



Infrarot Thermographie

im Screening und der Diagnose von Brustkrebs

März 2018

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/HTA

1030 Wien, Haidingergasse 1

Kontakt: Tel. 01/ 71132-0

ewg@sozialversicherung.at



Inhalt

Inhalt	2
1 Zusammenfassung	6
1.1 Einleitung	6
1.1.1 Indikation und therapeutisches Ziel	6
1.1.2 Beschreibung der Technologie	6
1.2 Methoden	6
1.3 Ergebnisse	7
1.3.1 Verfügbare Evidenz	7
1.3.2 Klinische Wirksamkeit	7
1.4 Diskussion	8
2 Abkürzungsverzeichnis	9
3 Scoping Prozess	10
4 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention	11
4.1 Suchstrategie	11
4.2 Ergebnisse	11
4.2.1 Übersicht über die Art der Erkrankung	11
4.2.2 Bekannte Risikofaktoren dieser Erkrankung	11
4.2.3 Zielpopulation der Intervention	12
4.2.4 Derzeitiges Management der Erkrankung	12
4.3 Diskussion	13
5 Beschreibung und technische Merkmale der Intervention	14
5.1 Methodik	14
5.2 Ergebnisse	14
5.2.1 Details der Intervention und der Alternativen	14
5.2.2 Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen	14



5.2.3	Anwendung der Intervention und ihrer Alternativen.....	15
5.3	Regulierung & Erstattungsstatus.....	15
5.3.1	Erstattung der Intervention	15
5.4	Diskussion.....	15
6	Klinische Wirksamkeit	17
6.1	Methodik	17
6.2	Ergebnisse	17
6.2.1	Thermographie im Screening von Brustkrebs	18
6.2.2	Thermographie in der Diagnose von Brustkrebs	19
6.2.3	Diskussion	20
7	Sicherheit.....	22
8	Anhang 1: Methodik und Beschreibung der Evidenz	23
8.1	Methodik	23
8.1.1	Generelle Methodenbeschreibung	23
8.1.2	Dokumentation der Suchstrategie	23
8.1.3	Flow chart der Studienauswahl.....	24
8.2	Beschreibung der Evidenz	26
9	Qualität der Evidenz.....	32
10	Referenzen	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Inkludierte Systematische Übersichtsarbeiten/ HTAs	17
Tabelle 2:	Inkludierte Diagnostische Studien als Update.....	18
Tabelle 3:	Characteristics of included HTA/ Systematic Reviews	26
Tabelle 4:	Characteristics of included HTA/ Systematic Reviews (cont.)	27
Tabelle 5:	Evidence Table: Accuracy of Thermography in Women with Breast Cancer	29
Tabelle 6:	Evidence Table: Accuracy of Thermography in women with Confirmed Breast Cancer	30



Tabelle 7: Evidence Table: Accuracy of Digital Infrared Thermography in Asymptomatic Women..... 31

Tabelle 8: QUADAS 2..... 32

Tabelle 9: Critical Appraisal Checklist for a Systematic Review34

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und gereviewt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

Disclaimer

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

Autorenteam

Autorin DDr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH

Reviewerin Dr. Michaela Wappl

Kontakt

Autorin: irmgard.schiller-fruehwirth@sozialversicherung.at

1 Zusammenfassung

1.1 Einleitung

1.1.1 Indikation und therapeutisches Ziel

Thermographie wurde ursprünglich für militärische Zwecke in den 1950er entwickelt, von den späten 50er bis in die frühen 70er wurde die Thermographie zur Detektion von Brustkrebs angewendet [1, 2]. Verbesserte Genauigkeit der Infrarot Kamera Technologie und bessere Computersoftware haben zu einem erneuten Interesse an der Thermographie als potentielle diagnostische Methode zur Brustkrebserkennung und als Screeningmethode geführt [2-4]. Thermographie misst die Wärmeabstrahlung der Brust und hat im Gegensatz zur Mammographie keine Strahlenexposition und ist berührungsfrei. Die Thermographie ist nicht für den alleinigen Einsatz, sondern nur zusätzlich zu einer Mammographie als Klasse II Medizinprodukt von der FDA registriert [5].

1.1.2 Beschreibung der Technologie

Thermographie misst die Wärme, die von einem Körper bei Temperaturen über Null abgestrahlt wird [6]. Die häufigste Thermographie Methode, die Infrarot Thermographie ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren und verwendet einen digitalen Infrarot Scanner zur Erstellung einer sogenannten Wärme – Landkarte der Brust mit dem Ziel Brustkrebs zu detektieren. Die gewonnenen Informationen werden mittels Computer verarbeitet und können als Wärmemuster visualisiert und gespeichert werden [7].

Die Technologie basiert auf der Annahme, dass die über einem Karzinom liegende Haut eine höhere Temperatur aufweist als die über einer gutartigen Veränderung oder normalem Gewebe. Insbesondere für die Brustkrebserkennung wird angenommen, dass eine asymmetrische Temperaturverteilung der Brust auf vaskuläre Veränderungen oder bösartige Veränderungen in dieser Region hinweist [8].

1.2 Methodik

Es erfolgte eine Suche in PubMed, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) sowie eine Suche in Referenzen der inkludierten Publikationen. Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten, Health Technology Assessments (HTAs) und Primärstudien nach 2014, die Thermographie mit Mammographie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität

vergleichen. Die Suche nach zusätzlichen Informationen aus dem Internet wurde mit einer generellen Suchmaschine (Google scholar) durchgeführt.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Verfügbare Evidenz

Es wurden 5 systematische Übersichtsarbeiten und 3 Primärstudien inkludiert. Die systematischen Übersichtsarbeiten [9-12] waren von guter Qualität, ein HTA [13] aus 2014 hat 3 systematische Übersichtsarbeiten [9, 11, 12] und 2 diagnostische Studien [14, 15] inkludiert, wobei eine Studie [15] bereits in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurde. Die Primärstudien als Update haben einen sehr niedrigen Grad an Evidenz mit einem unklaren bis hohen Bias-Risiko.

1.3.2 Klinische Wirksamkeit

Die in die systematischen Übersichtsarbeiten inkludierten Studien im Screeningsetting waren von moderater bis guter Qualität. Diese Studien zeigen, dass die Sensitivität der Thermographie im Screening von Brustkrebs niedrig ist (median 47%) [10]. Eine Studie [16] berichtet eine hohe Sensitivität von 70% bei einer sehr niedrigen Krebsentdeckungsrate in einer prävalenten Screeningrunde. Eine erste Screeningrunde resultiert üblicherweise in einer Krebsentdeckungsrate von mehr als 5-6 pro 1000 gescreenten Frauen [17], während in dieser Studie die Krebsentdeckungsrate für Thermographie in Kombination mit klinischer Brustuntersuchung nur bei 1.4 pro 1000 gescreenten Frauen in einer prävalenten Screeningrunde lag. Diese sehr niedrige Rate legt nahe, dass einige oder möglicherweise viele Karzinome übersehen wurden, dieser Umstand führt zu einer erheblichen Überschätzung der berichteten Sensitivität. Die Studie von Rassiwala [18] hat ein hohes Bias-Risiko und berichtet sowohl hohe Sensitivität und Spezifität. Es wurden symptomatische und asymptomatische Frauen nicht getrennt ausgewertet, damit ist die Aussagekraft dieser Studie deutlich eingeschränkt.

Die Ergebnisse der Studien zur Thermographie im diagnostischen Setting sind sehr heterogen [13]. Eine Meta-Analyse von 8 diagnostischen Kohortenstudien zur Thermographie zeigte Sensitivitäten zwischen 25% und 96.7% (median 82%) und Spezifitäten zwischen 11.8% und 84.9% (median 55%) [9]. Zwei rezente Studien [19, 20] berichten Sensitivitäten der Thermographie von 71.4% bis 92.3%, die Spezifität lag bei 38.2% bzw. 48.6%. Auch in hoch

selektierten Patientinnen hat die Thermographie eine eingeschränkte Fähigkeit in der Unterscheidung zwischen benignen Veränderungen und Brustkrebs [21, 22] [10].

1.4 Diskussion

Studien zeigen, dass die Sensitivität der Thermographie im Screening von Brustkrebs niedrig ist [10]. Bis dato wurden keine randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt, die die Effektivität von Thermographie mit der Mammographie in asymptomatischen Frauen verglichen haben [4]. Die Ergebnisse der Studien zur Thermographie im diagnostischen Setting sind sehr heterogen [13]. Die falsch positive Rate von Thermographie ist in Screeningstudien (median 31%) als auch in Studien im diagnostischen Setting (median 29%) annähernd gleich. Das bedeutet, dass Thermographie in annähernd einem Drittel der Frauen ein falsch positives Ergebnis bringt [10]. Aufgrund der in den Studien berichteten Krebsentdeckungsraten im Screening von Brustkrebs, die deutlich niedriger liegen als die zu erwartenden, ist auch von einer nicht näher zu beziffernden falsch negativen Rate auszugehen. Dazu wären Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum erforderlich.

1.5 Conclusio

Es gibt eine limitierte Evidenz von moderater bis guter Qualität, dass die Thermographie keine effektive Screeningmethode für Brustkrebs ist [13]. Thermographie als diagnostische Methode zur Brustkrebsentdeckung bei symptomatischen Frauen hat sowohl eine hohe Rate an falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen.

Thermographie kann anhand der derzeitigen Datenlage weder als Screening Methode noch als diagnostische Methode empfohlen werden.

2 Abkürzungsverzeichnis

ICD	International Classification of Diseases
MeSH	Medical Subject Headings
SR	Systematic review
CBE	Clinical breast examination
USFDA	United State Food Drug Administration
USPSTF	US Preventive Services Task Force
HTA	Health Technology Assessment
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
IR	Infrarot Thermographie
BMI	Body mass index
Yrs	Years
M	Mammographie; Mammography
SD	Standard Deviation
PPV	positive predictive value
NPV	negative predictive value
CDR	Cancer detection rate

3 Scoping Prozess

Einschlusskriterien	
Population	<p>Frauen ohne Brustkrebs von 40 bis 74 Jahren mit durchschnittlichen Risiko für Brustkrebs</p> <p>Frauen mit klinischem Verdacht auf Brustkrebs [ICD C50, MeSH Co4]</p> <p>Thermographie als alleiniger Test im Brustkrebscreening oder in der Diagnostik zur Entdeckung von Brustkrebs</p>
Intervention	<p>Thermographie als Alternative zur Mammographie. Die Thermographie misst die Wärmeabstrahlung der Brust, ist berührungsfrei ohne Strahlenexposition [MeSH E01.370.350.800; E07.230]</p>
Vergleich/ Comparison	<p>Mammographie [MeSH E01.370.350.700.500] ist die Methode der Wahl im Brustkrebscreening oder in der Diagnostik zur Entdeckung von Brustkrebs, in Kombination mit Ultraschall und Biopsie (zytologische oder histopathologische Diagnostik)</p>
Endpunkte/ Outcomes	<p>Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV)</p> <p>Detektionsrate, brustkrebspezifische Mortalität, Lebensqualität (QOL)</p>
Studien Design	<p>Systematische Übersichtsarbeit, Health Technology Assessment (HTA), Studiendesigns, die Thermographie mit Mammographie und/oder klinischer Brustuntersuchung, Ultraschall bzw. Biopsie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität vergleichen</p>

4 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

4.1 Suchstrategie

Es wurden nicht systematisch Übersichtsarbeiten und Leitlinien zum Brustkrebs Screening gesucht. Übersichtsarbeiten wurden inkludiert, sofern diese von guter methodologischer Qualität waren; Leilinen wurden inkludiert, sofern sie auf systematischen Übersichtsarbeiten von guter methodologischer Qualität beruhen. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Übersicht über die Art der Erkrankung

In Österreich wurde im Jahr 2015 bei 5.390 Frauen die Diagnose Brustkrebs gestellt und rund 1600 Frauen sterben jährlich an Brustkrebs [23]. Von Brustkrebs sind auch Männer betroffen, ca. 1% aller Brustkrebsfälle treten bei Männern auf. Brustkrebs ist in Österreich die häufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache bei Frauen. Das Erkrankungsalter liegt im Durchschnitt bei ca. 64 Jahren. Das Risiko einer Frau bis zum 50. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 2%, das sind 2 von 100 Frauen und steigt bis zum 75. Lebensjahr auf ca. 8 Prozent. Etwa 40 % der Brustkrebsfälle treten vor dem 60. Lebensjahr auf [24]. Etwa die Hälfte aller invasiven Brustkrebsfälle bei Frauen werden derzeit in einem frühen, lokalisierten Tumorstadium diagnostiziert [23].

Zur Erkennung von Brustkrebs ist die Mammographie die diagnostische Methode der Wahl. Die Mammographie kann zur Abklärung tumorverdächtiger Befunde, sogenannte diagnostische oder kurative Mammographie, oder zur Früherkennung von Brustkrebs als Screening Untersuchung eingesetzt werden.

4.2.2 Bekannte Risikofaktoren dieser Erkrankung

Brustkrebs entsteht, wie jede Art von Krebs, durch eine Fehlsteuerung des Zellwachstums. Die Entstehung von Brustkrebs ist multifaktoriell, Faktoren wie Veranlagung, Lebensbedingungen, individuelles Verhalten und Umweltbedingungen spielen eine Rolle. Fortschritte erzielte die Wissenschaft in den letzten Jahren bei der Erforschung der Veranlagung für Brustkrebs. Bisher sind zwei Gene bekannt, deren Veränderungen die Entstehung von Brustkrebs begünstigen, die Tumorsuppressorgene BRCA1, lokalisiert am Chromosom 17 und BRCA2 am Chromosom 13. Die Wissenschaft geht davon aus, dass fünf bis zehn von hundert Krebspatientinnen- und patienten von dieser Genmutation betroffen sind, bei allen anderen entstehen genetische

Veränderungen aufgrund von äußeren Einflüssen. Viele Faktoren, die das Brustkrebsrisiko erhöhen, wurden wissenschaftlich untersucht. Zu den Risikofaktoren für Brustkrebs zählen neben den vererbten Genveränderungen vor allem das Alter, hormonelle Einflüsse, damit in Zusammenhang eine frühe Menstruation, eine späte Menopause, keine bzw. späte Gravidität, eine postmenopausale Hormonersatztherapie, sowie Übergewicht und postmenopausale Gewichtszunahme. Weitere Risikofaktoren sind Brustkrebs und/oder Eierstockkrebs in der direkten Verwandtschaft, Strahlenexposition und Lebensstilfaktoren wie Alkoholkonsum und Rauchen. Die meisten Risikofaktoren unterliegen allerdings nicht der Kontrolle von Frauen, daher hat die Primärprävention zur Reduktion von Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs eine nur untergeordnete Rolle.

4.2.3 Zielpopulation der Intervention

Es gibt einen weitgehenden Konsens zum Screening für Frauen mit einem durchschnittlichen Brustkrebsrisiko ab dem 50. Lebensjahr [25]. Die USPSTF (US Preventive Services Task Force) [26] empfiehlt Mammographie Screening für Frauen von 50 bis 74 Jahren, basierend auf einem systematischen Review [27] und einer Modellierungsstudie [28]. Die WHO [29] empfiehlt ein organisiertes, populationsbezogenes Mammographie Screeningprogramm für Frauen von 50 bis 69 Jahren. Screening alle 2 Jahre im Alter von 50 bis 69 Jahren zeigt im Median eine 16%ige Senkung der Brustkrebsmortalität im Vergleich zu keinem Screening. Screening alle 2 Jahre ab dem Alter von 40 Jahren im Vergleich ab 50 Jahren senkt die Mortalität um zusätzliche 3%, verbraucht aber mehr Ressourcen und bringt mehr falsch positive Ergebnisse. Zweijährliches Screening ab dem Alter von 69 Jahren zeigt in allen Modellen eine geringe zusätzliche Senkung der Mortalität, allerdings erhöhen sich im höheren Alter substantiell die Überdiagnosen.

Umstritten ist Mammographie Screening vom 40. bis 49. Lebensjahr. Die American Cancer Society [30] empfiehlt, dass Frauen mit einem durchschnittlichen Risiko für Brustkrebs mit 45 Jahren mit einem regelmäßigen Mammographie Screening beginnen sollten, und dass Frauen zwischen dem 40. und 44. Lebensjahr die Möglichkeit für ein jährliches Screening haben sollten.

Die Zielpopulation für Screening sind Frauen vom 40. bis 74. Lebensjahr. Für die Diagnose von Brustkrebs bei einem klinischen Verdacht kann keine Zielpopulation definiert werden. Ca. 2 Millionen Frauen gehören zur Zielpopulation für Screening von Brustkrebs [31].

4.2.4 Derzeitiges Management der Erkrankung

Screening ist die systematische Anwendung eines Screening Tests für eine spezifische Krebsart in einer asymptomatischen Population um Krebs oder Vorstufen von Krebs zu entdecken und zu

behandeln [29]. Ziel von Brustkrebsscreening ist die Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen, bei denen noch keine Anzeichen für diese Erkrankung vorliegen, um damit die Rate an fortgeschrittenem Brustkrebs zu senken, das Überleben zu verlängern und die brustkrebspezifische Mortalität zu senken. Der Mechanismus auf dem die Senkung der Brustkrebssterblichkeit durch Mammographie Screening beruht, steht in direkter Beziehung mit der höheren Chance einen malignen Tumor in einem frühen, heilbaren Stadium zu entdecken. Der einzige Weg und Gold Standard, die Effektivität von Screening beurteilen zu können, sind randomisierte kontrollierte Studien. Insgesamt wurden 8 randomisierte kontrollierte Brustkrebsstudien durchgeführt, in allen Studien war Mammographie die Screening Methode. Mammographie ist die Screening Methode, für die Effektivität, nämlich die Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität, nachgewiesen wurde [29].

Bei symptomatischen Frauen wird eine diagnostische Mammographie, oftmals in Kombination mit einem Ultraschall durchgeführt. Zur Diagnosesicherung ist eine Biopsie erforderlich.

4.3 Diskussion

In Österreich wurde im Jahr 2015 bei 5.390 Frauen die Diagnose Brustkrebs gestellt und rund 1600 Frauen sterben jährlich an Brustkrebs. Brustkrebs ist in Österreich die häufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache bei Frauen. Zur Erkennung von Brustkrebs ist die Mammographie die diagnostische Methode der Wahl. Die Mammographie kann zur Abklärung tumorverdächtiger Befunde, sogenannte diagnostische oder kurative Mammographie, oder zur Früherkennung von Brustkrebs als Screening Untersuchung eingesetzt werden. Mammographie Screening ist die bisher einzige Screening Methode, für die Effektivität in randomisierten kontrollierten Brustkrebsstudien nachgewiesen wurde.

5 Beschreibung und technische Merkmale der Intervention

5.1 Methodik

Suchstrategie

Aus der generellen Suche wurden Studien und Übersichtsarbeiten mit Beschreibung der Thermographie und weiteren Basisinformationen als Hintergrundliteratur verwendet.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Details der Intervention und der Alternativen

Thermographie ist eine Untersuchungsmethode, die Temperaturunterschiede an der Oberfläche der Haut detektiert und registriert. Digital Infrared Thermal Imaging (DITI), eine in den Studien häufig angewendete Thermographie Methode, verwendet eine Infrarot Wärmekamera um Bilder von Arealen von verschiedenen Temperaturen der Brust aufzunehmen. Die Kamera erstellt eine sogenannte Wärme - Landkarte.

Die Thermographie beruht auf der Annahme, dass ein Krebswachstum mit einer gesteigerten Stoffwechselaktivität und Durchblutung und deshalb auch mit einer vermehrten Wärmeentwicklung verbunden ist. Anders als bei der Röntgenmammographie besteht keine Strahlenexposition, sie ist auch berührungsfrei. Nachteilig ist, dass die Thermographie keine exakte anatomische Lagebestimmung einer Läsion erlaubt und daher für eine Biopsie zur Diagnosestellung eine zusätzliche Untersuchung wie Mammographie, Sonographie, MR-Mammographie erforderlich ist.

Die Mammographie ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem Röntgenstrahlung speziell zur Darstellung der Brust verwendet wird, dem so genannten Mammogramm. Dazu wird die Brust zwischen 2 Platten gepresst, um die Strahlendosis gering zu halten und die zu untersuchende Brustregion bestmöglich abzubilden.

5.2.2 Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen

Thermographie ist von der FDA nur als "adjunctive" Methode registriert, das heißt, Thermographie ist nicht für den alleinigen Einsatz, sondern nur zusätzlich zu einer Mammographie als Klasse II Medizinprodukt registriert [5], da die Thermographie, wenn sie anstelle einer Mammographie eingesetzt wird, nicht in der Lage ist Brustkrebs zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu erkennen. Laut einer Sicherheitswarnung vom September 2017 von Health Canada ist die Thermographie kein zulässiger Ersatz für eine Mammographie [32],

da keine klinische Evidenz vorliegt, dass Thermographie eine effektive Methode für eine Früherkennung von Brustkrebs ist. Wenn Frauen nur den Ergebnissen einer Thermographie vertrauen, besteht das potentielle Risiko, dass Brustkrebs unentdeckt bleibt.

Mammographie ist die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität im Screening von Brustkrebs [26, 29, 33-35].

5.2.3 Anwendung der Intervention und ihrer Alternativen

Von den späten 1950er bis in die frühen 1970er wurde die Thermographie (zumindest in Kanada) zur Detektion von Brustkrebs angewendet [1]. Das Interesse an dieser Technologie als Screening Methode schwand in den späten 70er, nachdem berichtet wurde, dass die Sensitivität geringer ist als die der Mammographie und des Ultraschalls [36]. Verbesserte Genauigkeit der Infrarot Kamera Technologie und bessere Computersoftware haben zu einem erneuten Interesse an der Thermographie als potentielle diagnostische und Screening Methode zur Brustkrebserkennung geführt [2-4].

Seit mehr als 40 Jahren ist die Mammographie der Gold Standard für die Detektion von Brustkrebs [36].

5.3 Regulierung & Erstattungsstatus

5.3.1 Erstattung der Intervention

Im Katalog ambulanter Leistungen 2010 findet sich die Thermographie unter EL Gefäße o.n.A. der oberen Extremität und des Brustkorbes (oberflächlich, tief und viszeral): EL510 Thermographie Aufzeichnung der emittierten Wärmestrahlung der Körperoberfläche mittels Infrarotkamera (Telethermographie) oder durch Abphotographieren der auf die zu untersuchende Körperfläche aufgelegten Platte/Folie (Plattenthermographie) [37]. Im LKF Modell 2017 wurde die Position ER550 Thermographie mittels Infrarotkamera (LE=je Sitzung) gestrichen [38].

Im niedergelassenen Bereich findet sich keine entsprechende Honorarposition.

5.4 Diskussion

Thermographie ist eine Untersuchungsmethode, die Temperaturunterschiede an der Oberfläche der Haut detektiert und registriert. Digital Infrared Thermal Imaging (DITI), eine in den Studien häufig angewendete Thermographie Methode, beruht auf der Annahme, dass ein Krebswachstum mit einer gesteigerten Stoffwechselaktivität und Durchblutung und deshalb



auch mit einer vermehrten Wärmeentwicklung verbunden ist. Anders als bei der Röntgenmammographie besteht keine Strahlenexposition, sie ist auch berührungsfrei. Nachteilig ist, dass die Thermographie keine exakte anatomische Lagebestimmung einer Läsion erlaubt und daher zur Diagnosestellung zusätzliche Untersuchungen erforderlich sind. Die Thermographie ist von der FDA nicht für den alleinigen Einsatz im Screening oder der Diagnose von Brustkrebs zugelassen, sondern darf nur zusätzlich zur Mammographie eingesetzt werden, da die Thermographie, wenn sie anstelle einer Mammographie eingesetzt wird, nicht in der Lage ist Brustkrebs zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu erkennen.

Mammographie ist derzeit die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität im Screening von Brustkrebs.

6 Klinische Wirksamkeit

6.1 Methodik

Suchstrategie

Es erfolgte eine Suche in PubMed, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) sowie eine Suche in Referenzen der inkludierten Publikationen ohne zeitliche Einschränkung. Zusätzlich wurden Primärstudien gesucht, mit Einschränkung des Suchzeitraums von 2014 bis dato.

6.2 Ergebnisse

Es wurden 5 systematische Übersichtsarbeiten inkludiert [9-13] sowie 3 Studien zum Update der Systematischen Übersichtsarbeiten/HTAs.

Der HTA von Yussof [13] inkludiert 3 systematische Übersichtsarbeiten [9, 11, 12] und 2 diagnostische Studien [14, 15]. Die systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Vreugdenburg [9] inkludiert 8 Studien [2, 3, 15, 21, 22, 39-41] zur digitalen Infrarot Thermographie; die Arbeit untersuchte daneben auch die Elastographie und Elektrische Impedanz-Tomografie im Screening und Diagnose von Brustkrebs. Die systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Brennan [10] inkludiert 17 Studien [2, 3, 15, 16, 21, 22, 39, 42-50]. Die systematische Übersichtsarbeit von Fitzgerald [11] inkludiert 6 Studien [2, 3, 15, 21, 22, 50]. Der HTA von Kerr [12] inkludiert 3 Studien [15, 22, 50].

Tabelle 1: Inkludierte Systematische Übersichtsarbeiten/ HTAs

Author/ Institution Reference	Year	Objectives
Health Technology Assessment Section (MaHTAS), Medical Development Division. Ministry of Health Malaysia [13]	2014	Safety, efficacy/ effectiveness and cost-effectiveness on Infrared. Regulation Thermography in detecting cancer
Vreugdenburg [9]	2013	Safety, effectiveness and diagnostic accuracy for technology promoted for Digital infrared thermal imaging (DITI) promoted breast cancer screening and diagnosis
Brennan [10]	2013	Accuracy of thermography in the

		assessment of breast cancer risk, screening (in asymptomatic women) and diagnosis (women with breast symptoms or abnormal clinical findings)
Fitzgerald [11]	2012	Effectiveness of digital infrared thermography for the detection of breast cancer in a screening population, and as a diagnostic tool in women with suspected breast cancer
New Zealand Health Technology Assessment. Christchurch School of Medicine and Health Sciences [12]	2004	Evidence for the effectiveness of infrared thermography for population screening and diagnostic testing of breast cancer.

Tabelle 2: Inkludierte Studien als Update

Author Year Reference	Year	Objectives
de Jesus Guirro 2017 [19]	2017	Analysis of reliability and accuracy of infrared thermography in the assessment of the breasts of women with breast cancer.
Prasad 2016 [20]	2016	Accuracy of thermographic imaging in detecting breast cancer in biopsy/FNAC (Fine needle aspiration cytology) proven cases of breast cancer
Rassiwala 2014 [18]	2014	Accuracy of breast thermography in women that had not been diagnosed of breast cancer

6.2.1 Thermographie im Screening von Brustkrebs

Drei systematische Übersichtsarbeiten [10-12] inkludierten eine Studie [50] mit einem prospektiven Kohortendesign mit 10,229 Frauen von 40 bis 69 Jahren, die am Royal United Hospital am Screening teilnahmen. Unter den Teilnehmerinnen waren 229 Frauen mit Symptomen für Brustkrebs. Die Sensitivität des Infrarot Thermographie Screenings beträgt

61% (95% CI 49 - 73), die Spezifität 74% (95% CI 73 - 75), der positive prädiktive Wert (PPV) 1% (95% CI 0 - 2) und der negative prädiktive Wert (NPV) 99.7% (95% CI 99.6 - 99.8).

Im Review von Brennan [10] wird die Sensitivität für Thermographie als Screening Test mit 47% (25–70%) angegeben. 2 Studien [16, 51] verglichen Thermographie mit CBE mit widersprüchlichen Ergebnissen, Thermographie hat eine höhere Sensitivität mit 70% gegenüber CBE (58%) [16], bzw. eine niedrigere Sensitivität (44%) gegenüber CBE (47%) und Mammographie (68%) [51]. Die Kombination von Thermographie und CBE hatte eine mediane Sensitivität von 79% (67–79%), die falsch positive Rate von Thermographie lag bei 31% (21–38%).

Eine Beobachtungsstudie aus 2014 von Rassiwala et al. [18] inkludierte insgesamt 1008 Frauen, die mit Thermographie gescreent wurden, 959 asymptomatische Frauen und 49 symptomatische Frauen, davon 37 mit Brustschmerzen, 7 mit Knoten in der Brust bzw. 5 mit Brustausfluss. Bei einem Temperaturunterschied in der Thermographie größer als 2.5 erfolgte ein Triple Assessment (Klinische Brustuntersuchung, Mammography, Ultraschall and pathologische Untersuchung), bei einem Temperaturunterschied kleiner als 2.5, definiert als normales Thermogramm, erfolgte eine klinische Brustuntersuchung. Die Sensitivität für Thermographie zur Detektion von Mammakarzinomen wird mit 97.6% mit 1 falsch negativem Ergebnis angegeben, die Spezifität mit 99.17%; der positive prädiktive Wert beträgt 83.67%, der negative prädiktive Wert 99.89%.

6.2.2 Thermographie in der Diagnose von Brustkrebs

Die mediane Sensitivität für Thermographie als alleine Methode in einem diagnostischen Setting (12 Studien) war 59% (25–97%). Wenn Studien von niedrigerer Qualität ausgeschlossen wurden, sank die Sensitivität (Daten aus 4 Studien [2, 44, 45, 49]) auf 31% (25–47%) [10]. Die mediane falsch positive Rate von Thermographie im diagnostischen Setting beträgt 29% (8–86%).

Die Meta-Analyse von 8 diagnostischen Kohortenstudien zur Thermographie zeigte Sensitivitäten zwischen 25% und 96.7% (median 82%) und Spezifitäten zwischen 11.8% und 84.9% (median 55%). Allerdings bestand eine signifikante Heterogenität durch die große Streuung der Ergebnisse und dem hohen Grad an Variabilität zwischen den verwendeten Methoden und Geräten [9].

Zwei rezente Studien [19, 20] berichten Sensitivitäten der Thermographie von 71.4% bzw. 92.3%, die Spezifität lag bei 38.2% bzw. 48.6%.

6.2.3 Diskussion

Die falsch positive Rate von Thermographie ist sowohl in Screeningstudien (median 31%) als auch in Studien im diagnostischen Setting (median 29%) annähernd gleich. Das bedeutet, dass Thermographie in annähernd einem Drittel der Frauen ein falsch positives Ergebnis bringt [10].

Bis dato wurden keine randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt, die die Effektivität von Thermographie mit der Mammographie bei Frauen ohne Symptome verglichen haben [4].

Die Studie von Williams [50] mit 10,229 inkludierten Frauen im einem Screeningsetting hat eine Reihe von methodologischen Mängeln [12], u.a. war der Referenzstandard nicht verblindet; der wahrscheinlich gravierendste Mangel war, dass die Studie sowohl asymptomatische als auch symptomatische Frauen einschloss, ohne die Möglichkeit die Daten für beide Gruppen getrennt auswerten zu können. Damit ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse für eine Screeningpopulation limitiert. Die Studie von Rassiwala et al. [46] inkludierte 959 Frauen ohne und 49 mit Symptomen. Die Methodik der Rekrutierung der Frauen in der Studie ist unklar, der Referenztest war nicht verblindet, es besteht ein hohes Bias-Risiko. Sowohl symptomatische als auch asymptomatische Frauen wurden nicht getrennt ausgewertet. Die Aussagekraft dieser Studie ist deutlich eingeschränkt, auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse im Sinne der externen Validität ist fraglich, da der Referenztest in 95% der Frauen die klinische Brustuntersuchung war.

Im diagnostischen Setting sind die berichteten Ergebnisse der Thermographie Studien sehr unterschiedlich, mit Sensitivitäten zwischen 25% und 96.7 % (median 82 %) und Spezifitäten zwischen 11.8% und 84.9 % (median 55 %) [9]. Im Review von Brennan [10] wird die mediane Sensitivität mit 56% (25–97%) angegeben. Die Sensitivität war am niedrigsten für kleine Tumore, 15% bis 32% für T₀/T₁ Tumore in einer Studie [48] und 26% bis 55% in einer anderen [45].

Die höchsten Sensitivitäten (95%) [21] und 97% [22] werden in 2 Studien angegeben, die Frauen mit suspekten klinischen oder mammographischen Befunden einschlossen. Die Sensitivität der Thermographie in diesen beiden Studien ist auffallend hoch, anders als in der Mehrzahl der anderen Studien und anders als der durchschnittliche Wert, während die Spezifität extrem niedrig ist (12% [21] und 14% [22]). Der Grund dafür dürfte in der eingeschränkten Fähigkeit der Thermographie liegen auch in hoch selektierten Patientinnen zwischen benignen Veränderungen und Brustkrebs unterscheiden zu können [21, 22] [10].



Die vorliegende Evidenz legt nahe, dass Thermographie keine effektive Screeningmethode für Brustkrebs ist. Randomisierte kontrollierte Studien sind erforderlich, die Thermographie mit der Mammographie bei Frauen ohne Symptome vergleichen. Die Ergebnisse der Studien zur Thermographie im diagnostischen Setting sind sehr heterogen [13], die Methode kann derzeit nicht zur Diagnose von Brustkrebs bei symptomatischen Frauen empfohlen werden.

Weitere Forschung ist erforderlich zur Standardisierung der Bildgebung und der Methodik des Reporting [52].

Für die Behauptung, dass Tumoren mit Thermographie früher als mit der Mammographie entdeckt würden, gibt es keine Bestätigung aus klinischen Studien. Es gibt ebenfalls keine Evidenz für die Vorhersage eines zukünftigen Brustkrebsrisikos [10].

7 Sicherheit

Es wurde keine Evidenz zur Sicherheit der Technologie gefunden. Thermographie ist eine nicht-invasive, berührungsfreie Bildgebung ohne Röntgenstrahlen. Der potentielle Schaden der Thermographie in der Detektion von Brustkrebs liegt in der Anzahl von falsch positiven und falsch negativen Diagnosen. Die FDA hat die alleinige Anwendung der Thermographie nicht als effektive Methode für Screening oder Diagnose von Brustkrebs approbiert [5].

8 Anhang 1: Methodik und Beschreibung der Evidenz

8.1 Methodik

8.1.1 Generelle Methodenbeschreibung

Es erfolgte eine Suche in PubMed, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) sowie eine Suche in Referenzen der inkludierten Publikationen. Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten, Health Technology Assessments (HTAs) und Primärstudien nach 2014, die Infrarot Thermographie mit Mammographie und/oder klinischer Brustuntersuchung, Ultraschall bzw. Biopsie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität vergleichen. Die Suche nach zusätzlichen Informationen aus dem Internet wurde mit einer generellen Suchmaschine (Google scholar) durchgeführt.

Die Extraktion der Studiendaten und die Bewertung der Qualität erfolgten vom Autor des Berichts. Die Bewertung der Qualität bzw. des Bias Risiko der Primärstudien wurde anhand des Quadas 2 Tools [53] durchgeführt. Die Qualität der inkludierten Systematischen Übersichtsarbeiten wurde anhand der Critical Appraisal Checklist for a Systematic Review des Centre for Evidence-Based Medicine beurteilt [54].

8.1.2 Dokumentation der Suchstrategie

Es erfolgte eine Suche in PubMed, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) sowie eine Suche in Referenzen der inkludierten Publikationen. Die Suche erfolgte am 5.2.2018 ohne Einschränkung bezüglich des Suchzeitraums. Es wurde nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTAs gesucht. Zusätzlich erfolgte eine Suche nach Primärstudien zum Update eingeschränkt auf den Suchzeitraum ab 2014, dem Publikationsdatum des zuletzt publizierten HTA [13].

Schlüsselworte der Suche: Thermography, Infrared Rays, Computer-Assisted Image Processing, Breast cancer, Breast neoplasm, Screening.

Die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTAs ergab 89 Treffer nach Einschränkung auf „Meta-Analysis; Review; Systematic Reviews“ nach Deduplikation. Die Suche nach Primärstudien ergab 52 Treffer nach Einschränkung auf „Clinical Study; Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial“. Es wurden 5 systematische Übersichtsarbeiten und 3 Primärstudien inkludiert.

Die Limitationen der Suche sind die Datenbanken, da nur 3 Datenbanken abgefragt wurden und das Setzen von Suchfilter in PubMed zur Einschränkung der Publikationen.

8.1.3 Flow chart der Studienauswahl

Abbildung 1: PRISMA Flussdiagramm (Suche nach SRs, HTAs)

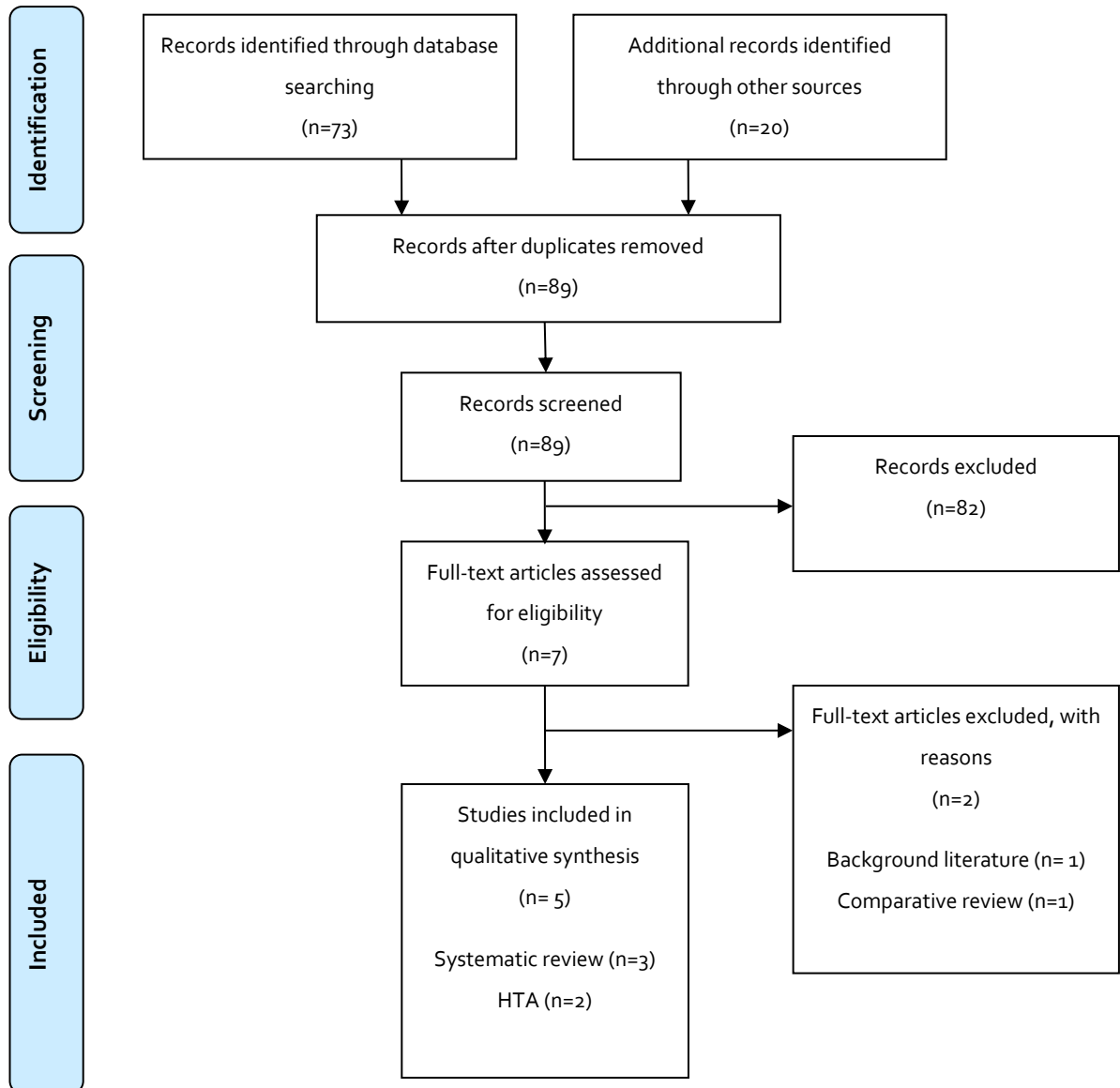
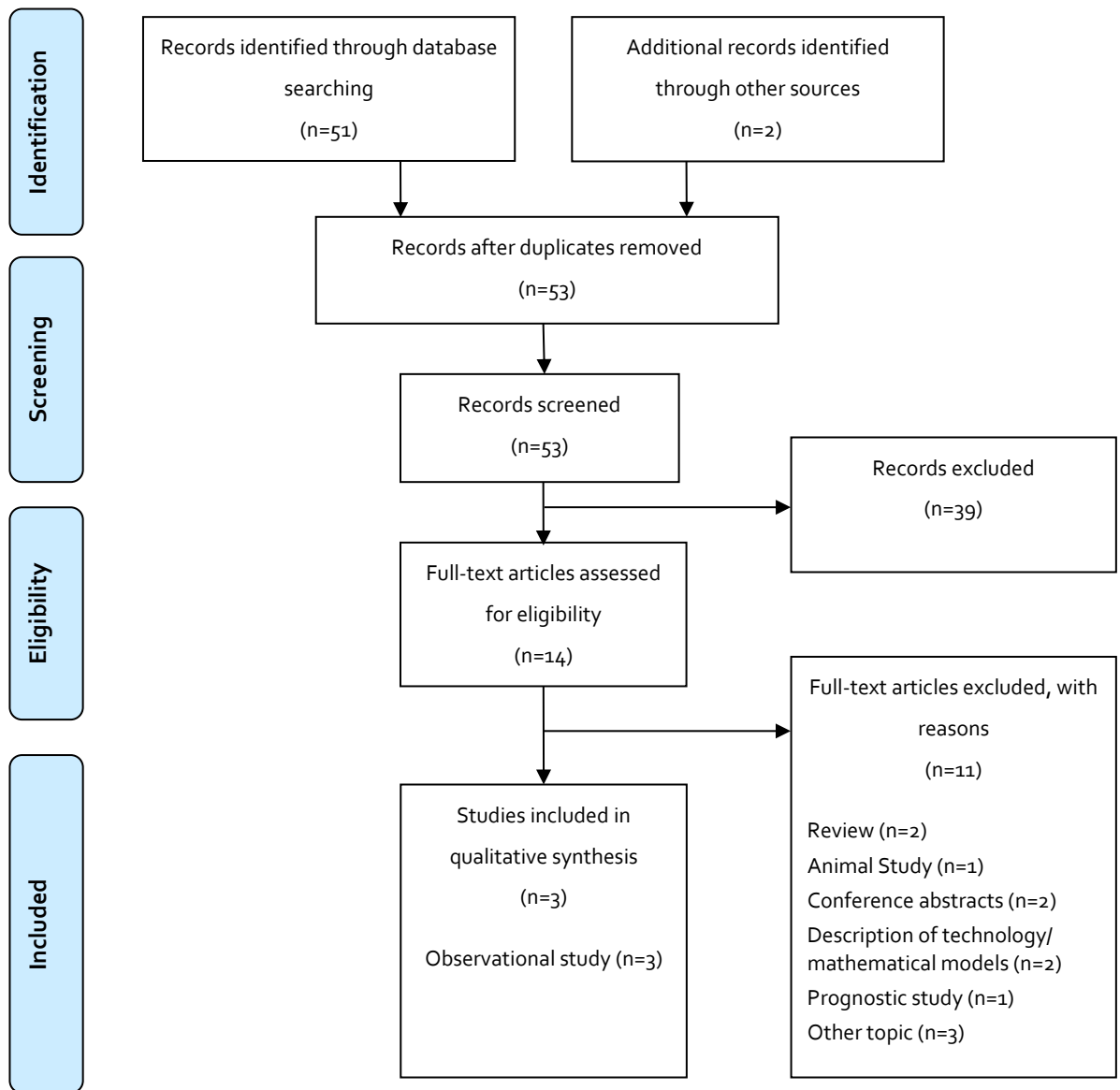


Abbildung 2: PRISMA Flussdiagramm (Suche nach Primärstudien)



8.2 Beschreibung der Evidenz

Tabelle 3: Characteristics of included HTA/ Systematic Reviews

Author Reference	Study type	Included studies	Population
Yussof [13]	HTA	3 SRs [9, 11, 12]; 2 diagnostic studies [14, 15]	Screening of asymptomatic women at (any) risk for breast cancer Diagnostic test in patients symptomatic for breast cancer.
Vreugdenburg [9]	Systematic review, Meta-Analysis	8 studies [2, 3, 15, 21, 22, 39-41]	Safety, effectiveness and diagnostic accuracy of Digital Infrared Thermal Imaging (DITI) for diagnosing breast cancer in women with suspicious symptoms either presented with a breast lump or nipple discharge.
Brennan [10]	Systematic review, Meta-Analysis	17 studies [2, 3, 15, 16, 21, 22, 39, 42-50]	Breast cancer detection in asymptomatic women Diagnostic test to assist in the investigation of women with breast symptoms, clinical findings or abnormalities on a mammogram or ultrasound (Tool to assess the risk of future breast cancer)
Fitzgerald [11]	Systematic review	1 screening study [50]; 5 diagnostic studies [2, 3, 15, 21, 22]	effectiveness of infrared thermography for population screening and diagnostic testing of breast cancer
Kerr [12]	HTA	1 screening study [50]; 2 diagnostic studies [15, 22]	Screening of asymptomatic women at (any) risk for breast cancer Diagnostic test in patients symptomatic for breast cancer.

Tabelle 4: Characteristics of included HTA/ Systematic Reviews (cont.)

Author Reference	Intervention	Comparison	Outcome measurements	Results			
				Thermography as a screening test		Thermography as a diagnostic test	
				SE %	SP %	SE %	SP %
Yussof [13]	Infrared Regulation Thermography	Conventional diagnostic procedure such as mammography, ultrasound, Histological, CT and MRI imaging	Sensitivity, specificity, PPV, NPV, detection rate, reduction in breast cancer mortality	Only data of included SRs reported			
Vreugdenburg [9]	Digital Infrared Thermal Imaging (DITI)	Valid reference test, such as biopsy with histo-pathological confirmation	Measures of diagnostic and screening effectiveness (reduction in breast cancer mortality attributable to imaging), safety and diagnostic accuracy. Safety (risk of physical harm from the device, risk of false positive and false negative test results)	No data reported		median 82 (25- 96.7)	median 55 (11.8-84.9).
Brennan [10]	Breast Thermo-graphy	Mammography, CBE		median 47 (25-70) for TH alone	62-81 depended on comparators	median 59 (25-97) for TH alone	
						95 [21] 97 [22]	12 [21] 14 [22]



Author Reference	Intervention	Comparison	Outcome measurements	Results			
				Thermography as a screening test		Thermography as a diagnostic test	
				SE %	SP %	SE %	SP %
Fitzgerald [11]	Digital infrared thermos-graphy	Mammography for screening in asymptomatic populations; Histology in women with suspected breast cancer		At screening 61 [50]	At screening 74 [50]	97, 90, 97 dependent on method of analysis [21]	12,44,26 dependent on method of analysis [21]
				At 5-year follow-up 28	At 5-year follow-up 74	25 [2] 53, 48, 78, 70 dependent on method of analysis [3] 97 [22]	85 [2] 59, 73, 69, 48 dependent on method of analysis [3] 14 [22]
Kerr [12]	Thermography	Mammography, CBE, ultrasound including infrared thermography compared with the same approaches without infrared thermography.	Sensitivity, specificity, PP, NPV, detection of disease at an earlier stage between comparators in the detection of cancer, reduction in breast cancer mortality.	61 (95% CI=49,73) [50]	74% (95% CI=73, 75) [50]	IR alone 83 (95%CI=76, 90) M* alone 85 (95%CI=78,92) [15]	IR alone 81 (95%CI=73, 89) 70% M* alone 70 (95%CI=61,78) [15]

TH = Thermography; SR = systematic review; IR = Infrared Thermography, M*=Definition of 'abnormal' mammography assumed as suspicious and equivocal

Tabelle 5: Evidence Table: Accuracy of Thermography in Women with Breast Cancer

Author/ Year Reference	Study design/ Methods	Number of patients/ Patient characteristics	Intervention	Comparator	Blinding	Accuracy	
						Sens (%)	Spec (%)
de Jesus Guirro 2017 [19]	blinded cross-sectional study; self-selected volunteers with breast cancer; volunteers in the control group	52; breast cancer (n=35); mean age 57 (SD = 9.37) yrs; BMI 29.36 (SD = 5.37) kg/m2. 17 volunteers = control group (right (n = 17) and left (n = 17) control breasts (n = 34), mean age 54 (SD = 7.87) yrs. mean BMI 29.91 (SD = 6.20) kg/m2	Infrared Thermography (reliability; sensitivity and specificity)	Method not explicitly stated, women diagnosed with breast cancer (indication for surgery) control group without diagnosis of breast cancer	2 examiners blinded to the volunteer with breast cancer or to the control group	affected breast with contralateral breasts as reference of normality	
						Mean 71.4	Mean 48.6
						affected breast with control breasts as reference of normality	
						Mean 85.7	Mean 38.2

Tabelle 6: Evidence Table: Accuracy of Thermography in women with Confirmed Breast Cancer

Author/ Year Reference	Study design/ Methods	Number of patients/ Patient characteristics	Intervention	Comparator	Blinding	Accuracy	
						Sens (%)	Spec (%)
Prasad 2016 [20]	Prospective observational study false positivity was not one of the aims of this study Consecutive recruitment Adult patients > 18 yrs, confirmed breast cancer by histo/cytopathological evaluation	65 patients Average age 50.8 yrs (SD 9.46 yrs).	Thermographic imaging (Infrared Thermography)	Mammography, ultrasound, fine needle aspiration cytology or core needle biopsy.	Not blinded	92.31	-



Tabelle 7: Evidence Table: Accuracy of Digital Infrared Thermography in Asymptomatic Women

Author/ Year Reference	Study design/ Methods	Number of patients/ Patient characteristics	Intervention	Comparator	Blinding	Accuracy	
						Sens (%)	Spec (%)
Rassiwala 2014 [18]	Observational study Method of recruitment not stated	1008 female patients, 20 to 60 yrs 95.15% asymptomatic, 3.67% unilateral or bilateral mastalgia, 0.69% breast lump 0.49% breast discharge	digital infrared thermal imaging	49 patients triple assessment (CBE, M, Biopsy) 959 patients only CBE	Not blinded	97.6	99.17

9 Qualität der Evidenz

Die Qualität der inkludierten Primärstudien wurde mittels des Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies Tools (QUADAS) bewertet [53, 55], siehe Tabelle 8.

Die Qualität der inkludierten Systematischen Übersichtsarbeiten wurde anhand der Critical Appraisal Checklist for a Systematic Review des Centre for Evidence-Based Medicine beurteilt [54], siehe Tabelle 9.

Die systematischen Übersichtsarbeiten [9-12] waren von guter Qualität, ein HTA [13] aus 2014 hat 3 systematische Übersichtsarbeiten [9, 11, 12] und 2 diagnostische Studien [14, 15] inkludiert, wobei unklar ist, warum eine Studie aus 1998 [15], die bereits in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurde, inkludiert wurde. Die Studie von Kolaric [14], publiziert 2013, hat große methodologische Schwächen, nämlich eine kleine Stichprobe von 26 Patientinnen, eine unklare Patientenselektion und keine Verblindung der Befunder von Index- und Referenztest [13, 56].

Die in diesem Bericht inkludierten Primärstudien zum Update haben einen sehr niedrigen Grad an Evidenz mit einem unklaren bis hohen Bias-Risiko.

Tabelle 8: QUADAS 2

Rassiwala [18]			
DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	Low	High	Unclear
Risk of Bias			
Could the selection of patients have introduced bias?			√
Concerns regarding applicability			
Is there concern that the included patients do not match the review question?	√		
DOMAIN 2: INDEX TEST(S)	Low	High	Unclear
Risk of Bias			
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?			√
Concerns regarding applicability			
Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?			√
DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD	Low	High	Unclear
Risk of Bias			
Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?		√	
Concerns regarding applicability			

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? ✓

Prasad [20]

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	Low	High	Unclear
-----------------------------	-----	------	---------

Risk of Bias

Could the selection of patients have introduced bias? ✓

Concerns regarding applicability

Is there concern that the included patients do not match the review question? ✓

DOMAIN 2: INDEX TEST(S)	Low	High	Unclear
-------------------------	-----	------	---------

Risk of Bias

Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? ✓

Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? ✓

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD			
------------------------------	--	--	--

Risk of Bias

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? ✓

Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? ✓

de Jesus Guirro [19]

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	Low	High	Unclear
-----------------------------	-----	------	---------

Risk of Bias

Could the selection of patients have introduced bias? ✓

Concerns regarding applicability

Is there concern that the included patients do not match the review question? ✓

DOMAIN 2: INDEX TEST(S)	Low	High	Unclear
-------------------------	-----	------	---------

Risk of Bias

Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? ✓

Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? ✓

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD

Risk of Bias

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? ✓

Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? ✓

Tabelle 9: Critical Appraisal Checklist for a Systematic Review

Yussof 2014 [13]

DOES THIS REVIEW ADDRESS A CLEAR QUESTION?			
1. Did the review address a clearly focused issue?	Yes	Can't tell	No
Was there enough information on:			
· The population studied	✓		
· The intervention given	✓		
· The outcomes considered	✓		
2. Did the authors look for the appropriate sort of papers?			✓ ^S
The 'best sort of studies' would			
· Address the review's question	✓		
· Have an appropriate study design	✓		
ARE THE RESULTS OF THIS REVIEW VALID?			
3. Do you think the important, relevant studies were included?			
Look for			
· Which bibliographic databases were used	MEDLINE (1946 to 10 March 2014), EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 to December 2013), EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials (January 2014), EBM Reviews-Database of Abstracts of Review of Effects (1st Quarter 2014), EBM Reviews-Health Technology Assessment (1st Quarter 2014) NHS economic evaluation database (1st Quarter 2014) via OVID, PubMed, INAHTA database, HTA database and USFDA database. The last search was run on 10 March 2014.		

· Follow up from reference lists	√		
· Personal contact with experts		√	
· Search for unpublished as well as published studies		√	
· Search for non-English language studies		√	
4. Did the review's authors do enough to assess the quality of the included studies? The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the study's results.	√		
5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so? Consider whether	n.a.		
· The results of all the included studies are clearly displayed			
· The results of the different studies are similar			
· The reasons for any variations are discussed			
WHAT ARE THE RESULTS?			
6. What is the overall result of the review? Consider			
· If you are clear about the reviews 'bottom line' results	√		
· What these are (numerically if appropriate)	There was limited fair level of evidence to suggest that infrared regulation thermography was not effective as a screening tool for breast cancer. Fair level of evidence showed inconsistent results when infrared regulation thermography was used as a diagnostic tool for breast cancer.		
· How were the results expressed (NNT, odds ratio, etc)	n.a.		
7. How precise are the results? Are the results presented with confidence intervals?			√
WILL THE RESULTS HELP LOCALLY?			
8. Can the results be applied to the local population? Consider whether			
· The patients covered by the review could be sufficiently different from your population to cause concern		√	
· Your local setting is likely to differ much from that of the review		√	
9. Were all important outcomes considered?			

10. Are the benefits worth the harms and costs? Even if this is not addressed by the review, what do you think?			√
---	--	--	---

n.a. = not applicable; § inclusion criteria for 2 diagnostic studies unclear

Vreugdenburg 2013 [9]

DOES THIS REVIEW ADDRESS A CLEAR QUESTION?			
1. Did the review address a clearly focused issue? Was there enough information on:	Yes	Can't tell	No
· The population studied		√	
· The intervention given	√		
· The outcomes considered	√		
2. Did the authors look for the appropriate sort of papers? The 'best sort of studies' would			
· Address the review's question	√		
· Have an appropriate study design	√		
ARE THE RESULTS OF THIS REVIEW VALID?			
3. Do you think the important, relevant studies were included? Look for	√*		
· Which bibliographic databases were used	EMBASE, PubMed, Web of Science, CRD, CINAHL, Cochrane Library, Current Contents Connect		
· Follow up from reference lists	√		
· Personal contact with experts		√	
· Search for unpublished as well as published studies		√	
· Search for non-English language studies		√	
4. Did the review's authors do enough to assess the quality of the included studies? The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the study's results.	√		
5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so? Consider whether			
· The results of all the included studies are clearly displayed	√		
· The results of the different studies are similar			√

· The reasons for any variations are discussed	√		
WHAT ARE THE RESULTS?			
6. What is the overall result of the review? Consider			
· If you are clear about the reviews 'bottom line' results	√		
· What these are (numerically if appropriate)	Thermography as a diagnostic test: sensitivities, specificities		
· How were the results expressed (NNT, odds ratio, etc)			√
7. How precise are the results? Are the results presented with confidence intervals?	√		
WILL THE RESULTS HELP LOCALLY?			
8. Can the results be applied to the local population? Consider whether		√	
· The patients covered by the review could be sufficiently different from your population to cause concern		√	
· Your local setting is likely to differ much from that of the review		√	
9. Were all important outcomes considered?	√		
10. Are the benefits worth the harms and costs? Even if this is not addressed by the review, what do you think?			√

*screening studies are missing

Brennan 2013 [10]

DOES THIS REVIEW ADDRESS A CLEAR QUESTION?			
1. Did the review address a clearly focused issue? Was there enough information on:	Yes	Can't tell	No
· The population studied	√		
· The intervention given	√		
· The outcomes considered	√		
2. Did the authors look for the appropriate sort of papers? The 'best sort of studies' would	√		
· Address the review's question	√		
· Have an appropriate study design	√		

ARE THE RESULTS OF THIS REVIEW VALID?			
3. Do you think the important, relevant studies were included?		√	
Look for			
· Which bibliographic databases were used	MEDLINE (Ovid, January 1980–June 2012) and the Cochrane Database of Systematic Reviews, using the search terms 'breast cancer', 'thermography', 'digital infrared', 'imaging', 'risk', 'diagnosis' and 'screening'.		
· Follow up from reference lists		√	
· Personal contact with experts			√
· Search for unpublished as well as published studies			√
· Search for non-English language studies			√
4. Did the review's authors do enough to assess the quality of the included studies?		√	
The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the study's results.			
5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?		n.a.	
Consider whether			
· The results of all the included studies are clearly displayed		√	
· The results of the different studies are similar		√	
· The reasons for any variations are discussed		√	
WHAT ARE THE RESULTS?			
6. What is the overall result of the review?			
Consider			
· If you are clear about the reviews 'bottom line' results		√	
· What these are (numerically if appropriate)	Thermography as a screening test and as a diagnostic test: sensitivities, specificities, false-positive rates		
· How were the results expressed (NNT, odds ratio, etc)			√
7. How precise are the results?			√
Are the results presented with confidence intervals?			
WILL THE RESULTS HELP LOCALLY?			
8. Can the results be applied to the local population?			√
Consider whether			
· The patients covered by the review could be sufficiently different from			√

your population to cause concern			
· Your local setting is likely to differ much from that of the review		√	
9. Were all important outcomes considered?	√		
10. Are the benefits worth the harms and costs? Even if this is not addressed by the review, what do you think?			√

Fitzgerald 2012 [11]

DOES THIS REVIEW ADDRESS A CLEAR QUESTION?			
1. Did the review address a clearly focused issue? Was there enough information on:	Yes	Can't tell	No
· The population studied	√		
· The intervention given	√		
· The outcomes considered	√		
2. Did the authors look for the appropriate sort of papers? The 'best sort of studies' would	√		
· Address the review's question	√		
· Have an appropriate study design	√		
ARE THE RESULTS OF THIS REVIEW VALID?			
3. Do you think the important, relevant studies were included? Look for	√		
· Which bibliographic databases were used	MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Review, Database of Abstracts of Reviews of Effects, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, PsycholINFO and Web of Science.		
· Follow up from reference lists	√		
· Personal contact with experts		√	
· Search for unpublished as well as published studies		√	
· Search for non-English language studies			√
4. Did the review's authors do enough to assess the quality of the included studies? The authors need to consider the rigour of the studies they have identified.	√		

Lack of rigour may affect the study's results.			
5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so? Consider whether	n.a.		
· The results of all the included studies are clearly displayed	√		
· The results of the different studies are similar			√
· The reasons for any variations are discussed	√		
WHAT ARE THE RESULTS?			
6. What is the overall result of the review? Consider			
· If you are clear about the reviews 'bottom line' results	√		
· What these are (numerically if appropriate)	Thermography as a screening test and as a diagnostic test: sensitivities, specificities, PPV, NPV		
· How were the results expressed (NNT, odds ratio, etc)			√
7. How precise are the results? Are the results presented with confidence intervals?			√
WILL THE RESULTS HELP LOCALLY?			
8. Can the results be applied to the local population? Consider whether		√	
· The patients covered by the review could be sufficiently different from your population to cause concern		√	
· Your local setting is likely to differ much from that of the review		√	
9. Were all important outcomes considered?	√		
10. Are the benefits worth the harms and costs? Even if this is not addressed by the review, what do you think?			√

n.a. = not applicable

Kerr 2004 [12]

DOES THIS REVIEW ADDRESS A CLEAR QUESTION?			
1. Did the review address a clearly focused issue? Was there enough information on:	Yes	Can't tell	No
· The population studied	√		
· The intervention given	√		

· The outcomes considered	√		
2. Did the authors look for the appropriate sort of papers? The 'best sort of studies' would	√		
· Address the review's question	√		
· Have an appropriate study design	√		
ARE THE RESULTS OF THIS REVIEW VALID?			
3. Do you think the important, relevant studies were included? Look for	√		
· Which bibliographic databases were used	Medline, Embase, Current Contents, Cinahl, WebofScience (Science Citation Index), Cochrane Library Controlled Trials Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), NHS Economic Evaluation Database (EED), Health Technology Assessment (HTA) Database, ACP Journal Club		
· Follow up from reference lists	√		
· Personal contact with experts		√	
· Search for unpublished as well as published studies		√	
· Search for non-English language studies	√*		
4. Did the review's authors do enough to assess the quality of the included studies? The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the study's results.	√		
5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so? Consider whether	n.a.		
· The results of all the included studies are clearly displayed	√		
· The results of the different studies are similar			√
· The reasons for any variations are discussed	√		
WHAT ARE THE RESULTS?			
6. What is the overall result of the review? Consider			
· If you are clear about the reviews 'bottom line' results	√		
· What these are (numerically if appropriate)	Thermography as a screening test: PPV, test sensitivity, test specificity Thermography as an adjunctive diagnostic tool:		

	validity and reliability of diagnostic tests		
· How were the results expressed (NNT, odds ratio, etc)			√
7. How precise are the results? Are the results presented with confidence intervals?			√
WILL THE RESULTS HELP LOCALLY?			
8. Can the results be applied to the local population? Consider whether		√	
· The patients covered by the review could be sufficiently different from your population to cause concern		√	
· Your local setting is likely to differ much from that of the review		√	
9. Were all important outcomes considered?	√		
10. Are the benefits worth the harms and costs? Even if this is not addressed by the review, what do you think?			√

n.a. = not applicable; *non-English studies were excluded

10 Referenzen

- [1] Fraser J. Hot bodies; Cold War: the forgotten history of breast thermography. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017;189(15):E573-e5.
- [2] Kontos M, Wilson R, Fentiman I. Digital infrared thermal imaging (DITI) of breast lesions: sensitivity and specificity of detection of primary breast cancers. *Clinical radiology*. 2011;66(6):536-9.
- [3] Wishart GC, Campisi M, Boswell M, Chapman D, Shackleton V, Iddles S, et al. The accuracy of digital infrared imaging for breast cancer detection in women undergoing breast biopsy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2010;36(6):535-40.
- [4] Morrison A. Infrared Thermography for Population Screening and Diagnostic Testing for Breast Cancer [Issues in emerging health technologies issue 118]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012. [Accessed 7.2.2018]. Available from: <https://www.cadth.ca/infrared-thermography-population-screening-diagnostic-testing-breast-cancer>.
- [5] U.S. Food and Drug Administration. Breast Cancer Screening: Thermogram No Substitute for Mammogram 2017 [Accessed 5.2.2018]. Available from: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm257499.htm>.
- [6] Araújo M, Lima R, De Souza R. Interval symbolic feature extraction for thermography breast cancer detection. *Expert Syst Appl*. 2014(41): 6728–37.
- [7] Ring EF, Ammer K. The Technique of Infra red Imaging in Medicine. *Thermology International*. 2000 10(1):7-14.
- [8] Gautherie M, Gros CM. Breast thermography and cancer risk prediction. *Cancer*. 1980;45(1):51-6.
- [9] Vreugdenburg TD, Willis CD, Mundy L, Hiller JE. A systematic review of elastography, electrical impedance scanning, and digital infrared thermography for breast cancer screening and diagnosis. *Breast cancer research and treatment*. 2013;137(3):665-76.
- [10] Brennan M, Houssami N. Thermography in breast cancer diagnosis, screening and risk assessment: systematic review *Breast Cancer Management*. 2013 Vol 2(No. 2).
- [11] Fitzgerald A, Berentson-Shaw J. Thermography as a screening and diagnostic tool: a systematic review. *The New Zealand medical journal*. 2012;125(1351):80-91.
- [12] Kerr J. Review of the effectiveness of infrared thermal imaging (thermography) for population screening and diagnostic testing of breast cancer. Christchurch: New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA) 2004: 49 [Accessed 6.2.2018]. Available from: <https://www.nsu.govt.nz/system/files/resources/review-of-the-effectiveness-of-thermography.pdf>.
- [13] Yussof N. Infrared Regulation Thermography for Cancer. Health Technology Assessment Section Medical Development Division Ministry of Health Malaysia 2014 [Accessed 6.2.2018]. Available from: http://www.moh.gov.my/index.php/database_stores/store_view_page/30/247.
- [14] Kolaric D, Herceg Z, Nola IA, Ramljak V, Kulis T, Holjevac JK, et al. Thermography--a feasible method for screening breast cancer? *Collegium antropologicum*. 2013;37(2):583-8.
- [15] Keyserlingk JR, Ahlgren PD, Yu E, Belliveau N. Infrared Imaging of the Breast: Initial Reappraisal Using High-Resolution Digital Technology in 100 Successive Cases of Stage I and II Breast Cancer. *The breast journal*. 1998;4(4):245-51.
- [16] Haberman JD, Love TJ, Francis JE. Screening a rural population for breast cancer using thermography and physical examination techniques: methods and results--a preliminary report. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1980;335:492-500.
- [17] Vainio H, Bianchini F, eds. IARC Handbooks on Cancer Prevention. Volume 7. Breast Cancer Screening. Lyon: IARC Press, 2002. [ISBN 92-832-3007-8] [Accessed 25.1.2018]. Available from: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook7/Handbook7_Breast-o.pdf.
- [18] Rassiwala M, Mathur P, Mathur R, Farid K, Shukla S, Gupta PK, et al. Evaluation of digital infra-red thermal imaging as an adjunctive screening method for breast

- carcinoma: a pilot study. *International journal of surgery (London, England)*. 2014;12(12):1439-43.
- [19] de Jesus Guirro RR, Oliveira Lima Leite Vaz MM, das Neves LMS, Dibai-Filho AV, Carrara HHA, de Oliveira Guirro EC. Accuracy and Reliability of Infrared Thermography in Assessment of the Breasts of Women Affected by Cancer. *Journal of medical systems*. 2017;41(5):87.
- [20] Prasad SS, Ramachandra L, Kumar V, Dave A, Mestha LK, Venkatarmani K. Evaluation of efficacy of thermographic breast imaging in breast cancer: A pilot study. *Breast disease*. 2016;36(4):143-7.
- [21] Arora N, Martins D, Ruggerio D, Tousimis E, Swistel AJ, Osborne MP, et al. Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer. *American journal of surgery*. 2008;196(4):523-6.
- [22] Parisky YR, Sardi A, Hamm R, Hughes K, Esserman L, Rust S, et al. Efficacy of computerized infrared imaging analysis to evaluate mammographically suspicious lesions. *AJR American journal of roentgenology*. 2003;180(1):263-9.
- [23] Statistik Austria. Brustkrebs [Accessed 5.2.2018]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/kr ebserkrankungen/brust/index.html.
- [24] Giersiepen K., Heitmann C., Janhsen K., Lange C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 25 Brustkrebs, Robert Koch-Institut, Berlin 2005 [Accessed 5.2.2018]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs.pdf?__blob=publicationFile.
- [25] Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, LeFevre ML. Convergence and Divergence Around Breast Cancer Screening. *Annals of internal medicine*. 2016;164(4):301-2.
- [26] Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of internal medicine*. 2016;164(4):279-96.
- [27] Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Annals of internal medicine*. 2016;164(4):244-55.
- [28] Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M, et al. Collaborative Modeling of the Benefits and Harms Associated With Different U.S. Breast Cancer Screening Strategies. *Annals of internal medicine*. 2016;164(4):215-25.
- [29] WHO position paper on mammography screening. 2014 [Accessed 5.2.2018]. Available from: http://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en/.
- [30] Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *Jama*. 2015;314(15):1599-614.
- [31] Statistik Austria. Bevölkerung nach Alter und Geschlecht [Accessed 5.2.2018]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/index.html.
- [32] Health Canada. Important Safety Information, Medical Devices September 28, 2017 [Accessed 5.2.2018]. Available from: http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/64636a-eng.php?_ga=2.94398684.1585471136.1517864795-1629191020.1511941800.
- [33] Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:14-25.
- [34] Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *The New England journal of medicine*. 2012;367(21):1998-2005.
- [35] Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.0. AWMF-Registernummer: 032-045OL Dezember 2017 [Accessed 5.2.2018]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>.
- [36] Kennedy DA, Lee T, Seely D. A comparative review of thermography as a breast cancer screening technique. *Integrative cancer therapies*. 2009;8(1):9-16.

- [37] BMG. Dokumentation im ambulanten Bereich Leistungskatalog 2010. Anhang 2. Gesamtleistungskatalog (Ambulante und stationäre Leistungen). 31. Dezember 2009 [Accessed 6.2.2018]. Available from: [https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/1/3/0/CH1064/CMS1240821423857/anhang_2_-_kompletter_leistungskatalog_\(ambulanter_und_stationaerer_katalog\).pdf](https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/1/3/0/CH1064/CMS1240821423857/anhang_2_-_kompletter_leistungskatalog_(ambulanter_und_stationaerer_katalog).pdf).
- [38] BMGF. Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung. LKF. Änderungen und Neuerungen im Modell 2017. 1. Jänner 2017 [Accessed 6.2.2018]. Available from: https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/4/8/0/CH1241/CMS1287566025326/aenderungen_und_neuerungen_im_modell_2017_sp1.pdf.
- [39] Wang J, Chang KJ, Chen CY, Chien KL, Tsai YS, Wu YM, et al. Evaluation of the diagnostic performance of infrared imaging of the breast: a preliminary study. *Biomedical engineering online*. 2010;9:3.
- [40] Button TM, Li H, Fisher P, Rosenblatt R, Dulaimy K, Li S, et al. Dynamic infrared imaging for the detection of malignancy. *Physics in medicine and biology*. 2004;49(14):3105-16.
- [41] Tang X, Ding H, Ye Yuan, Wang Q. Morphological measurement of localized temperature increase amplitudes in breast infrared thermograms and its clinical application. *Biomed Signal Process Control*. 2008;3:312-8.
- [42] Threatt B, Norbeck JM, Ullman NS, Kummer R, Roselle PF. Thermography and breast cancer an analysis of a blind reading. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1980;335:501-27.
- [43] Goldberg IM, Schick PM, Pilch Y, Shabot MM. Contact plate thermography: a new technique for diagnosis of breast masses. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1981;116(3):271-3.
- [44] Negri S, Bonetti F, Capitanio A, Bonzanini M. Preoperative diagnostic accuracy of fine-needle aspiration in the management of breast lesions: comparison of specificity and sensitivity with clinical examination, mammography, echography, and thermography in 249 patients. *Diagnostic cytopathology*. 1994;11(1):4-8.
- [45] Ciatto S, Palli D, Rosselli del Turco M, Catarzi S. Diagnostic and prognostic role of infrared thermography. *La Radiologia medica*. 1987;74(4):312-5.
- [46] Moskowitz M. Thermography as a risk indicator of breast cancer. Results of a study and a review of the recent literature. *The Journal of reproductive medicine*. 1985;30(6):451-9.
- [47] Ng EY, Ung LN, Ng FC, Sim LS. Statistical analysis of healthy and malignant breast thermography. *Journal of medical engineering & technology*. 2001;25(6):253-63.
- [48] Ohashi Y, Uchida I. Applying dynamic thermography in the diagnosis of breast cancer. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*. 2000;19(3):42-51.
- [49] Sterns EE, Curtis AC, Miller S, Hancock JR. Thermography in breast diagnosis. *Cancer*. 1982;50(2):323-5.
- [50] Williams KL, Phillips BH, Jones PA, Beaman SA, Fleming PJ. Thermography in screening for breast cancer. *Journal of epidemiology and community health*. 1990;44(2):112-3.
- [51] Gohagan JK, Rodes ND, Blackwell CW, Darby WP, Farrell C, Herder T, et al. Individual and combined effectiveness of palpation, thermography, and mammography in breast cancer screening. *Preventive medicine*. 1980;9(6):713-21.
- [52] Ghobadi H, Thainimit S, Sugino N, Gansawat D, Zadeh HG. Comparative accuracy of Digital Infra-red Thermal Imaging (DITI) in breast cancer diagnosing. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016;8(1):577-83.
- [53] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
- [54] Critical Appraisal tools - Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). Critical Appraisal Checklist for a Systematic Review [Accessed 5.2.2018]. Available from: https://www.gla.ac.uk/media/media_64047_en.pdf.
- [55] QUADAS-2 [Accessed 8.2.2018]. Available from: <https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/quadas/migrated/documents/quadas2.pdf>.
- [56] Brkljacic B, Miletic D, Sardanelli F. Thermography is not a feasible method for breast cancer screening. *Collegium antropologicum*. 2013;37(2):589-93.