

De mogelijkheden van het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief

The value of the nationwide network and registry of histo- and cytopathology in the Netherlands

L.I.H. Overbeek, J.M.S. Arkema, E.H. Hofhuis, L. Rozendaal, M.L.F. van Velthuysen, H. van Dekken en I.D. Nagtegaal

Samenvatting

De Stichting Pathologisch Anatomisch Geautomatiseerd Archief (PALGA) beheert een landelijke databank met alle pathologie-uitslagen in Nederland. Alle pathologielaboratoria zijn aangesloten op de landelijke infrastructuur en sturen dagelijks geautomatiseerd hun pathologie-uitslagen. In dit artikel worden de inhoud, mogelijkheden en beperkingen van de landelijke databank voor wetenschappelijk onderzoek en kwaliteit van zorg besproken. Ter illustratie van de mogelijkheden worden enkele wetenschappelijke artikelen besproken die zijn gebaseerd op gegevens uit de PALGA-databank. De PALGA-databank is een unieke bron van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek en kwaliteit van zorg. Tevens vormt de PALGA-databank de ingang tot de weefselarchieven in de laboratoria en vormt daarmee een biobank van grote waarde.

(Ned Tijdschr Oncol 2012;9:104-10)

Summary

The PALGA foundation ('the nationwide network and registry of histo- and cytopathology in the Netherlands') manages a national database encompassing all pathology excerpts in the Netherlands. All pathology laboratories participate in the network and send in their results on a daily basis. This article discusses the content, the possibilities and the restrictions of the national database for scientific research and quality of care. To illustrate the possibilities, some research articles based on PALGA data are being discussed. The PALGA database is a unique source for scientific research and quality of care. The PALGA database also functions as the entrance to histology-archives and in this way it is a biobank of great value.

Inleiding

Pathologie-uitslagen worden in Nederland digitaal gearchiveerd in het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA).¹ Het archief is opgericht in 1971 en heeft sinds 1991 landelijke

dekking. Dit betekent dat alle 58 pathologielaboratoria zijn aangesloten op de landelijke infrastructuur. De pathologielaboratoria zorgen gezamenlijk jaarlijks voor 2,4 miljoen nieuwe uitslagen van cytologie, histologie en obducties. Per eind 2011 zijn er in

Auteurs: mw. dr. L.I.H. Overbeek, adviseur Stichting PALGA, mw. dr. J.M.S. Arkema, adviseur Stichting PALGA, mw. dr. ir. E.H. Hofhuis, bestuurssecretaris Stichting PALGA, dhr. dr. L. Rozendaal, patholoog, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, mw. dr. M.L.F. van Velthuysen, patholoog, afdeling Pathologie, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, dhr. dr. H. van Dekken, patholoog, afdeling Pathologie, Sint Lucas Andreasziekenhuis, mw. dr. I.D. Nagtegaal, patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud. Correspondentie graag richten aan mw. dr. L.I.H. Overbeek, adviseur Stichting PALGA, Stichting PALGA, Postbus 4001, 3502 HA Utrecht, tel.: 030 68 68 768, e-mailadres: lzv@palga.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: biobank, databank, PALGA, pathologie

Key words: biobanking, database, PALGA, pathology

- Rapportidentificatie
 - Laboratoriumnummer
 - Jaartal
 - Soort onderzoek
 - PA-nummer
 - Datum ontvangst (van het onderzoeksmateriaal in het laboratorium)
- Patiëntgegevens
 - Gepseudonimiseerde patiëntidentificatie, bijvoorbeeld:
 - gebaseerd op eerste 4 letters geboortenaam, geboortedatum en geslacht
 - gebaseerd op eerste 8 letters geboortenaam, geboortedatum en geslacht[#]
 - Geslacht
 - Leeftijd
- Conclusie en diagnose
 - Conclusie (conclusie in het pathologieverslag: vrije tekst of automatisch gegenereerd uit geprotocolleerde verslagleggingmodule)
 - Diagnoseregels (1 of meer regels, bestaande uit diagnosetermen uit de thesaurus, opgesteld volgens vaste opbouw)
- Extra rapportgegevens
 - Velden bij standaard diagnosecodering cervixcytologie
 - Velden uit gestandaardiseerde verslagleggingmodule (bijvoorbeeld aantal lymfeklieren bij coloncarcinoom, gradering bij mammacarcinoom, enzovoort)
 - Klinische gegevens, microscopie, macroscopie en epicrise

Figuur 1. Hoofdindeling van het excerpt in de PALGA-databank. [#] vanaf 2000. PA=pathologie.

totaal meer dan 55 miljoen pathologie-uitslagen van ruim 11 miljoen patiënten opgeslagen. Al jarenlang zetten pathologen zich in voor de samenstelling van dit wereldwijd unieke archief: uniek in omvang en uniek in landelijke samenwerking.

De PALGA-infrastructuur bestaat uit 58 decentrale databanken in de laboratoria, 1 landelijke databank voor de patiëntenzorg en 1 landelijke databank voor wetenschappelijk onderzoek en kwaliteit van zorg. De 58 laboratoria sturen dagelijks geautomatiseerd hun pathologie-uitslagen naar de 2 landelijke databanken, waardoor de landelijke databanken actueel zijn. In dit artikel worden de inhoud, mogelijkheden en beperkingen van de landelijke databank, verder de 'PALGA-databank' genoemd, voor wetenschappelijk onderzoek en kwaliteit van zorg besproken. Ter illustratie van de mogelijkheden worden enkele wetenschappelijke artikelen besproken die zijn gebaseerd op gegevens uit de PALGA-databank.

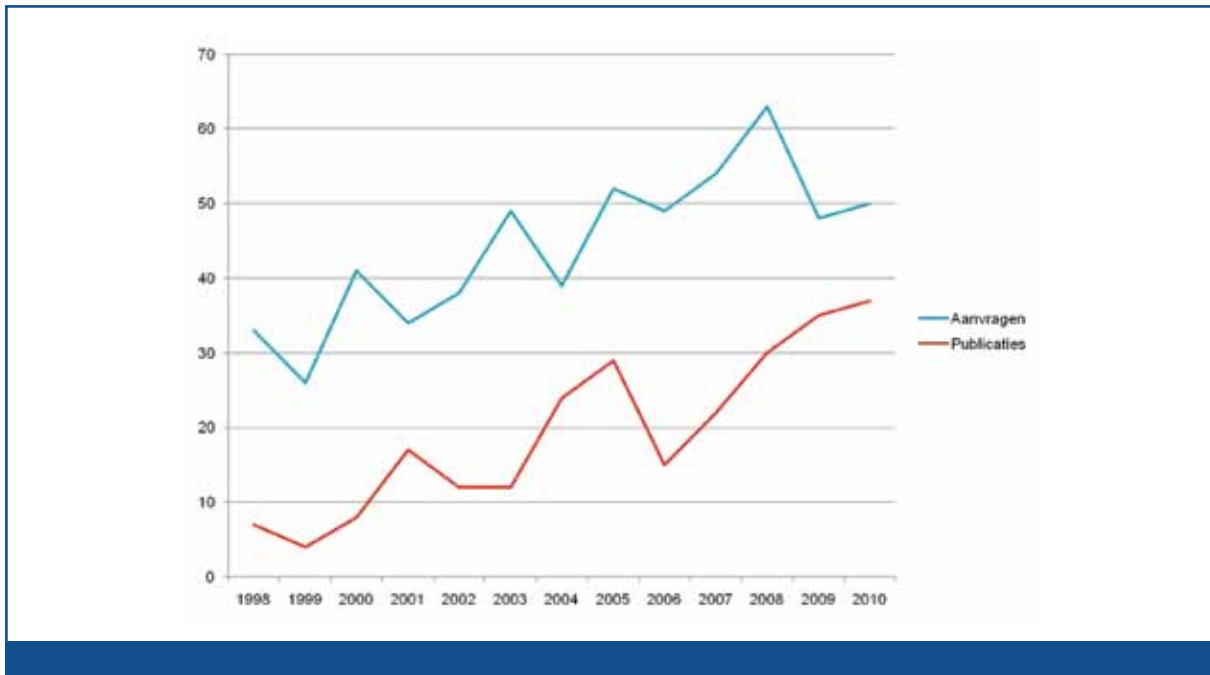
Inhoud

De eenheid van registratie in de PALGA-databank is het excerpt. Dit is een uittreksel van het oorspronkelijke pathologieverslag. De belangrijkste onderdelen van dit excerpt voor het terugzoeken van gegevens zijn de gepseudonimiseerde patiëntidentificatie, de diagnoseregels en de conclusie van de pathologische

bevindingen. *Figuur 1* geeft de rubrieken van het excerpt weer.

Aan ieder verslag kent de patholoog 1 of meerdere diagnoseregels toe op het moment van verslaglegging. Deze diagnoseregels bestaan uit een combinatie van diagnosetermen (lokalisatie, verkrijgingstechniek, afwijking) uit de PALGA-thesaurus (zie www.palga.nl, 'Coderen'). Deze diagnosetermen worden automatisch voorzien van 1 of meer classificatiecodes uit een hiërarchisch geordend coderingssysteem. Deze codes zijn in oorsprong georiënteerd op de 'Systematized Nomenclature of Medicine' (SNOMED), versie 1982, uitgegeven door het 'College of American Pathologists'.² In het verleden was sprake van geëncrypteerde patiëntgegevens. Sinds 2010 worden de persoonsgegevens door een 'Trusted Third Party' (ZorgTTP, Houten) gepseudonimiseerd. Er is bijvoorbeeld een pseudoniem gebaseerd op de eerste 4 letters van de geboortenaam, geboortedatum en geslacht, een tweede pseudoniem op de eerste 8 letters van de geboortenaam, geboortedatum en geslacht en een derde op het Burger Service Nummer.

Daarnaast is in de afgelopen jaren een begin gemaakt met de invoering van gestandaardiseerde verslaglegging van oncologische resecties, gebaseerd op de nationale richtlijnen die zijn ontwikkeld door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), in de vorm van zogenoemde protocollen. Op dit moment zijn



Figuur 2. Aantal aanvragen en publicaties per jaar (1998-2010).

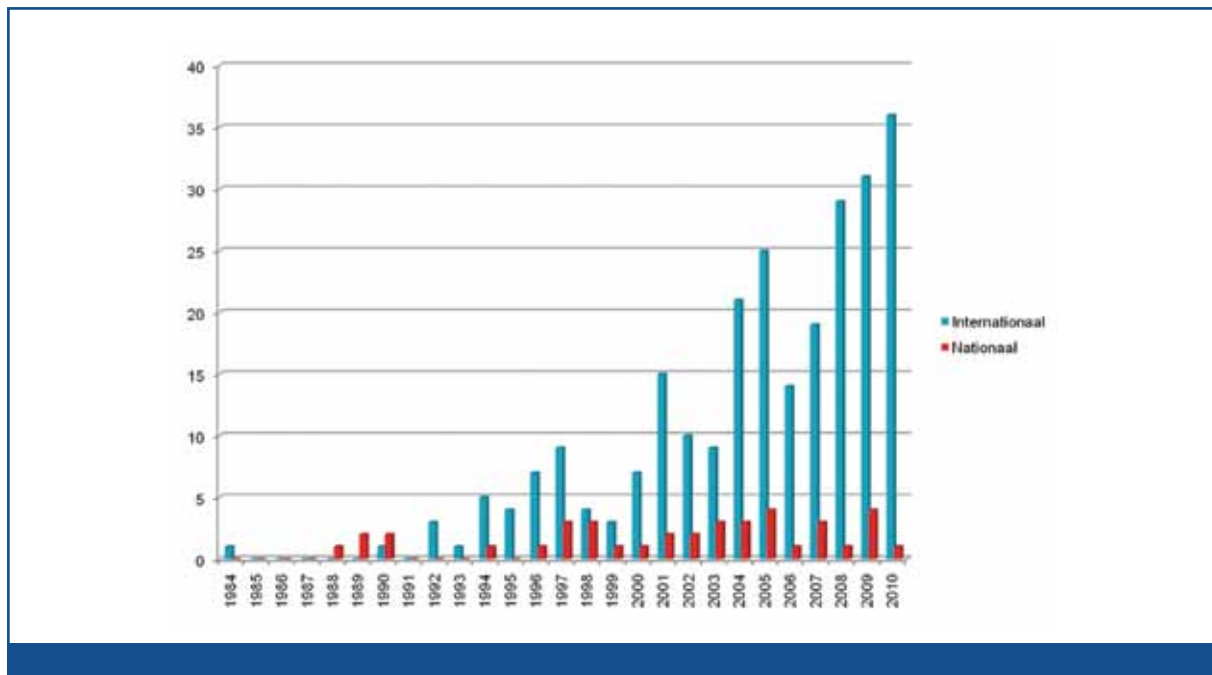
er protocollen voor colorectale resecties en mamma-resecties met bijbehorende lymfeklieronderzoeken. De Stichting PALGA wil het gebruik van protocollen in de toekomst sterk stimuleren. Er zullen voor alle tumortypen waarvoor nationale richtlijnen zijn opgesteld protocollen worden ontwikkeld. De gegevens uit de protocolmodules worden automatisch toegevoegd aan het excerpt in de PALGA-databank.

Mogelijkheden PALGA-databank

Gegevens uit de databank worden onder andere gebruikt voor de kwaliteitscontroles van de verschillende bevolkingsonderzoeken en dienen als belangrijkste signaleringsbron van de Nederlandse Kankerregistratie. Daarnaast biedt de enorme hoeveelheid gegevens in de PALGA-databank, verzameld door de gezamenlijke inspanning van pathologen, ongekende mogelijkheden voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. Een overzicht van het aantal aanvragen en het aantal publicaties waarin PALGA-gegevens worden gebruikt is weergegeven in *Figuur 2*. Onderzoekers kunnen een aanvraag tot gegevensverstrekking digitaal indienen via www.palga.nl, 'Databank'. In het kort gaat het indienen van een aanvraag als volgt. Op het digitale aanvraagformulier wordt de aanvrager verzocht om zo specifiek mogelijk zijn/haar wensen te formuleren en bijvoorbeeld aan te geven in welke periode en op welke PALGA-termen moet worden

gezocht. Daarnaast is het vereist een onderzoeksopzet met methode en werkplan op schrift te zetten (maximaal 1 A4) en met het aanvraagformulier mee te sturen. Binnen 14 dagen na ontvangst van de aanvraag wordt door Stichting PALGA contact opgenomen over te volgen procedures en het tijdsplan. De Wetenschappelijke Raad en Privacy Commissie van PALGA beoordelen dan de aanvraag. De Wetenschappelijke Raad bestaat uit 3 pathologen en 3 epidemiologen en beoordeelt of de onderzoeksvraag te beantwoorden is met pathologiegegevens en of het onderzoek methodologisch goed is opgezet. De Privacy Commissie bestaat uit een patholoog/jurist, een patholoog, een advocaat, een jurist van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst, een advocaat namens de Nederlandse Patiënten Vereniging en een medisch specialist. Als de Wetenschappelijke Raad en de Privacy Commissie de aanvraag goedkeuren, worden de volgende rubrieken aan de aanvrager gerapporteerd: jaar van onderzoek, soort onderzoek, datum onderzoek, geslacht, leeftijd, conclusie en diagnoseregels.

De door de patholoog opgestelde diagnoseregels maken het mogelijk om excerpten te selecteren op lokalisatie/topografie (bijvoorbeeld slokdarm), op ingreep (bijvoorbeeld biopsie/resectie), op afwijking (bijvoorbeeld adenocarcinoom) of op een combinatie van deze (bijvoorbeeld biopsie van adenocarcinoom van de slokdarm). Een restrictie op jaar van onderzoek,



Figuur 3. Aantal nationale en internationale publicaties sinds 1984.

leeftijd van de patiënt of soort pathologie-onderzoek (zoals histologie) is daarnaast ook mogelijk. Bijvoorbeeld als men zou willen weten hoe vaak bij mensen boven 60 jaar de diagnose van een adenocarcinoom van de slokdarm niet wordt gevolgd door een resectie. In principe is de PALGA-databank een pathologie-diagnosedatabank, maar doordat ieder excerpt is voorzien van gepseudonimiseerde patiëntidentificatie is het mogelijk om de pathologiehistorie van een patiënt samen te stellen. Door de landelijke dekking en de pseudonimisatie is het ook mogelijk om de patiënthistorie samen te stellen als een patiënt is verhuisd of een specialist buiten de regio heeft bezocht. Zo is bijvoorbeeld van de patiënten met een histologisch bevestigd adenocarcinoom van de slokdarm in de PALGA-databank ook te vinden of zij in het verleden gediagnosticeerd zijn met bijvoorbeeld barret-slijmvlies.

Het opslaan van het rapportnummer en het laboratorium zorgen ervoor dat de PALGA-databank ook de ingang kan vormen tot de nader-gebruik-biobanken. Zo kan de onderzoeker bijvoorbeeld via de Stichting PALGA de coupes opvragen om de diagnose te bevestigen/reviseren of de weefselblokjes opvragen om aanvullende bepalingen te verrichten. Daarnaast is het mogelijk om via de patholoog in contact te komen met de behandelend arts. De arts kan de onderzoeker voorzien van klinische gegevens als aanvulling op de gegevens uit de excerpten in de PALGA-databank.

Hierbij valt te denken aan de klachten van de patiënt in de periode voorafgaand aan de diagnose, comorbiditeit voorafgaand of na afloop van de ingreep, medicatiegebruik, familiegeschiedenis, enzovoort.

Verder is het mogelijk om - onder strikte, privacy-gelateerde voorwaarden - onderzoekscohorten te koppelen met de PALGA-databank. Voor een dergelijke koppeling wordt gepseudonimiseerde patiëntidentificatie gebruikt, zoals weergegeven in *Figuur 1*, pagina 105. Door koppeling is het mogelijk te kijken of de deelnemers van het onderzoekscohort in de PALGA-databank bekend zijn met een bepaalde diagnose. Een koppeling van een onderzoekscohort kan incidenteel, maar ook regelmatig plaatsvinden. Een voorbeeld van regelmatig herhaalde koppeling is die van de Nederlandse Cohort-Studie naar Voeding en Kanker (n=120.852) met de PALGA-databank, welke jaarlijks plaatsvindt.³ Van de deelnemers aan dit cohortonderzoek zijn de voedings- en leefstijlgevoontes bekend. Door de jaarlijkse koppeling met de PALGA-databank kan een relatie worden gelegd tussen de voedings- en leefstijlgevoontes en het ontstaan van ziektes zoals kanker.

Tot slot zullen in de toekomst voor de tumortypen waarvoor nationale richtlijnen zijn opgesteld, de bijbehorende uniforme protocollen een schat aan gestructureerde gegevens opleveren die kunnen worden gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden.

Onderzoek met gebruikmaking van gegevens uit de PALGA-databank

IBD-gerelateerde darmkanker

Het risico op 'inflammatory bowel disease' (IBD)-gerelateerde darmkanker is tot op heden een punt van discussie. Eerdere onderzoeken lieten een verhoogd risico op darmkanker zien bij IBD-patiënten, maar deze onderzoeken waren veelal uitgevoerd met patiënten uit academische centra of slechts 1 niet-academisch centrum. Baars et al. (2011) voerden een nationale geneste 'case-control'-studie uit om het risico van IBD-gerelateerde darmkanker en daarmee samenhangende prognostische factoren in niet-academische ziekenhuizen (n=93), in de periode van 1 januari 1990 tot 1 juli 2006, te bepalen. Voor deze studie werden gegevens uit de PALGA-databank gebruikt.⁴

Van de initieel geselecteerde 3.758 patiënten met een potentieel IBD-gerelateerde darmkanker uit niet-academische ziekenhuizen bleven na het doorlezen van de conclusieteksten van de geselecteerde excerpten uit de PALGA-databank nog 468 patiënten ≤65 jaar met een potentieel IBD-gerelateerde darmkanker over. Een aantal ziekenhuizen werkte niet mee met het statusonderzoek.

De onderzoekers concludeerden dat het risico op IBD-gerelateerde darmkanker in niet-academische ziekenhuizen laag is (0,04% per jaar). Sterk prognostische factoren voor het ontwikkelen van IBD-gerelateerde darmkanker zijn hogere leeftijd, lange duur van IBD, lange duur van primaire scleroserende cholangitis en de aanwezigheid van pseudopoliepen.

Lokale behandeling van niercelcarcinoommetastasen in de lever

Ruys et al. (2011) verkregen gegevens uit de PALGA-databank over patiënten met hepatogeen gemetastaseerd niercelcarcinoom die in aanmerking kwamen voor lokale resectie of ablatie van de levermetastasen.⁵ De literatuur over de lokale behandeling van niercelcarcinoommetastasen in de lever bestaat slechts uit enkele 'case reports' en kleine series. Niercelcarcinoom komt ongeveer 2.000 keer per jaar voor en slechts 2-4% hiervan ondergaat leverchirurgie. De vijfjaars-overleving van gemetastaseerd niercelcarcinoom is slechts 5-10%. Het doel van het onderzoek was om uit de PALGA-databank een substantieel aantal patiënten te verkrijgen die lokale behandeling van niercelcarcinoommetastasen onderging om te kijken of het voor een geselecteerde groep van patiënten een goede

behandelingsmogelijkheid is.

Bewust werd gekozen voor ruime selectiecriteria om geen casus te missen. De selectie bestond uit levermetastasen van het niercelcarcinoom, ongeacht verkrijgingstechniek. Dit leverde 602 patiënten op met een levermetastase van een niercelcarcinoom. Na het doorlezen van de conclusieteksten van de excerpten bleven 37 patiënten over die leverchirurgie hadden ondergaan. Dit is een van de grootste series in de literatuur.

De onderzoekers benaderden de ziekenhuizen (7 academisch en 7 niet-academisch) voor het verkrijgen van aanvullende gegevens over de primaire tumor, metastasen, behandeling, uitkomst van de behandeling en overleving.

De conclusie van het onderzoek was dat de vijfjaars-overleving van lokale behandeling van niercelcarcinoommetastasen in de lever 43% bedraagt. Dit is substantieel hoger dan de algehele vijfjaarsoverleving van gemetastaseerd niercelcarcinoom. Er was geen operatieve mortaliteit. Voorspellende factoren voor overleving waren metachrone metastasen en radicale resectie. Tumorgrootte <50 mm, solitaire metastasen en aanwezigheid van metastasen buiten de lever hadden geen significante invloed op de overleving.

Effect van CYP2D6-remmers en tamoxifen op recidiverend mammacarcinoom

Tamoxifen is een anti-oestrogeen dat de werking van het vrouwelijke geslachtshormoon oestrogeen tegengaat. Het wordt voorgeschreven aan vrouwen met mammacarcinoom dat gevoelig is voor oestrogenen en dus onder invloed daarvan sneller groeien. CYP2D6 is betrokken bij de activering van tamoxifen. CYP2D6-remmers worden voorgeschreven als antidepressiva (selectieve serotonineheropnameremmers). Dezentjé et al. (2010) onderzochten het effect van het gelijktijdig gebruik van CYP2D6-remmers en tamoxifen op het optreden van recidivering van het mammacarcinoom.⁶ De gegevensbron was een koppeling tussen de PALGA-databank en het PHARMO 'record linkage system'.⁷ Uiteindelijk werden 1.962 patiënten met mammacarcinoom die werden behandeld met tamoxifen geïncludeerd. Hiervan gebruikten 150 patiënten een CYP2D6-remmer tijdens de behandeling met tamoxifen. De uitkomst van het onderzoek was een (afstand)recidivering van het mammacarcinoom of een tweede primair (contralateraal) mammacarcinoom. De onderzoekers vonden geen associatie tussen het

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De PALGA-databank is een unieke bron van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek en kwaliteit van zorg.
2. De PALGA-databank is de ingang tot de weefselarchieven in de laboratoria en vormt daarmee een biobank van grote waarde.

gebruik van CYP2D6-remmers en recidivering van het mammacarcinoom tijdens de behandeling met tamoxifen. Daarentegen ontdekten zij dat er bij vrouwen die de behandeling met tamoxifen vroegtijdig staakten, een verhoogd risico op recidivering van het mammacarcinoom was. Deze belangrijke conclusie vereist de ontwikkeling van strategieën om het continueren van de behandeling met tamoxifen te stimuleren.

Beperkingen PALGA-databank

De grote kracht van de PALGA-databank, het direct opnemen van uitslagen uit het productieproces van de pathologie, heeft als nadeel dat de gegevens in de PALGA-databank moeten worden beschouwd als onbewerkte, ruwe gegevens. De mate waarin de juiste selectie kan worden gemaakt, hangt af van de kwaliteit en uniformiteit van het coderen van de uitslagen door pathologen. De slechtste codeerder bepaalt immers de betrouwbaarheid van de PALGA-databank. De consequentie hiervan is dat uit de PALGA-databank niet automatisch aantallen te generen zijn. Een handmatige slag, het doorlezen van de conclusieteksten, is nodig om de selectie te verifiëren en/of te verfijnen voordat de analyses kunnen plaatsvinden. Bij grote aantallen patiënten, zoals bijvoorbeeld in de IBD-studie van Baars et al. (2011), is dit weliswaar een grote, maar haalbare klus.⁴

Daarnaast zullen onderzoekers zelf specifieke gegevens moeten destilleren uit de conclusietekst. De Stichting PALGA streeft naar gestandaardiseerde verslaglegging voor alle tumortypen waarvoor nationale richtlijnen zijn opgesteld om te voorzien in de behoefte aan meer gestructureerde gegevens. De pathologen vullen tijdens de verslaglegging de vereiste velden van de zogenoemde protocolmodule in. Deze module levert een gestandaardiseerd verslag voor de kliniek en tegelijkertijd worden de ingevulde velden opgeslagen in de PALGA-databank, waardoor de

gegevens veel toegankelijker zijn voor wetenschappelijk onderzoek. Het handmatig destilleren van gegevens uit de conclusieteksten is dan niet meer nodig. Eind 2011 gebruikte ongeveer de helft van de laboratoria de protocollen in meer of mindere mate.

Tot op heden is nog niet ieder excerpt voorzien van een gepseudonimiseerd Burger Service Nummer. Dit betekent dat de PALGA-databank niet beschikt over een unieke patiëntidentificatie. Bij het volgen van patiënten door de tijd kan dit leiden tot zogenoemde administratieve fusies. Het kan bijvoorbeeld zijn dat een recidief van het mammacarcinoom van patiënt X onterecht wordt gekoppeld aan een primair mammacarcinoom van patiënt Y, omdat beide patiënten dezelfde eerste 8 letters van de geboortenaam, geboortedatum en geslacht hebben.

Het is evident dat de PALGA-databank alleen door de patholoog gestelde diagnoses bevat. Indien een diagnose niet altijd pathologisch wordt bevestigd, dient men zich af te vragen of de pathologisch bevestigde casus wellicht een selectie zijn en of de resultaten van het onderzoek extrapoleerbaar zijn naar de gehele populatie. Daarnaast beperkt de diagnosesregel van het excerpt zich tot dat wat de patholoog onder de microscoop ziet. In het voorbeeld van levermetastasen betekent dit dat uit het excerpt niet altijd te halen is wat de primaire lokalisatie van de metastase is.

Tot slot houdt de landelijke dekking van de PALGA-databank in dat voor het verzamelen van coupes en/of weefsels (in ieder geval een deel van de) 58 laboratoria hun medewerking moet verlenen. Voor het opvragen van aanvullende gegevens moet een nog groter aantal ziekenhuizen welwillend staan tegenover het leveren van een bijdrage aan wetenschappelijk onderzoek.

Conclusie

De PALGA-databank is een unieke verzameling van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek en kwaliteit van zorg die gegevens direct overneemt vanuit de bron van deze gegevens, namelijk de dagelijkse productie in alle pathologielaboratoria in Nederland. Tevens vormt de PALGA-databank de ingang tot de weefselarchieven in de laboratoria en vormt daarmee een biobank van grote waarde.

Voor de toekomst richt PALGA de aandacht op gestructureerde verslaglegging van alle tumoren waarvoor landelijke richtlijnen zijn ontwikkeld, unieke patiëntidentificatie en het optimaliseren van de logistiek rond het verzamelen van weefsels.

Referenties

1. Casparie M, Tiebosch AT, Burger G, et al. Pathology databanking and biobanking in the Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive. *Cell Oncol* 2007;29(1):19-24.
2. Cote RA, Robboy S. Progress in medical information management.

Systematized nomenclature of medicine (SNOMED). *JAMA* 1980;243(8):756-62.

3. Van den Brandt PA, Goldbohm RA, Van 't Veer P, et al. A large-scale prospective cohort study on diet and cancer in the Netherlands. *J Clin Epidemiol* 1990;43(3):285-95.

4. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011;106(2):319-28.

5. Ruys AT, Tanis PJ, Nagtegaal ID, et al. Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2011;18(7):1932-8.

6. Dezentje VO, Van Blijderveen NJ, Gelderblom H, et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2423-9.

7. Herings RM. PHARMO, a record linkage system for postmarketing surveillance of prescription drugs in the Netherlands. Proefschrift, Universiteit Utrecht. 1993.

Ontvangen 5 december 2011, geaccepteerd 2 april 2012.