

- ²⁹ Rothrock JF, Lim V, Press G, Gosink B. Serial magnetic resonance and carotid duplex examinations in the management of carotid dissection. *Neurology* 1989; 39: 686-92.
- ³⁰ Hennerici M, Steinke W, Rautenberg W. High-resistance doppler flow pattern in extracranial carotid dissection. *Arch Neurol* 1989; 46: 670-2.
- ³¹ Touboul PJ, Mas JL, Bousser MG, Laplane D. Duplex scanning in extracranial vertebral artery dissection. *Stroke* 1987; 18: 116-21.

- ³² Sundt Jr TM, Pearson BW, Piepgras DG, Houser OW, Mokri B. Surgical management of aneurysms of the distal extracranial internal carotid artery. *J Neurosurg* 1986; 64: 169-82.
- ³³ Pozzati E, Giuliani G, Acciari N, Nuzzo G. Long-term follow-up of occlusive cervical carotid dissection. *Stroke* 1990; 21: 528-31.

Aanvaard op 18 mei 1990

Aspiratiecytologie van palpabele mamma-afwijkingen: toetsing van de resultaten met behulp van PALGA-gegevens

R. W. M. GIARD EN J. HERMANS

Bij diagnostiek van palpabele afwijkingen van de mamma neemt aspiratiecytologie tegenwoordig een belangrijke plaats in. Het aantal operaties voor benigne mamma-afwijkingen is daardoor afgenomen.^{1,2} Of het verantwoord is een mammabiopsie achterwege te laten en af te wachten wanneer in het punctaat geen afwijkende cellen zijn gezien, hangt af van de kwaliteit van dit diagnosticum en ook van andere toegepaste diagnostica, zoals mammografie en klinische beoordeling. Uit publikaties is inmiddels gebleken dat er aanzienlijke kwaliteitsverschillen voor mammacytologie tussen laboratoria kunnen bestaan.^{3,4} Dat is niet verwonderlijk, aangezien deze test in hoge mate afhankelijk is van de uitvoerder; menselijke vaardigheid speelt een belangrijke rol, zowel bij het verrichten van de punctie als bij het beoordelen van de uitstrijk.

Terwille van een verantwoord diagnostisch en therapeutisch beleid zal daarom de kwaliteit van de aspiratiecytologie steeds 'lokaal' moeten worden onderzocht en bovendien voortdurend gecontroleerd. De procedure daartoe mag echter niet ontmoedigend veel tijd vergen.

Voor evaluatie van de uitkomsten van de cytologie zullen deze moeten worden gerelateerd aan de uiteindelijke diagnoses 'goedaardig' of 'kwaadaardig', vastgesteld op grond van histologisch vervolgonderzoek of door middel van nauwgezette klinische follow-up. Aangezien het merendeel van de vrouwen niet wordt geopereerd voor de mamma-afwijking, is het opzoeken van de voor de evaluatie benodigde klinische gegevens uit archieven zeer tijdrovend.

Bestaat er een procedure die minder tijd vergt dan het natrekken van follow-up-gegevens uit statussen, maar die toch een voldoende betrouwbare schatting van de

SAMENVATTING

Voor de toetsing van de resultaten van 1.233 mammapuncties, verricht bij 1.132 vrouwen gedurende de jaren 1985-1988, werd onderzocht of er van een minder tijdrovende procedure dan statusonderzoek gebruik gemaakt kon worden. Het landelijke geautomatiseerde bestand, waarin alle gegevens over cel- en weefseldiagnostiek per patiënt zijn gecentraliseerd (het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief), bood daarbij de mogelijkheid te achterhalen of en zo ja met welk resultaat histologisch onderzoek van de mamma was verricht. Bij 476 punctaten bleek histologisch vervolgonderzoek beschikbaar. Bij afwijkende cytologische bevindingen zonder daaropvolgend histologisch onderzoek werd de einddiagnose bepaald op klinische gronden (bij 53 punctaten; 4,7% van de onderzochte vrouwen). Bij niet afwijkende cytologische bevindingen zonder verder cel- of weefselvervolgonderzoek werd de afwijking als benigne beschouwd. Met deze uiteindelijke diagnoses bleek het technisch goed mogelijk om een getsalmatige evaluatie van de aspiratiecytologie voor het laboratorium te krijgen. Deze karakteristieken zijn bruikbaar bij de besluitvorming of er, gegeven een bepaalde punctie-uitslag, wel of niet geopereerd moet worden bij vrouwen met een palpabele mammatumor, mits steeds gebruikt naast klinische en mammografische diagnostiek. De methode is ook geschikt voor evaluatie van andere vormen van cytodiagnostisch onderzoek.

kwaliteit van mammacytologie in een bepaald laboratorium mogelijk maakt? In dit artikel wordt een methode voor snelle evaluatie van de uitkomsten van mammacytologie beschreven, waarbij gebruik gemaakt wordt van een landelijk pathologisch-anatomisch gegevensbestand, het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA), dat sinds 1 juli 1989 beheerd wordt door de Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg.

PATIËNTEN EN METHODEN

Alle achtereenvolgende puncties, verricht in ons laboratorium gedurende de periode van 1 januari 1985 tot en met 31 december 1988, werden voor deze studie gebruikt. De puncties werden steeds door een patholoog-anatoom verricht bij vrouwen die waren verwezen naar de polikli-

Sint Clara Ziekenhuis, Lab. voor Pathologische Anatomie en Cytologie, Olympiaweg 350, 3078 HT Rotterdam.

Dr. R. W. M. Giard, patholoog-anatoom en klinisch epidemioloog (tevens: Rijksuniversiteit, werkgroep Klinische Besliskunde, Leiden).
Rijksuniversiteit, afd. Medische Statistiek en werkgroep Klinische Besliskunde, Leiden.

Dr. J. Hermans, statisticus.

Correspondentie-adres: dr. R. W. M. Giard.

niek Chirurgie in verband met een palpabele afwijking in de mamma. Punctaten van solide afwijkingen werden direct uitgestreken en aan de lucht gedroogd. Twee gaasjes werden meteen gekleurd met Diff-Quik (Merz-Dade, Düringen, Zwitserland) en de overige later met Giemsa. Wanneer in het punctaat onvoldoende epitheelcellen aanwezig waren, werd onmiddellijk opnieuw gepuncteerd. Cystevocht werd op objectglaasjes gesedimenteerd met een cytocentrifuge. De preparaten werden eerst beoordeeld door een cytologisch analist en daarna door de patholoog-anatoom. De volgende uitkomstcategorieën werden gehanteerd: 'zeker maligne', 'vermoeden van maligniteit', 'benigne' en 'te weinig epitheelcellen voor diagnose (acellulair)'. Van alle onderzoeken werd het resultaat systematisch gecodeerd en na controle daarvan ingevoerd in het PALGA-bestand.

Voor dit onderzoek werden voor ieder kalenderjaar (1985-1988) na een wachtperiode van ongeveer een jaar uit het landelijk bestand alle in ons laboratorium beoordeelde aspiratiecytologieën van de mamma opgevraagd, met voor elke patiënt daaraan gekoppelde eventueel in de databank aanwezige overige cytologische en histologische diagnostische gegevens. Al dergelijke gegevens zijn in het PALGA patiëntsgewijs geordend en worden volledig geanonimiseerd verstrekt. Voor opsporing van histologisch onderzoek, dat meer dan 1 jaar na het cytologisch onderzoek werd verricht, werd eind 1989 voor alle 4 kalenderjaren nogmaals dezelfde zoekprocedure uitgevoerd.

De volgende gegevens werden verzameld: het jaartal van het onderzoek, de leeftijd van de patiënt ten tijde van het onderzoek, de uitkomst van de aspiratiecytologie en het resultaat van eventueel histologisch vervolgonderzoek. Het resultaat van histologisch onderzoek volgend op de aspiratie werd als uiteindelijke diagnose beschouwd. Bij afwezigheid daarvan, blijkend uit de PALGA-gegevens, werd bij afwijkende cytologie de klinische einddiagnose opgezocht (gebaseerd op klinische en mammografische beoordeling bij het eerste consult en bij controle na 3 maanden) en werd deze als uiteindelijke diagnose gehanteerd. Bij normale cytologie of bij een acellulair punctaat zonder daaropvolgend weefselonderzoek werd de afwijking als goedaardig beschouwd.

De gegevens werden samengevat in een 4 x 2-tabel, waaruit vervolgens voor elke uitkomstcategorie de mate van overeenkomst met de uiteindelijke diagnose werd bepaald (in %). Uit de tabel werd voor elke cytologische categorie het aannemelijkheidsquotiënt (AQ; Engels: likelihood ratio) voor de diagnose 'carcinoom' afgeleid,⁵ gebruikmakend van het quotiënt:

$$AQ \text{ (cytologieresultaat)} = \frac{\text{kans op dat resultaat bij carcinoom}}{\text{kans op dat resultaat bij benigne afwijking}}$$

Een AQ met de waarde 1 betekent dat de test niet kon onderscheiden tussen carcinoom en een benigne afwijking. Bij een AQ-waarde < 1 maakt het betreffende resultaat van aspiratiecytologie volgens de bovenstaande formule de aanwezigheid van mammacarcinoom onwaarschijnlijker en bij een waarde > 1 juist waarschijnlijker.

TABEL 1. Gegevens van de 1.233 punctaten van palpabele mamma-afwijkingen uit een periode van 4 jaar, op basis waarvan de waarde van een cytologische uitslag in het laboratorium van het St. Clara Ziekenhuis te Rotterdam voor de uiteindelijke diagnose werd bepaald

solide afwijkingen	973
histologisch onderzoek	455*
geen histologisch onderzoek	518
cytologische diagnose punctaat	
normaal	465
afwijkend	53†
cysten	260
histologisch onderzoek	21*
geen histologisch onderzoek	239

*Gegevens uit het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief.

†Gegevens uit statusonderzoek.

Voor het bepalen van de 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor dit quotiënt werd gebruik gemaakt van de methode zoals ook gehanteerd voor het relatieve risico.⁶ Verder werden uit de tabel de percentages fout-negatieve (de som van de percentages benigne en acellulaire cytologie, bij aanwezigheid van carcinoom) en fout-positieve (som van de percentages maligne en mogelijk maligne cytologie, bij benigne afwijking) cytologie berekend. Daarvan werden de 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor binomiale parameters berekend.

RESULTATEN

De resultaten van 1.233 aspiraties werden geëvalueerd. De aspiraten waren afkomstig van 1.132 vrouwen, in leeftijd variërend van 15 tot 96 jaar (gemiddelde leeftijd: 48). Er waren 973 punctaten van solide afwijkingen en 260 van cystevocht (tabel 1). Herhaalde punctie bleek vooral te zijn uitgevoerd bij vrouwen met cysteuze afwijkingen. Van 476 punctaten (38,6%) waren de resultaten van histologisch vervolgonderzoek ter vergelijking in het PALGA beschikbaar. In 53 gevallen waren ondanks afwijkende cytologische diagnose geen histologische gegevens beschikbaar en moest dus de status geraadpleegd worden. Bij 704 punctaten waren geen cytologische afwijkingen en was gedurende 1 tot 4 jaar na de punctie geen histologisch onderzoek gedaan (zie tabel 1). Bij 60,2% van alle vrouwen was geen chirurgische ingreep van de mamma verricht. Het verband tussen de uitkomsten van punctie bij solide en cysteuze afwijkingen en de uiteindelijke diagnose is samengevat in de tabellen 2 en 3.

Tussen solide mamma-afwijkingen en cysten bestond een duidelijk verschil in carcinoomfrequentie. De kans op carcinoom bedroeg in deze groep patiënten bij een solide afwijking 34% (95%-BI 31-37) bij een mammacyste 1% (0-2).

Van 455 punctaten van solide mamma-afwijkingen was histologisch vervolgonderzoek bekend (46,7%). Er waren 42 aspiraten afgegeven als 'zeker maligne' zonder dat operatie volgde. In alle gevallen ging het om klinisch en mammografisch evident maligne tumoren bij vrouwen die om oncologische of algemeen medische redenen niet

TABEL 2. Het verband tussen het resultaat van aspiratiecytologisch onderzoek van solide mamma-afwijkingen en de uiteindelijke diagnose in absolute aantallen (percentages), over de periode 1985-1988 voor het laboratorium van het Sint Clara Ziekenhuis te Rotterdam. Voor iedere categorie is tevens het waarschijnlijkheidsquotiënt (AQ) met het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) vermeld

uiteindelijke diagnose*	uitkomstcategorie van de punctie				totaal
	'maligne'	'mogelijk maligne'	'benigne'	'acellulair'	
maligne	216 (64)	67 (20)	35 (11)	16 (5)	334 (100)
benigne	0 (0)	27 (4)	541 (85)	71 (11)	639 (100)
totaal	216 (23)	94 (9)	576 (59)	87 (9)	973 (100)
AQ	∞	4,75	0,12	0,43	
95%-BI	-	3,10 - 7,27	0,09 - 0,17	0,25 - 0,73	

*Gegevens ontleend aan het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief en aan statussen.

TABEL 3. Het verband tussen het resultaat van aspiratiecytologisch onderzoek van mammacysten en de uiteindelijke diagnose in absolute aantallen (percentages), over de periode 1985-1988 voor het laboratorium van het Sint Clara Ziekenhuis te Rotterdam

uiteindelijke diagnose*	uitkomstcategorie van de punctie:				totaal
	'maligne'	'mogelijk'	'benigne'	'acellulair'	
maligne	0	2 (67)	1 (33)	0 (0)	3 (100)
benigne	0	2 (1)	253 (98)	2 (1)	257 (100)
totaal	0	4 (1)	254 (98)	2 (1)	260 (100)

*Gegevens ontleend aan Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief.

geopereerd konden worden. Van 11 als 'mogelijk maligne' geclassificeerde aspiraten waren geen histologische gegevens ter beoordeling aanwezig. In 5 gevallen betrof het een klinisch en mammografisch maligne proces. Bij de 576 cytologisch benigne uitslagen werd 161 keer histologisch onderzoek verricht, met in 35 gevallen een diagnose maligne. Bij 87 punctaten die als 'acellulair' waren geduid was 37 keer histologisch onderzoek uitgevoerd, waarbij in 16 gevallen een maligne tumor werd geconstateerd. Alle 415 als 'benigne' afgegeven punctaten zonder histologisch vervolgonderzoek werden als afkomstig van een benigne mamma-afwijking beschouwd (zie tabel 2).

Cystevocht bleek voornamelijk in de leeftijdsgroep tussen 30 en 50 jaar te zijn afgenomen (88% van alle cystepunctaten). Slechts bij 21 van deze aspiraten (8,1%) werd histologisch onderzoek verricht, waarbij 3 gevallen van carcinoom werden gevonden (zie tabel 3).

Voor solide afwijkingen bedroeg het fout-negatieve percentage 15 (95%-BI 11-19) en het percentage fout-positieve uitslagen 4,2 (2-6). Bij cystes was het voorkomen van carcinomen en de uitspraak 'mogelijk maligne' of 'maligne' zo zeldzaam, dat berekening van genoemde indices niet zinvol was.

Met de uitslag 'zeker maligne' stond de diagnose mammacarcinoom haast onomstotelijk vast. In tegen-

stelling tot wat beweerd wordt over acellulaire punctaten, bleek deze uitslag wel degelijk diagnostische informatie te geven; het aannemelijkheidsquotiënt is echter niet laag te noemen (zie tabel 2) en zelfs wanneer de a priori-kans op ziekte klein is, is carcinoom niet voldoende uit te sluiten.

BESCHOUWING

Door van het PALGA gebruik te maken was de evaluatie van de uitkomst van aspiratiecytologisch onderzoek van de mamma geen tijdrovende aangelegenheid. In onze studie werd gebruik gemaakt van gegevenslijsten, waarvan verwerking een kwestie van uren is. Inmiddels kan de procedure verder worden bekort door koppeling van een personal computer aan het PALGA-systeem.⁷ Van slechts 53 patiënten (4,7% van alle vrouwen) hoefde de status te worden geraadpleegd. Bij 46,8% van de solide tumoren kon op deze wijze snel aan de histologische eindiagnose worden gekomen.

De vraag is echter hoe betrouwbaar met name de schatting van de kans op fout-negatieve testresultaten (de kans op het vooralsnog missen van carcinoom) met deze benadering is. Er is in deze studie verondersteld dat bij de uitslagen 'normaal' of 'acellulair' zonder histologisch vervolgonderzoek sprake moest zijn van een benigne afwijking. Alvorens bij borstkanker wordt overgegaan tot ingrijpende chirurgische of chemotherapeutische behandeling is het morfologisch aantonen ervan een vereiste. Daarom mag, wanneer in het landelijke gegevensbestand geen onderzoeksuitslagen aanwezig zijn die direct of indirect wijzen op mammacarcinoom, aangenomen worden dat het om een benigne afwijking gaat. Voorwaarde is dan wel dat het bestand landelijke 'dekking' heeft en dat de codering bovendien adequaat is. Ten tijde van het onderzoek werd ruim 90% van alle onderzoeken in Nederland in dit bestand ingevoerd. Sinds kort is er sprake van volledig landelijke dekking.

De meest betrouwbare methode waarmee de kwaliteit van mammacytologie kan worden onderzocht is iedere gepuncteerde afwijking direct erna chirurgisch te verwijderen; dit is echter ethisch niet verantwoord. Wanneer niet alle vrouwen worden geopereerd, zal elke methode van uitkomsttoetsing te kampen hebben met het probleem van de 'verificatie-bias'. De test evalueren door alleen die punctaten te nemen waarvan het resultaat van histologisch vervolgonderzoek bekend is, geeft ook een vertekend beeld. In tabel 4 is per cytologische uitslagcategorie het percentage met histologisch vervolgonderzoek vermeld en worden de aannemelijkheidsquotiënten voor alleen de geopereerde vrouwen en voor de totale onderzochte groep vergeleken. Door het uit de berekeningen weglaten van een aanzienlijk aantal niet-geopereerden met benigne afwijkingen kunnen deze verschillen in aannemelijkheidsquotiënten worden verklaard.

Bij een follow-up-duur van 1 jaar zijn vooralsnog niet alle door het cytologisch onderzoek gemiste tumoren vastgesteld. In deze groep bedroeg bij 2 vrouwen de termijn tussen de als benigne geclassificeerde aspiraten en de uiteindelijke histologische diagnose 'mammacarcinoom' meer dan een jaar, hetgeen tevens wijst op

TABEL 4. Aannemelijkheidsquotiënten (AQ) voor de aanwezigheid van een maligniteit bij verschillende punctie-uitslagen van een solide mamma-afwijking, betrokken op een totale groep patiënten (n = 973) en op alleen de subgroep patiënten bij wie histologisch onderzoek werd uitgevoerd (n = 455)

punctaat- uitkomst	percentage met histologisch onderzoek	AQ voor alle patiënten	AQ bij histologisch onderzoek
'maligne'	(174/216) 80,6%		
'mogelijk maligne'	(83/94) 88,3%	4,78	1,65
'benigne'	(161/576) 27,9%	0,12	0,08
'acellulair'	(37/87) 42,5%	0,43	0,45

fout-negatieve klinische en mammografische diagnostiek bij deze vrouwen. Bij een follow-up-termijn van een jaar bestaat dus nog een kans op carcinoom die veel kleiner is dan 1% bij niet-geopereerde vrouwen met niet-afwijkende cytologische uitslag (2 carcinomen binnen 576 als benigne geclassificeerde punctaten).

De aard van de afwijking, blijkend uit de punctie, is een belangrijk diagnostisch gegeven. De kans op carcinoom is daarbij zeer verschillend (een kans op mammacarcinoom van 1 of 34% bij respectievelijk mammacyste of solide haard). Borstkanker is bij een cyste niet geheel uitgesloten. Door het kleine aantal vrouwen met mammacarcinoom is het berekenen van aannemelijkheidsquotiënten voor de verschillende categorieën bij cysten echter niet zinvol gebleken. Uit deze gegevens blijkt de noodzaak deze twee soorten punctaten gescheiden te evalueren en niet gezamenlijk, zoals vaak gebeurt.

Bij een dergelijke toetsing verdient het aannemelijkheidsquotiënt de voorkeur boven het gebruik van sensitiviteit en specificiteit (en de daaraan complementaire fout-negatieve en fout-positieve percentages).⁵ Immers, uitkomstcategorieën behoeven niet te worden samengevoegd voor de dichotomie normaal-abnormaal, maar worden elk apart geëvalueerd (acellulaire punctaten, waarvan de vraag is of deze als normaal of abnormaal moeten worden beschouwd, kunnen dan ook worden benoemd). Het aannemelijkheidsquotiënt is bovendien inzichtelijker omdat bij deze testmaat tegelijkertijd aan zowel de aan- als afwezigheid van carcinoom wordt gerelateerd. Het berekenen van de kans op mammacarcinoom bij een bepaalde punctie-uitslag gaat aan de hand van een eenvoudige formule, gebruikmakend van de kans op borstkanker vóór het toepassen van de test ('voorafkans') en het aannemelijkheidsquotiënt van de bepaalde uitslagcategorie.⁸

$$\frac{\text{voorafkans mammacarcinoom} \times \text{AQ (cytologieresultaat)}}{(1 - \text{voorafkans mammacarcinoom}) + \text{voorafkans mammacarcinoom} \times \text{AQ (cytologieresultaat)}}$$

Zeker nu landelijke dekking van de PALGA-gegevens is bereikt, kan met de hier beschreven methode op snelle wijze een voldoende betrouwbare schatting van de resultaten van aspiratiecytologie van de mamma voor het eigen laboratorium worden verkregen. Daarmee kan een

verantwoorde diagnostische strategie bij palpabele mamma-afwijkingen worden opgesteld. De methode is ook geschikt voor de evaluatie van andere vormen van cytodiagnostisch onderzoek.

Met dank aan de afdeling Heelkunde van het St. Clara Ziekenhuis te Rotterdam voor haar medewerking.

SUMMARY

Aspiration cytology of palpable breast lesions: testing of the results using the PALGA data. - For the testing of the results of 1233 breast punctures performed on 1132 women in the period 1985-1988, the question was studied whether a less time-consuming procedure than status examination might be used. The national computerized record office where all data on cytological and histological diagnostics per patient are centralized (PALGA) offered the possibility of determining whether and, if so, with what results histological examination of the breast had been carried out. Histological follow-up examination proved to be available of 476 punctates. In case of abnormal cytological findings without subsequent histological examination, the final diagnosis was made on the basis of the clinical findings (53 punctates; 4.6% of the women examined). In case of non-abnormal cytological findings without subsequent cytological or histological follow-up examination, the lesion was regarded as benign. It proved technically feasible with use of these final diagnoses to arrive at a numerical evaluation of aspiration cytology for the laboratory. These characteristics are valuable in making the decision whether, given a particular result of puncture biopsy, women with a palpable breast tumour should or should not be operated, provided the characteristics are always used only in combination with clinical and mammographic diagnostics. The method is also appropriate for evaluation of other forms of cytodiagnostic examination.

LITERATUUR

- Mushlin AI. Diagnostic tests in breast cancer. Clinical strategies based on diagnostic probabilities. *Ann Intern Med* 1985; 103: 79-85.
- Dixon JM, Clarke PJ, Crucio V, Dehn TCB, Lee ECG, Greenal MJ. Reduction of the surgical excision rate in benign breast disease using fine needle aspiration cytology with immediate reporting. *Br J Surg* 1987; 74: 1014-6.
- Hammond S, Keyhani-Rofagha SK, O'Toole RV. Statistical analysis of fine needle aspiration cytology of the breast. A review of 678 cases plus 4.265 from the literature. *Acta Cytol (Baltimore)* 1987; 31: 276-80.
- Wilkinson EJ, Schuettke CT, Ferrier CM, Franzini DA, Bland KI. Fine needle aspiration of breast masses: an analysis of 276 breast masses. *Acta Cytol (Baltimore)* 1989; 33: 613-9.
- Giard RWM, Lubsen J. Het waarschijnlijkheidsquotiënt: een superieure maat voor evaluatie van cytodiagnostiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 2205.
- Morris JA, Gardner MJ. Calculating confidence intervals for relative risks, odds ratios and rates. In: Gardner MJ, Altman DG, eds. *Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines.* London: British Medical Journal; 1989: 50-63.
- Brutel de la Rivière G. Lokale bewerking van PALGA-gegevens. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 797.
- Albert A, Harris EK. *Multivariate interpretation of clinical laboratory data.* New York: Dekker, 1987: 90-2.

Aanvaard op 7 mei 1990