

Positief effect van borstkankerscreening op sterfte aan borstkanker: 17 jaar DOM-project in Utrecht geëvalueerd met patiënt-controleonderzoek*

p.h.m.peeters, g.a.j.miltenburg, j.fracheboud, c.h.f.gimbrère, j.m.w.hogervorst en h.j.a.collette

Eind 1974 is in de regio Utrecht het niet-gerandomiseerde screeningsonderzoek naar borstkanker gestart onder de naam 'Diagnostisch onderzoek mammacarcinoom' (DOM). Het screeningsonderzoek startte mede naar aanleiding van het beschermend effect van screening, dat in het, overigens wel gerandomiseerde, New-Yorkse 'Health insurance plan' (HIP)-onderzoek werd gevonden.¹ Tien jaar later werd ook het gunstige effect van het DOM-project aangetoond: vrouwen in de leeftijd van 50-65 jaar die deel hadden genomen aan de screening, hadden een beduidend lagere borstkankersterfte (daling van 70%) vergeleken met vrouwen die niet hadden deelgenomen.² Ook het Nijmeegse screeningsproject, dat in dezelfde periode als het Utrechtse project gestart was, maar waarbij men ook jongere vrouwen had uitgenodigd, liet een sterftereductie van 52% zien.³ Deze resultaten, samen met een gunstig effect uit een Zweeds gerandomiseerd screeningsonderzoek,⁴ hebben ertoe geleid dat een nationaal bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor vrouwen van 50 jaar en ouder in Nederland werd geïmplementeerd.

Evaluatie van borstkankerscreeningsprojecten. De 2 Nederlandse screeningsprojecten (in Utrecht en Nijmegen) zijn geëvalueerd door middel van patiënt-controleonderzoek.^{2,3} Bij deze onderzoekopzet wordt de screeningsanamnese van overleden borstkankerpatiënten vergeleken met die van in leven zijnde vrouwen. Bij een gunstig effect van screening verwacht men dan een lager percentage gescreenden onder de overleden vrouwen, tot uiting komend in een oddsratio (OR) < 1. Deze methode laat over het algemeen een sterker screeningseffect zien dan in een gerandomiseerde opzet. Aangezien in de gerandomiseerde opzet de sterfte onder uitgenodigde vrouwen vergeleken wordt met de sterfte onder niet-uitgenodigde vrouwen, treedt hierbij

samenvatting

Doel. Het effect vaststellen van borstkankerscreening op sterfte aan borstkanker na 17 jaar.

Opzet. Patiënt-controleonderzoek.

Methode. Als patiënten werden gedefinieerd: vrouwen (geboren tussen 1911 en 1925) die overleden aan borstkanker in de periode 1975-1992 bij wie de diagnose (al of niet door screening) na de start van het 'Diagnostisch onderzoek mammacarcinoom' (DOM)-project werd gesteld (n = 177). Bij iedere patiënt werden 3 controlepersonen geselecteerd die in hetzelfde jaar geboren waren als de patiënt en die op moment van overlijden van de patiënt in leven waren in Utrecht en die ook in het DOM-project hadden kunnen participeren. Bij patiënten en controlepersonen werd nagegaan hoe vaak zij een mammografisch screeningsonderzoek hadden gehad voordat de diagnose 'borstkanker' bij de patiënten werd gesteld.

Resultaten. Van de overleden patiënten had 51% en van de controlepersonen 64% tenminste 1 screeningsonderzoek gehad: de oddsratio (OR) was 0,54 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,37-0,79). Dit betekende dat bij vrouwen die zich tenminste éénmaal mammografisch lieten onderzoeken, de sterfte aan borstkanker 46% lager was dan bij vrouwen die niet aan de screening meededen. Het effect was het sterkste bij: (a) een kort screeningsinterval: een reductie van 62% bij een interval ≤ 2 jaar (OR: 0,38); (b) vrouwen die meerdere screeningsonderzoeken hadden ondergaan (reductie van 68% voor vrouwen met meer dan 4 onderzoeken; (OR: 0,32)).

Conclusie. Ook op de lange termijn was een beschermend effect van regelmatig mammografisch onderzoek op de borstkankersterfte aanwezig.

een afzwakking van het screeningseffect op doordat een deel van de vrouwen (meestal tussen de 20-25%)⁵ in de uitgenodigde groep niet naar de screening komt; daardoor overlijden er in de screeningsgroep vrouwen zonder gescreend te zijn. Het gevonden sterkere effect in een patiënt-controleonderzoek kan echter ook een gevolg zijn van selectiebias: aan borstkanker overleden vrouwen worden met levende vrouwen vergeleken wat betreft hun vroegere deelname aan de screening, maar deelnemende en niet-deelnemende vrouwen verschillen mogelijk (ook zonder screening) door andere oorzaken al in hun risico op sterfte aan borstkanker.

Volgens Hosek et al. treedt in het patiënt-controleonderzoek ook vertekening op door in de screeningshistorie van de overleden patiënt het screeningsonderzoek waarbij de diagnose 'borstkanker' wordt gesteld, mee te tellen.⁶ Immers, voor de bijbehorende controlepersonen wordt het boveinde van het screeningstijdvenster begrensd door de diagnosedatum van de gematchte patiënt en hiermee wordt dus artificieel de kans op screening

*Dit onderzoek werd eerder beschreven in *British Journal of Cancer* (1998;78:962-5) met als titel 'Seventeen-year evaluation of breast cancer screening: the DOM project, the Netherlands'.

Universitair Medisch Cluster, Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Mw.dr.P.H.M.Peeters, arts-epidemioloog; mw.dr.G.A.J.Miltenburg, dierenarts; mw.prof.dr.H.J.A.Collette, arts-epidemioloog.
Erasmus Universiteit, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam.
J.Fracheboud, arts.
Integraal Kankercentrum Midden Nederland, Utrecht.
C.H.F.Gimbrère, coördinator kankerregistratie.
Stichting Preventicon voor de Vroege Opsporing van Borstkanker in Midden-Nederland, Utrecht.
Drs.J.M.W.Hogervorst, bioloog (directeur).
Correspondentieadres: mw.dr.P.H.M.Peeters.

voor de controlepersoon beperkt. Systematische inclusie van het betreffende screeningsonderzoek (waarbij de diagnose 'borstkanker' is gesteld) zal een onderschatting van het beschermende effect van screening opleveren, terwijl exclusie kan leiden tot een overschatting daarvan, aldus Hosek et al.⁶

Een andere vorm van vertekening treedt volgens sommigen op bij een korte follow-upduur van het project.⁷ Wanneer screening de sterfte aan borstkanker enkel zou uitstellen, dan zou bij een evaluatie na een korte follow-upduur een disproportioneel groot aandeel van vroege gevallen van borstkankersterfte onder de niet-gescreende vrouwen optreden. Dit leidt dan tot een overschatting van het screeningseffect. Bij een voldoende lange follow-uptijd zullen alle borstkankerpatiënten, die uiteindelijk sterven aan deze aandoening, bekend geworden zijn.

Wij evalueerden het effect van het DOM-project bij een follow-up van 17 jaar na screening, eveneens met een patiënt-controleonderzoek. Wij bekeken ook de invloed van exclusie van het diagnostisch screeningsonderzoek⁶ en de invloed van de follow-upduur op het effect.⁷

gegevens en methode

Historie van het DOM-project. Bij de start van het DOM-project in 1974-1976 werden voor het eerste mammografisch onderzoek 20.555 vrouwen uitgenodigd, die geboren waren in de periode 1911-1925 (50-65 jaar bij start van het project); 14.697 vrouwen (72%) kwamen daadwerkelijk voor de screening.⁸ Vervolgens werden alleen de vrouwen die gehoor hadden gegeven aan eerdere uitnodigingen, voor vervolgscreeningen uitgenodigd. Omdat men in het DOM-project onder andere na wilde gaan met welke intervallen het beste gescreend kon worden, gebeurde dit met wisselende tijdsintervallen: na 1, 1,5, 2 en 4 jaar. Bij het eerste onderzoek werden mediolaterale en craniocaudale röntgenologische projecties gemaakt; bij vervolgonderzoek enkel nog mediolaterale opnamen. In 1985 waren 5 screeningsronden uitgevoerd en vanaf dat moment werd het DOM-project stapsgewijs geïntegreerd in het landelijke bevolkingsonderzoek naar borstkanker, waarin men vrouwen van 50-69 jaar iedere 2 jaar uitnodigt, onafhankelijk van eerdere deelname.

In 1975 werd een borstkankerregistratiesysteem opgezet, waarin tumorgrootte, uitzaaiing en wijze van detectie werden vastgelegd; later werd deze registratie voortgezet met hulp van het Integraal Kankercentrum Midden Nederland (IKMN).

Patiënt-controleonderzoek. Als patiënt werden gedefinieerd: (a) vrouwen geboren in de periode 1911-1925, (b) woonachtig in de stad Utrecht ten tijde van het DOM-project en ten tijde van overlijden, (c) bij wie de diagnose 'borstkanker' werd gesteld in 1975-1992 (na de start van het DOM-project) en (d) die aan borstkanker waren overleden in 1975-1992 (aan alle voorwaarden moest voldaan zijn). Bij iedere patiënt werden uit het gemeenteregister 3 controlepersonen gekozen (door aselechte toewijzing): vrouwen die in hetzelfde jaar geboren

waren als de patiënt en die in Utrecht leefden ten tijde van het overlijden van de patiënt. Voor beide groepen vrouwen (patiënten en controlepersonen) werd de screeningshistorie nagegaan tot en met het tijdstip van diagnose 'borstkanker' bij de patiënten. (Terzijde: in de controlegroep konden borstkankerpatiënten voorkomen; dat bleken er 21 te zijn.)

Berekeningen. De OR's werden geschat door middel van een logistische regressie voor gematchte sets van gegevens.⁹ De OR kan worden geïnterpreteerd als een relatief risico van borstkankersterfte onder deelnemers vergeleken met niet-deelnemers.

Door stratificatie naar geboortjaar, screeningsinterval, aantal screenings en deelname aan de screening gingen wij na of daarvan een invloed uitging op een eventueel effect van de screening.

Welke invloed de exclusie van het screeningsonderzoek waarbij de diagnose gesteld werd, heeft op de grootte van het effect werd nagegaan door een analyse uit te voeren waarbij dit laatste screeningsonderzoek voor de betreffende patiënt niet werd meegeteld.

Door uitsluiting van borstkankersterftegevallen kort na diagnose, werd de invloed van verschillende follow-uptermijnen op het effect van screening geëvalueerd.

resultaten

Beschermend effect van screening. In de periode 1975-1992 werd in de regio Utrecht bij 846 vrouwen borstkanker gediagnosticeerd en stierven er 177 vrouwen ten gevolge van borstkanker. Bij 23 van de 177 overleden patiënten (13%) werd de kanker door middel van de screening gevonden, bij 21 werd de borstkanker gediagnosticeerd in een interval tussen 2 opeenvolgende screenings (12%), en 133 carcinomen werden gevonden bij vrouwen die nooit ($n = 62$) of die na 1 of enkele malen niet meer aan het screeningsonderzoek meededen ($n = 71$). Alle 177 tumoren van overleden patiënten waren bij diagnose invasief. Respectievelijk 61 en 62% van de bij screening gedetecteerde carcinomen en van de intervalcarcinomen had een diameter kleiner dan 21 mm; dit gold voor 36% van de vrouwen die niet meer of nooit aan screening meededen.

Van de overleden patiënten hadden 90 tenminste 1 screeningsonderzoek gehad vóór de diagnose (51%), bij de controlepersonen 338 van de in totaal 531 (64%) (tabel 1). De bijbehorende OR van 0,54 voor borstkanker bij gescreenden ten opzichte van niet-gescreenden was statistisch significant (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 0,37-0,79). Dit betekent een reductie van de sterfte aan borstkanker met 46% (zie tabel 1). Stratificatie naar geboortejaren liet de sterkste bescherming zien in de oudste geboortecohort (1911-1915), maar de overlap in betrouwbaarheidsintervallen gaf aan dat de effecten in de verschillende cohorten mogelijk niet significant verschilden.

Met een toenemend interval tussen screenings nam het beschermend effect van screening af: het sterkste effect werd gezien bij een interval ≤ 2 jaar (OR: 0,38; 95%-BI: 0,18-0,77) (tabel 2). Eveneens was het effect sterker voor vrouwen die meerdere screeningsonder-

TABEL 1. Effect van borstkankerscreening op de kans (oddsratio) te overlijden aan borstkanker, vastgesteld in een patiënt-controleonderzoek

geboortecohort	patiënten		controlepersonen		oddsratio (95%-BI)
	aantal overleden	deelname aan screening (%)	aantal	deelname aan screening (%)	
1911-1915	63	27 (43)	189	113 (60)	0,40 (0,21-0,75)
1916-1920	60	31 (52)	180	119 (66)	0,57 (0,31-1,04)
1921-1925	54	32 (59)	162	106 (65)	0,71 (0,34-1,48)
totaal	177	90 (51)	531	338 (64)	0,54 (0,37-0,79)

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

zoeken ondergingen; dit gold ook voor degenen die aan alle aangeboden screeningsonderzoeken hadden meegegaan (zie tabel 2).

Invloed van exclusie van het screeningsonderzoek waarbij de kanker werd geconstateerd. In de gegeven analyse werden de 23 screeningsonderzoeken op grond waarvan een carcinoom werd gediagnosticeerd, meegeteld als screening. Wanneer deze onderzoeken niet werden meegeteld, waren 79 van de gestorven patiënten eerder gescreend (het aantal onder de controlepersonen

TABEL 2. Invloed van enkele screeningsvariabelen op de kans (oddsratio) tijdens een borstkankerscreeningsprogramma aan borstkanker te overlijden, vastgesteld in een patiënt-controleonderzoek

variabele	aantal patiënten (n = 177)	aantal controlepersonen (n = 531)	oddsratio (95%-BI)
<i>interval tussen laatste screening en diagnose</i>			
nooit gescreend	87	193	1,00*
≤ 12 maanden	29	147	0,38 (0,22-0,63)
13-24 maanden	12	63	0,38 (0,18-0,77)
25-36 maanden	8	24	0,69 (0,28-1,68)
37-48 maanden	8	22	0,85 (0,32-2,22)
> 48 maanden	33	82	0,91 (0,53-1,57)
<i>aantal screenings</i>			
0	87	193	1,00*
1	27	85	0,67 (0,40-1,13)
2-4	49	177	0,55 (0,35-0,85)
5-8	14	76	0,32 (0,16-0,64)
<i>deelname bij alle aangeboden screenings†</i>			
nooit	87	193	1,00*
gedeeltelijk‡	47	129	0,73 (0,46-1,16)
volledig§	43	209	0,42 (0,27-0,65)

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

*Referentiegroep voor de berekening van de oddsratio.

†Het aantal aangeboden screenings hing bij iedere patiënt af van het moment waarop de diagnose 'borstkanker' werd gesteld.

‡Vrouwen die minimaal 1 keer screeningsonderzoek ondergingen, maar die niet alle uitnodigingen voor screening aannamen.

§Vrouwen die aan alle aangeboden screenings meededen.

bleef 338). De OR was in dat geval 0,38 (95%-BI: 0,26-0,56); een reductie van 62%.

Invloed van de follow-uptermijn. Van de borstkankerpatiënten overleden 26 binnen één jaar na de diagnose. Exclusie van de gegevens van deze groep uit de berekeningen liet een lichte daling in het effect van screening op de sterftereductie zien. Deze bedroeg dan voor gescreende vrouwen 39% (OR: 0,61; 95%-BI: 0,40-0,92) (tabel 3). Het buiten beschouwing laten van gegevens van patiënten met een overleving van 2-5 jaar na de diagnose gaf geen verdere veranderingen in de puntschattingen. De overlap van de betrouwbaarheidsintervallen geeft echter aan dat de geconstateerde verandering in effect ook op toeval kon berusten.

beschouwing

Eerder gepubliceerde resultaten uit het DOM-project laten een gunstig effect van screening zien op de borstkankersterfte.^{2 10 11} In deze publicaties is over de tijd een afname in het effect van screening te zien: van 70% naar 48% sterftereductie.^{2 11} Ook 17 jaar na de start van de screening is de reductie in borstkankersterfte voor vrouwen die aan mammografisch screeningsonderzoek deelnamen aanzienlijk: 46% (95%-BI = 21-63).

De afname van het effect over de tijd komt vermoedelijk omdat in de eerste analyses relatief veel vrouwen werden betrokken die kort na de diagnose overleden. Wanneer screening de sterfte aan borstkanker alleen uitstelt (en de aandoening dus niet geneest), dan was er onder de vroege sterftegevallen een relatief groot aantal patiënten die tevoren niet gescreend waren. Hierdoor kan een overschatting van het screeningseffect optreden.⁷ Ook andere verklaringen zijn mogelijk: in dezelfde periode is het landelijke bevolkingsonderzoek in Nederland ingevoerd en daarmee is de publieke bewustwording ten aanzien van het risico op borstkanker toegenomen; mogelijk komen vrouwen, ook al gaan zij niet naar de screening, toch eerder in actie bij ongerustheid. Ook is het mogelijk dat de letaliteit van borstkanker is afgenomen, wellicht door een verbeterde therapie, bewerkstelligd door een uitgebreidere indicatiestelling voor systemische therapie. Een kleine aanwijzing in die richting zou gevonden kunnen worden in de licht verbeterde prognose van borstkankerpatiënten in 1980-1984 vergeleken met 1970-1974.¹² Tussen 12 en 17 jaar na de

TABEL 3. Verband tussen follow-upduur en berekende oddsratio voor sterfte aan borstkanker, gebaseerd op patiënt-controleonderzoek naar sterftereductie door borstkankerscreening

minimale periode tussen diagnose en overlijden (in jaren)	aantal patiënten betrokken in de berekening	oddsratio (95%-BI)
0	177	0,54 (0,37-0,79)
1	151	0,61 (0,40-0,92)
2	126	0,64 (0,41-0,99)
3	100	0,62 (0,37-1,01)
4	79	0,56 (0,32-0,97)
5	58	0,61 (0,32-1,16)

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

start van de screening lijkt het effect van screening te stabiliseren.

Het sterkste beschermend effect werd bij oudere vrouwen gevonden (60-64 jaar bij start van het DOM-project). Ook dit is eerder in het DOM-project beschreven,^{2 11 13} alsook in het Nijmeegse project¹⁴ en in Zweden.¹⁵ Echter, ook bij jongere vrouwen worden nog aanzienlijke effecten gevonden en bovendien sluit de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen in dit project even grote effecten voor iedereen niet uit.

Het percentage kleine tumoren (61% kleiner dan 21 mm) onder de carcinomen die bij screening werden ontdekt, komt overeen met wat in ons landelijk bevolkingsonderzoek wordt gevonden, alsook in het Finse onderzoek.^{16 17} Vanwege de selectie van borstkankersterftegevallen als patiënten in het onderzoek was het percentage bij screening ontdekte tumoren met axillaire uitzaaiing hoog (74%).

De opkomst voor het in dit artikel beschreven bevolkingsonderzoek was hoger dan de percentages genoemd in tabel 2 (64% voor de controlepersonen). Dit is een gevolg van het artificieel instellen van het boveinde van het screeningstijdvenster voor controlepersonen (namelijk het moment van diagnose in de patiëntengroep). Ook na het tijdstip van diagnose van de patiënten werden de bijbehorende controlepersonen voor screeningsonderzoek uitgenodigd. De uiteindelijke participatie voor de 3 geboortecohorten was respectievelijk 68, 74 en 78% (72% voor de totale groep). Dit is in overeenstemming met de deelname op landelijk niveau.¹⁸

Vertekening als gevolg van selectie is in dit onderzoek niet uitgesloten. In het bijzonder het gegeven dat voornameeljk gezonden aan het screeningsprogramma zullen deelnemen (het zogenaamde 'healthy-screennee effect'), zou invloed kunnen hebben. Uit tabel 2 is verder af te lezen dat zowel het aantal screenings dat een vrouw onderging, als haar deelnametrouw (het laatste deel van de tabel) beschermde tegen sterfte aan borstkanker. Immers, voor sommige vrouwen in de controlegroep betekende volledige deelname dat zij slechts één screeningsronde bezochten; zoals gezegd, was dit aantal afhankelijk van de diagnosedatum van de bijbehorende patiënt.

De invloed van systematische inclusie van het screeningsonderzoek waarbij de borstkanker gedetecteerd is in de berekeningen lijkt inderdaad tot onderschatting van het beschermend effect te leiden. Echter, systematische exclusie zou tot overschatting leiden.⁶ Dit zou tot de conclusie moeten leiden dat het beschermend effect van screening bij daadwerkelijke deelnemers ergens tussen de 46 en 62% sterftereductie ligt.

De invloed van inclusie van patiënten met een korte follow-upduur tussen diagnose en overlijden zou leiden tot een overschatting van het screeningseffect.⁷ Dit liet zich meten in de analyse waarbij wij gegevens van patiënten met follow-up < 1 jaar buiten de analyse hielden. Het beschermend effect van screening nam dan inderdaad iets af: van 46 naar 39%. Dit laatste percentage is redelijk in overeenstemming met de sterftereductie gevonden in de Zweedse trial: 34% voor vrouwen tussen

50-74 jaar;¹⁵ en ook met de verwachte sterftereductie van 24%-32% voor vrouwen in de leeftijd van 50-69 jaar bij trialbinnenkomst.¹⁹

Gunstige effecten werden gevonden voor korte screeningsintervallen, meer screenings, volledige deelname en voor oudere vrouwen. Een laatste opmerking betreft deze conclusie: door de kleine aantallen en de hoge correlatie tussen de verschillende factoren (interval tussen screening en diagnose; aantal screenings; deelname) is het moeilijk gespecificeerde definitieve uitspraken te doen: immers, vrouwen die volledig aan alle aangeboden screenings meededen, hebben over het algemeen ook meerdere screeningsonderzoeken gehad.

conclusie

Ook op de langere termijn is screening op borstkanker effectief voor het reduceren van de borstkankersterfte.

Mw.A.C.Hekking, mw.W.C.Schouten, B.J.Slotboom, mw.I.D.M.Thielen en mw.M.J.H.Rollema-Stekelenburg verleenden assistentie bij verzameling van data en datamanagement. Veel gegevens in dit onderzoek werden geleverd door het Centraal Bureau voor de Statistiek, betrokken huisartsen en gemeenten, de Stichting Preventicon voor de Vroege Opsporing van Borstkanker in Midden-Nederland, Utrecht, en het Integraal Kankercentrum Midden Nederland, Utrecht. Het onderzoek werd mogelijk gemaakt door het Praeventiefonds, de Ziekenfondsraad, en het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

abstract

Positive effect of breast cancer screening on breast cancer mortality: 17 years' DOM project in Utrecht evaluated with case control study

Objective. To determine the effect of screening for breast cancer on breast cancer mortality after 17 years.

Design. Case control study.

Method. Cases (n = 177) were breast cancer deaths during the period 1975-1992 among women living in the city of Utrecht, born between 1911 and 1925, whose breast cancer was diagnosed after the initiation of the so-called DOM project. Controls (three for each case) were defined as women having the same year of birth as the case, living in the city of Utrecht at the time the case died, and having had the opportunity to attend the DOM project. Number of screening examinations for cases and controls were counted until the moment of diagnosis in the cases.

Results. Of the cases 51% and of the controls 64% had had at least one screening examination: the odds ratio (OR) was 0.54 (95% confidence interval: 0.37-0.79): a breast cancer mortality reduction due to screening of 46%. Strongest protective effect was found for a screening interval \leq two years (mortality reduction of 62%; OR: 0.38), and for higher number of screens (mortality reduction of 68% for more than 4 screens; OR 0.32).

Conclusion. Early diagnosis of breast cancer by screening reduces breast cancer mortality in the long run, as well.

Literatuur

¹ Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. JAMA 1971;215:1777-85.

² Collette HJA, Day NE, Rombach JJ, Waard F de. Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomised study (the DOM project) by means of a case-control study. Lancet 1984;i:1224-6.

- ³ Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. *Lancet* 1984;i:1222-4.
- ⁴ Tabàr L, Fagerberg CJG, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;i:829-32.
- ⁵ Fracheboud J, Beemsterboer PMM, Boer R, Ineveld BM van, Collette HJA, Verbeek ALM, et al. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland [het vijfde evaluatie-rapport]. Rotterdam: Secretariaat LETB, 1996.
- ⁶ Hosenk RS, Flanders WD, Sasco AJ. Bias in case-control studies of screening effectiveness. *Am J Epidemiol* 1996;143:193-201.
- ⁷ Weiss NS, Lazovich D. Case-control studies of screening efficacy: the use of persons newly diagnosed with cancer who later sustain an unfavorable outcome. *Am J Epidemiol* 1996;143:319-22.
- ⁸ Waard F de, Collette HJA, Rombach JJ, Baanders-van Halewijn EA, Honing C. The DOM project for the early detection of breast cancer, Utrecht, the Netherlands. *J Chronic Dis* 1984;37:1-44.
- ⁹ Breslow NE, Day NE. The analysis of case-control studies. In: Davies W, editor. *Statistical methods in cancer research*. IARC Scientific publications no 32. Lyon: IARC, 1980:162-89.
- ¹⁰ Waard F de, Collette HJA, Rombach JJ. Het DOM-project voor de vroege opsporing van borstkanker te Utrecht, deel 3. Utrecht: Preventicon DOM project, 1986.
- ¹¹ Collette HJA, Waard F de, Rombach JJ, Collette C, Day NE. Further evidence of benefits of a (non-randomised) breast cancer screening programme: the DOM project. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:382-6.
- ¹² Nab HW, Hop WC, Crommelin MA, Kluck HM, Coebergh JW. Improved prognosis of breast cancer since 1970 in south-eastern Netherlands. *Br J Cancer* 1994;70:285-8.
- ¹³ Collette HJA. Attempts to evaluate a non-randomized breast cancer screening programme (the 'DOM-project'). *Maturitas* 1985;7:43-50.
- ¹⁴ Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R, Mravunac M, Sturmans F. Mammographic screening and breast cancer mortality: age-specific effects in Nijmegen Project, 1975-1982. *Lancet* 1985;i:865-6.
- ¹⁵ Tabàr L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results of the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995;75:2507-17.
- ¹⁶ Koning HJ de, Fracheboud J, Boer R, Verbeek ALM, Collette HJA, Hendriks JHCL, et al. Nation-wide breast cancer screening in the Netherlands: support for breast-cancer mortality reduction. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening (NETB). *Int J Cancer* 1995;60:777-80.
- ¹⁷ Hakama M, Holli K, Isola J, Kallioniemi OP, Kärkkäinen A, Visakorpi T, et al. Aggressiveness of screen-detected breast cancers. *Lancet* 1995;345:221-4.
- ¹⁸ Fracheboud J, Koning HJ de, Beemsterboer PMM, Boer R, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, et al. Nation-wide breast cancer screening in the Netherlands: results of initial and subsequent screening 1990-1995. National Evaluation Team for Breast Cancer Screening. *Int J Cancer* 1998;75:694-8.
- ¹⁹ Koning HJ de, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PMM, Maas PJ van der. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1217-23.

Aanvaard op 23 september 1998

Geen nadelige effecten op de intelligentie 6 jaar na chirurgische behandeling wegens epilepsie

w.c.j.alpherts, j.vermeulen, m.franken, a.p.aldenkamp en c.w.m.van veelen

Epilepsiechirurgie heeft de laatste jaren in Nederland een belangrijke plaats gekregen bij de behandeling van medicatieresistente epilepsie.¹ Per jaar worden nu in het Academisch Ziekenhuis Utrecht 50 operaties uitgevoerd, waarna het merendeel van de patiënten (circa 75%) aanvalsvrij wordt of een aanzienlijke reductie van het aantal aanvallen te zien geeft. Bij de operatie wordt het epileptogene hersengebied geresceerd. Over de positieve uitkomsten ten aanzien van de psychosociale aspecten werd reeds eerder gepubliceerd.^{2,3} De cognitieve effecten van resectie van hersenweefsel bij epilepsie zijn complex van aard en multifactorieel bepaald. Niet alleen kunnen leeftijd, leeftijd bij aanvang van de epilepsie, ziekteoorzaak en plaats van het epileptisch focus de cognitieve prestaties beïnvloeden, maar ook vermindering van de medicatie en effecten van de ingreep op de kwa-

samenvatting

Doel. Evaluatie van langetermijneffecten van epilepsiechirurgie op de intelligentie.

Opzet. Prospectief beschrijvend.

Methode. De onderzoeksgroep bestond uit 20 patiënten uit het Instituut voor Epilepsiebestrijding, Heemstede, en het Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze. Allen hadden medicatieresistente epilepsie die uitging van de temporaalkwab; bij 9 van de linker (gemiddelde leeftijd: 33,1 jaar) en bij 11 van de rechter (34,6 jaar). Bij deze patiënten werd het epileptisch focus operatief verwijderd (Academisch Ziekenhuis Utrecht). Intelligentieonderzoek met de 'Wechsler adult intelligence scale' (WAIS) werd voor operatie en op 3 momenten na operatie afgenomen: na 6 maanden, na 2 jaar en na 6 jaar.

Resultaten. De WAIS-IQ's voor operatie waren: verbaal IQ (VIQ): 111,8 en perfoormaal IQ (PIQ): 117,7 in de links geopereerde groep en respectievelijk 113,5 en 112,4 in de rechts geopereerde groep. De gemiddelde stijging 6 jaar na operatie was respectievelijk 0,8 en 2,6 VIQ-punten en 8,7 en 8,5 PIQ-punten. Bij de links geopereerden was het verschil tussen VIQ en PIQ significant op 2 en 6 jaar na operatie. De stijging in IQ's bleef binnen de waarden van het te verwachten hertesteeffect; het hertesteeffect was alleen bij de links geopereerde groep ten aanzien van het VIQ iets lager.

Conclusie. Nadelige langetermijneffecten van epilepsiechirurgie op de intelligentie konden niet worden aangetoond.

Instituut voor Epilepsiebestrijding 'Meer en Bosch/De Cruquishoeve', Psychologisch Laboratorium, Postbus 21, 2100 AA Heemstede.
Drs.W.C.J.Alpherts en drs.J.Vermeulen, neuropsychologen.
Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Gedragswetenschappelijke Dienst, Heeze.

Drs.M.Franken en prof.dr.A.P.Aldenkamp, neuropsychologen.
Academisch Ziekenhuis, afd. Functionele Neurochirurgie, Utrecht.
Prof.dr.C.W.M.van Veelen, neurochirurg.
Correspondentieadres: drs.W.C.J.Alpherts.