurlijst	19
Bijlage I: Beoordeling van de kwaliteit van een onderzoek	I
Bijlage II: Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde artikelen	III

Inleiding

De incidentie van prostaatkarcinoom in Nederland neemt ieder jaar toe.¹⁻⁴ In 2014 bedroeg dit circa 8.000 patiënten.² In dat jaar zijn ruim 2.400 mannen gestorven aan de gevolgen van een prostaatkarcinoom.² Hiermee is het één van de meest voorkomende vormen van kanker bij mannen.¹⁻⁴ Het is moeilijk om prostaatcarcinomen in een vroeg stadium te diagnosticeren.^{1,4} De reden hiervan is dat klachten pas tot uiting komen nadat het carcinoom ingegroeid is in het prostaatkapsel of bij tumoruitbreiding richting urethra of blaashals.^{1,4} Mictieklachten zoals een slappe straal, nadruppelen, pijnlijke en bemoeilijkte mictie en retentieverschijnselen behoren tot deze klachten.¹ Door een late diagnostisering worden curatiekansen kleiner, wat een lagere overlevingskans tot gevolg heeft.^{1,3}

Voor het stellen van de diagnose worden verschillende onderzoeken uitgevoerd, waaronder bioteren en medische beeldvorming.^{1,3} Bij een Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) hoger dan 4 ng/ml zal een rectaal toucher door een uroloog worden uitgevoerd.³ Wanneer de uroloog een abnormale structuur voelt, wordt volgens het huidige protocol een bipt genomen.³ Dit kan onder echogeleiding of onder Magnetic Resonance Imaging (MRI) geleiding.⁵⁻⁷ Bij het bioteren wordt de differentiatie van de tumor bepaald door de Gleason score.⁸ Deze score loopt uit van twee tot tien.⁸ De Gleason score van twee bipten worden bij elkaar opgeteld en resulteert in de Gleason sum score. De betrouwbaarheid van de differentiatie wordt hiermee verhoogd.⁸ Bij een Gleason sum score boven de zes is sprake van een slecht gedifferentieerd prostaatkarcinoom en wordt een behandeling gestart.^{1,8} Overige patiënten met een lagere Gleason sum score behoren tot de 'active surveillance' waarbij follow-up volgens protocol wordt voortgezet.³ Het prostaatkarcinoom van deze patiënten vertoont een matige differentiatie waarbij de kans op een kwaadaardig carcinoom miniem is.³

De medische beeldvorming kan worden uitgevoerd middels computertomografie (CT), MRI, positronemissietomografie (PET) en combinatie technieken zoals PET/CT. Een PET/CT-scan heeft een aantal beperkingen in de detectie van primaire prostaatkanker maar is een betrouwbare techniek voor het onderzoek van stadiëring en metastasen op afstand.⁹ Een CT-scan heeft een lagere sensitiviteit van 63,6% ten opzichte van MRI, 88,2%.¹⁰ Echter heeft een CT-scan wel een hogere specificiteit van 100% ten opzichte van 85,7%.¹⁰ MRI wordt het meest gebruik als beeldvormende diagnostiek voor het stellen van de diagnose, omdat het contrast tussen gezonde en pathologische weefsels hiermee het beste in beeld kan worden gebracht.¹¹ In de praktijk wordt op dit moment gescand met 1,5 Tesla (T) en 3T scanners. Bekend is dat bij een hogere veldsterkte ook een sterker signaal en een betere signaal-ruis verhouding (SNR) wordt gegenereerd.¹⁴ De SNR heeft invloed op de sensitiviteit en specificiteit van een MRI-scan.

Voor het maken van de MRI-scan wordt gebruik gemaakt van een T1-, T2- en Diffusion-Weighted Imaging (DWI)-sequentie.¹² Met de T1-sequentie wordt een anatomisch beeld verkregen waarbij vet en bloed helder worden afgebeeld en het signaal van water wordt onderdrukt.¹²⁻¹⁵ De T2-sequentie wordt gemaakt om een eventuele pathologie te visualiseren.¹²⁻¹⁵ Een prostaatkarcinoom heeft over het

algemeen een onderdrukte signaalintensiteit in de kern en een heldere buitenrand.¹² Nadeel van deze sequentie is dat chronische prostatitis gelijke signaalintensiteiten in de kern en buitenrand vertoont.¹² Om goed onderscheid te maken tussen pathologische en gezonde weefsels wordt tevens een scan met DWI-sequentie gemaakt.¹²

DWI is een sequentie waarbij de diffusie van moleculen in de extracellulaire ruimte in beeld worden gebracht.¹³⁻¹⁶ De mate van diffusie is afhankelijk van het celtype. Pathologische cellen zwellen op waardoor weinig diffusie mogelijk is in de extra cellulaire ruimte.¹⁶ De protonen behouden hierdoor signaal.¹³⁻¹⁶ In de extra cellulaire ruimte bij gezond weefsel is veel diffusie vrijheid waardoor het signaal van deze protonen wordt verzwakt.¹³⁻¹⁶ Door middel van Echo Planar Imaging (EPI)-sequentie in combinatie met twee sterke gradiëtschakelingen na excitatie, wordt een DWI-sequentie gegenereerd.¹³⁻¹⁵ De eerste gradiëtschakeling creëert een fase verschuiving.¹³⁻¹⁵ Na een 180 graden puls wordt de tweede gradiënt geschakeld.¹³⁻¹⁵ Een fase verschuiving in tegengestelde richting wordt gegenereerd en zorgt voor opheffing van de eerste verschuiving.¹³⁻¹⁵ Dit is echter alleen wanneer de protonen een beperkte plaatsverandering hebben doorgemaakt.¹³⁻¹⁵ Doordat snel bewegende protonen twee verschillende gradiëtschakelingen ervaren, blijft de fase verschuiving bestaan.¹³⁻¹⁵ Ten gevolge hiervan wordt het signaal van de protonen van gezond weefsel verzwakt, de pathologische cellen behouden hun signaal.¹³⁻¹⁵ Het nadeel van een DWI-sequentie is het T2-shine-through artefact.^{13,15-16} Bij dit artefact worden liquor en weefsels met een hoog watergehalte gezien als pathologie.^{13,15} Met een Apparent Diffusion Coëfficiënt (ADC)-map, wat zorgt voor een kwantitatieve berekening van de diffusie, wordt het T2-shine-through artefact weggefilterd.^{13,15} Pathologisch weefsel heeft een hoog DWI-sigitaal en een laag ADC-sigitaal.^{13,15} Gezond weefsel met een hoog watergehalte heeft een hoog DWI-sigitaal en daarbij ook een hoog ADC-sigitaal.^{13,15}

Voor het berekenen van de ADC-map zijn minimaal twee DWI-sequenties nodig met verschillende b-waardes.¹⁷ Op deze beelden kan met behulp van een Region of Interest (ROI) in een pixel of voxel de diffusie worden bepaald.¹⁷ Met deze waardes kan de ADC-map worden berekend.¹⁷ Hiervoor zijn verschillende ADC-modellen en bijbehorende formules te gebruiken. Voorbeelden hiervan zijn mono-exponentieel, bi-exponentieel en diffusie kurtosis model.¹⁷ Een mono-exponentieel model maakt gebruik van minimaal twee b-waardes en voor een bi-exponentieel model wordt gebruik gemaakt van minimaal vijf verschillende b-waardes.¹⁸ Bij deze twee ADC-modellen wordt uitgegaan van de Gaussian diffusie waarbij de verspreiding van watermoleculen in een bepaalde tijd wordt berekend.¹⁸⁻¹⁹ Het bi-exponentiële model wordt opgedeeld in twee fases, een snelle en een langzame ADC-map.²⁰ De snelle ADC-map (ADC_f) is berekend voor de diffusie in de extracellulaire ruimtes zoals klierweefsel, vaten en cellen.²⁰ De langzame ADC-map (ADC_s) is voor de diffusie in de intracellulaire ruimtes zoals bindweefsel, celmembranen en cytoskelet.²⁰ Het verschil in een snel en een langzaam bi-exponentieel model komt doordat de ADC-map uit andere b-waardes is opgesteld.²¹⁻²² Een snel bi-exponentieel model wordt de ADC-map samengesteld uit lage b-waardes.²¹⁻²² De waarde van de hoogste b-waarde voor een snel bi-exponentieel model verschilt in de literatuur. In het artikel van Clark *et al.*²¹ loopt de b-waarde van 0 tot 1165 s/mm² en bij een langzaam bi-exponentieel model is

een ADC-map gebaseerd op de b-waardes 2331 tot 3500 s/mm². In een andere literatuurbron ligt het omslagpunt van een snelle naar een langzame ADC-map tussen de 1500 en 2000 s/mm².²² Voor beide bronnen is deze informatie echter gebaseerd op de hersenen.²¹⁻²² Bij het diffusie kurtosis model wordt uitgegaan van een non-Gaussian diffusie, hierbij wordt rekening gehouden dat de verspreiding van de watermoleculen afhankelijk is van barrières, celmembraan, compartimenten en intra- en extracellulaire ruimten.¹⁸⁻¹⁹

De diffusiegradiënten worden bij de DWI-sequentie geschakeld in de x-, y- en z-richting.¹³ Voor het verkrijgen van voldoende diffusiebewegingen is het van belang dat de gradiëntschakeling met een grote amplitude een relatief lange tijd wordt geschakeld.¹³ De mate van de diffusiebeweging wordt uitgedrukt door de b-waarde in s/mm².¹³ De hoogte van de b-waarde bepaalt de mate waarin de diffusieverschillen tot uiting komen en heeft daarmee invloed op de beeldkwaliteit. Deze waarde is maximaal 3500 s/mm².¹⁴ De gebruikte b-waarde bij een DWI-sequentie voor een prostaatcarcinoom verschilt per radiologie afdeling. Het is onbekend in welke mate de b-waarde invloed heeft op de beeldkwaliteit. Echter is wel bekend dat bij gebruik van een te lage of te hoge b-waarde een eventuele pathologie gemist kan worden. Omdat de b-waarde de mate van diffusie bepaald heeft deze ook invloed op de ADC-map.

Om eventuele pathologie niet te missen is het van belang te weten te komen welk ADC-model en welke b-waarde resulteren in de beste sensitiviteit en specificiteit.

Dit leidt tot de volgende onderzoeksvraag: Welke instellingen van de b-waarde en het ADC-model resulteren in de beste sensitiviteit en specificiteit bij een MRI-onderzoek van het prostaatcarcinoom bij gebruik van een DWI-sequentie?

Methode

Dit onderzoek betrof een medische systematische literatuurstudie. Gebruik is gemaakt van de medische zoekmachine EBSCOhost waarbij alleen de database MEDLINE is geraadpleegd. Gevonden artikelen werden gescreend op relevantie op basis van titel, abstract en gehele artikel. De relevante onderwerpen in de onderzoeksvraag werden meegenomen in de zoektermen. Synoniemen en vertalingen werden meegenomen waarbij de volgende zoektermen zijn gebruikt:

((b-factor OR b-value OR "b value" OR "b factor" OR b-waarde OR "b waarde") AND (prostateca OR "prostate cancer" OR "prostate carcinoom" OR "prostate carcinoma" OR "prostate disease" OR "prostate diseases" OR prostate OR "prostate pathology") AND (DWI OR "diffusion weighted imaging" OR "diffuse weighted imaging" OR "diffusion weighted image" OR "diffuse weighted imaging" OR "diffuse-weighted imaging" OR "diffusion-weighted imaging" OR "diffuse-weighted image" OR "diffusion-weighted image" OR MRI OR "magnetic resonance imaging") AND (CNR OR "contrast-noise ratio" OR contrast OR SNR OR "signal-noise ratio" OR signal-noise OR "signal noise" OR signal-to-noise OR "image quality" OR "quality image" OR beeldkwaliteit) AND (bi-exponential OR biexponential OR monoexponential OR mono-exponential OR linear OR kurtosis OR "intravoxel incoherent motion" OR IVIM))

Het zoeken en beoordelen van artikelen werd gedaan door één onderzoeker waarbij gekeken is naar de van te voren opgestelde in- en exclusie criteria. Engelse en, indien beschikbaar, Nederlandse artikelen werden geïnccludeerd. Een ander inclusie criterium was een publicatiedatum vanaf 2010. Artikelen waarbij gebruik is gemaakt van een 1,5T scanner werden geëxcludeerd omdat deze scanners een lagere SNR hebben. Enkel artikelen die resultaten beschrijven van een 3T scanner zijn geïnccludeerd. De resultaten van de artikelen moesten minimaal twee b-waardes presenteren, zodat deze met elkaar vergeleken konden worden of een ADC-map kon worden gecreëerd. Ook moest duidelijk beschreven zijn met welk ADC-model de ADC-map was berekend. De sensitiviteit en specificiteit of positief voorspellende waarde (PVW) van de verschillende b-waardes of het gebruikte ADC-model moesten in het artikel beschreven staan en waren hiermee een vereiste uitkomstmaat. Artikelen waarbij gekeken werd naar de toegevoegde waarde van DWI in combinatie met andere sequenties werden geëxcludeerd.

De wijze van screening van artikelen aan de hand van de opgestelde criteria is weergegeven in een flow-chart (*figuur 1*). Als eerste werd de databank geraadpleegd met de opgestelde zoektermen. De verkregen resultaten werden gefilterd op duplicaten. Vervolgens zijn titels en samenvattingen gelezen en beoordeeld op relevantie. De overgebleven artikelen zijn doorgelezen en beoordeeld aan de hand van de in- en exclusiecriteria. Door gebruik te maken van de sneeuwbalmethode zijn relevante artikelen toegevoegd.²³⁻²⁴

In bijlage I wordt het gebruikte kwaliteitsbeoordelingsformulier weergegeven. Deze vragen zijn opgesteld op basis van beoordelingscriteria uit de literatuur.²⁴ Aan de hand van dit beoordelingsformulier zijn de geïnccludeerde artikelen beoordeeld op kwaliteit. Bij iedere vraag werd een één punt toegekend wanneer de vraag met ja beantwoord werd. In het geval van antwoord nee werd geen punt toegekend. Deze punten werden omgezet in een slecht (0-4 punten), matig (5-8 punten) of goed (9-12 punten). Voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag werd rekening gehouden met de kwaliteit van de artikelen. Een artikel van goede kwaliteit had een grotere invloed op de conclusie ten opzichte van een artikel van slechtere kwaliteit. De kwaliteitsbeoordeling van de artikelen zijn genoteerd in een tabel. In een data-extractie tabel is relevante informatie uit de artikelen opgenomen zoals de auteur, jaartal, de genoemde b-waardes in het artikel, het gebruikte ADC-model, sensitiviteit, specificiteit, PVW, de p-waarde en de conclusie van het artikel.

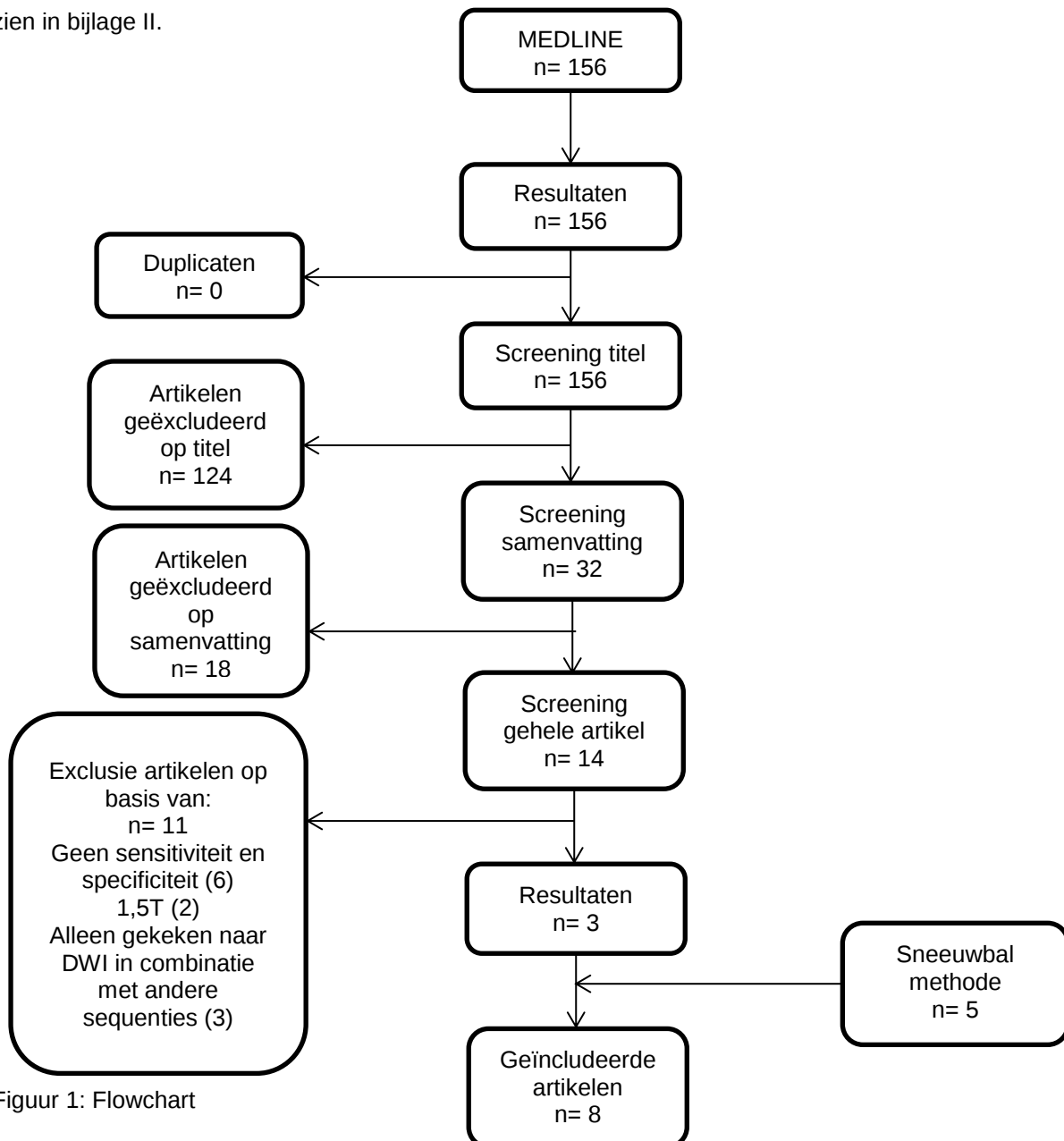
De waardes van sensitiviteit en specificiteit zijn met elkaar vergeleken door een berekening van het gemiddelde. De totale waardes zijn bij elkaar opgeteld en gedeeld door het aantal waardes waarmee gerekend is. Bij de sensitiviteit en specificiteit van de verschillende ADC-modellen is ook een gewogen gemiddelde berekend. Dit is gedaan waardoor rekening gehouden werd met het aantal patiënten van de verschillende benigne afwijkingen. Hierdoor kunnen de sensitiviteit en specificiteit met elkaar worden vergeleken. De formule die hiervoor gebruikt is wordt weergegeven in *figuur 2*. Hierin staat n1 voor het aantal patiënten dat gediagnosticeerd is met benigne afwijking nummer één (ba1) en n2 voor het aantal patiënten dat gediagnosticeerd is met benigne afwijking nummer twee (ba2).

$$\frac{(n1 \cdot ba1) + (n2 \cdot ba2)}{(n1 + n2)}$$

Figuur 2: Formule gewogen gemiddelde

Resultaten

Vanuit de databank MEDLINE zijn 209 resultaten verkregen met de zoektermen. Na het instellen van een publicatiedatum vanaf 2010 en enkel Nederlandse- en Engelstalige artikelen te includeren bleven 156 artikelen over. Hiertussen bevonden zich geen duplicaten zoals te zien is in *figuur 1*. Na screening van de artikelen zijn drie artikelen geïnccludeerd in deze studie. De overige artikelen zijn geëxcludeerd, doordat zes artikelen geen sensitiviteit en specificiteit beschreven, twee artikelen gebruik maakten van een 1,5T scanner en bij drie artikelen gekeken werd naar de toegevoegde waarde van DWI in combinatie met andere sequenties. Nadat de sneeuwbalmethode is toegepast, zijn nog vijf artikelen geïnccludeerd. Deze literatuurstudie heeft hierdoor acht geïnccludeerde artikelen. Deze artikelen presenteren b-waardes, sensitiviteit, specificiteit of PVW en het ADC-model voor het berekenen van de ADC-map. Tabel 1 toont de data-extractietabel van de geïnccludeerde artikelen. Aan de hand van het kwaliteitsbeoordelingsformulier zijn alle artikelen van goede kwaliteit ondervonden zoals ook te zien in bijlage II.



Figuur 1: Flowchart

Tabel 1: Data-extractie tabel van de geïncludeerde artikel

Auteur	ADC-model	B-waardes (s/mm ²)	ADC	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	P-waarde	Conclusie
Kim <i>et al.</i> (2010) ²⁵	Mono-exponentieel	1000 2000		88 71	90 92	< 0.01 < 0.01	Hoge b-waarde vergroot onderscheidend vermogen. B-waarde van 1000 s/mm ² nauwkeurigste en gevoeligste sequentie
Kitajima <i>et al.</i> (2012) ²⁶	Mono-exponentieel	1000 2000	0 en 1000 0 en 2000	PZ: 80,8 86,8	PZ: 83,7 91,3	PZ 0.896 0.937	ADC-map met hoge b-waarde zorgt voor onderscheiding kwaadaardig en gezond prostaatweefsel en voorspelt agressiviteit van het carcinoom. Voor carcinomen gelegen in PZ de b-waarde van 2000 s/mm ² is effectiefst.
				TZ: 83,0 80,9	TZ: 79,9 79,0	TZ: 0.877 0.889	
Liu <i>et al.</i> (2013) ²⁷	Mono-exponentieel en bi-exponentieel	0, 300, 600, 900, 1200, 1500, 1800, 2100, 2400, 2700, 3000	ADCm ADCf ADCs	Kanker vs. BPH 92,7 85,7 89,3	Kanker vs. BPH 72,4 89,7 62,1	Kanker vs. BPH > 0.05 < 0.05	Bi-exponentieel model met hoge b-waarde zorgt voor onderscheiding van weefsel-karakteristiek. ADCf en ADCm zijn gelijk in nauwkeurigheid.
			ADCm ADCf ADCs	Kanker vs. Prostatitis 100 91,7 83,3	Kanker vs. Prostatitis 96,6 89,7 82,8	Kanker vs. Prostatitis > 0.05 < 0.05	
Liu <i>et al.</i> (2013) ²⁸	Mono-exponentieel en bi-exponentieel	0, 300, 600, 900, 1000, 1200, 1500, 1800, 2100, 2400, 2700, 3000	ADCm ADCf ADCs	Kanker vs. SH: 73,7 84,2 68,4	Kanker vs. SH: 84,2 90 60	< 0.01	Bi-exponentieel model geeft een betere nauwkeurigheid voor de differentiatie van prostaatkanker.
			ADCm ADCf ADCs	Kanker vs. GH: 100 100 85	Kanker vs. GH: 90 90 100		
Rosenkrantz <i>et al.</i> (2012) ²⁹	Diffusie kurtosis en mono-exponentieel	0, 500, 1000, 1500 en 2000	ADCm K	Kanker vs. Benigne PZ: 78,5 93,3	Kanker vs. Benigne PZ: 95,7 95,7	ADCm vs. K = <0.001	Diffusie kurtosis model resulteert in een groter contrast en een hogere sensitiviteit voor PZ kanker, betere differentiatie van hoge en lage graad carcinomen.
			ADCm K	Gleason 6 vs. > 3+3: 51,0 68,6	Gleason 6 vs. > 6 81,4 70,0	ADCm vs. K = 0.010	
Rosenkrantz <i>et al.</i> (2013) ³⁰	Mono-exponentieel, direct en berekend	1000 1500 direct 1500 berekend		Alle tumoren: 46,9 63,2 68,4	PVW: 59,8 69,3 74,7	B1000 vs. B _{direct} = <0.05 B1000 vs. B _{computed} = <0.05 B _{direct} vs. B _{computed} = ≥0.18	Berekende b-1500 DWI resulteert in een betere onderdrukking van gezond prostaatweefsel dan directe b-1000 beelden en resulteert in minder vervorming en

		1000 1500 direct 1500 berekend		<i>Gleason</i> ≥3+4: 56,5 73,1 80,6			ghosting dan directe b-1500.
Rosenkrantz et al. (2013) ³¹	Mono-exponentieel	1000 2000	0 en 1000 0 en 2000	<i>Alle tumoren:</i> 37,9 77,6 75,9 70,7	<i>PVW:</i> 90,7 89,8 82,2 82,8	< 0.001	B-waarde van 2000 s/mm ² resulteerde in een betere gevoeligheid voor tumordetectie. Op de ADC-mappen komen de diameters van de laesies het beste overeen met de pathologische evaluaties. Toename Gleason score resulteert in een toename van sensitiviteit.
		1000 2000	0 en 1000 0 en 2000	<i>Gleason</i> ≥ 3+4 45,5 86,4 88,6 79,5		0.0497 <0.001-0.003 <0.001-0.003 <0.001-0.003	
		1000 2000	0 en 1000 0 en 2000	<i>Gleason</i> ≥ 4+3 50,0 100 100 100		≥0.229	
Wang et al. (2014) ³²	Mono-exponentieel	1000 1500 2000		<i>PZ:</i> 78,8 81,2 71,7	<i>PZ:</i> 83,4 85,3 86,2	0.0057	B-waarde 1500 s/mm ² resulteert in de hoogste SNR, hoogste contrast tussen tumor en gezonde weefsels op DWI beelden en beste diagnostische prestaties op de ADC-map. De b-waarde 1000 s/mm ² is effectiever voor detectie van prostaatkanker ten opzichte van de b-waarde 2000 s/mm ² .
		1000 1500 2000		<i>TZ:</i> 77,2 77,3 69,4	<i>TZ:</i> 81,6 90,4 89,5	0.013	

Afkortingen: ADC, apparent diffusion coefficient; PZ, perifere zone; TZ, transitiezone; ADCm, apparent diffusion coefficient mono-exponentieel; ADCf, fast apparent diffusion coefficient; ADCs, slow apparent diffusion coefficient; BPH, benigne prostaat hypertrofie; SH, stromale hypertrofie; GH, glandulaire hypertrofie; K, diffusie kurtosis; PVW, positief voorspellende waarde.

Gekeken naar diagnoseerbaarheid van carcinomen in de perifere zone (PZ) heeft de b-waarde 2000 s/mm² de hoogste sensitiviteit (86,8%) en specificiteit (91,3 %) in de studie van Kitajima *et al.*²⁶. In de studie van Wang *et al.*³² resulteert de b-waarde 1500 s/mm² in de hoogste sensitiviteit van 81,2% en de b-waarde 2000 s/mm² in de hoogste specificiteit van 86,2% in de PZ. Deze resultaten zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Sensitiviteit en specificiteit voor verschillende b-waardes in de perifere zone (PZ)

Auteur	B-waarde (s/mm ²)	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
Kitajima <i>et al.</i> (2012) ²⁶	1000	80,8	83,7
	2000	86,8	91,3
Wang <i>et al.</i> (2014) ³²	1000	78,8	83,4
	1500	81,2	85,3
	2000	71,7	86,2

De b-waarde 1000 s/mm² heeft de hoogste sensitiviteit (83,0%) in de studie van Kitajima *et al.*²⁶ voor het onderscheiden van carcinomen in de transitie zone (TZ). In deze studie resulteert de b-waarde 2000 s/mm² in de hoogste specificiteit van 91,3%. In de studie van Wang *et al.*³² verkrijgt de b-waarde 1500 s/mm² de hoogste sensitiviteit (77,3%) en hoogste specificiteit (90,4%) in de TZ. In tabel 3 worden de genoemde waarden getoond.

Tabel 3: Sensitiviteit en specificiteit voor verschillende b-waardes in de transitie zone (TZ)

Auteur	B-waarde (s/mm ²)	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
Kitajima <i>et al.</i> (2012) ²⁶	1000	83,0	79,9
	2000	80,9	91,3
Wang <i>et al.</i> (2014) ³²	1000	77,2	81,6
	1500	77,3	90,4
	2000	69,4	89,5

In de artikelen Kim *et al.*²⁵, Rosenkrantz *et al.*³⁰ en Rosenkrantz *et al.*³¹ wordt gekeken naar alle carcinomen in de gehele prostaat. In het artikel van Kim *et al.*²⁵ resulteert een b-waarde van 1000 s/mm² in de hoogste sensitiviteit van 88%. Een b-waarde van 2000 s/mm² resulteert in dit artikel in de hoogste specificiteit van 92%. In het artikel van Rosenkrantz *et al.*³⁰ worden de hoogste sensitiviteit (68,4%) en de hoogste PVW (74,7%) verkregen met een berekende b-waarde van 1500 s/mm². De studie van Rosenkrantz *et al.*³¹ verkrijgt de hoogste sensitiviteit van 77,6% met een b-waarde van 2000 s/mm². De hoogste PVW van 90,7% wordt in deze studie verkregen met een b-waarde van 1000 s/mm². De gemiddelde waarden van sensitiviteit, specificiteit en PVW van alle carcinomen in de verschillende zones worden getoond in tabel 4.

Tabel 4: Gemiddelde sensitiviteit en specificiteit voor verschillende b-waardes

B-waarde (s/mm ²)	Gemiddelde sensitiviteit (%)	Gemiddelde specificiteit (%)	Gemiddelde PVW (%)
1000	64,5	83,7	75,3
1500	74,0	87,9	69,3
2000	80,5	87,6	89,8

De studies van Rosenkrantz *et al.*³⁰ en Rosenkrantz *et al.*³¹ onderzochten ook de sensitiviteit bij carcinomen met een Gleason sum score van $\geq 3+4$. In het artikel van Rosenkrantz *et al.*³⁰ is de

hoogste sensitiviteit van 80,6% verkregen met een berekende b-waarde van 1500 s/mm². De b-waarde 2000 s/mm² resulteerde in het artikel van Rosenkrantz *et al.*³¹ in de hoogste sensitiviteit van 86,4%.

In de artikelen van Liu *et al.*²⁷, Liu *et al.*²⁸ en Rosenkrantz *et al.*²⁹ is onderzoek gedaan naar de sensitiviteit en specificiteit van twee verschillende ADC-modellen. Hierbij is gekeken naar het onderscheiden van kanker ten opzichte van benigne afwijkingen en structuren. In de studie van Liu *et al.*²⁷ resulteerde een mono-exponentieel model in de hoogste sensitiviteit (96,1%) en een snel bi-exponentieel model in de hoogste specificiteit (89,7%). In de studie van Liu *et al.*²⁸ worden een hogere sensitiviteit (92,6%) en specificiteit (90%) verkregen met een snel bi-exponentieel model ten opzichte van een mono-exponentieel model en een langzame bi-exponentieel model. De studie van Rosenkrantz *et al.*²⁹ laat zien dat een diffusie kurtosis model een hogere sensitiviteit (93,3%) verkrijgt ten opzichte van een mono-exponentieel model. In tabel 5 worden deze resultaten weergegeven.

Tabel 5: Gewogen gemiddelde sensitiviteit en specificiteit voor verschillende ADC-modellen

Auteur	ADC-model	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
Liu <i>et al.</i> (2013) ²⁷	Mono-exponentieel	96,1	83,6
	Bi-exponentieel snel	88,5	89,7
	Bi-exponentieel langzaam	86,5	71,7
Liu <i>et al.</i> (2013) ²⁸	Mono-exponentieel	87,7	87,3
	Bi-exponentieel snel	92,6	90,0
	Bi-exponentieel langzaam	77,2	81,2
Rosenkrantz <i>et al.</i> (2012) ²⁹	Mono-exponentieel	78,5	95,7
	Diffusie kurtosis	93,3	95,7

De gemiddelde waarden van sensitiviteit en specificiteit zijn berekend voor de verschillende ADC-modellen. Deze resultaten worden getoond in tabel 6.

Tabel 6: Gemiddelde sensitiviteit en specificiteit voor verschillende ADC-modellen

ADC-model	Gemiddelde sensitiviteit (%)	Gemiddelde specificiteit (%)
Mono-exponentieel	77,8	84,8
Bi-exponentieel snel	90,6	89,9
Bi-exponentieel langzaam	81,9	76,5
Diffusie kurtosis	81,0	82,9

In de artikelen van Kim *et al.*²⁵, Kitajima *et al.*²⁶ en Liu *et al.*²⁷ concluderen de onderzoekers dat een hoge b-waarde (≥ 1000 s/mm²) het onderscheidend vermogen vergroot ten opzichte van een lage b-waarde. In de studies van Rosenkrantz *et al.*³⁰ en Wang *et al.*³² wordt geconcludeerd dat een b-waarde van 1500 s/mm² resulteert in het grootste contrast tussen carcinoom en gezond weefsel en in de hoogste sensitiviteit. De onderzoekers van de artikelen Liu *et al.*²⁷ en Liu *et al.*²⁸ concluderen dat een bi-exponentieel model ten opzichte van een mono-exponentieel model een betere onderscheiding van weefselkarakteristiek toont. In het artikel van Rosenkrantz *et al.*²⁹ wordt geconcludeerd dat een diffusie kurtosis model resulteert in een groter contrast, hogere sensitiviteit en een betere differentiatie van hoge en laaggradige carcinomen ten opzichte van een mono-exponentieel model.

Onderzoeken van Kitajima *et al.*²⁶, Liu *et al.*²⁷, Rosenkrantz *et al.*²⁹, Rosenkrantz *et al.*³⁰ en Rosenkrantz *et al.*³¹ vertoonden geen significante waarden.

Discussie

Onderzoek is gedaan naar welke instellingen van de b-waarde en welk ADC-model resulteren in de beste sensitiviteit en specificiteit bij een MRI-onderzoek van het prostaatcarcinoom, bij het gebruik van een DWI-sequentie.

In de PZ is een b-waarde van 2000 s/mm² het meest sensitief en specifiek. In de TZ hebben de b-waardes 1000 s/mm² en 1500 s/mm² de hoogste sensitiviteit en specificiteit. Gemiddeld gezien wordt de hoogste sensitiviteit en specificiteit behaald met een snel bi-exponentieel model. De verschillen in sensitiviteit en specificiteit van de ADC-modellen zijn klein.

Gekeken naar de gemiddelde waarden van de sensitiviteit en specificiteit van de verschillende b-waardes in de PZ kan worden vastgesteld dat een b-waarde van 1500 s/mm² resulteert in de hoogste sensitiviteit. De b-waarde 2000 s/mm² resulteert in deze zone in de hoogste specificiteit. Wanneer gekozen wordt voor de optimale combinatie van sensitiviteit en specificiteit heeft de b-waarde 2000 s/mm² de voorkeur boven de b-waardes 1000 s/mm² en 1500 s/mm². Een diffusie gewogen afbeelding, gecreëerd met de b-waarde van 1000 s/mm², onderdrukt niet volledig het normale prostaatweefsel. Ook vertonen hierop enkele weefsels een verhoogd signaal. Een verhoogd signaal kan duiden op een carcinoom maar is op deze afbeelding niet te beoordelen. Een b-waarde van 1500 s/mm² geeft een verbetering van het contrast tussen kankercellen en normaal weefsel. Dit komt doordat het signaal van het normale prostaatweefsel verder wordt onderdrukt, de sensitiviteit en specificiteit worden hiermee verhoogd.

In de TZ resulteert een b-waarde van 1000 s/mm² in de hoogste sensitiviteit. De b-waarde 1500 s/mm² en 2000 s/mm² resulteren in een gelijk percentage met betrekking tot de specificiteit. Wanneer ook hier gekeken wordt naar de optimale combinatie van sensitiviteit en specificiteit, wordt deze behaald met een b-waarde van 1500 s/mm². Het verschil in de optimale b-waardes tussen de PZ en de TZ kan worden verklaard doordat bij hogere b-waardes de signaalintensiteit grotendeels te wijten is aan het langzaam verspreiden van de watermoleculen. De watermoleculen verplaatsen langzamer in de TZ. Een verhoging van sensitiviteit en specificiteit in de TZ, ten opzichte van de PZ, werd verwacht. Dit is echter alleen het geval voor de specificiteit. Een verlaging van de sensitiviteit in de TZ kan eventueel verklaard worden doordat de meeste carcinomen in de PZ lokaliseren, dit was in beide artikelen het geval.^{26,32}

Indien alle zones en carcinomen in de prostaat worden samengenomen, resulteert een b-waarde van 2000 s/mm² in de hoogste sensitiviteit en PVW. De b-waarde 1500 s/mm² heeft de beste specificiteit. Echter is er maar een klein verschil de waarden van specificiteit behaald met de b-waardes 1500 s/mm² en 2000 s/mm². De b-waarde 2000 s/mm² heeft de optimale combinatie van sensitiviteit, specificiteit en PVW. Dit kan naar alle waarschijnlijkheid verklaard worden doordat een b-waarde van 2000 s/mm² zorgt voor de grootste diffusieverschillen.

In het artikel van Kim *et al.*²⁵ worden de hoogste waarden van sensitiviteit en specificiteit bij de verschillende b-waarden genoemd. Dit kan worden verklaard doordat gebruik is gemaakt van verschillende echotijden (TE), deze hebben invloed op de signaalintensiteit en daarmee ook op de sensitiviteit en specificiteit.

Alleen in de studies van Rosenkrantz *et al.*³⁰ en Wang *et al.*³² werd, naast een b-waarde van 1000 en 2000 s/mm², gebruik gemaakt van een b-waarde van 1500 s/mm². Deze b-waarde behaalt telkens de hoogste sensitiviteit. In de studie van Rosenkrantz *et al.*³⁰ werd hiermee ook de hoogste PVW behaald en ook in het artikel van Wang *et al.*³² zorgt de b-waarde 1500 s/mm² voor de hoogste specificiteit in de TZ. Dit is mogelijk te verklaren omdat in het artikel van Wang *et al.*³² de gemiddelde SNR significant hoger was bij de b-waarde 1500 s/mm² ten opzichte van de beelden verkregen met de b-waarden 1000 s/mm² en 2000 s/mm².

De studie van Rosenkrantz *et al.*³⁰ laat zien dat een berekende b-waarde van 1500 s/mm² een betere sensitiviteit geeft ten opzichte van een normale b-waarde van 1500 s/mm². Deze b-waarde is verkregen door het extrapoleren vanuit informatie die verkregen is met lagere b-waarden. Dit is gebeurd aan de hand van een mono-exponentieel model. In een onderzoek van Blackledge *et al.*³³ is ondervonden dat een berekende b-waarde resulteert in een goede SNR en de detecteerbaarheid van carcinomen kan verbeteren. Omdat alleen in het artikel van Rosenkrantz *et al.*³⁰ een berekende b-waarde gebruikt wordt, enkel b-waarde 1500 s/mm², is het onmogelijk om hieraan conclusies te verbinden. Een vervolgonderzoek met meerdere berekende b-waarden is nodig om een vergelijking te kunnen maken en hier een conclusie aan te verbinden.

Wanneer een gewogen gemiddelde wordt genomen van de percentages sensitiviteit en specificiteit, kan worden vastgesteld dat een snel bi-exponentieel model resulteert in de beste sensitiviteit en specificiteit. Het verschil in sensitiviteit en specificiteit tussen een langzaam en een snel bi-exponentieel model wordt onder andere verklaard in het artikel van Liu *et al.*²⁷. De verschillen van waterdiffusie tussen carcinomen en benigne laesies zijn bij een snel bi-exponentieel model aanwezig, dit is niet het geval bij een langzaam bi-exponentieel model. Ook wordt in de artikelen van Liu *et al.*²⁷ en Liu *et al.*²⁸ een verklaring gegeven voor het feit dat een bi-exponentieel model een hogere sensitiviteit en specificiteit behaalt ten opzichte van een mono-exponentieel model. Zo wordt namelijk bij een bi-exponentieel model gebruik gemaakt van een langzame en een snelle diffusie fase. Hierdoor kan de diffusie in verschillende structuren van het weefsel worden weergegeven. Dit geeft informatie over de verschillende soorten prostaatweefsels en maakt het mogelijk om kankerachtige weefsel en benigne afwijkingen van elkaar te onderscheiden. Dit verhoogt de sensitiviteit en specificiteit. In de artikelen wordt een bi-exponentieel model niet vergeleken met een diffusie kurtosis model. Uit het enige artikel blijkt dat een diffusie kurtosis model gemiddeld een lagere sensitiviteit en specificiteit behaalt. Dit kan mogelijk verklaard worden doordat bij een diffusie kurtosis model gebruik wordt gemaakt van de non-gaussian methode.

Voor een standaardisatie en consistentie van de klinische evaluatie en implementatie is vanuit de AdMeTech Foundation de bijeenkomst International Prostate MRI Working Group opgezet.³⁴

Belangrijke onderzoekers en radiologen zijn bij elkaar gekomen en hebben richtlijnen opgesteld met betrekking tot een MRI van de prostaat.³⁴ De huidige versie is PI-RADS™ V2, hierin staan parameters die resulteren in een acceptabel MRI onderzoek.³⁴ Gekeken naar de DWI-sequentie wordt beschreven dat een ADC-map en hoge b-waardes een vereiste zijn.³⁴ De ADC-map wordt in deze richtlijn verkregen met een mono-exponentieel model.³⁴ In de richtlijn wordt aangegeven dat een mono-exponentieel model in de klinische studies het meest wordt toegepast, waardoor ook de meeste informatie hierover beschikbaar is.³⁴ In de huidige studie is ondervonden dat een snel bi-exponentieel model een betere sensitiviteit en specificiteit heeft ten opzichte van een mono-exponentieel model. Indien bij meerdere onderzoeken naar de sensitiviteit en specificiteit van ADC-modellen geconcludeerd kan worden dat een snel bi-exponentieel model de hoogste sensitiviteit en specificiteit behaalt, kan dit ADC-model eventueel worden opgenomen in de PI-RADS™. De richtlijn bevat daardoor het meest sensitieve en specifieke ADC-model voor het berekenen van de ADC-map. Volgens PI-RADS™ V2 zijn er geen optimale hoge b-waardes, maar wanneer sprake is van een goede SNR lijkt de b-waarde tussen de 1400 s/mm² en 2000 s/mm² het gunstigst.³⁴ Ook uit de huidige studie is gebleken dat b-waardes van 1500 s/mm² en 2000 s/mm² sensitiever en specifiekere zijn ten opzichte van de b-waarde 1000 s/mm².

Een beperking van dit onderzoek is dat artikelen gemist kunnen zijn door een onvolledige zoekactie en het gebruik van maar één databank. Verder gebruiken de geïnccludeerde artikelen niet dezelfde protocollen. Verschillende MRI-scanners van de merken Philips, Siemens en General Electric worden gebruikt. Het systeem heeft invloed op de sensitiviteit en specificiteit. Ook wordt niet gebruik gemaakt van een gelijke TE. Deze heeft invloed op de signaalintensiteit en daarmee op de sensitiviteit en specificiteit. Omdat meerdere variabelen, buiten de b-waardes en ADC-modellen, invloed hebben op de sensitiviteit en specificiteit wordt de conclusie van dit onderzoek minder betrouwbaar.

Een sterk punt is dat alleen artikelen met een 3T scanner zijn meegenomen. Op deze manier kunnen de resultaten met elkaar worden vergeleken. Verder mag genoemd worden dat berekend is met gewogen gemiddeldes, hierdoor konden artikelen betrouwbaarder met elkaar worden vergeleken. Een sterk punt is ook dat de kwaliteitsbeoordeling weinig spreiding bevat, alle artikelen zijn hiermee van goede kwaliteit en hebben gelijke invloed op de conclusie. Als laatste mag genoemd worden dat alleen artikelen van recente data zijn geïnccludeerd.

Een aanbeveling voor een vervolgonderzoek is een prospectieve studie met een grote patiëntenpopulatie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de b-waardes 1000, 1500 en 2000 s/mm² in combinatie met het mono-exponentieel, bi-exponentieel en diffusie kurtosis model. Aanbevolen wordt om dit onderzoek uit te voeren met een 3T scanner van één bepaald systeem en een vaste TE.

Voor de praktijk wordt aanbevolen gebruik te maken van een hoge b-waarde (≥ 1000 s/mm²), wat resulteert in een hoog onderscheidend vermogen tussen benigne en kwaadaardige laesies. Omdat nog te weinig onderzoek is gedaan naar het optimale ADC-model voor de berekening van de ADC-map en een optimale b-waarde kan hierover nog geen eenduidige aanbeveling worden gedaan.

Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat een b-waarde van 2000 s/mm², bij alle zones en carcinomen van de prostaat, de hoogste sensitiviteit en specificiteit behaalt. Een ADC-map berekend aan de hand van een snel bi-exponentieel model resulteert in de hoogste sensitiviteit en specificiteit. Omdat meerdere factoren de sensitiviteit en specificiteit beïnvloeden en deze factoren variabel waren is deze conclusie discutabel.

Literatuurlijst

1. De Vries J, Van der Graaf W, Hollema H, Szabó B, Bender W, Haagedoorn E. Oncologie voor de algemene praktijk. Assen: Koninklijke Van Gorcum; 2009. 234-240.
2. Centraal bureau voor de statistiek. Gezondheid en zorg in cijfers 2014. Beschikbaar via: <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/publicaties/publicaties/archief/2014/2014-c156-pub.htm>. Geraadpleegd op 7 september 2015.
3. Bangma C. Diagnose en behandeling van prostaatcarcinoom. *Bijblijven* 2005; 21 (5): 206-213.
4. Van de Velde C, Van Krieken J, De Mulder P, Vermorken J. Oncologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005. 390-393.
5. Van Muilekom H, Horenblas S, Halff C. Prostaatcarcinoom. *BijZijn-XL* 2012; 10: 23-27.
6. Puech P, Sufana A, Renard B, Villers A, Lemaître L. Detecting prostate cancer with MRI - why and how. *Diagnostic and interventional imaging* 2012;93(4): 268-78.
7. Eisenberg R, Johnson N. Pathologie in de Radiologie. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2005. 653-655.
8. The "new" prostate cancer infolink. The gleason score and what it means. Beschikbaar via: <http://prostatecancerinfolink.net/treatment/staging-grading/gleason-score/>. Geraadpleegd op 19 november 2015.
9. Picchio M, Mapelli P, Panebianco V, Castellucci P, Incerti E, Briganti A *et al.* Imaging biomarkers in prostate cancer: role of PET/CT and MRI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015; 42(4): 644-655.
10. Bautista J, Houshyar R, Verma S, Uchio E, Lall C. Prostate cancer on computed tomography: A direct comparison with multi-parametric magnetic resonance imaging and tissue pathology. *European Journal of Radiology* 2015: 1-7.
11. Paradigmashift in diagnostiek prostaatkanker voltooid. *Mednet* 2012; 5(3): 30.
12. Shukla-Dave A, Hricak H. Role of MRI in prostate cancer detection. *Nuclear Magnetic Resonance Biomed* 2014; 27(1): 16-24.
13. Westbrook C, Kaut Roth C, Talbot J. MRI in practice. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011. 397-400.
14. Zuurbier R, Nahuis J, Geers-van Gemeren S, Dol-Jansen J, Dam T. Magnetic Resonance Imaging. Amsterdam: Reed Business; 2012. 227-229.
15. Elster D, Burdette J. Questions & Answers in Magnetic Resonance Imaging. St. Louis: Mosby; 1994. 194-201.
16. Roos F. Diffusion Weighted Imaging (DWI) een waarde volle nieuwe MRI techniek in de dagelijkse praktijk. *Medisch Journaal* 2004; 33: 7.
17. Jambor I, Merisaari H, Taimen P, Boström P, Minn H, Pesola M *et al.* Evaluation of Different Mathematical Models for Diffusion-Weighted Imaging of Normal Prostate and Prostate Cancer Using High b-Values: A Repeatability Study. *Magnetic Resonance in Medicine* 2015; 73(5): 1988-1998.
18. Wang Q, Li H, Yan X, Wu C, Liu X, Shi H, *et al.* Histogram analysis of diffusion kurtosis magnetic resonance imaging in differentiation of pathologic Gleason grade of prostate cancer. *Urologic oncology* 2015; 33(8): 337 e15-e24.

19. Jensen J, Helpern J, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine* 2005; 53(6): 1432-40.
20. Riches S, Hawtin K, Charles-Edwards E, de Souza N. Diffusion-weighted imaging of the prostate and rectal wall: comparison of biexponential and monoexponential modelled diffusion and associated perfusion coefficients. *Nuclear Medicine Resonance Biomed* 2009; 22(3): 318-25.
21. Clark C, Hedehus M, Moseley M. In Vivo Mapping of the Fast and Slow Diffusion Tensors in Human Brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002; 47:623–628.
22. Jones D. Diffusion MRI: Theory, methods, and applications. New York: Oxford University Press; 2011. 67-69.
23. Rijksuniversiteit Groningen. Systematisch literatuur zoeken. Beschikbaar via: <http://www.rug.nl-/societybusiness/languagecentre/academischecomunicatievaardigheden/hacv/schriftelijke-vaardigheden/voor-studenten/bronnen-literatuur/systematisch-literatuur-zoeken>. Geraadpleegd op 19 november 2015.
24. Wouters E, Van Zaalen Y. Praktijkgericht onderzoek in de paramedische zorg. Bussum: Coutinho; 2012. 65-91.
25. Kim C, Park B, Kim B. High-b-value diffusion-weighted imaging at 3 T to detect prostate cancer: comparisons between b values of 1,000 and 2,000 s/mm². *American Journal of Roentgenology* 2010; 194(1): 33-37.
26. Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, Yoshikawa T, Ohno Y, Obara M *et al*. Clinical Utility of Apparent Diffusion Coefficient Values Obtained Using High b-Value When Diagnosing Prostate Cancer Using 3 Tesla MRI: Comparison Between Ultra-High b-Value (2000 s/mm²) and Standard High b-Value (1000 s/mm²). *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012; 36: 198-205.
27. Liu X, Peng W, Zhou L, Wang H. Biexponential Apparent Diffusion Coefficients Values in the Prostate: Comparison among Normal Tissue, Prostate Cancer, Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatitis. *Korean Journal of Radiology* 2013; 14(2): 222-232.
28. Liu X, Zhou L, Peng W, Wang C, Wang H. Differentiation of central gland prostate cancer from benign prostatic hyperplasia using monoexponential and biexponential diffusion-weighted imaging. *Magnetic Resonance Imaging journal* 2013; 31: 1318-1324.
29. Rosenkrantz A, Sigmund E, Johnson G, Babb J, Mussi T, Melamed J *et al*. Feasibility and Preliminary Experience of a Diffusional Kurtosis Model for Detection and Assessment of Aggressiveness of Peripheral Zone Cancer. *Radiology* 2012; 264(1): 126-135.
30. Rosenkrantz A, Chandarana H, Hindman N, Deng F, Babb J, Taneja S *et al*. Computed diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T: impact on image quality and tumour detection. *European Society of Radiology* 2013; 23: 3170-3177.
31. Rosenkrantz A, Hindman N, Lim R, Das K, Babb J, Mussi T *et al*. Diffusion-Weighted Imaging of the Prostate: Comparison of b1000 and b2000 Image Sets for Index Lesion Detection. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2013; 38: 694-700.
32. Wang X, Qian Y, Liu B, Cao L, Fan Y, Zhang J *et al*. High-b-value diffusion-weighted MRI for the detection of prostate cancer at 3T. *Clinical Radiology* 2014; 69: 1165-1170.
33. Blackledge M, Leach M, Collins D. Computed Diffusion-weighted MR Imaging May Improve Tumor Detection. *Radiology* 2011; 261(2): 573-581.

34. Cornud F, Padhani A, Margolis D, Oto A, Thoeny H, Verma S *et al*. PI-RADS™ V2. American College of Radiology 2015. 24-28.

Bijlage I: Beoordeling van de kwaliteit van een onderzoek

Naam beoordelaar:.....Datum:.....

Titel:

Auteurs:

Bron:

1. Is het doel van het onderzoek duidelijk beschreven?

Ja	
Nee	

2. Is de methode duidelijk uitgelegd?

Ja	
Nee	

3. Is de methode reproduceerbaar?

Ja	
Nee	

4. Zijn de in- en exclusiecriteria beschreven?

Ja	
Nee	

5. Is de data analyse beschreven?

Ja	
Nee	

6. Zijn de sterke punten beschreven

Ja	
Nee	

Zo ja, wat zijn de sterke punten?

.....

7. Zijn de zwakke punten beschreven?

Ja	
Nee	

Zo ja, wat zijn de zwakke punten?

.....

8. Is er een antwoord gegeven op de onderzoeksvraag?

Ja	
Nee	

9. Is de conclusie eenduidig?

Ja	
Nee	

10. Kan de conclusie van dit artikel toegepast worden in de praktijk?

Ja	
Nee	

11. Worden de verschillende ADC-modellen met elkaar vergeleken?

Ja	
Nee	

12. Worden de verschillende b-waardes met elkaar vergeleken?

Ja	
Nee	

Voor het antwoord Ja wordt 1 punt gerekend voor het antwoord Nee worden 0 punten gerekend. De open vragen worden niet meegenomen in de punten telling. Deze vragen zijn voor het beargumenteren van de kwaliteit van het artikel. Alle punten worden bij elkaar opgeteld en deze worden aan de hand van de tabel 7 omgezet in een kwaliteitsscore.

Aantal punten	Kwaliteit artikel
0-4	Slecht
5-8	Matig
9-12	Goed

Tabel 7: Kwaliteitsscore artikel

Conclusie over de kwaliteit van dit artikel:.....

.....

Bijlage II: Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde artikelen

Tabel 8: Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde artikelen

	Doel	Methode	Reproduceerbaar	In- exclusiecriteria	Patiënten groep	Data analyse	Sterke punten	Zwakke punten	Antwoord op onderzoeksvraag	Conclusie	Praktijk	ADC-Modellen	Vergelijking ADC-modellen	B-waarden	Vergelijking b- waarden	Aantal punten	Conclusie
Kim <i>et al.</i> ²⁵	J	J	J	J	J	J	N	J	J	J	J	N	N	J	J	12	Goed
Kitajima <i>et al.</i> ²⁶	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	N	N	J	J	13	Goed
Liu <i>et al.</i> ²⁷	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	N	14	Goed
Liu <i>et al.</i> ²⁸	J	J	J	J	J	J	N	J	J	N	N	J	J	J	N	11	Goed
Rosenkrantz <i>et al.</i> ²⁹	J	J	J	J	J	J	N	J	J	N	N	J	J	J	N	11	Goed
Rosenkrantz <i>et al.</i> ³⁰	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	15	Goed
Rosenkrantz <i>et al.</i> ³¹	J	J	J	J	J	J	N	J	J	J	J	N	N	J	J	12	Goed
Wang <i>et al.</i> ³²	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	N	N	J	J	13	Goed