

III. OBJETIVOS

Los objetivos específicos de la presente tesis doctoral son:

1. Estimar la validez del diagnóstico de alta hospitalaria tomando como patrón de referencia las decisiones tomadas por personal médico especializado.
2. Tipificar e ilustrar los casos más propensos a inducir errores diagnósticos en este tipo de neoplasias.
3. Analizar la concordancia y la validez de las dos fuentes de información utilizadas en el estudio sobre los antecedentes patológicos de diabetes mellitus, pancreatitis crónica, pancreatitis aguda, colelitiasis, colecistitis, ulcus gastroduodenal, alergias y trastornos mentales, y concluir cuál de estas dos fuentes de información es más válida para la extracción de información.
4. Analizar las características de la dieta (grupos de alimentos y micronutrientes), el consumo de alcohol y el de café como factores de riesgo del cáncer de páncreas.

IV. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

En este capítulo presento los 4 artículos que constituyen el trabajo de la tesis. Cada uno de ellos va precedido del resumen y así como de una breve descripción de la metodología aplicada y de los principales resultados. Debido a que la población de estudio es diferente en cada uno de ellos la Tabla 14 muestra las agrupaciones de pacientes utilizadas en el análisis de los diferentes objetivos.

Tabla 14: Descripción de los grupos de pacientes incluidos en cada uno de los artículos presentados en esta tesis.

Artículos	Objetivo del estudio	Pacientes incluidos en los artículos
Porta M y cols, (en revisión)	Validez del diagnóstico de alta hospitalaria	Pacientes con <u>diagnósticos de alta hospitalaria</u> de CPE (204), de CSBE (129), de pancreatitis aguda (37), de pancreatitis crónica (89) y de otros diagnósticos (103) incluidos en el estudio PANKRAS II.
Soler M y cols, J Clin Epidemiol 1998;51: 1215-1221	Descripción de una serie de casos	10 paciente del grupo de 602 pacientes incluidos en el PANKRAS II
Soler M y cols, Dig Dis Sci 1999;44: 2469-2477	Concordancia entre las fuentes de información Validez de la historia clínica y de la entrevista al paciente	Pacientes con <u>diagnóstico definitivo de consenso</u> de CPE (185), de CSBE (128), de patología pancreática benigna (126) y de otra patología (163) incluidos en el estudio PANKRAS II.
Soler M y cols, Eur J Cancer Prev 1998;7: 455-460	Factores de riesgo del cáncer de páncreas	Pacientes con CPE con confirmación histológica (362) y controles (1441) incluidos en el estudio de neoplasias digestivas del Norte de Italia

- I. Porta M, Costafreda S, Malats N, Guarner L, **Soler M**, Gubern JM, García-Olivares E, Andreu M, Salas A, Corominas JM, Alguacil J, Carrato J, Rifà J, Real FX for the PANKRAS II Study Group. **Hospital discharge diagnosis in biliopancreatic pathology: validity analysis and recommendations for epidemiologic studies** (en proceso de revisión).

RESUMEN. El objetivo de este estudio es analizar la magnitud, la dirección y los cambios predecibles en el diagnóstico de alta hospitalaria de los pacientes incluidos en un estudio epidemiológico multicéntrico y molecular sobre patología pancreatobiliar después de una revisión del diagnóstico. Un total de 602 pacientes con sospecha de CPE, de CSBE y patología benigna biliopancreática (PBB) fueron incluidos en este estudio en cinco hospitales españoles de forma prospectiva. Se obtuvo información sobre la sintomatología del paciente y sobre el proceso diagnóstico, sobre el seguimiento y la anatomía patológica. Esta información fue revisada por un panel de médicos expertos que estableció un diagnóstico de consenso. De los 204 pacientes con un diagnóstico inicial de CPE, 176 fueron confirmados (86%), mientras que 8 cambiaron a CSBE, 12 a neoplasias de diferente origen, 4 a PBB y 4 a ictericia obstructiva. Así pues, 28 casos (14%) fueron considerados falsos positivos. De los 129 pacientes con diagnóstico inicial de CSBE, 15 fueron falsos positivos (12%). Nueve de 396 con otros diagnósticos resultaron neoplasias del páncreas y 14 de 471 con un diagnóstico original diferente de CSBE resultaron neoplasias biliares. La sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de alta hospitalaria fue del 95% y 93% para el CPE y del 89% y 97% para el CSBE. La confirmación citohistológica y la laparotomía fueron variables independientes predictoras del cambio. Las conclusiones del estudio fueron que la validez del diagnóstico de alta hospitalaria era alta, pero la asociación con determinadas variables clínicas sugiere que el diagnóstico podría resultar erróneo y sería necesario realizar una revisión del diagnóstico.

En este artículo se llevó a cabo un estudio de los cambios realizados en el diagnóstico del alta hospitalaria, como resultado de la revisión de 600 de los 602 casos incluidos en el estudio PANKRAS II, llevada a término por un grupo de clínicos, cirujanos y epidemiólogos expertos en patología pancreatobiliar, con el objetivo de valorar la magnitud y la dirección de cambio en el diagnóstico de alta hospitalaria.

Para llegar a un diagnóstico de consenso dos cirujanos, dos gastroenterólogos, un oncólogo y varios epidemiólogos, realizaron una revisión de toda la información que se poseía de cada uno de los pacientes. Se estudio el impreso de entrevista al paciente (IEP), el impreso de revisión de la historia clínica en el que se incluía la sintomatología, el proceso diagnóstico, el diagnóstico de alta hospitalaria y los diagnósticos secundarios y en caso de que fuera una neoplasia, las características, el estadiaje y el tratamiento del tumor (IDC), el impreso de seguimiento y la información sobre la anatomía patológica, en caso de que existiera. Los resultados del análisis molecular no se podían consultar durante el proceso de revisión diagnóstica.

En la Tabla 1 de este primer artículo se puede observar algunas de las características sociodemográficas de los 602 pacientes incluidos en el estudio PANKRAS II. Los grupos iniciales los formaban 204 casos de cáncer de páncreas exocrino, 129 neoplasias del sistema biliar extrahepático y 269 pacientes en los que se incluían diagnósticos como la pancreatitis crónica, pancreatitis aguda, colelitiasis, coledocolitiasis, quistes y pseudoquistes pancreáticos, entre otros.

La Tabla 2 muestra los cambios realizados en cada uno de los principales grupos diagnósticos. Como se puede observar, sólo un 86% de los casos diagnosticados inicialmente de cáncer de páncreas fueron confirmados. En 8 pacientes el diagnóstico cambió y se consideró que eran neoplasias del sistema biliar extrahepático. En cuatro pacientes el diagnóstico cambio a pancreatitis (3 pancreatitis aguda y 1 pancreatitis crónica), a 4 se les modificó el diagnóstico considerando que debían ser clasificados como diagnósticos sindrómicos, 7 se convirtieron en neoplasias digestivas inespecificadas del abdomen (CIE:159) y 5 en neoplasias malignas inespecificas. Cambios similares sucedieron en los grupos iniciales de neoplasias del sistema biliar extrahepático y en el grupo de patología benigna.

En la Tabla 3 se analizan las variables predictoras de cambio diagnóstico. Como se puede observar, la edad avanzada, la confirmación citohistológica, la ERCP, el TAC y

la laparotomía son factores predictores de cambio en el grupo de neoplasias del páncreas exocrino. La confirmación citohistológica, la ERCP y la laparotomía lo son para las neoplasias del sistema biliar extrahepático.

Las estrategias diagnósticas asociadas a cambio diagnóstico según la presencia o ausencia de confirmación histológica se presentan en la Tabla 4. Como vemos, la laparotomía se ha asociado a un mayor cambio diagnóstico en aquellos pacientes con un CPE y con muestra histológica. En el CSBE la ERCP se asocia al cambio en aquellos pacientes en los que no hay muestra histológica.

Hospital discharge diagnosis in biliopancreatic pathology: validity analysis and recommendations for epidemiologic studies.

Miquel Porta,* Sergi Costafreda,* Núria Malats,* Luisa Guarner,† Maria Soler,* Josep M. Gubern,‡ Esteban García-Olivares,§ Montserrat Andreu,‡ Antonio Salas,§ Josep M. Corominas,‡ Juan Alguacil,* Alfredo Carrato,¶ Juli Rifà* & Francisco X. Real* for the PANKRAS II Study Group¹

**Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Autònoma de Barcelona and Universitat Pompeu Fabra, Barcelona; †Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ‡Hospital del Mar, Barcelona; §Hospital de la Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona; ¶Hospital General de Elche, Alicante; **Hospital Son Dureta, Mallorca; all in Spain.*

Address for correspondence: Prof. Miquel Porta, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Autònoma de Barcelona, Carrer del Dr. Aiguader 80, E-08003 Barcelona, Spain
Phone: +34 93 221 1009; Fax: +34 93 221 3237
E-mail: mporta@imim.es

¹Members of the Multicentre Prospective Study on the Role of the K-ras and other Genetic Alterations in the Diagnosis, Prognosis and Etiology of Pancreatic and Biliary Diseases (PANKRAS II) Study Group are listed in the Appendix.

Running title: Validity of diagnoses in biliopancreatic pathology

Abstract. *Background:* The aim was to analyse the magnitude, direction and predictors of change in the main hospital discharge diagnosis (HDD) after a clinical expert review, among patients included in a multicentre molecular epidemiologic study of biliopancreatic diseases. *Methods:* A total of 602 patients with a suspicion diagnosis of pancreas cancer (PC), cancer of the extrahepatic biliary system (CEBS) or benign biliopancreatic pathologies (BPP) were prospectively recruited at 5 general hospitals. A structured form was used to collect information from medical records. A panel of experts revised all diagnostic information and established the main clinico-pathological diagnosis (CPD) by consensus. *Results:* Of 204 cases with a HDD of PC, 176 (86%) were deemed to have a CPD of PC, 8 of CEBS, 12 a neoplasm of different origin, 4 BPP and 4 "obstructive jaundice". Thus, 28 cases (14%) were false positives. Of 129 patients with a HDD of CEBS, 15 (12%) were false positives. Nine of 396 cases with a HDD of non-PC (2%) had a CPD of PC (false negatives), whilst 14 of 471 patients with an HDD of non-CEBS (3%) were deemed to have CEBS. Overall, sensitivity and specificity of HDD for PC were, respectively, 95% and 93%, and for CEBS, 89% and 97. Cytohistological confirmation and laparotomy were independent predictors of diagnostic change. *Conclusions:* Validity of the HDD was high, but its association with some clinical variables suggests that sole reliance on HDD can significantly bias results, and highlights the need to review all HDDs. Alternatively, only patients at high risk of misdiagnosis could be reviewed: primarily, those lacking a cytohistological diagnosis or a laparotomy. No exclusions appear warranted solely on the basis of age, gender or tumour spread.

Key words: Biliary and pancreatic neoplasms—diagnosis, validity, epidemiology; Multicentre studies

Abbreviations: HDD=Hospital discharge diagnosis; PC=Pancreas cancer; CEBS=Cancer of the extrahepatic biliary system; BPP=Benign biliopancreatic pathologies; CPD=Clinico-pathological diagnosis

Introduction

Pancreatic cancer has the lowest rate of histological verification of any major cancer, with important age, gender, race, time and geographic variations [1-5]. Cancers of the extrahepatic biliary system –including tumours from the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater [6]– show higher rates of histological confirmation, but misclassification may also be significant [7]. As commonly used in epidemiologic studies of biliopancreatic malignancies, the notion of “histologic confirmation” of cancer often encompasses several realities, in terms of tissue sampling and pathologic diagnostic accuracy. “Histologic confirmation” is thus often an insufficient criterion to define cases in epidemiologic studies of pancreatic and biliary cancers; yet, at other times it may be an unnecessary requirement [1,3-5].

Within a multicentre study, the available diagnostic evidence is likely to vary substantially across hospitals. Among other reasons, because despite continued technological advances, there is no universally accepted diagnostic strategy for tumours from this anatomical area [8-12]. Nowadays, in the U.S. as in Europe, the diagnostic work-up of patients in whom biliopancreatic cancers are suspected increasingly involves imaging techniques and fine-needle aspiration cytologies, with a decreasing use of laparotomy and histology [12]. Trends in health care influence how clinical and epidemiologic studies are conducted. In particular, the identification of putative subjects with the disease of interest, and their study inclusion or exclusion, greatly depend on the prevailing diagnostic approaches. This impacts on the external validity of studies, and on the scope of the hypotheses that they tackle. Inaccurate clinical diagnoses of malignant neoplasms remain common, in particular for tumours of the gastrointestinal tract [13].

Molecular techniques are increasing even further the value of accurate diagnoses such as the tumour’s primary site, for it is now possible to obtain molecular information with very small amounts of tissue, including samples of unsatisfactory quality for a cytological diagnosis. Thus, molecular epidemiology studies need also to review carefully the quality of clinical diagnoses.

Traditionally, diagnostic criteria used in pancreatic epidemiology have not been homogeneous [1,3]. Yet, only recently has empirical research shown that diagnostic misclassification can severely bias results [3,4,14]. Presumably, one of the most common

consequences is missing an etiologic clue and other forms of “dilution of the association”, but spurious “positive” findings can also result [15,16].

In spite of all these circumstances, there are barely any analyses of the validity of biliopancreatic diagnoses in epidemiologic studies, and no consensus exists on the characteristics and expected outcome of quality reviews.

We have completed recruitment of subjects in a multicentre prospective study that included a wide spectrum of patients with benign and malignant biliopancreatic conditions [17-20]. All discharge diagnoses were reviewed by a panel of experts at the end of recruitment. This report describes the validation process, as well as the direction and extent of diagnostic changes. It also analyses predictors of diagnostic change for patients with a discharge diagnosis of exocrine pancreatic cancer and cancer of the extrahepatic biliary system. Recommendations for future epidemiological studies are discussed. A summary of ten case-reports illustrating the most difficult diagnostic decisions has been previously published [17].

Subjects and methods

Selection of subjects

The PANKRAS II study was conducted at five general hospitals in the eastern part of Spain [17-20]. It prospectively included 602 patients in whom one of the following diagnoses was suspected at admission: cancer of the exocrine pancreas, chronic pancreatitis, pancreatic cysts and pseudocysts (including those secondary to acute pancreatitis), and cancer of the extrahepatic biliary system.

Collection of clinical data

A structured form was used to collect detailed information from medical records on presenting symptoms, physical exam at admission, past medical history, and findings made through ancillary procedures such as computed tomography (CT), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), ultrasound, fibroduodenoscopy, percutaneous transhepatic cholangiography (PTC), chest X-rays, bone scan, laparoscopy, and laparotomy. Results of routine blood chemistries and tumour markers (CEA, CA19.9, CA125), cytology and histology (see below), the primary and secondary discharge diagnoses, and the tumour’s clinical stage at diagnosis were also recorded. When a diagnostic procedure was performed more than once, the physician who

abstracted the data chose the more informative result. The main hospital discharge diagnosis was the primary diagnosis recorded in the discharge report, coded according to the International Classification of Diseases – 9th revision (ICD-9) [6].

Patient follow-up was conducted by the patient's personal physician and by telephone investigation of the vital status. The Ethics Committee of the participating hospitals approved the study protocol, and patients gave informed consent to be included in the study.

Clinicopathologic review

After patient recruitment was completed, all cases with a cytohistological sample (n=441) were independently reviewed by the two study reference pathologists, who were unaware of the original pathological diagnosis and of all other laboratory analyses. A panel of experts reviewed the hospital discharge diagnosis of the 602 patients; it was composed by 2 surgeons and 2 gastroenterologists with extensive experience in pancreatic and biliary cancer, a medical oncologist and several epidemiologists. Blinded to molecular results of the K-*ras* gene analysis, all the clinical and pathological information available, including follow-up, was reviewed, leading to a consensual "clinicopathological" diagnosis. The following general criteria were agreed upon a priori and followed during the review: (1) a first episode of pancreatitis without suspicion of an underlying neoplasm was considered acute pancreatitis (ICD-9: 577.00); (2) an episode of pancreatitis in a patient with at least one previous bout of pancreatitis was considered a chronic pancreatitis (ICD-9: 577.10); (3) patients with pancreatic calcifications detected by ultrasound or computed tomography and patients whose biopsy showed fibrosis in the absence of a neoplasm were deemed to have chronic pancreatitis; (4) pancreatic cysts and pseudocysts (ICD-9: 577.20) occurring <6 or >6 weeks from the onset of an episode of acute pancreatitis were considered complications of acute or chronic pancreatitis, respectively; (5) when the site of origin of a neoplasm within the pancreaticobiliary area could not be precised, the rubric of "periampullary neoplasm", rather than the ICD-9 code 195.2 (abdominal neoplasm NOS), was used.

Whenever the panel's diagnosis differed from the main hospital discharge diagnosis, the specific reasons leading to the change were recorded. To confirm potentially ambiguous information, prior to any decision on the clinicopathological diagnosis, the clinical charts and pathologic files of 102 cases were again reviewed by the

corresponding hospital physician. All diagnostic changes were discussed with study physicians from the hospital from which the patient was referred. The panel's clinicopathological diagnosis was taken as the gold standard to estimate the sensitivity, specificity and positive predictive value of the main hospital discharge diagnosis of exocrine pancreatic cancer and cancer of the extrahepatic biliary system. The panel of experts held eighteen meetings of about five hours each and, overall, the review involved about 570 person-hours.

Statistical analysis

The primary outcome variable was diagnostic change, i.e. change from an original diagnosis of exocrine pancreatic cancer or cancer of the extrahepatic biliary system to any other clinicopathological diagnosis, excluding changes in the sublocalization of the neoplasm. Data on diagnostic procedures was coded dichotomously (yes / not performed); laparotomy was recorded as performed whether its purpose was diagnostic or therapeutic. Sensitivity and specificity were computed as customary [21-23]. The validity or accuracy of the hospital discharge diagnosis was defined as the percent of correctly classified cases: number of true positives plus number of true negatives divided by the total number of cases [21-23].

Age at diagnosis was recoded in tertiles and analysed as an ordered categorical variable; cut-off points for exocrine pancreatic cancer were 61.7 and 73.7 years; for cancer of the extrahepatic biliary system they were 65.8 and 75.1 years. Social class was determined according to the last occupation of the patient or its partner [24]. Class I is the highest and V the lowest.

Univariate statistics were computed as customary [17-20,25]. Odds ratios were used to estimate the magnitude of associations between variables. If the observed number of cases in one cell of the contingency table was zero, the Woolf-Haldane correction was applied [26,27]. Multivariate-adjusted odds ratios and their corresponding 95% confidence intervals (CI) were estimated by unconditional logistic regression. All statistical tests are two-tailed.

Results

Table 1 shows selected characteristics of the 602 patients. The original hospital discharge diagnosis was exocrine pancreatic cancer for 204 patients and cancer of the extrahepatic biliary system for 129, whereas other diagnoses had been assigned to 269

cases (44.7%). Most patients were in the two lower social classes (IV-V: 58.8%) and the median number of years of schooling was only six.

Results of the clinicopathologic review

The outcome of the review process is summarised in table 2. Enough information was available to establish the clinicopathological diagnosis in 600 of the 602 cases.

Exocrine pancreatic cancer

Of 204 cases initially discharged with the diagnosis of pancreatic cancer, 176 were confirmed by the panel of experts (positive predictive value of the hospital discharge diagnosis: 86.3%). The remaining 28 cases (false positives, 13.7%) were diagnosed as follows: 8 were deemed to have a malignant neoplasm of the extrahepatic biliary system, 12 were considered to have a neoplasm of different origin, and 3 and 1 were classified as having acute and chronic pancreatitis, respectively. In the remaining 4 cases the information available was insufficient to establish a definitive diagnosis, and they were labelled as "obstructive jaundice" (table 2). Therefore, 20 of the 28 cases whose diagnosis changed (71.4%) had a malignant neoplasm different from exocrine pancreatic cancer. Of them, 11 were cytohistologically confirmed.

Nine of the 396 cases initially included in other diagnostic groups were considered to have exocrine pancreatic cancer (false negatives). In 5 of them, the discharge diagnosis was not of malignancy.

Hence, a total of 185 subjects (176 + 9) had a clinicopathological diagnosis of exocrine pancreatic cancer. The corresponding sensitivity and specificity of the hospital discharge diagnosis were 95.1% (176/185) and 93.3% (387/415). The overall validity was 93.8% (563/600).

The panel of experts deemed true cases of pancreatic cancer 136 of 147 cases (93%) with cytohistological confirmation, and 40 of 57 patients lacking such confirmation (70%). Overall, 140 of 185 cases of exocrine pancreatic cancer (76%) were cytohistologically confirmed.

Cancer of the extrahepatic biliary system

Of 129 cases initially diagnosed as cancer of the extrahepatic biliary system, 114 (88.4%) were confirmed by the panel. Of the 15 false positives cases (11.6%), 9 were deemed to have another neoplasm (4 of them, exocrine pancreatic cancer), 3 were considered to

have a benign disease, and 3 could only be labelled as "obstructive jaundice" (table 2).

Fourteen cases had their hospital diagnosis changed to cancer of the extrahepatic biliary system (false negatives). Eight of them had an original diagnosis of exocrine pancreatic cancer, 3 had been diagnosed with another neoplasm, and 3 had a benign condition (including 1 chronic pancreatitis).

Hence, 128 subjects (114 + 14) had a final diagnosis of cancer of the extrahepatic biliary system. Sensitivity and specificity for this diagnosis were 89.1% (114/128) and 96.8% (457/472), respectively. Overall validity was 95.2% (571/600).

The panel deemed true cases of biliary cancer 92 of 98 cases with cytohistological confirmation (94%), and 22 of 31 patients lacking such confirmation (71%). Overall, 101 of 128 cases of biliary cancer (79%) were cytohistologically confirmed.

Due to the small number of 'false negative' cases for both diseases, they were not further analysed. Subsequent analyses focus on the 176 cases of exocrine pancreatic cancer and on the 114 cases of cancer of the extrahepatic biliary system whose diagnosis was unchanged, as well as on the 28 and 15 patients, respectively, who belonged to the "false positive" category.

Predictors of diagnostic change

Exocrine pancreatic cancer

Table 3 shows clinical and sociodemographic factors potentially related to diagnostic change. No significant differences were detected by gender. Change increased slightly with increasing age and among hospitals. It tended to decrease with increasing tumour extension. All cases with local stage that changed did so to another abdominal neoplasm. No association was found between diagnostic change and tumour sublocalization, social class, or years of education either in pancreatic or in biliary cancer (data not shown). Diagnostic basis greatly influenced changes. Primary diagnoses made without cytohistological confirmation (based only on imaging techniques, laparotomy, or tumour markers) showed low validity, with an average change of 29.8%. There were no practical differences between cases confirmed cytologically or histologically.

Diagnostic change was not influenced by the use of ultrasounds, laparoscopy or percutaneous transhepatic cholangiography. As expected, it was lower if a CT scan (OR=0.45; CI: 0.20 - 1.05) or a laparotomy (OR=0.36; CI: 0.15 - 0.84) had been

performed. However, change was more likely when an ERCP had been used (OR=2.86; CI: 1.25 – 6.56). The strongest association between diagnostic change and ERCP was observed in the upper tertile of age (OR=5.00; CI: 1.22 – 20.56). When stratifying by cytohistological confirmation (table 4), the “protection” afforded by laparotomy against diagnostic change was stronger for confirmed cases (OR=0.23; CI: 0.04 – 1.03) than for non-confirmed cases (OR=0.82; CI: 0.25 – 2.66). ERCP results were attenuated. After adjusting by age, hospital, laparotomy and cytohistological confirmation, the likelihood of diagnostic change was only slightly higher if an ERCP had been performed (OR=1.78; CI: 0.69 – 4.63). After stratifying by cytohistological confirmation, no association was seen between diagnostic change and gender, age, hospital, or tumour extent.

Cancer of the extrahepatic biliary system

A change occurred significantly more often in patients older than 75 years ($p=0.019$) (table 3). The range of diagnostic change was wide across hospitals (from 0% to 27%; $p=0.041$). Diagnostic change was again more common for cases without cytohistological confirmation than for confirmed cases. However, contrary to pancreatic cancer, diagnoses of histologically confirmed cases were more valid than cytological ones.

Diagnostic change was not influenced by use of ultrasounds, CT scan, percutaneous transhepatic cholangiography, or laparoscopy. It was significantly lower when a laparotomy had been performed (OR=0.10; CI: 0.27 – 0.39). And, as in pancreatic cancer, it was significantly more likely if an ERCP had been used in the diagnostic workup (OR=11.10; CI: 1.41 – 87.16), particularly among the oldest patients (> 75 years) (OR=16.46; CI: 0.89 – 304.9). When stratifying by cytohistological confirmation (table 4), the assurance provided by laparotomy remained statistically significant for confirmed cases (OR=0.11; CI: 0.01 – 0.90). ERCP remained associated to diagnostic change both among pathologically confirmed cases (OR=4.48; CI: 0.47 – 216.7) and among non-confirmed cases (OR=9.19; CI: 0.47 – 180.0), but precision was low.

After stratification by cytohistological confirmation, the association between change and age was apparent only among non-cytohistologically confirmed cases ($p=0.009$), while the association with hospital became non-significant ($p=0.282$).

Discussion

Overall, our results show a high validity of the hospital discharge diagnoses of pancreatic and biliary cancers in the study hospitals: 94% and 95%, respectively. It is likely that the prospective identification of candidates for inclusion into the study, and the conduct of the study itself, were partly responsible for the high validity. Thus, caution is necessary when extrapolating the results to non-research settings or to studies with different procedures for case ascertainment. Nonetheless, results may also be relevant for professionals interested in the quality of hospital diagnoses.

Also in the context of an epidemiologic study, Silverman et al. [28,29] found that 94% of 1196 initial cases were likely to be true cases of pancreatic cancer. Riboli et al. [30] found 14% of false positive death certificates for pancreatic cancer when taking autopsy information as the gold standard; the autopsy showed cancer arising at a different site in 88% of cases and no cancer in the remainder. Lyon et al. [31] studied pancreatic cancer cases from a population-based cancer registry; they found that 29% and 53% of cases with and without pathological confirmation, respectively, may not have arisen in the pancreas. In a previous study [3] our corresponding figures were 43% and 66%. In a series from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 13 of 25 (52%) patients with a histologically confirmed cancer of the pancreas that survived more than 5 years after resection proved not to have an adenocarcinoma after a review; once such cases were excluded, survival dropped from 21% to 10% [32]. A similar phenomenon was observed in Finland [33].

Low sensitivity may lower statistical power and external validity. Low specificity causes a bias toward the null if misclassification is independent of other errors [15] –but in biliopancreatic epidemiology, seldom is evidence available to support the nondifferential assumption [1,4,5].

To cope with diagnostic misclassification 'a priori' exclusion of cases with low diagnostic certainty has been proposed [3]. Nonetheless, epidemiologic studies of biliopancreatic cancers often include cases without histologic confirmation [3,4,29]. Stratification of cases by diagnostic certainty and the assessment of heterogeneity in risk estimates should then be a rule [3].

In some settings "histologically confirmed" cases include not only patients whose pancreas tumoural tissue was taken under full visualisation (such as at laparotomy), but also subjects in whom the precise pancreatic area that was sampled is unclear; this is not an uncommon situation with ultrasound-guided fine-needle aspiration and in other conditions of imperfect visualisation. The procured tissue can thus belong to a peritumoural, fibrotic area, to a pancreatic area devoid of tumour cells, or even to the

duodenum. In other instances, the sample may deliberately come from a lymph node, the liver or other nonpancreatic sites, simply because the pancreas was not accessible or because it was thought preferable not to touch it. Furthermore, the sample may contain insufficient material for a pathologic diagnosis to be made. Thus, having attempted microscopic confirmation, coupled with a highly suggestive clinical picture and the lack of a clear alternative diagnosis, may occasionally lead some professionals to label some patients as pancreatic or biliary cancer; subsequently, at another information processing stage (coding, accounting, other administrative levels) the code of "histologically confirmed" may be added without a sufficient basis [20].

In the present study, the panel accepted as true cases of exocrine pancreatic cancer 93% and 70% of cases with and without cytohistological confirmation, respectively; overall, 76% of patients of pancreatic cancer were cytohistologically confirmed, the rest having strong supporting clinical evidence. The corresponding figures for biliary cancer were 94%, 71% and 79%. Interpretation of the acceptance of cases without pathologic confirmation should keep in mind the research context where such cases were identified.

A positive association between ERCP and diagnostic change was observed. The procedure is generally accepted as a useful diagnostic tool for pancreatic and biliary neoplasms [9-11], even if some authors claim that it has been overused in the workup of patients with periampullary tumours [8,12]. Our review of the reasons for diagnostic changes among cases in whom an ERCP had been performed showed that in this subset of patients, ERCP results were often ambiguous, but not misleading *per se*. None of the ERCPs performed in false positive cases showed a specific radiological sign of pancreas cancer. Thus, such ERCPs did not constitute a solid basis for the cancer diagnosis. Performance of an ERCP may be common in patients with poorer health status and higher surgical risk. In our study, use of ERCP was inversely related to laparotomy. An ERCP could also be more likely when the diagnosis is more difficult: some authors recommend the procedure when other image and laboratory tools have yielded inconclusive results [9,11,34]. In any case –since the aim of the present analysis was not to disentangle reasons why specific diagnostic strategies were applied–, the message is that quality reviews should be particularly cautious when assessing diagnoses based on an ERCP.

Pathological and clinical review of all patients included in a study or candidates for inclusion may require only a small additional fraction of the overall study budget and yield a substantial control of misclassification. We think it is the sound path to take in

most cases. An alternative would be to review only the subgroup of patients more likely to have an erroneous diagnosis. Our study suggests that diagnostic errors may be more frequent in patients whose diagnostic work-up included an ERCP, or did not include a CT scan or a laparotomy, especially in the absence of microscopical confirmation. Age was not an independent predictor of change. Since up to 40% of pancreatic cancers arise in persons aged 75 and older [4], excluding cases solely on the basis of age may hamper the scope of a study. No exclusion seems warranted solely on the basis of gender, tumour extension or the absence of other diagnostic procedures.

Pancreatic and biliary tumours probably pose more difficult diagnostic problems than other, more common, cancers. Partnerships among clinicians, biologists and epidemiologists are here specially needed [20]. As the scope of many epidemiologic analyses of all types of neoplasms expands towards the molecular level, the clinical and histomorphologic context will remain crucial. Classic anatomic pathology will continue to have a major role in molecular epidemiologic studies of cancer, while the newer approaches of molecular pathology will have a positive impact. The increasing integration of molecular, clinical and environmental hypotheses and methods [35] will further strengthen the need for accurate clinical information –both to ensure internal validity and to help interpret the biological, clinical and public health significance of results.

Acknowledgments: We are indebted to the following colleagues and members of our supporting staff who were associated with the study: A. Serrat, D.J. MacFarlane, J. Gomez, R. Lamarca, E. Fernández, L. Ruiz, P. Barbas and L. Español. Partly funded by research grants from Fondo de Investigación Sanitaria (92/0007, 95/0017 and 97/1138), Fundación Salud 2000, MSD Spain and Generalitat de Catalunya (CIRIT 1997 SGR 00079 and 1998 / BEAi400011). Results of this study were presented at the Second International Congress “Biliopancreatic malignancy: from gene to cure” (Amsterdam, 4 - 6 February 1999).

APPENDIX: CENTERS AND MEMBERS OF THE PANKRAS II STUDY GROUP

Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Autònoma de Barcelona and Universitat Pompeu Fabra (Coordinating Center): M. Porta¹, F.X. Real¹, N. Malats², J. Alguacil, S. Costrafreda, L. Ruiz, M. Jariod, E. Carrillo³, I. Cortès³, E. Fernández³, L. Gavaldà, J.L. Piñol³, A. García de Herreros, A. Maguire, A. Serrat, M. Soler, M. Torà
Hospital General de Elche: A. Carrato², E. Gómez³, V. Barberà J.M. Barón, M. de Diego, R. Guaraz, F.J. Lacueva, J.A. Maruenda, A. Orduña, J. Ruiz, C. Sillero, A. Teruel.
Hospital del Mar, Barcelona: M. Andreu², J.M. Corominas⁴, S. Coll, M. Conangla, J.M. Gubern, T. Maristany, A. Panadès, R. Solà F. Tous.
Hospital de Son Dureta, Mallorca: J. Rifà, M. Marrugat³, J. Calafell, P. de Miguel, J. Forteza, N. Matamoros, A. Obrador, O. Pons, C. Saus, T. Terrasa.
Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona: L. Guarner², A. Alvarez, J. Bellmunt, I. de Torre, M. García, E. Murio, A. Nadal, V. Puig-Diví, N. Tallada.
Hospital Mútua de Terrassa: A. Salas^{2,4}, E. Cugat, J.C. Espinós, E. García-Olivares, M. García.

¹Principal investigator, ²Center Coordinator-Investigator, ³Monitor, ⁴Study reference pathologist.

Table 1. Clinical and sociodemographic characteristics of patients according to the initial hospital discharge diagnosis

	Exocrine Pancreatic Cancer		Biliary System Cancer		All study subjects	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
All subjects	204	(33.9)	129	(21.4)	602	(100)
Age (years)						
Mean [SD]	67.6	[12.8]	69.9	[11.3]	63.5	[15.3]
Gender						
Women	82	(40.2)	76	(58.9)	232	(38.5)
Hospital						
1	30	(14.7)	28	(21.7)	89	(14.8)
2	27	(13.2)	21	(16.3)	128	(21.3)
3	58	(28.4)	24	(18.6)	101	(16.8)
4	56	(27.5)	41	(31.8)	197	(32.7)
5	33	(16.2)	15	(11.6)	87	(14.5)
Social class						
I – II	20	(9.8)	6	(3.9)	41	(6.8)
III	50	(24.5)	35	(27.1)	139	(23.1)
IV	96	(47.1)	50	(38.8)	274	(45.5)
V	16	(7.8)	21	(16.3)	80	(13.3)
NC	3	(1.5)	12	(9.3)	18	(3.0)
Missing	19	(9.3)	6	(4.7)	50	(8.3)
Education (years)						
Mean [SD]	5.1	[4.6]	4.2	[4.3]	5.6	[4.7]

NC: Non classifiable (e.g., student, retired, housewife).

Table 2. Changes between the initial hospital discharge diagnosis and the main clinicopathological diagnosis

Initial Hospital Discharge Diagnosis	Main Clinicopathological Diagnosis (post-review)										Total
	Exocrine pancreatic cancer	Extrahepatic biliary cancer	Acute pancreatitis	Chronic pancreatitis	Syndromic diagnoses	Digestive neoplasm of ill-defined sites	Malignant neoplasm, site unspecified	Other benign diseases			
Exocrine pancreatic cancer	176 (86.3)	8 (3.9)	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.0)	7 (3.4)	5 (2.5)				204
Extrahepatic biliary cancer	4 (3.1)	114 (88.4)			3 (2.3)	5 (3.9)		3 (2.3)			129
Acute pancreatitis			20 (54.1)	13 (35.1)	1 (2.7)			3 (8.1)			37
Chronic pancreatitis	4 (4.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	79 (86.8)	2 (2.2)			1 (1.1)			89
Pancreatic cyst and pseudocyst			13 (34.2)	19 (50.0)			1 (2.6)	5 (13.2)			38
Other specified diseases of pancreas			1 (33.3)	2 (66.7)							3
Syndromic diagnosis					4 (44.4)		1 (11.1)	4 (44.4)			9
Digestive neoplasm of ill-defined sites						1 (50.0)		1 (50.0)			2
Malignant neoplasm, site unspecified		3 (9.7)					26 (83.9)	2 (6.5)			31
Other benign diseases	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.2)	2 (3.4)		1 (1.7)	48 (82.8)			58
Total	185	128	40	117	16	13	34	67			600

Figures are number of patients; figures within brackets are the row percent (i.e., the positive predictive value of the hospital discharge diagnosis), taking the main clinicopathological diagnosis as the gold standard. Cells with no patients are left blank.

Table 3. Potential predictors of diagnostic change

	Exocrine Pancreatic Cancer				Extrahepatic Biliary Cancer			
	N	n	(%)	p	N	n	(%)	p
Global	204	28	(13.7)		129	15	(11.6)	
Gender								
Men	122	18	(14.8)		53	5	(9.4)	
Women	82	10	(12.2)	0.603 ^a	76	10	(13.2)	0.516 ^a
Age (tertiles)								
1 st	68	5	(7.4)		43	3	(7.0)	
2 nd	68	11	(16.2)		43	2	(4.7)	
3 rd	68	12	(17.6)	0.082 ^b	43	10	(23.3)	0.019 ^b
Tumour stage								
Local	43	7	(16.3)		41	2	(4.9)	
Regional	55	6	(10.9)		54	5	(9.3)	
Distant metastases	97	7	(7.2)	0.103 ^b	23	1	(4.3)	0.911 ^b
Missing	9	8	(88.9)		11	7	(63.6)	
Hospital								
1	30	1	(3.3)		28	0	(0.0)	
2	27	2	(7.4)		21	4	(19.0)	
3	58	8	(13.8)		24	3	(12.5)	
4	56	12	(21.4)		41	4	(9.8)	
5	33	5	(15.2)	0.169 ^c	15	4	(26.7)	0.041 ^c
Diagnostic basis								
Clinical investigation*	24	9	(37.5)		16	4	(25.0)	
Laparotomy	15	5	(33.3)		4	1	(25.0)	
Tumour markers	18	3	(16.7)		11	4	(36.4)	
Cytology	66	5	(7.6)		14	3	(21.4)	
Histology (primary)	57	5	(8.8)	0.001 ^c	78	3	(3.8)	0.002 ^c
Histology (metastasis)	24	1	(4.2)		6	0	(0.0)	
Cyto-histological confirmation								
No	57	17	(29.8)		31	9	(29.0)	
Yes	147	11	(7.5)	<0.001 ^a	98	6	(6.1)	0.002 ^c
Histology †	81	6	(7.4)	1.000 ^c	84	3	(3.6)	0.036 ^c
Cytology	66	5	(7.6)		14	3	(21.4)	
Diagnostic procedures								
Ultrasound ‡								
Yes	179	25	(14.0)		120	14	(11.7)	
No	25	3	(12.0)	1.000 ^c	8	1	(12.5)	1.000 ^c
CT scan ‡								
Yes	153	17	(11.1)		76	7	(9.2)	
No	51	11	(21.6)	0.060 ^a	52	8	(15.4)	0.286 ^a

[continued]

Table 3, continued.

	Exocrine Pancreatic Cancer				Extrahepatic Biliary Cancer			
	N	n	(%)	p	N	n	(%)	p
ERCP ‡								
Yes	86	18	(20.9)		77	14	(18.2)	
No	118	10	(8.5)	0.011 ^a	51	1	(2.0)	0.005 ^a
PTC §								
Yes	15	3	(20.0)		23	3	(13.0)	
No	188	25	(13.3)	0.441 ^c	105	12	(11.4)	0.733 ^c
Laparoscopy ‡								
Yes	4	1	(25.0)		1	0	(0.0)	
No	199	27	(13.6)	0.450 ^c	127	15	(11.8)	1.000 ^c
Laparotomy ‡								
Yes	109	9	(8.3)		83	3	(3.6)	
No	95	19	(20.0)	0.015 ^a	45	12	(26.7)	<0.001 ^a

N, number of subjects with original discharge diagnosis; n, number whose original diagnosis changed;

% = (n/N)*100

^a χ^2 test, ^b χ^2 test for linear trend, ^c Fisher's exact test.

* Diagnosis made by clinical history and physical examination / X-ray / ultrasound / CT / ERCP / PTC / laparoscopy

‡ Histology obtained from a primary lesion, a metastasis or in the necropsy

‡ Data were missing for 1 subject with CEBS

§ Data were missing for 1 subject with CEBS and 1 subject with EPC

Table 4. Diagnostic procedures and diagnostic change stratified by presence or absence of cyto-histological confirmation

	Exocrine Pancreatic Cancer				Extrahepatic Biliary Cancer			
	N	n	(%)	p	N	n	(%)	p
Cyto-histologically confirmed*								
CT								
Yes	114	8	(7.0)		60	4	(6.7)	
No	33	3	(9.1)	0.711 ^c	37	2	(5.4)	1.000 ^c
ERCP								
Yes	53	6	(11.3)		53	5	(9.4)	
No	94	5	(5.3)	0.205 ^c	44	1	(2.3)	0.216 ^c
Laparotomy								
Yes	87	3	(3.4)		76	2	(2.6)	
No	60	8	(13.3)	0.051 ^c	21	4	(19.0)	0.019 ^c
Non cyto-histologically confirmed								
CT								
Yes	39	9	(23.1)		16	3	(18.8)	
No	18	8	(44.4)	0.101 ^c	15	6	(40.0)	0.252 ^c
ERCP								
Yes	33	12	(36.4)		24	9	(37.5)	
No	24	5	(20.8)	0.206 ^a	7	0	(0.0)	0.077 ^c
Laparotomy								
Yes	22	6	(27.3)		7	1	(14.3)	
No	35	11	(31.4)	0.738 ^a	24	8	(33.3)	0.639 ^c

^a χ^2 test, ^cFisher's exact test.

* Data were missing for 1 subject with cancer of the extrahepatic biliary system

References

1. Anderson KE, Potter JD, Mack TM. Pancreatic cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni FJ, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996: 725-93.
2. Parkin DM, Muir CS. Comparability and quality of data. In: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al., eds. *Cancer incidence in five continents*. Volume VI. IARC Scientific Publications, No. 120. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992: 45-173.
3. Porta M, Malats N, Piñol JL, Rifà J, Andreu M, Real FX, for the PANKRAS I Project Investigators. Diagnostic certainty and potential for misclassification in exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1069-79.
4. Porta M, Malats N, Piñol JL, Real FX, Rifà J. Relevance of misclassification of disease status in epidemiologic studies of exocrine pancreatic cancer. Response to Silverman y cols [carta]. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 602-3.
5. Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, Ojajärvi A, Boffetta P, Malats N. Occurrence, trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 165-74.
6. International Classification of Diseases, Clinical Modification. 9th revision. Ann Arbor, MI: Commission on Professional and Hospital Activities, 1980.
7. Fraumeni JF, Devesa SS, McLaughlin JK, Stanford JL. Biliary tract cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni FJ, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. p.794—805.
8. Gloor B, Todd KE, Reber HA. Diagnostic workup of patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1780-6.
9. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997; 349: 485-9.
10. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumour markers. *Pancreas* 1992; 7: 66-86.
11. Tan HP, Smith J, Garberoglio CA. Pancreatic adenocarcinoma: an update. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 164-84.
12. Devita VT, Hellman S, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 1065.
13. Burton EC, Troxclair DA, Newman WP. Autopsy diagnoses of malignant neoplasms. How often are clinical diagnoses incorrect?. *JAMA* 1998; 280: 1245-8.
14. Garabrant DH, Held J, Homa D. DDT and pancreatic cancer. Response to Malats y cols. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 328-9.
15. Rothman KJ, Greenland S, editors. Accuracy considerations in study design. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 140-1.
16. Mertens TE. Estimating the effects of misclassification. *Lancet* 1993; 342: 418-21.
17. Porta M, Malats N, Jariod M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A, Guarner L, Salas A, Santiago-Silva M, Corominas JM, Andreu M, Real FX for the PANKRAS II Study Group. Serum levels of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet* 1999 (en prensa).
18. Porta M, Malats N, Guarner L, Carrato A, Rifà J, Salas A, Corominas JM, Andreu M, Real FX for the PANKRAS II Study Group. Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *J Epidemiol Community Health* 1999 (en prensa).

19. Soler M, Malats N, Porta M, Fernández E, Guarner L, Maguire A, Piñol JL, Rifà J, Carrato A. Medical conditions in patients with pancreatic and biliary diseases: validity and agreement between data from questionnaires and medical records. *Dig Dis Sci* 1999;44:2469-2477.
20. Soler M, Porta M, Malats N, Guarner L, Costafreda S, Gubern JM, García-Olivares E, Andreu M, Real FX. Learning from case-reports: diagnostic issues in an epidemiologic study of pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1215-21.
21. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology. The essentials*. 2nd. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988: 55.
22. Weiss N. *Clinical epidemiology*. 2nd. ed. New York: Oxford University Press, 1996: 20.
23. Feinstein AR. *Clinical epidemiology. The architecture of clinical research*. Philadelphia: WB Saunders, 1985: 439.
24. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. *La medición de la clase social en ciencias de la salud*. Barcelona: SG Editores, 1995.
25. Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*, 2nd ed. Oxford: Blackwell: 1987: 125-132, 205-9.
26. Schlesselman JJ. *Case-control studies*. New York: Oxford University Press, 1982: 176-177.
27. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1982.
28. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Brown LM, Greenberg RS, Hayes RB, Swanson GM, Wacholder S, Schwartz AG, Liff JM, Pottern LM. Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1510-6.
29. Silverman DT, Schiffman M, Devesa S. Diagnostic certainty in pancreatic cancer [carta]. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 602.
30. Riboli E, Stanta G, Delendi M, et al. comparison between diagnoses of cancers of the stomach, colon, rectum, gall-bladder, liver and pancreas on death certificates and at autopsy in Trieste, 1970-1984. IARC Sci Pub No. 112. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1991: 45-54.
31. Lyon JL, Robinson LM, Moser R Jr. Uncertainty in the diagnosis of histologically confirmed pancreatic cancer cases. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 305-8.
32. Conlon CK, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathological analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1996; 223: 273-9.
33. Alanen KA, Joensuu H. Long-term survival after pancreatic adenocarcinoma - often a misdiagnosis? *Br J Cancer* 1993; 1004-5.
34. Steinberg WM, Barkin J, Bradley EL, DiMugno E, Layer P. Controversies in clinical pancreatology. *Pancreas* 1998;17:24-30.
35. Porta-Serra M, Alvarez-Dardet C. Epidemiology: bridges over (and across) roaring levels. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 605.

II. **Soler M**, Porta M, Malats N, Guarnier L, Costafreda S, Gubern JM, Garcia-Olivares E, Andreu M, Real FX. **Learning from case reports: diagnostic issues in an epidemiologic study of pancreatic cancer.** Journal Clinical of Epidemiology 1998; 51:1251-122.

RESUMEN: Los estudios epidemiológicos sobre el cáncer de páncreas tienen una heterogeneidad importante en los criterios aplicados para definir a los pacientes con esta enfermedad. Durante un estudio prospectivo y multicéntrico sobre las mutaciones en el gen k-ras en las enfermedades pancreatocobiliares, se incluyeron 602 pacientes de los que se revisó el diagnóstico de alta hospitalaria por un grupo de expertos. Existían dos importantes motivaciones: (1) un interés genérico en saber cual era la calidad de los diagnósticos de alta hospitalaria de los pacientes incluidos en nuestro estudio, y (2) conocer que pacientes eran verdaderos negativos o falsos positivos y estudiar esta situación en referencia a las mutaciones. La revisión del diagnóstico de alta hospitalaria nos llevo a tener la mínima malaclasificación en el diagnóstico de los pacientes constituyendo una importante lección tanto para clínicos como para epidemiólogos. En este artículo se ilustra un resumen de 10 casos de los más significativos del proceso de revisión. La elección de los pacientes se basó en mostrar algunos ejemplos sobre los principales problemas ante los que se encuentra el clínico en el momento de establecer los diagnósticos de CPE y de CSBE, así como al establecer diagnósticos diferenciales con patologías como la pancreatitis crónica o tumores de la cavidad abdominal de los que se desconoce el origen. Además, alguno de estos casos ayudan a reflexionar sobre conceptos importantes en el CPE y CSBE como la supervivencia de los pacientes y la importancia de la toma de muestras histológicas para establecer con más fiabilidad el diagnóstico. La conclusión de este trabajo es que en los estudios epidemiológicos sobre CPE sería aconsejable que un grupo de expertos revisara la información que se posee sobre el diagnóstico de los pacientes.

El artículo describe brevemente la historia clínica de 10 casos en los que, por diferentes motivos, se consideró interesante mostrar los cambios diagnósticos realizados al evaluar detalladamente la historia de los pacientes, su proceso diagnóstico, los informes de anatomía patológica y el seguimiento de cada uno de ellos. Tras realizar la revisión diagnóstica de los 602 pacientes incluidos en el estudio PANKRAS II se creyó que existían algunos cambios diagnósticos que resumían o eran ejemplo de los problemas más característicos ante los que se podían encontrar los médicos al intentar diagnosticar a un enfermo con patología pancreaticobiliar.

A continuación se describe con más detalle como se llevaron a cabo las revisiones diagnósticas y se justifican los cambios de diagnóstico que se realizaron. La Tabla 15 resume el cambio diagnóstico de los 10 casos presentados en este trabajo.

Tabla 15. Diagnósticos de alta hospitalaria y diagnósticos de consenso

Numero de caso	Diagnóstico de alta hospitalaria	Diagnóstico de consenso
Caso 1	Cáncer de páncreas	Pancreatitis aguda
Caso 2	Pancreatitis crónica	Cáncer de páncreas
Caso 3	Pancreatitis crónica	Cáncer de ampula de Vater
Caso 4	Cáncer de páncreas	Cáncer del sistema biliar
Caso 5	Cáncer de páncreas	Cáncer del sistema biliar
Caso 6	Cáncer del sistema biliar	Cáncer periampular
Caso 7	Linfoma de Hodgkin	Linfoma de Hodgkin
Caso 8	Cáncer de páncreas	Cáncer de páncreas
Caso 9	Cáncer de páncreas	Ictericia obstructiva
Caso 10	Cáncer de páncreas	Neoplasia abdominal de origen desconocido

La metodología de todo el proceso de revisión diagnóstica llevado a cabo por los expertos se explica con más detalle en el artículo anterior.

El caso 1 fue un paciente diagnosticado inicialmente de CPE metastásico. A través de la laparotomía exploradora se había observado una extensión de la lesión pancreática (considerada neoplásica) hasta el hígado. No se realizaron biopsias durante el acto quirúrgico. El paciente estaba vivo 40 meses después del diagnóstico de la neoplasia, sin residuos de enfermedad y con un estado físico muy bueno, por lo fue finalmente diagnosticado de pancreatitis aguda.

El caso 2 era un paciente con un diagnóstico de alta hospitalaria de pancreatitis crónica. En su analítica tenía unas amilasas muy elevadas y además, a través del TAC se veían cambios necróticos en el páncreas. Se realizó una duodenopancreatectomía cefálica y se tomaron muestras histológicas que dieron como resultado una pancreatitis crónica. Las muestras que se tomaron para nuestro estudio y su posterior análisis demostraron que el paciente tenía, además de esta pancreatitis crónica, un cáncer de páncreas exocrino.

El cambio diagnóstico que se realizó en el caso 3 fue de pancreatitis crónica a neoplasia de la ampula de Vater debido a que el paciente había reingresado dos semanas después de su inclusión en el estudio por una colestasis. En el segundo ingreso el diagnóstico de alta hospitalaria fue de neoplasia de ampula de Vater.

Los casos 4 y 5 cambiaron su diagnóstico inicial de cáncer de páncreas a cáncer del sistema biliar extrahepático. En el caso 4 el cambio fue debido a que las muestras histológicas que se poseían reflejaban que la procedencia del tejido neoplásico era de las vías biliares. En el caso 5, en el informe de anatomía patológica se especificaba las dudas sobre el origen de la neoplasia por lo que nuestros expertos, después de la revisión de datos como la sintomatología y la evolución del paciente consideraron que la neoplasia era de origen biliar.

El caso 6 muestra la dificultad en establecer, en algunas ocasiones, el origen concreto de las neoplasias pancreaticobilires. En este paciente fue imposible establecer si la neoplasia era de origen pancreático o biliar. Por este motivo, en el estudio se generó el código 159.3 para poder clasificar a los pacientes en los que no se podía establecer un diagnóstico concreto, pero en cambio se tenía claro que el origen de la neoplasia era periampular.

En los casos 7 y 8 no se realizaron cambios en el diagnóstico de alta hospitalaria. Se escogieron como casos de interés para describir aquellas situaciones en las que la certeza diagnóstica es de suma importancia. En el caso 7 las muestras histológicas evidenciaron un diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Esta neoplasia tiene un tratamiento eficaz y una supervivencia claramente superior a la del CPE. Por este motivo, en algunas ocasiones, la histología de las lesiones neoplásicas es de suma importancia. En el caso 8 tampoco se realizaron cambios en el diagnóstico, pero se

recogió para mostrar como excepcionalmente, y cuando el tumor se diagnostica en estadios muy precoces, la supervivencia del CPE puede ser considerablemente larga.

Finalmente, en los casos 9 y 10 pretendidos mostrar que, en algunas ocasiones, se diagnostica con demasiada especificidad, cuando no se poseen evidencias suficientes y al único diagnóstico al que podemos acceder es a un diagnóstico mucho más genérico ya que se desconoce la información imprescindible para llegar a un diagnóstico de precisión.

III. *Soler M, Malats N, Porta M, Fernández E, Guarner L, Maguire A, Piñol JL, Rifà J, Carrato A for the PANKRAS II Study Group. Medical conditions in patients with pancreatic and biliary diseases: validity and agreement between data from questionnaires and medical records. Digestive Diseases and Sciences 1999; 44: 2469-2477.*

RESUMEN: El objetivo de este estudio fue valorar el grado de acuerdo que existía entre dos fuentes de información, la entrevista al paciente y la revisión de la historia clínica, en relación con los antecedentes patológicos de las neoplasias pancreaticobiliares, evaluar la validez de cada una ellas y estimar la prevalencia los antecedentes patológicos en la patología de nuestro estudio. Entre 1992 y 1995, se incluyeron en el estudio PANKRAS II 602 pacientes con patología pancreaticobiliar. La información de la entrevista al paciente y la procedente de la historia clínica se obtuvo en un 88% de los casos. El grado de acuerdo entre ambas fuentes de información fue pobre en los antecedentes de colecistitis y de trastornos mentales. La validez de ambas fuentes de información fue alta o aceptable en todos los antecedentes excepto en la colecistitis. La prevalencia de los antecedentes patológicos fue similar a otros estudios publicados.

De los 602 pacientes incluidos en el estudio PANKRAS II se obtuvo información sobre la presencia de diabetes mellitus, pancreatitis crónica y pancreatitis aguda, colelitiasis, úlcera gastroduodenal, alergias y trastornos mentales mediante una entrevista realizada al paciente y la revisión de la historia clínica. Posteriormente, se realizó una comparación de la información procedente de las dos fuentes de información para cada uno de los antecedentes patológicos para valorar el nivel de acuerdo entre ambos cuestionarios. El grado de acuerdo se estimó mediante el porcentaje de acuerdo (Po), el porcentaje de acuerdo positivo (Ppos), el porcentaje de acuerdo negativo (Pneg) y el índice Kappa, así como los intervalos de confianza del 95% de cada uno de ellos. Además, se realizó un análisis de validez comparando la información proporcionada por cada fuente con la de un patrón de referencia establecido por un clínico experto a través de unos algoritmos de aceptación o de negación de cada uno de los antecedentes (Anexo III). Los estimadores utilizados en el análisis de validez fueron la sensibilidad y la especificidad así como los intervalos de confianza del 95%.

La Tabla 1 muestra la distribución de los pacientes incluidos en el estudio PANKRAS II según distintas variables. En este estudio se ha agrupado a los pacientes en cuatro grandes grupos: (1) 185 casos de cáncer de páncreas exocrino, (2) 128 casos de cáncer del sistema biliar extrahepático, (3) 126 casos de patología pancreática benigna (principalmente pacientes con un diagnóstico de pancreatitis crónica y de pancreatitis aguda) y (4) 162 casos de otra patología tanto benigna (colelitiasis, colecistitis y patología biliar benigna) como maligna (neoplasias de hígado, de estómago, y de los islotes del páncreas, entre otras). No surgieron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos cuando se comparaban variables como la educación, la duración de la entrevista y la persona que respondía a la entrevista. Si surgieron diferencias al comparar variables como el sexo, siendo más frecuentes las mujeres en el grupo de neoplasias del sistema biliar y en la edad ya que los más jóvenes se encontraban en el grupo de patología benigna del páncreas.

En la Tabla 2 se muestran los índices de acuerdo entre ambas fuentes de información respecto a los antecedentes patológicos estudiados en este trabajo. El porcentaje de acuerdo fue muy bueno para todos los antecedentes patológicos oscilando entre el 95.3% en la diabetes mellitus y 85.7% en los trastornos mentales. El índice Kappa sufrió variaciones más sustanciales, de forma que se consideró muy bueno para antecedentes como la diabetes mellitus, la pancreatitis crónica y la úlcera

gastroduodenal, mientras que fue sólo bueno o moderado para antecedentes como la pancreatitis aguda, la colelitiasis y las alergias, y pobre para la colecistitis y los trastornos mentales.

En la Tabla 3 se observa el porcentaje de acuerdo y el índice Kappa, así como los intervalos de confianza de cada uno de ellos, según los tres grupos diagnósticos incluidos en este estudio. No existen diferencias substanciales en función del grupo diagnóstico (la colelitiasis, por ejemplo, oscila entre 0.68 y 0.60, o la diabetes oscila entre 0.93 y 0.80) y sólo en los antecedentes de pancreatitis crónica y de pancreatitis aguda podemos considerar que las variaciones son significativamente importantes, aunque hay que tener en cuenta la baja prevalencia de estos antecedentes en estos grupos de patologías.

La Tabla 4 muestra los parámetros de la validez de los dos cuestionarios (impreso de entrevista al paciente e impreso de revisión de la historia clínica). La sensibilidad y la especificidad de las dos fuentes de información no varía substancialmente para todos los antecedentes patológicos. No obstante, vale la pena remarcar que en el caso del antecedente de diabetes mellitus la sensibilidad y la especificidad del cuestionario de revisión de la historia clínica es siempre superior a la del cuestionario de entrevista al paciente.

Finalmente, la Tabla 5 describe la prevalencia de los distintos antecedentes (diabetes mellitus, pancreatitis crónica, pancreatitis aguda, colelitiasis, colecistitis y ulcera gastroduodenal) en los tres grupos diagnósticos, así como las principales características de cada grupo. La prevalencia del antecedente de diabetes mellitus en los tres grupos valorados se situó entre el 25% en los pacientes con cáncer de páncreas y el 19.5% en los pacientes con cáncer del sistema biliar. La pancreatitis crónica y aguda aparecen en un 2.8% y 4.8% de los hombres con CPE respectivamente, mientras que no aparecen como antecedentes en las mujeres. El antecedente de colelitiasis, como era de esperar es significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con un tumor del sistema biliar, con una prevalencia del 28.9% para el global de individuos, pero que llega hasta un 41% en el grupo de las mujeres. El ulcus gastroduodenal es más frecuente en el grupo de patologías benignas del páncreas con una prevalencia del 26%. Seguramente, esto es debido a que los factores de riesgo de ambas patologías son similares y por lo tanto aquellos que tienen más riesgo de desarrollar una pancreatitis también lo tienen de presentar un ulcus gastroduodenal.

IV. Soler M, Chatenoud L, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E. Diet, alcohol, coffee and pancreatic cancer: final results from an Italian study. European Journal of Cancer Prevention 1998;7:455-460.

RESUMEN: La relación entre ciertos alimentos, el consumo de alcohol y de café, y el riesgo de cáncer de páncreas ha sido analizada en un estudio de casos y controles llevado a término entre 1983 y 1992 en el norte de Italia, y en el que se incluyeron 362 pacientes diagnosticados de CPE a través de confirmación histológica y 1552 controles hospitalarios con un diagnóstico de patología aguda no digestiva ni neoplásica. Se calcularon las razones de odds (RO) para los terciles de consumo de alimentos después de ajustar por ciertos factores sociodemográficos y por el consumo de tabaco. Se encontró que el CPE estaba directamente relacionado con un importante consumo de carne (RO para el tercil de consumo más alto =1.43), de hígado (RO=1.43) y de embutidos (RO=1.64), e inversamente relacionado con un importante consumo de fruta fresca (RO=0.59), pescado (RO=0.65) y aceite de oliva (RO=0.58). No se apreciaron diferencias entre los casos y los controles respecto al consumo de café (RO=1.21) y al consumo de alcohol (RO=1.20). Se construyó una puntuación resumen en la que se sumaban los seis alimentos con riesgos significativos. Al comparar el quintil mayor con el menor la RO fue de 2.7, por lo que el riesgo atribuible a la dieta para esta población fue del 36% (95% IC 15-57%). En la población italiana la dieta es un factor de riesgo importante para el CPE y por lo tanto se debería actuar sobre ella.

En este artículo valora la situación de algunos de los factores de riesgo del CPE en un estudio realizado en el norte de Italia entre 1983 y 1996. Los 362 pacientes incluidos en el estudio, todos ellos con una edad inferior a 75 años, fueron diagnosticados de cáncer de páncreas mediante confirmación histológica.

Los datos de este trabajo derivan de un estudio caso-control sobre neoplasias digestivas. Tanto a los casos como a los controles se les realizó una entrevista en la que se preguntaba sobre características sociodemográficas, consumo de tabaco y alcohol, consumo de café y otras metilxantinas, historia médica y familiar, así como sobre ciertos hábitos alimentarios el año anterior al diagnóstico. Para el cálculo de las razones de odds y de sus intervalos de confianza se calcularon los terciles de consumo de los controles (bajo, intermedio y alto). En el análisis se incluyeron variables de ajuste como la edad en décadas, el sexo, el área de residencia, la educación y el consumo de tabaco.

En la Tabla 1 se puede observar la distribución de los pacientes con CPE y de los controles en función de variables como el sexo, la edad, el hábito tabáquico y la educación sin que se encuentren diferencias substanciales entre ambos grupos.

La distribución de los pacientes y de los controles en función de ciertos componentes de la dieta (consumo de leche, carne, hígado, zanahorias, vegetales verdes, fruta fresca, huevos, embutidos, pescado, queso, alimentos integrales, mantequilla, margarina y aceite) y las RO correspondientes queda reflejada en la Tabla 2. Como puede observarse se encuentra un aumento del riesgo de CPE estadísticamente significativo en aquellas personas que tienen un elevado consumo de carne y embutidos, con ROs de 1.43 y de 1.64 respectivamente. Por el contrario, se observa que el alto consumo de fruta y de vegetales disminuye el riesgo de CPE con ROs 0.59 y 0.87, respectivamente. El consumo importante de pescado tiene un efecto protector respecto al CPE (RO=0.65). No se encuentra un aumento del riesgo de este cáncer al aumentar el consumo de café y de alcohol en los pacientes de este estudio.

En la Tabla 3 se observan los riesgos de los individuos que tienen un bajo consumo de factores protectores y un alto consumo de factores considerados de riesgo de la dieta comparándolos con aquellos que tienen un importante consumo de frutas, verduras y pescado (factores protectores) y un bajo consumo de carne y embutidos

(factores a riesgo). El riesgo de aquellos pacientes para desarrollar un CPE se multiplica hasta por tres.

IV. DISCUSIÓN

La discusión de esta tesis está estructurada en los tres puntos más importantes de los que ya se ha hablado en la introducción. Como ya hemos comentado anteriormente, los dos primeros artículos de esta tesis (Porta y cols, en proceso de revisión; Soler y cols, J Clin Epidemiol) se ocupan de evaluar la validez de los diagnósticos de alta hospitalaria en patología pancreaticobiliar, por ello en el primer punto de la discusión se pretende valorar con un poco mas de detalle la situación actual, ver que se ha hecho respecto a otras patologías, así como las limitaciones de los dos trabajos que valoran este tema. En la discusión del tercer artículo (Soler y cols, Dig Dis Sci) se ha pretendido mostrar la situación actual sobre el tema de la concordancia entre las fuentes de información y la validez de cada una de ellas, así como las limitaciones más importantes del trabajo. Finalmente, el cuarto artículo de esta tesis (Soler y cols, Eur J Cancer Prev) es una análisis clásico de los factores de riesgo del CPE, por lo que en esta parte de discusión hemos pretendido evaluar con un poco más de detalle la situación de cada uno de los factores de riesgo.

IV. I. Validez diagnóstica en la patología pancreaticobiliar

La validez en el diagnóstico de la patología neoplásica pancreaticobiliar se plantea en los estudios I y II de este trabajo de tesis. En el primero se valora el proceso de revisión del diagnóstico de 600 de los 602 pacientes incluidos en el estudio PANKRAS II y las situaciones que llevan a un cambio en el diagnóstico de estos pacientes, mientras que en el segundo se ejemplifican 10 casos en los que, después de una revisión pormenorizada de todo el proceso diagnóstico de los pacientes, se cambió el diagnóstico de alta hospitalaria.

En estos trabajos hemos puesto en evidencia que los diagnósticos basados en observaciones clínicas o de laboratorio no siempre son correctos ya que, en algunas ocasiones, se utilizan técnicas imperfectas (técnicas de baja sensibilidad y/o baja especificidad) que llevan a clasificar erróneamente a los sujetos en su estatus de enfermo o de no enfermo (Mertens, 1993): algunos individuos "sanos" son clasificados como enfermos (falsos positivos) mientras otros que tienen la enfermedad no son detectados (falsos negativos). Kaldor (IARC 1989) explica cómo el riesgo relativo de un factor analizado como variable dicotómica puede estimarse correctamente,

sobrestimarse, o infraestimarse en función de parámetros como la sensibilidad y la especificidad de una prueba, considerando que, en la mayoría de los casos, la malaclasificación de los pacientes es no diferencial, es decir, que no depende del estatus de exposición. Este autor pone como ejemplo los errores que pueden existir al diagnosticar la presencia del virus del papiloma humano en las mujeres con neoplasias de cérvix y cómo la RO puede variar entre 1.5 y 2.8 utilizando un test con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 65% o un test con una sensibilidad y especificidad del 100%, respectivamente. Otro ejemplo lo describe Mertens (1993) al analizar la seroprevalencia de HIV en 10.000 hombres. El autor muestra cómo la prevalencia varía en función de la especificidad y sensibilidad de los tests que se utilizan. Así, al disminuir la sensibilidad de un 100% a un 95%, la prevalencia de seropositividad cambia de forma substancial, malclasificando a 17 individuos.

Se define "gold standard" o "patrón de referencia" a aquella prueba diagnóstica que es positiva para aquellos individuos que realmente poseen la enfermedad y negativa en los que no la presentan y por lo tanto, no da falsos positivos ni falsos negativos: la sensibilidad y la especificidad son del 100%. Obtener tests diagnósticos en los que estos parámetros sean del 100% es difícil, casi utópico, y, por lo tanto, debemos encontrar pruebas diagnósticas en las que estos parámetros sean lo más altos posibles. No obstante, las características diagnósticas finales de la prueba vienen determinadas por las condiciones de su aplicación. Si lo que queremos es evitar resultados falsamente positivos, escogeremos una prueba en la que la especificidad sea máxima y si lo que queremos es minimizar los resultados falsamente negativos escogeremos una prueba en la que la sensibilidad se acerque al 100%. La prevalencia de un evento estará determinada por la sensibilidad y la especificidad de los tests que se utilicen en su identificación.

Al valorar las dificultades diagnósticas en cáncer vemos que los problemas en establecer un diagnóstico se pueden considerar poco trascendentes en algunas neoplasias como, por ejemplo, las de mama, pero se convierten en un problema de importante magnitud al intentar diagnosticar tumores como los de páncreas o los del sistema biliar. Normalmente, en los estudios sobre estas neoplasias se renuncia en algo a una perfecta sensibilidad de los tests diagnósticos con la intención de aumentar la especificidad de la prueba.

Debido a las dificultades que existen en ciertas patologías para establecer un correcto diagnóstico, algunos autores han estudiado la fiabilidad del diagnóstico entre sus pacientes, así como la posibilidad de que los factores de riesgo estudiados, estén condicionados por una baja fiabilidad (Lyon y cols, 1989; Riboli y cols, 1991; Porta y cols, 1994; Silverman y cols, 1994; 1996). Lyon y cols (1989) sugirieron que la inconsistencia en los riesgos encontrados en diferentes estudios podía ser debida a diferencias en los criterios de inclusión de los pacientes en cada uno de los estudios. Además, estos autores cuantificaron la magnitud y la dirección de la malaclasificación de los pacientes incluidos en sus estudios. Después de revisar 40 pacientes, Lyon y cols (1989) sugirieron una clasificación de los pacientes en 4 grupos en función de su fiabilidad diagnóstica, desde un primer grupo en el que se clasificaban a los pacientes diagnosticados a través de confirmación citohistológica, visualización de la masa pancreática por el cirujano o aquellos pacientes en los que la masa estuviera localizada exclusivamente en el páncreas, hasta un cuarto grupo en los que la información sobre el diagnóstico procediera exclusivamente de los certificados de defunción. Poco después, Porta y cols (1994), sugirieron una clasificación similar aunque con algunas variaciones. Estos investigadores estudiaron a 74 pacientes del Hospital del Mar (Barcelona) y a 75 del Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca) en los que se había diagnosticado un cáncer de páncreas. De los 149 pacientes, 140 se clasificaron en 6 categorías en función de su grado de fiabilidad diagnóstica. Tres de ellas se consideraron de alta probabilidad de ser cáncer de páncreas y las otras tres de baja probabilidad. Ellos encontraron que sólo un 52% de los pacientes incluidos en su estudio estaban clasificados en el grupo de alta probabilidad de tener un diagnóstico de CPE. Los autores, además, concluyeron que las asociaciones con los factores de riesgo (tabaco, alcohol y antecedentes patológicos) debieran ser analizados según las diferentes categorías de fiabilidad diagnóstica. Garabrant y cols (1992), realizaron un estudio en el que se valoraba la asociación entre la exposición a DDT y el CPE en una cohorte de trabajadores que estaban en contacto con productos químicos. Encontraron una RO de 4.8 al comparar los individuos expuestos con los no expuestos. En respuesta a la carta de Malats y cols (1993), en la que se sugería que hicieran un reanálisis estratificando según el grado de fiabilidad diagnóstica de los pacientes, los resultados obtenidos fueron sustancialmente diferentes ya que en el grupo de pacientes en los que el diagnóstico era poco fiable, las RO descendieron hasta perder la significatividad, mientras que en el grupo de pacientes con un diagnóstico de CPE establecido por histología la asociación entre el DDT y el CPE aumentaba de forma significativa (Garabrant y cols, 1993). A su vez, Silverman y cols, (1996) fraccionaron el

análisis del consumo de tabaco según la fiabilidad diagnóstica de los casos. En el análisis de este factor en los pacientes con confirmación histológica la RO para los fumadores fue de 1.8 (IC 95% 1.4-2.4), mientras que para los pacientes sin confirmación histológica pero con alta probabilidad de CPE fue de 1.3 (IC 95% 0.6-2.8) y en los de baja probabilidad de 1.0 (IC 95% 0.4-2.4). Con ello los autores sugirieron que el grado de confirmación del diagnóstico de los pacientes podría afectar de forma substancial el resultado de los factores de riesgo analizados.

En las Tablas 5 y 6 de la introducción (páginas 22-25) se describe el grado de certeza diagnóstica de los pacientes incluidos en los estudios sobre cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar extrahepático. Como se puede observar, en algunos trabajos de CPE, se aportan datos sobre el porcentaje de pacientes incluidos y de los que se posee confirmación histológica, incluso, en algunos artículos, es una condición inevitable para la inclusión de los pacientes (La Vecchia y cols, 1990a; Kalaphotaki y cols, 1993; Silverman y cols, 1995; Carriaga y Henson, 1995). Son menos los estudios de cáncer del tracto biliar que aportan esta información y, excepto los estudios de Zatonski y cols, (1997), Carriaga y cols (1995) y Strom y cols (1995), son pocos los que describen el grado de fiabilidad diagnóstica de sus casos.

En el estudio PANKRAS II se incluyeron 602 pacientes con sospecha diagnóstica de cáncer de páncreas, cáncer del sistema biliar y patología pancreática benigna. Teniendo presente los problemas diagnósticos que existen en esta patología y en la que en muchas ocasiones se llega al diagnóstico exclusivamente por sospecha, decidimos establecer como "patrón de referencia" el diagnóstico de consenso emitido por un grupo de "médicos expertos" después de la revisión de la información sobre el proceso diagnóstico y la evolución de cada paciente. El porcentaje global de cambio al comparar los diagnósticos de alta hospitalaria con los diagnósticos de consenso a los que llegaron los expertos fue del 14% en las neoplasias de páncreas y del 13% en las del sistema biliar.

Hay que tener en cuenta que este proceso de revisión en el proyecto PANKRAS II ha aportado al estudio una fiabilidad diagnóstica con la que no cuentan la mayoría de los estudios y que, además, nos ha permitido conocer cuáles son los principales problemas derivados del diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas con las demás patologías.

De forma similar al resto de los estudios, el problema más frecuente con el que nos hemos encontrado ha sido establecer el diagnóstico diferencial de las neoplasias del páncreas con la pancreatitis crónica y las neoplasias del sistema biliar. El diagnóstico de alta hospitalaria se cambió en 28 casos inicialmente clasificados de neoplasia del páncreas. Como se puede observar, en un 14%, el diagnóstico cambió a pancreatitis crónica y en un 29% a neoplasias del sistema biliar, mientras que un porcentaje importante se debe al cambio de diagnóstico hacia neoplasias más genéricas (43%), pues el grupo de expertos estableció que no se podía establecer claramente su origen.

La dificultad en el diagnóstico diferencial entre el CPE y la pancreatitis queda descrita de manera detallada en los casos 1 y 2 del artículo publicado en el *J Clin Epidemiol* (1998). La sintomatología inicial de ambas patologías es similar y muy inespecífica. Ambas cursan con dolor abdominal que se incrementa después de las comidas, con náuseas y vómitos. Un problema añadido es que el diagnóstico anatomopatológico no es concluyente o no aporta información debido a su desestructuración o a la toma de material insuficiente.

Algo muy similar sucede al determinar un diagnóstico diferencial entre el cáncer de páncreas y el cáncer del sistema biliar. La proximidad entre ambos órganos, principalmente a través del duodeno, y la poca diferencia en la supervivencia entre ambas neoplasias, hace que sea difícil concluir el origen de la neoplasia y que, debido al similar pronóstico, los clínicos renuncien a distinguir el origen del cáncer. Un problema añadido surge cuando en el momento del diagnóstico la neoplasia está muy extendida y se decide no realizar pruebas agresivas a los pacientes.

Otro aspecto a considerar es que, en algunas ocasiones, se llega a un diagnóstico de alta hospitalaria sin que se cuente con datos suficientes para concretar una localización de origen. Estos casos vendrían representados por aquellos pacientes en los que se ha cambiado su diagnóstico de alta hospitalaria por un diagnóstico de consenso de neoplasia digestiva o abdominal de origen desconocido (caso 9 y 10). La invasión tumoral y el estado del paciente condicionan la realización de pruebas agresivas, y finalmente, el diagnóstico de sospecha se convierte en el diagnóstico de alta hospitalaria.

Como vemos en el artículo I, se estudia además de la validez del diagnóstico de alta hospitalaria, cuáles pueden ser las características que favorecen el cambio de

diagnóstico. En la introducción se mencionan los criterios y situaciones que normalmente condicionan el hecho de que se tomen o no muestras histológicas (página 19). Entre los factores predictores que aumentaban el cambio de diagnóstico en los pacientes encontramos la edad y el estadio tumoral. No se observaron diferencias según el hospital, la clase social o los años de educación, la sublocalización del tumor. Aquellos pacientes que no poseen confirmación histológica y por lo tanto en los que el diagnóstico se basa en técnicas de imagen, laparotomía o marcadores tumorales, tenían diagnósticos con menor validez que los pacientes con confirmación y su porcentaje de cambio aumentó hasta un 30%. Predictores de cambio bastante similares los encontramos al evaluar el cáncer del sistema biliar extrahepático.

Los estudios multicéntricos, sobre todo, representan una oportunidad única para observar qué proceso diagnóstico es el que más se acerca a un correcto diagnóstico de alta hospitalaria y cuáles son las técnicas a través de las cuales se confiere mayor fiabilidad y aportan menos falsos positivos y falsos negativos. Además, es una oportunidad para clínicos y epidemiólogos, ya que el proceso diagnóstico puede variar sustancialmente entre los diferentes centros participantes y, puede mostrar la validez en los diagnósticos que se establece en cada uno de ellos en comparación con los demás. Hay que tener en cuenta que existe una sutil diferencia entre los individuos diagnosticados en un hospital, sin más, de aquellos que están incluidos en un estudio epidemiológico ya que la presencia de monitores que refuerzan al médico en la realización de ciertas pruebas, principalmente en la obtención de tejido histológico, podría condicionar el grado de certeza diagnóstica.

Otro aspecto del que se ha hablado largamente, hace referencia a la supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas. Algunos estudios hablan de poner en duda el diagnóstico de este tumor en aquellos pacientes con una larga supervivencia. Si bien, a *grosso modo*, este hecho puede parecer desmesurado, hay que tener presente que los pacientes con esta neoplasia tienen una supervivencia media de unos 6 meses y que ésta aumenta poco después de una cirugía radical. Aunque el objetivo de ello es excluir a los falsos positivos, la verdad es que a la vez podríamos excluir a un subgrupo de pacientes con diferentes características, aquellos en los que la neoplasia se ha detectado a tiempo, quizás de casualidad o en un periodo aún asintomático, o a aquellos pacientes que, por varios motivos, sobreviven más allá de 1 año. En el estudio de Conlon y cols (1996) se revalorizaba el diagnóstico de 12 de los 684 pacientes con cáncer de páncreas que

sobrevivieron más de cinco años al diagnóstico de la neoplasia y a su cirugía. De ellos, 6 pacientes estaban vivos a los 5 años, pero con clara evidencia de enfermedad neoplásica, 5 de ellos murieron entre los 5 y los 6 años y un paciente murió a los 84 meses del diagnóstico con evidencias de enfermedad neoplásica pulmonar. No obstante los autores no concluyen sobre las posibles razones de esta larga supervivencia. Alanen y Joensuu (1993), cuando estudiaron con detalle los individuos con CPE y con una supervivencia superior a los 5 años, encontraron que en 33 de los 78 casos identificados no había muestra histológica. Al analizar detalladamente el diagnóstico de estos pacientes vieron que en la mayoría de ellos no se podía confirmar el diagnóstico de adenocarcinoma pancreático.

El estudio de la validez diagnóstica de los 602 pacientes incluidos era uno de los objetivos del estudio. Los resultados obtenidos son de fundamental importancia ya que, basándonos en el diagnóstico de consenso se han analizado el resto de objetivos. Este trabajo, es el único que aporta datos concretos y cuantificables sobre la validez diagnóstica de la patología pancreaticobiliar.

IV.II. Fiabilidad de la información en los antecedentes patológicos y otros factores de riesgo de la patología pancreaticobiliar

Se ha planteado anteriormente en la introducción de este trabajo que otro de los posibles problemas que llevan a la incongruencia de los resultados que se obtienen en los estudios sobre patología pancreaticobiliar puede derivarse de la validez de las fuentes de información utilizadas para la substracción de la información sobre los pacientes.

En esta tesis se ha valorado el grado de acuerdo de los datos referentes a los antecedentes patológicos procedentes de dos fuentes de información: la historia clínica y la entrevista al paciente o a sus familiares. Además, se ha analizado la validez de cada una de las fuentes de información comparándolas con un patrón de referencia que se había establecido gracias a dos algoritmos determinados con anterioridad y evaluados por un experto clínico (ver anexo III).

Bush y cols, (1989) analizaron el grado de acuerdo para los antecedentes patológicos en un grupo de individuos de edad avanzada. Sus resultados en cuanto a

la diabetes mellitus fueron bastante similares a los encontrados en nuestro estudio: índice Kappa de 0.93, lo que significaba un acuerdo entre las fuentes de información muy bueno. No obstante sus índices disminuyeron de manera significativa en patologías como la angina de pecho (Kappa=0.57) y las cataratas (Kappa=0.53). La prevalencia de la patología es un condicionante importante del grado de acuerdo ya que cuando la prevalencia del antecedente es muy baja, una única discordancia pesa muchísimo en los índices de acuerdo que se obtienen (Linnet y cols 1989). Estos autores, analizaron el grado de acuerdo entre la información procedente de la historia clínica y la entrevista al paciente en 342 sujetos con diagnóstico de leucemia linfocítica. Encontraron un grado de acuerdo entre ambas fuentes de información (valorado a través del índice Kappa) que oscilaba entre 0.75 para la esplenectomía y 0.05 para la bronquitis crónica.

Hay que tener en cuenta que las variaciones en la prevalencia de los antecedentes pueden estar condicionando de forma significativa el grado de acuerdo que se obtiene. Así, la prevalencia de diabetes oscila entre un 25% y un 20% según el grupo diagnóstico mientras que la prevalencia de pancreatitis crónica se sitúa alrededor del 1.5%, lo que se traduce en los índices Kappa: muy elevado para la diabetes mellitus y muy bajo para la pancreatitis crónica.

¿Cómo puede considerarse fiable aquella información que analizamos si, dependiendo de la fuente utilizada, la prevalencia varía sustancialmente?. Los estudios antes mencionados encuentran algunos antecedentes en los que la concordancia entre las fuentes de información es buena, por lo que no importa en demasía qué fuente de información se utilice para extraer los datos. No obstante, la concordancia para otros antecedentes es muy baja, lo cual quiere decir que la información diferirá de forma importante según la fuente de información utilizada. Por ejemplo, en nuestro estudio la prevalencia del antecedente "alergias" varía de forma estadísticamente significativa en todos los grupos diagnósticos según valoremos la información procedente de la entrevista al paciente (15%) o de la historia clínica (6%). Una situación similar sucede al analizar la prevalencia del antecedente trastornos mentales en los pacientes con CPE de nuestro estudio ya que oscila entre un 4% si la información procede de la historia clínica hasta un 18% si procede de la entrevista al paciente.

La prevalencia de los antecedentes patológicos evaluados en nuestro trabajo es bastante similar a la que encuentran otros estudios. La prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes con CPE de nuestro estudio (25.1%) es algo más elevada a la de otros estudios sobre CPE, pero cuando se tiene en cuenta sólo aquellos pacientes en los que la diabetes ha sido diagnosticada con más de dos años de duración, la prevalencia del antecedente se sitúa en el 17%. Bueno de Mesquita y cols, (1992) obtuvieron en su estudio de casos y controles realizado en 1984-1988 una prevalencia de diabetes mellitus de un 14.2% entre los casos y de un 10% entre los controles. Porcentajes muy similares son los aportados por el estudio de casos y controles realizado en el norte de Italia (La Vecchia y cols, en 1990).

La prevalencia de la pancreatitis como antecedente del cáncer de páncreas es también similar cuando se compara con otros estudios publicados como Cuzick y cols, (1989) Kalapothaki y cols, (1993). Fernández y cols (1995) encuentran prevalencias en el grupo de casos algo más elevadas para este antecedente (6.6%) pero hay que tener en cuenta que los autores no distinguen entre pancreatitis aguda y pancreatitis crónica.

La prevalencia en el estudio PANKRAS II del antecedente de colelitiasis en los pacientes con un diagnóstico de CPE (18% en las mujeres y 12% en los hombres) se encuentra entre los valores descritos en la literatura (Cuzick y cols, 1989, La Vecchia y cols, 1989, Kalapothaki y cols, 1993). Esta prevalencia aumenta significativamente en los pacientes con diagnóstico de cáncer biliar llegando a valores del 40.6% en las mujeres y de 15.3% en los hombres (Zatonski y cols, 1997).

Por otro lado encontramos una prevalencia significativamente superior en el antecedente de úlcera gastroduodenal en aquellos pacientes diagnosticados de patología benigna del páncreas (26%) en comparación con su prevalencia en los pacientes con CPE (12%) y con CSBE (16%). Debido a que enfermedades como la pancreatitis crónica y la pancreatitis aguda (diagnósticos más frecuentes en el grupo de patología benigna del páncreas), comparten ciertos factores de riesgo como el alcohol y el tabaco con el ulcus gastroduodenal, es hasta cierto punto lógico el aumento que se ha observado en la prevalencia de este antecedente.

Este estudio tiene las siguientes limitaciones a considerar: (1) el estudio de fiabilidad de la información sobre los antecedentes no era uno de los objetivos iniciales del

estudio PANKRAS II, y por lo tanto este no estaba diseñado "ad hoc". No obstante, las preguntas realizadas eran exactamente iguales en ambos cuestionarios, tanto respecto a la presencia del antecedente, la fecha de aparición y el tratamiento realizado. (2) La entrevista, así como la cumplimentación del cuestionario de revisión de la historia clínica, fueron realizados por el mismo médico en dos de los cinco hospitales participantes, lo cual podría favorecer que el grado de acuerdo fuera superior en estos dos centros. Al no observar diferencias de acuerdo entre los cinco hospitales, consideramos que este hecho no ha afectado substancialmente los resultados. (3) El patrón de referencia utilizado o "gold standard" se basó en las decisiones tomadas por un clínico experto, centrándose en la fecha del diagnóstico, el tipo de tratamiento y los niveles de glucosa en sangre en el momento del ingreso. Se optó por priorizar la especificidad por encima de la sensibilidad, para establecer una prevalencia de los diferentes antecedentes patológicos mucho más precisa. (4) Finalmente considerar las propias limitaciones de valorar el grado de acuerdo a través del índice Kappa, utilizado frecuentemente en la comparación de la información procedente de variables categóricas. Este índice se afecta de forma importante según la prevalencia de los eventos que estamos midiendo y, por lo tanto, cuando la prevalencia de una enfermedad es alta, es mucho más fácil encontrar un importante grado de acuerdo que cuando la prevalencia del evento es baja puesto que una única discordancia puede llevarnos a obtener una Kappa baja.

IV.III. Los factores de riesgo de la patología pancreaticobiliar

Ya hemos comentado repetidamente que el conocimiento de los factores de riesgo respecto al CPE es bastante reducido y que los resultados de los muchos estudios que se han publicado son bastante contradictorios (*Introducción* página 12) y que sólo hay acuerdo al considerar el tabaco como factor de riesgo de esta neoplasia.

El papel del **alcohol** como factor de riesgo del cáncer de páncreas ha sido ampliamente estudiado (Tabla 8) aunque los efectos de éste sobre la carcinogénesis pancreática son poco conocidos (Heuch y cols, 1983; Cuzick y Babiker 1989; Olsen y cols 1989; Bouchardy y cols 1990; Kalapothaki y cols, 1993; Zheng y cols, 1993; Silverman y cols, 1995; Tavani y cols 1997) y no se ha podido establecer conclusiones definitivas.

En el estudio caso control del Norte de Italia, los resultados sugieren que el consumo de alcohol no es un factor de riesgo de las neoplasias pancreáticas. Tampoco encontramos una asociación con el consumo crónico de bebidas alcohólicas, ni con el consumo de ciertos tipos de bebida alcohólica como la cerveza, descrito por otros estudios. La fuerte asociación que existe entre la pancreatitis crónica y el consumo elevado y crónico de alcohol induce a pensar que el alcohol puede ser un factor de riesgo de las neoplasias del páncreas. No obstante, al igual que en el estudio Italiano, son muchos los estudios que no han encontrado ningún tipo de asociación entre estas dos entidades (Mack y cols, 1986; Ghadirian y cols, 1991a; Bueno de Mesquita y cols, 1992a; Kalapothaki y cols, 1993; Zatonski y cols, 1993; Shibata y cols, 1994).

Dos aspectos a considerar en la valoración del alcohol como posible factor de riesgo son: la dificultad que existe para establecer el diagnóstico diferencial entre el cáncer de páncreas y la pancreatitis crónica y el error al que puede llevar este hecho en el momento de establecer las conclusiones; y el sesgo de información debido a la baja estima que la sociedad tiene por las personas con este hábito. Además, es posible que los efectos del alcohol estén modificados por otros factores, tanto ambientales como genéticos (susceptibilidad genética).

El papel etiológico del **café** en el desarrollo del cáncer de páncreas es también controvertido. Actualmente el consumo de café no suele considerarse un factor de riesgo del cáncer de páncreas, y así lo corroboran los resultados obtenidos en el estudio Italiano. Los resultados publicados en el artículo de MacMahon y cols (1981) (RO de 2.7 para los pacientes que bebían más de tres tazas de café al día), se han intentado replicar a lo largo de estas dos décadas siendo pocos los trabajos que han encontrado una asociación positiva estadísticamente significativa (Gullo y cols, 1995); en la gran mayoría de los estudios no se encuentra esta asociación (La Vecchia y cols, 1989; Kalapothaki y cols, 1993, Partanen y cols, 1995). Aun así, cabría la posibilidad de que en algunos subgrupos poblacionales el café fuese un factor de riesgo moderado. Otras posibilidades que podrían explicar este hecho son: (1) que persista un efecto confusor residual del tabaco; (2) que el café, per sé, potenciase o disminuyese el efecto de otros factores de riesgo; o (3) que fuese un factor asociado a un simple factor de susceptibilidad al cáncer de páncreas, así, en algunas poblaciones la ingesta alta de café sería más frecuente en personas con determinados fenotipos metabolizadores,

que a su vez conferirían una mayor susceptibilidad al cáncer pancreático (Vineis 1993, Porta y cols, 1999).

En un estudio caso-caso realizado con 107 casos de cáncer de páncreas incluidos en el estudio PANKRAS II y en el que se analizaba la relación del café con la mutación del gen *K-ras*, (Porta y cols, 1999) se observó que dicha alteración genética era más frecuente en los pacientes bebedores regulares de café (consumo superior a 15 tazas de café a la semana) con una RO de 5.4 [IC 95% 1.6-17.7] una vez se había ajustado el modelo por edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco y aumentaba hasta 6.3 cuando se estudiaban exclusivamente los adenocarcinomas. Este es uno de los pocos estudios en los que se analiza la relación entre un factor de riesgo de esta neoplasia y una alteración genética.

Los resultados que se obtienen en el estudio italiano, en referencia a la investigación sobre factores **dietéticos** están en total consonancia con los resultados del pooled análisis realizado por Howe y Burch (1996) con datos procedentes de 17 estudios de casos y controles y de 4 estudios de cohortes. Estos autores, también encontraron que un elevado consumo de carne y embutidos, junto con un elevado nivel de hidratos de carbono y de colesterol, aumentaba de forma estadísticamente significativa el riesgo de cáncer de páncreas, mientras que un importante consumo de fruta (principalmente vitamina C) y vegetales verdes protegía frente a la aparición de esta neoplasia.

En el estudio Italiano, encontramos, además, que un importante consumo de pescado y de aceite de oliva son factores protectores respecto al CPE. Hasta el momento, no se ha dado demasiada importancia al consumo de pescado como factor protector de algunas neoplasias, aunque últimamente se han publicado estudios (Caygill y cols, 1996; Fernández y cols, 1999) que sugieren el papel protector del consumo de grasas omega-3, grasas ampliamente presentes en el pescado. Fernández y cols (1999), en su estudio de casos y controles realizado, también, en el norte de Italia –y que incluye entre otros a los mismos pacientes con cáncer de páncreas–, evaluaron el efecto del alto consumo de pescado en toda una serie de neoplasias, encontrando un efecto protector de éste en la mayoría de las localizaciones (principalmente en las neoplasias de esófago, estómago, colon y recto).

Las limitaciones que este estudio presenta son las propias limitaciones de los estudios de casos y de controles. Este tipo de diseño constituye una forma económica y práctica de establecer factores de riesgo para enfermedades poco frecuentes o de generar hipótesis sobre enfermedades nuevas o brotes inusuales. No obstante la información que se obtiene en este tipo de estudios es limitada, ya que no existe ninguna manera de estimar directamente la incidencia o la prevalencia de la enfermedad. También existe el problema de que no puede estimarse el desenlace (la presencia o ausencia de enfermedad). Así pues, una de las limitaciones de los estudios de casos y controles es la posibilidad de incurrir en sesgos debidos, principalmente, a un muestreo por separado de los casos y de los controles y a la evaluación retrospectiva de las variables predictoras.

El grado de participación, tanto en casos como en controles (97% en ambos grupos), la inclusión en el grupo de los controles a pacientes en los que se había diagnosticado una enfermedad aguda, no relacionada en ningún caso con las enfermedades neoplásicas, minimiza las limitaciones del estudio. Además en este trabajo, sólo se incluyeron casos de CPE con confirmación citohistológica, por lo que la fiabilidad diagnóstica podría considerarse alta así como se aseguraba la homogeneidad del grupo.

El análisis del papel que juega la **diabetes mellitus** en la patología pancreaticobiliar es uno de los objetivos inmediatos del estudio. En el anexo II se adjunta una versión de los primeros resultados de un análisis comparativo de la prevalencia de este antecedente en los distintos grupos de patologías incluidos en el PANKRAS II, así como la comparación de las principales características de los pacientes con y sin diabetes en el CPE y en el CSBE.

Una característica a remarcar de este estudio es que encontramos cifras de diabetes mellitus bastante superiores en aquellos tumores que son diagnosticados en etapas precoces, es decir, en estadio local (prevalencia del 39.5%) en comparación con aquellos pacientes con tumores diseminados (prevalencia del 17.1%). Creemos que existen dos posibles causas: (1) las personas que tienen diabetes acuden con más frecuencia al médico y están más controladas (sesgo de vigilancia), o (2) en estos pacientes la neoplasia presenta una sintomatología mayor en estadios más precoces

de la enfermedad, por lo que consecuentemente lleva a un diagnóstico en etapas más precoces. Gullo y cols (1994) encuentran los mismos resultados, aunque Girelli y cols (1995) encuentran que los pacientes con diabetes mellitus presentan con más frecuencia una neoplasia de páncreas en estadios regionales.

VI. CONCLUSIONES

Soler M, Porta M, Malats N, Guarner L, Costafreda S, Gubern JM, García-Olivares E, Andreu M, Real FX. **Learning from case reports: diagnostic issues in an epidemiological study of pancreatic cancer.** J Clin Epidemiol 1998;51:1251-122.

Porta M, Costafreda S, Malats N, Guarner L, **Soler M**, Gubern JM, García-Olivares E, Andreu M, Salas A, Corominas JM, Alguacil J, Carrato J, Rifà J, Real FX for the PANKRAS II Study Group. **Hospital discharge diagnosis in biliopancreatic pathology: validity analysis and recommendations for epidemiologic studies** (en proceso de revisión).

1. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico de alta hospitalaria en nuestro estudio es del 95% y del 93% en los pacientes con un diagnóstico de cáncer de páncreas y de un 89% y un 97% en los pacientes con diagnóstico de cáncer del sistema biliar.
2. En los pacientes con cáncer de páncreas la disponibilidad de muestras citohistológicas se asocia positivamente al grado de validez del diagnóstico, siendo del 93% en los casos con confirmación citohistológica y del 70% en los pacientes sin confirmación.
3. En los pacientes con cáncer del sistema biliar extrahepático, la presencia de muestras citohistológicas se asocia positivamente al grado de validez del diagnóstico siendo del 94% en los pacientes con confirmación histológica y del 71% en los pacientes sin confirmación.
4. Los predictores de cambio del diagnóstico en los pacientes con cáncer de páncreas son la edad y la falta de confirmación histológica.
5. Los predictores de cambio en los pacientes con cáncer del sistema biliar son la edad, la falta de confirmación histológica, la falta de ERCP y de laparotomía exploradora.

Soler M, Malats N, Porta M, Fernández E, Guarner L, Maguire A, Piñol JL, Rifà J, Carrato A for the PANKRAS II Study Group. **Medical conditions in patients with pancreatic and biliary diseases: validity and agreement between data from questionnaires and medical records.** Dig Dis Sci 1999;44:2469-2477.

1. El grado de acuerdo obtenido entre la información procedente de la historia clínica y de la entrevista al paciente es bueno para los antecedentes patológicos del estudio a excepción de la colecistitis y los trastornos mentales.
2. El grado de acuerdo entre la información procedente de historia clínica y la de la entrevista al paciente es similar en todos los grupos diagnósticos del estudio.
3. La validez de cada una de las fuentes de información es alta o aceptable para todos los antecedentes patológicos estudiados a excepción de la colecistitis y no varía en función de los diferentes grupos diagnósticos.
4. La prevalencia de los antecedentes patológicos evaluados es similar a la de otros estudios según el diagnóstico, el sexo, la edad y el nivel educativo de los pacientes.

Soler M, Chatenoud L, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E. **Diet, alcohol, coffee and pancreatic cancer: final results from an Italian study.** Eur J Cancer Prev 1998;7:455-460.

1. El consumo de alcohol y café no son factores de riesgo para el cáncer de páncreas en el estudio de casos y controles realizado en el Norte de Italia.
2. Un importante consumo de carne, de embutidos y de hígado incrementa el riesgo de padecer cáncer de páncreas.
3. Un importante consumo de frutas y verduras, de pescado y de aceite de oliva disminuye el riesgo de padecer cáncer de páncreas.
4. En los pacientes con una dieta rica en los alimentos de riesgo y pobre en alimentos protectores, el riesgo de padecer un cáncer de páncreas aumenta hasta casi tres veces si se comparan con los pacientes que realizan una dieta baja en alimentos de riesgo y rica en alimentos protectores.
5. Un 36% de los casos de cáncer de páncreas en nuestro estudio pueden ser atribuidos a una dieta inadecuada.

VI. BIBLIOGRAFIA

Alanen KA, Joensuu H. Long-term survival after pancreatic adenocarcinoma -often a misdiagnosis?. *Br J Cancer* 1993;68:1004-1005.

Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, Benavides FG, Obiols J, Bernal F, Rifà J, Carrato A for the PANKRAS II Study group. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. *Ann Occup Hyg* 2000 (en prensa).

Alexander F, Rossi RL, O'Brian M, Khettry U, Braasch JW, Watkins E Jr. Biliary carcinoma. A review of 109 cases. *Am J Surg* 1984;147:503.

Anderson KE, Potter JD, Mack TM. Pancreatic cancer. In: Schottenfeld D, JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd edition. New York: Oxford University Press, 1996:725-71.

Andrén-Sandberg A, Lindberg CG, Lundstedt C, Ihse I. Computed tomography and laparoscopy in the assessment of the patient with pancreatic cancer. *J Am College Surg* 1998;186:35-40.

Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*, 2nd ed. Oxford: Blackwell:1987:125-132, 205-9.

Athlin L, Blind PJ, Angstrom T. Fine-needle aspiration biopsy of pancreatic masses. *Acta Chirurgica Scandinava* 1990;156:91-94.

Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, Okoliksanyi L, Ricci G, Capocaccia R, Festi D, Lalloni L, Mariotti S, Sama C, Scafato E, and the M.I.COL. Group. Epidemiology of gallstones diseases in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am J Epidemiol* 1995;141:158-165.

Baghurst P, McMichael AJ, Slavotinek AH, Baghurst KI, Boyle P, Walker AM. A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *Am J Epidemiol* 1991;134:167-179.

Balkau B, Barrett-Connor E, Eschewege E, Richard JL, Claude JR, Ducimetiere P. Diabetes and pancreatic carcinoma. *Diabete Med* 1993;19:458-462.

Bank S, Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:571-589.

Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995;109:247-251.

Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russell C, Sarr MG, eds. *The pancreas*. Oxford: Blackwell, 1998.

Berry RJ, Jones DR. Carcinoma of the pancreas. In: Miller DL, Farmer RDT, Eds. *Epidemiology of Diseases*. Oxford: Blackwell, 1982:247-250.

Bolúmar F, Vioque J, Cayuela A. Changing mortality patterns for major cancers in Spain, 1951-1985. *Int J Epidemiol* 1991;20:20-25.

Bouchardy C, Clavel F, La Vecchia C, Raymond L, Boyle P. Alcohol, beer and cancer of the pancreas. *Int J Cancer* 1990;45:842-846.

Boyle P, Hsieh CC, Maisonneuve P, La Vecchia C, Macfarlane GJ, Walker AM, Trichopoulos D. Epidemiology of pancreas cancer (1988). *Int J Pancreatol* 1989;5:327-346.

- Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita B, Ghadirian P, Howe GR, Zatonski W, Baghurst P, Moerman CS, Simard A, Miller AB, Przewoniak K, McMichael AJ, Hsieh CC, Walker AM. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study of the SEARCH Programme of the IARC. *Int J Cancer* 1996;67:63-71.
- Brennan MF, Kinsella T, Friedman M. Cancer of the pancreas. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott;1989:800-835.
- Breslow EN, Day EN. *Statistical Methods in Cancer Research. The Analysis of Case-Controls Studies*, Vol. 1. International Agency Research Cancer 1980 Lyon, pp. 257-79. IARC Sci Publ 32.
- Brown DP. Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants —an update. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:155-161.
- Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985;122:904-914.
- Buchbinder R, Goel V, Bombardier C, Hogg-Johnson S. Classification systems of soft tissue disorders of the neck and upper limb. Do they satisfy methodological guidelines? *J Clin Epidemiol* 1996;49:141-149.
- Bueno de Mesquita HB, Moerman CJ, Runia S, Maisonneuve P. Are energy and energy-providing nutrients related to exocrine carcinoma of the pancreas?. *Int J Cancer* 1990;46:435-444.
- Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Runia S, Moerman CJ. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1991a;48:540-549.
- Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Runia S, Boyle P. Life-time history of smoking and exocrine carcinoma of the pancreas: a population based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1991b;48:816-822.
- Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Runia S, Boyle P. Lifetime consumption of alcoholic beverages, tea and coffee and cancer of the exocrine pancreas: a population based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1992a;50:514-522.
- Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Walker AM. Aspects of medical history and exocrine pancreatic carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1992b;52:17-23.
- Buntinx F, Schouten JH, Kottnerus JA, Crebolder HF, Essed GC. Interobserver variation in the assessment of the sampling quality of cervical means. *J Clin Epidemiol* 1993;46:367-370.
- Burton EC, Troxclair DA, Newman WP. Autopsy diagnoses of malignant neoplasms. How often are clinical diagnoses incorrect?. *JAMA* 1998;280:1245-1248.
- Bush TL, Miller SR, Golden AI, Hale WE. Self-report and medical report agreement of selected medical conditions in the elderly. *Am J Public Health* 1989;79:1554-1556.

- Caldas C, Kern SE. K-ras mutation and pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol* 1995;18:1-6.
- Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MU, Health CW Jr. Diabetes mellitus and pancreatic mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 1998;9:403-410.
- Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 1995;75:171-190.
- Caygill CPJ, Charlett A, Hill MJ. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer* 1996;74:159-164.
- Cello JP. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am J Med* 1989;86:539-546.
- Chow WH, Mclaughlin JK, Menc HR, Mack TM. Risk factors for extrahepatic bile duct cancers: Los Angeles County, California (USA). *Cancer Causes Control* 1994;5:267-272.
- Chow WH, Gridley G, Nyren O, Linet MS, Ekbon A, Fraumeni JF, Adami HO. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a Nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:930-931.
- Chow WH, Johansen C, Gridley G, Mellenkjaer L, Olsen JH, Fraumeni JF Jr. Gallstones, cholecistectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999;79:640-644.
- Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa. II. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990;43:551-558.
- Conlon CK, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathological analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1996;223:273-279.
- Cuzick J, Babiker AG. Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease. *Int J Cancer* 1989;43:415-421.
- D'Avanzo B, La Vecchia C, Katsouyanni K, Negri E, Trichopoulos D. An assessment, and reproducibility of food frequency data provided by hospital controls. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:288-293.
- Decarli A, Liati P, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Vitamin A and other dietary factors in the etiology of esophageal cancer. *Nutr Cancer* 1987;10:29-37.
- Decarli A, La Vecchia C, Cislaghi C, Negri E. Cancer mortality in Italy, 1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Tumori* 1998;84:312-334.
- De Vet HC, Knipschild PG, Schouten HJ, Koudstaal J, Kwee WS, Willebrand D, Sturmans F, Arends JW. Sources of interobserver variation in histopathological grading of cervical dysplasia. *J Clin Epidemiol* 1992;45:785-790.
- De Vet HC, Koudstaal J, Kwee WS, Willebrand D, Arends JW. Efforts to improve interobserver agreement in histopathological grading. *J Clin Epidemiol* 1995;48:869-873.
- Devita VT, Hellman S, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot. Raven 1997; 1065.

Devor EJ, Buechley RW. Gallbladder cancer in Hispanic New Mexicans: I. General population, 1957-1977. *Cancer* 1980;45:1705-1712.

Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *Br Med J* 1994;309:901-911.

Ekbom A, McLaughlin JK, Karlsson BM, Nyrén O, Gridley G, Adami HO, Fraumeni JF Jr. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:625-627.

Ékoé JM, Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, Perret C. Diabète sucré et cancer du pancréas: un étude cas-temoins dans le gran Montréal. Quebec. Canada. *Rev Epidém et Santé Pub* 1992;40:447-453.

Ékoé JM, Ghadirian P, Lambert J, Larye EA. Causes of death in a cohort of diabetic patients in Montreal. *J Epidemiol and Biost* 1996;1:199-205.

Everhart J, Wright D. Diabetes Mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. *JAMA* 1995;273:1605-1609.

Faivre J, Forman D, Estève J, Obradovic M, Sant M. Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in Europe. EUROCARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998;34:2184-2190.

Falk J, Keidan R, Rigo PK, Dmuchowski C. Adenocarcinoma of the pancreatic head: a community teaching hospital's experience from 1982 to 1992. *Am Surg* 1999;65:15-18.

Farrow DC, Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer* 1990a;45:816-820.

Farrow DC, Davis S. Diet and risk of pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol* 1990b;132:423-431.

Feinstein AR. *Clinical Epidemiology. The architecture of clinical research.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1985:547, 622-628.

Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa. I. The probability of two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990;43:543-549.

Fernández E, La Vecchia C, Porta M, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas* 1995;11:185-189.

Fernández E, La Vecchia C, Decarli A. Attributable risks for pancreatic cancer in Northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:23-27.

Fernández E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999;70:85-90.

Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions.* 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 1981:212-215.

Fletcher RH. Clinical medicine meets modern epidemiology-and both profit. *Ann Epidemiol* 1992;2:325-333.

- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology. The essentials. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:208-212.
- Fraumeni JF, Kantor A. Biliary tract. In: Schottenfeld D., Fraumeni JF eds, Cancer epidemiology and prevention. pp. 683-691, Saunders, Philadelphia, 1981.
- Fraumeni JF, Devesa SS, McLaughlin JK, Stanford JL. Biliary tract cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. Cancer epidemiology and prevention. 2nd. ed. New York: Oxford University Press, 1996:725-771.
- Friedman GD, Van den Eeden SK. Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study. *Int J Epidemiol* 1993;22:30-37.
- Garabrant DH, Held J, Langholz B, Peters JM, Mack TM. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:764-771.
- Garabrant DH, Held J, Homa D. DDT and pancreatic cancer. Response to Malats y cols. [carta]. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:328-329.
- Gavaldà L, Porta M, Malats N, Piñol JL, Fernández E, Maguire A, Cortés I, Carrillo E, Marrugat M, Rifà J, Carrato A en el nombre de los Investigadores del Estudio PANKRAS II. Concordancia entre la información facilitada por un paciente y un familiar sobre antecedentes patológicos, consumo de tabaco, de alcohol, de café, y dieta en el cáncer de páncreas exocrino y del sistema biliar extrahepático. *Gac Sanit* 1995;9:334-342.
- Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. *Cancer* 1991a;67:2264-2270.
- Ghadirian P, Boyle P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Perret C. Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montréal, Canada. *Int J Pancreatol* 1991b;10:183-196.
- Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer in the francophone community in Montreal, Canada. *Int J Cancer* 1991c;47:1-6.
- Ghadirian P, Baillargeon J, Simard A, Perret C. Food habits and pancreatic cancer: a case-control study of the Francophone Community in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:895-899.
- Girelli M, Reguzzoni G, Limido E, Savastano A, Rocca F. Pancreatic cancer: differences between patients with or without diabetes mellitus. *Recenti Prog Med* 1995;86:143-146.
- Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. The pancreas. Biology, pathobiology, and disease. 2nd. ed. New York: Raven, 1993.
- Gloor B, Todd KE, Reber HA. Diagnostic workup of patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997;79:1780-1786.
- Gold EB, Gordis L, Diener MD, Selter R, Boitnott JK, Bynum TE, Hutcheon DF. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1985;55:460-467.
- Gold EB, Cameron JL. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer [editorial]. *N Engl J Med* 1993;328:1.485-1.486.
- González J, Gorgojo L, Martín y cols. Cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;1993.

Goodale RL, Gajl-Peczalska K, Dressel T, Samuelson J. Cytologic studies for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1981;47:1652-1655.

Gordis L, Gold ED. Epidemiology and etiology of pancreatic cancer. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JR y cols, eds. *The exocrine pancreas, etiology, pathobiology, and diseases*. 2ª ed. New York: Raven Press;1986:837-856.

Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, Cameron JL. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg* 1995;221:43-49.

Grosfeld JL, Vane DW, Rescorla FJ, McGuire W, West KW. Pancreatic tumors in childhood: analysis of 13 cases. *J Pediatr Surg* 1990;25:1057-1062.

Gudjonsson B, Livstone EM, Spiro HM. Cancer of the pancreas: diagnostic accuracy and survival statistics. *Cancer* 1978;42:2492-2506.

Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284-2303.

Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardised reporting. *J Am Coll Surgeons* 1995;181:483-503.

Gullo L, Pellizzi R, Morsetti-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1994;331:81-84.

Gullo L, Pezzilli R, Morsetti-Labate AM, and the Italian Pancreatic Cancer Study Group. Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. *Pancreas* 1995;11:223-229.

Gullo L. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999;10 (suppl 4);79-81.

Guberan E, Usel M, Raymond L, Tissot R, Sweetnam PM. Disability, mortality, and incidence of cancer among Geneva painters and electricians: a historical prospective study. *Br J Ind Med* 1989;46:16-23.

Haapanen N, Miilunpalo S, Pasanen M, Oja P, Vuori Y. Agreement between questionnaire data and medical records of chronic diseases in middle-aged and elderly Finnish men and women. *Am J Epidemiol* 1997;145:762-769.

Harlow SD, Linet MS. Agreement between questionnaire data and medical records. *Am J Epidemiol* 1989;129:233-248.

Harnack LJ, Anderson KE, Zheng W, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH. Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas. The Iowa women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:1081-1086.

Hedberg M, Ogren M, Janzon L, Sternby NH. Pancreatic carcinoma following gastric resection. A case-control study based on 21.660 consecutive clinical necropsies at Malmo University Hospital. *Int J Pancreatol* 1997;21:219-224.

Heliövaara M, Aromaa A, Klaukka T, Knekt P, Joukamaa M, Impivaara O. Reliability and validity of interview data on chronic diseases. *J Clin Epidemiol* 1993;46:181-191.

Henson DE, Albores-Saavedra J, Corte D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade and survival rates. *Cancer* 1992a;70:1493-1497.

Henson DE, Albores-Saavedra J, Corte D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992b;70:1498-1501.

Heuch I, Kvale G, Jacobson BK, Bjelke E. Use of alcohol, tobacco and coffee, and risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1983;48:637-643.

Hiatt RA, Klatsky AL, Armstrong MA. Pancreatic cancer, glucose and beverage consumption. *Int J Cancer* 1988;41:794-797.

Howard JM, Idezuki Y, Ihse I, Prinz RA, eds. *Surgical diseases of the pancreas*. 3rd. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.

Howe GR, Jain M, Miller AB. Dietary factors and risk of pancreatic cancer: results of a Canadian population-based case-control study. *Int J Cancer* 1990;45:604-608.

Howe GR, Jain M, Burch JD, Miller AB. Cigarette smoking and cancer of the pancreas: evidence from a population-based case-control study in Toronto, Canada. *Int J Cancer* 1991;47:323-328.

Howe GH, Burch JD. Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:69-82.

IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal (1991). Vol. 51. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

International Classification of Diseases, Clinical Modification. 9th revision. Ann Arbor, MI: Commission on Professional and Hospital Activities, 1980.

Jain M, Howe GR, Louis PS, Miller AB. Coffee and alcohol as determinants of risk of pancreas cancer: a case-control study from Toronto. *Int J Cancer* 1991;47:384-389.

Ji BT, Chow W-H, Gridley G, McLaughlin JK, Dai Q, Wacholder S, Hatch MC, Gao Y-T, Fraumeni JF Jr. Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:885-893.

Ji BT, Silverman Dt, Dosemeci M, Dai Q, Gao YT, Blair A. Occupation and pancreatic cancer risk in Shanghai, China. *Am J Ind Med* 1999;35:76-81.

Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh C-C, Toupadaki N, Karakatsani A, Trichopoulos D. Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma. *Cancer Causes Control* 1993;4:375-382.

Kaldor JM. Measurement error in epidemiological studies of human papillomavirus and cancer. Human papillomavirus and cervical cancer. IARC Scientific Publications vol 94, Lyon 1989.

Karlson BM; Ekbon A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. The risk of pancreatic following pancreatitis: an association due to confounding?. *Gastroenterology* 1997;113:587-592.

Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999;79:699-710.

Kato I, Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. Prospective study of the association of alcohol with cancer of the upper aerodigestive tract and other sites. *Cancer causes and control* 1992;3:145-151.

Kato I, Santamaria M, De Ruiz PA, Aristazabal N, Bosch FX, De Sanjosé S, Muñoz N. Inter-observer variation in cytological and histological diagnoses of cervical neoplasia and its epidemiologic implication. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1167-1174.

Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Shapiro S. Reliability of personal interview in a hospital-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1990;131:79-90.

Kessler II. Cancer mortality among diabetics. *J Natl Cancer Inst* 1970;44:673-686.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1982.

Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:111-123.

Kriegler N, Hiatt RA, Sagebiel RW, Clark WH, Mihm MC Jr. Interobserver variability among pathologists evaluation of malignant melanoma. Effects upon an analytic study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:897-902.

La Vecchia C, Liati P, Decarli A, Negri E, Franceschi S. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1987;40:309-313.

La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Ferraroni M, Gramenzi A, Savoldelli R, Boyle P, Franceschi S. Medical history, diet and pancreatic cancer. *Oncology* 1990a;47:463-466.

La Vecchia C. Epidemiological evidence on coffee and digestive tract cancers: a review. *Dig Dis* 1990b;8:281-286.

La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S. Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer. *Int J Epidemiol* 1991;20:39-44.

La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi E. Trends in cancer mortality in Europe 1955-1989: I, Digestive sites. *Eur J Cancer* 1992;28:132-235.

La Vecchia C. Coffee and cancer epidemiology. In: *Caffeine, Coffee, and Health*. (ed Garattini S); Raven Press, New York, 1993;pp. 379-398.

La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A. Case-control studies on influence of methionine, nitrite, and salt on gastric carcinogenesis in northern Italy. *Nutr Cancer* 1997;27:65-68.

La Vecchia C, Tavani A. Fruit and vegetables, and human cancer *Eur J Cancer Prev* 1998;7:3-8.

La Vecchia C, Chatenoud L, Franceschi S, Soler M, Parazzini F, Negri E. Vegetable and fruit and human cancer: update of an Italian Study. [carta] *Int J Cancer* 1999; 82:151-152.

Lambe M, Trichopoulos D, Hsieh CC, Ekblom A, Adami HO, Pavia M. Parity and cancers of the gallbladder and the extrahepatic bile ducts. *Int J Cancer* 1993;54:941-944.

Landis JR, Kock GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.

Lantz CA, Nebenzahl E. Behaviour and interpretation of the k statistic: resolution of two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1996;46:431-434.

Levin DL, Connelly RR, Devesa SS. Demographic characteristics of cancer of the pancreas: mortality, incidence and survival. *Cancer* 1981;47:1456-1468.

Lin RS, Kessler II. A multifactorial model for pancreatic cancer in man. *JAMA* 1981;245:147-152.

- Linnet MS, Harlow SD, MacLaughlin JK, McCaffrey LD. A comparison of interview data and medical records for previous medical conditions and surgery. *J Clin Epidemiol* 1989;42:1207-1213.
- Lotze MT, Flickiger JC, Carr BI. Hepatobiliary neoplasms. En: DeVita JVT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 4ª ed. Philadelphia: JB Lippincott;1993:883-914.
- Lowenfels AB, Lindstrom CG, Conway MJ, Hastings PR. Gallstones and risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:77-80.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L and the International Pancreatitis Study Group. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1433-1437.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lankisch PG. Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:673-685.
- Lynch HT, Fusaro L, Lynch JF. Familial pancreatic cancer: a family study. *Pancreas* 1992;7:511-515.
- Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, Hruban RH, Lighdale CJ, Lemon SJ, Lynch JF, Fusaro LR, Fusaro RM, Ghadirian P. Familial pancreatic cancer: a review. *Sem Oncol* 1996;23:251-275.
- Lyon JL, Robison LM, Moser Jr R. Uncertainty in the diagnosis of histologically confirmed pancreatic cancer cases. *Int J Epidemiol* 1989;18:305-308.
- Lyon JL, Egger MF, Robinson LM, French TK, Gao R. Misclassification of exposure in a case-control study: the effects of different types of exposure and different proxy respondents in a study of pancreatic cancer. *Epidemiol* 1992;3:223-231.
- Lyon JL, Slattery ML, Mahoney AW, Robinson LM. Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:513-518.
- Mack TM, Paganini-Hill A. Epidemiology of pancreas cancer in Los Angeles. *Cancer* 1981;47:1474-1483.
- Mack TM. Pancreas. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 1st ed. Philadelphia: Saunders;1982:638-667.
- Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption and past medical history. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:49-60.
- MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med* 1981;304:630-633.
- MacMahon B. Risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1982;50:2676-2680.
- Maguire A, Porta M, Malats N, Gallén M, Pinol JL, Fernández E for the ISDS II Project Investigators. Cancer survival and the duration of symptoms. An analysis of possible forms of the function. *Eur J Cancer* 1994;30A:785-792.
- Malats N, Real FX, Porta M. DDT and pancreatic cancer [carta]. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:328.
- Malats N. Tesi Doctoral. Prevalença i factors associats a les mutacions en l'Oncogen *Ki-ras* en el càncer de pàncrees exocri i els càncers del sistema biliar extrahepàtic (Estudi PANKRAS II).
- Malats N, Porta M, Corominas JM, Piñol JL, Rifà J, Real FX for the PANKRAS I Project Investigators. *Ki-ras* mutations in exocrine pancreatic cancer: association with clinico-

- pathological characteristics and with tobacco and alcohol consumption. *Int J Cancer* 1997;70:661-667.
- Malats N, Costafreda S. Epidemiología del cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:438-443.
- Marrie T, Durant H, Sealvy E. Pneumonia —The quality of medical records data. *Med Care* 1987;25:20-24.
- Mayordomo JI, Guerra JM, Gujardo C, García-Prats MD, Gómez A, López-Brea M, González R, Hergueta P, López-Pino MA, Martínez-Tello J, Cortés-Funes H. Neoplasms of unknown primary site: a clinicopathological study of autopsied patients. *Tumori* 1993;79:321-324.
- McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, Greenberg RS, Stembagen A, Austin DF, Ershow AG. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1237-1243.
- Mertens TE. Estimating the effects of misclassification. *Lancet* 1993;342:418-421.
- Mezzetti M, Ferraroni M, Decarli A, La Vecchia C. Software for attributable risk and confidence interval estimation in case-control studies. *Comput Biomed Res* 1996;29:63-75.
- Midhjell K, Holmen J, Bjorndal A, Lund-Larsen PG. Is a questionnaire information valid in the study of a chronic disease such as diabetes? *J Epidemiol Community Health* 1992;46:537-542.
- Mills PK, Beeson WL, Abbey DE, Fraser GE, Phillips RL. Dietary habits and the past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists. *Cancer* 1988;61:2578-2585.
- Moerman CJ, Langerwaard FJ, Bueno de Mesquita HB, van Dalen A, van Leewen Ms, Schrover PA. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *Scan J Gastroenterol* 1993;28:482-486.
- Moerman CJ, Bueno de Mesquita HB, Runia S. Smoking, alcohol consumption and the risk of cancer of the biliary tract; a population-based-case-control study in The Netherlands. *Eur J Cancer Prev* 1994;3:427-436.
- Monson JR, Donoue JH, McEntee GP, McIlrath DC, van Heerden JA, Shorter RG, Nagorney DM, Ilstrup DM. Radical resection of the ampulla de Vater. *Arch Surg* 1991;126:353-357.
- Moreira VF, San Roman AL, Merono E, Arribas R, Garcia M, Gisbert JP. La coledocoduodenostomia endoscopica en el tratamiento de los cálculos impactados en la papila de Vater. *Rev Esp Enf Digest* 1991;80:320-323.
- Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S, Eds. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol V.* IARC Scientific Publications, No. 88. Lyon: International Agency for Research on Cancer;1987.
- Muscat JE, Stellman SD, Hoffman D, Wynder EI. Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:15-19.

Nadler LH, McSherry CK. Carcinoma of the gallbladder: a review of the literature and report on 56 cases at the Beth Israel Medical Center. *Mt Sinai J Med* 1992;59:47-52.

Neoptolemos JP, Lemoine NR, eds. Pancreatic cancer. Molecular and clinical advances. London: Blackwell, 1995.

Nextoux J, Coleman MP. Trends in biliary tract cancer. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1993;41:113-122.

Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992;7:66-86.

Norell SE, Ahlbom A, Erwald R, Jacobson G, Lindberg-Navier I, Olin R, Tomberg B, Wiechel KL. Diet and pancreatic cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124:894-902.

Ögren M, Hedberg M, Berglund G, Borgström A, Janzon L. Risk of pancreatic carcinoma in smokers enhanced by weight gain. *Int J Pancreatol* 1996; 20:95-101.

Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, Wattenberg LW, Schuman LM. A case-control study of pancreatic cancer and cigarettes, alcohol, coffee and diet. *Am J Public Health* 1989;79:1016-1019.

Paganini-Hill A, Chao A. Accuracy of recall of hip fracture, heart attack, and cancer: a comparison of postal survey data and medical records. *Am J Epidemiol* 1993;46:181-191.

Page DL, Dupont WD, Jensen RA, Simpson JF. When and to what end do pathologists agree? [editorial]. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:88-89.

Paradisi F, Cavazzuti F. Action of ethyl alcohol on the exocrine pancreas in the rat. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1964;40:1249-1251.

Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988;4:184-197.

Parkin DM. Cancer incidence in five continents. Vol VI, IARC Scientific Publications n° 122. Lyon. International Agency for Research on Cancer. 1992;96-97.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymon L, Young J. Cancer Incidence in five continents, Vol VII, IARC Scientific Publications n° 143. Lyon. International Agency for Research on Cancer 1997.

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancer in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-841.

Partanen T, Hemminki K, Vainio H, Kauppinen T. Coffee consumption not associated with risk of pancreas cancer in Finland. *Prev Med* 1995;24:213-216.

Partanen T, Vainio HV, Ojarjarvi A, Kauppinen TP. Pancreas cancer, tobacco smoking and consumption of alcoholic beverages: a case-control study. *Cancer Letters* 1997;116:27-32.

Pellagata NS, Renault SR, Bonato M, Leone BE, Solcia E, Ranzani GN. *K-ras* and *p53* gene mutations in pancreatic cancer: ductal and nonductal tumors progress through different genetic lesions. *Cancer Res* 1994;54:1556-1560.

Permert J, Larsson J, Westermark GT, Herrington MK, Christmanson L, Pour PM, Westermark P, Adrian TE, Path MRC. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994;330:313-318.

Polissar L, Severson RK, Boatman ES. A case-control study of asbestos in drinking water and cancer risk. *Am J Epidemiol* 1984;119:456-471.

Porta Serra M. Métodos de investigación clínica: errores, falacias y desafíos. *Med Clin (Barc)* 1990;94:107-115.

Porta Serra M, Alvarez-Dardet C. Epidemiology: bridges over (and across) roaring levels. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:605.

Porta M, Real FX, Malats N, Rifà J, Carrato A, Guarner L, y cols. Estudio Multicéntrico Prospectivo sobre el Papel del Oncogen *K-ras* y del Gen *p53* en el Diagnóstico, el Pronóstico y la Etiología del Cáncer de Páncreas Exocrino y el Cáncer de las Vías Biliares (PANKRAS II). Fondo de Investigación Sanitaria, Proyecto #92/0007. Madrid: Fondo de Investigación Sanitaria, Ministry of Health, 1991.

Porta M, Malats N, Piñol JL, Rifà J, Andreu M, Real FX, for the PANKRAS I Project Investigators. Diagnostic certainty and potential for misclassification in exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1069-1079.

Porta M, Malats N, Piñol JL, Real FX, Rifà J. Relevance of misclassification of disease status in epidemiologic studies of exocrine pancreatic cancer. Response to Silverman y cols. *J Clin Epidemiol* 1996;49:602-603.

Porta M, Real FX, Malats N, Guarner L, Rifa J, Carrato A y cols. Role of mutations in *K-ras* and *p53* genes in exocrine pancreatic cancer and cancer of the biliary tract (PANKRAS II). In Sankaranarayanan R, Wahrendorf J, Démaret E, eds. *Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1996*. IARC Scientific publications, n°137. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1996:304.

Porta M, Malats N, Alguacil J, Soler M, Rifà J. La búsqueda de factores de riesgo para el cáncer de páncreas: práctica, paciencia y paradigmas. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:259-273.

Porta M, Malats N, Guarner L, Carrato A, Rifà J, Salas A, Corominas JM, Andreu M, Real FX, for the PANKRAS II Study Group. Association between coffee drinking and *K-ras* mutations in exocrine pancreatic cancer. *J Epidemiol Community Health* 1999a;53:702-709

Porta M, Malats N, Jarrod M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A, Guarner L, Salas A, Santiago-Silva M, Corominas JM, Andreu M, Real FX for the PANKRAS II Study Group. Serum concentrations of organochlorine compounds and *k-ras* mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet* 1999b; 354:2125-2129.

Pradeep R, Kaushik SP, Sikora SS, Bhattacharya BN, Pandey CM, Kaapor UK. Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1995; 76:1145-1149.

- Raymond L, Infante F, Tuyns AJ, Voirol M, Lowenfels AB. Alimentation et cancer du pancréas. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:488-92.
- Real FX, Vila MR, Skoudy A, Ramaekers FC, Corominas JM. Intermediate filaments as differentiation markers of exocrine pancreas. II. Expression of cytokeratins of complex and stratified epithelia in normal pancreas and in pancreas cancer. *Int J Cancer* 1993;54: 720-727.
- Real FX. Alteraciones genéticas en el cáncer de páncreas exocrino. *Hepatol Gastroenterol* 1996;19:534-541.
- Riboli E, Stanta G, Delendi M, Gardiman D, Peruzzo P, Sasco AJ, Giarelli L. Comparison between diagnoses of cancers of the stomach, colon, rectum, gall-bladder, liver and pancreas on death certificates and at autopsy in Trieste, 1970-1984. IARC Sci Pub No. 112. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1991:45-54.
- Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ y cols. Increasing incidence of pancreatic cancer among women in Olmsted county, Minnesota, 1940 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1992;67:839-845.
- Riggs JE. Longitudinal Gompertzian analysis of pancreatic cancer mortality in the U.S., 1962-1987: distinguishing between competitive and environmental influences upon mortality patterns. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1991;61:197-208.
- Rose G, Baker DJP. Repeatability and validity. *Br Med J* 1978;2:1070-1071.
- Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997;349:485-489.
- Rothman KJ, Greenland S, editors. Accuracy considerations in study design. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:140-141.
- Sackett DL, Haynes B, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co.,1991:360-361.
- Sakorafas GH, Tsiotou AG. Pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: a challenge from surgical perspective. *Cancer Treatment Reviews* 1999;25:207-217.
- Salvini S, Gnagnarella P, Parpinel MT, y cols. The food composition database for an Italian food frequency questionnaire. *J Food Comp Anal* 1996;9:57-71.
- Scarpa A, Capelli P, Villanueva A, Zamoni G, Lluís F, Accolla R, Mariuzzi G, Capellà G. Pancreatic cancer in Europe: *Ki-ras* gene mutation pattern shows geographical differences. *Int J Cancer* 1994;57:167-171.
- Schlesselman JJ. *Case-control studies*. New York: Oxford University Press, 1982:176-177.
- Selikoff IJ, Seidman H. Cancer of the pancreas among asbestos insulation workers. *Cancer* 1981;47:1469-1473.
- Segnan N, Bugiana M, Ronco G, Andrion A, Carosso A, Forconi G, Giaccone G, Pastorino U, Temporelli A. The differential diagnosis of primary lung cancer: inter-observer agreement and contribution of specific diagnostic procedures. *J Clin Epidemiol* 1992;45:827-833.

- Shibata A, Mack TM, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int J Cancer* 1994;58:46-49.
- Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Brown LM, Greenberg RS, Hayes RB, Swanson GM, Wacholder S, Schwartz AG, Liff JM, Pottern LM. Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1510-6.
- Silverman DT, Brown LM, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Swanson GM, Hayes RB, Greenberg RS, Benichou J. Alcohol and pancreatic cancer in blacks and whites in the United States. *Cancer Res* 1995;55:4899-905.
- Silverman DT, Schiffman M, Devesa S. Diagnostic certainty in pancreatic cancer [carta]. *J Clin Epidemiol* 1996;49:602.
- Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, Wacholder S, Greenberg RS, Brown LM, Hayes RB, Swanson GM, Schoenberg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Fraumeni FF JR, Hoover RN. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1710-1719.
- Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, Schwartz AG, Brown LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Pottern LM, Hoover RN, Fraumeni Jr JF. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1830-1837.
- Soler M. Los antecedentes patológicos en el cáncer de páncreas exocrino, cáncer del sistema biliar extrahepático y patología pancreática benigna. Fiabilidad y validez de las fuentes de información y estimación de la prevalencia. Trabajo de Investigación. Programa de Doctorado de Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica. Universidad Autónoma de Barcelona. 1996.
- Steer ML, Waxmen I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1482-1490.
- Steinberg WM, Barkin J, Bradley EL, DiMagno E, Layer P. Controversies in clinical pancreatology. *Pancreas* 1998;17:24-30.
- Strom BL, Nelson WL, Henson DE, Albores-Saavedra J, Soloway RD. Carcinoma of the gallbladder. In: Cohen S, Soloway RD, editors. *Gallstones*. New York: Churchill Livingstone, 1985:275-278.
- Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, Rodriguez-Martinez A, West S, Kinman JL, Polansky M, Berlin JA. Risk factors for Gallbladder Cancer. *Cancer* 1995;76:1747-1756.
- Susser M. *Causal thinking in the health sciences*. New York: Oxford University Press, 1973:5.
- Taavitsainen M, Koivuniemi A, Bondestara S, Kivisaari L, Tierala E. Ultrasonically guided-fine-needle aspiration biopsy in focal pancreatic lesions. *Acta Radiologica* 1987;28:541-543.
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, Castagnini A, Di Francesco V, Frulloni L, Bovo P, Vaona B, Angelini G, Vantini I, Cavallini G, Pederzoli P. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dis Dis Sci* 1999a;44:1303-1311.
- Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, Bovo P, Vantini I, Pederzoli P, Cavallini G. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999b;94:1253-1260.
- Tan HP, Smith J, Garberoglio CA. Pancreatic adenocarcinoma: an update. *J Am Coll Surg* 1996;183:164-84.

Tavani A, Pregolato A, Negri E, y cols. Alcohol consumption and risk of pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 1997;27:157-61.

Thompson JN. Diagnosing cancer of the pancreas [editorial]. *BMJ* 1990;301:1164.

van Rees BP, Tascilar M, Hruban RH, Giardello FM, Tersmette AC, Offerhaus GJ. Remote partial gastrectomy as a risk factor for pancreatic cancer: potential for preventive strategies. *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl 4):204-207.

Vineis P. Hypothesis: coffee consumption, N-acetyltransferase phenotype, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1004-1005.

Vioque J, Bolúmar F, García-Benavides F y cols. Análisis epidemiológico de la tendencia de mortalidad por cáncer de páncreas. *Rev San Hig Publ* 1986;60:901-917.

Vioque J, González Saez L, Cayuela Domínguez A. Cáncer de páncreas: un estudio ecológico. *Med Clin* 1990;95:121-125.

Warshaw LA, Fernández-del-Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:455-465.

Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, Ojajärvi A, Boffetta P, Malats N. Occurrence, trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:165-74.

Weiss N. *Clinical Epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996:20.

Westbrook JI, McInstosh JH, Rushworth RL, Berry G, Duggan JM. Agreement between medical record data and patients accounts of their medical history and treatment for dyspepsia. *J Clin Epidemiol* 1998;51:237-244.

Whittemore AS, Paffenberger RS JR, Anderson K, Halpern J. Early precursors of pancreatic cancer in college men. *J Chronic Dis* 1983;36:251-256.

Wideroff L, Gridley G, Mellmkjaer L, Chow WH, Linet MS, Keehn S, Borch-Johnsen K, Olsen JH. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Nat Cancer Inst* 1997;89:1360-1365.

Willett WC, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27.

Wynder EL, Mabuchi K, Maruchi N. A case-control study of cancer of the pancreas. *Cancer* 1973;31:641-648.

Zatonski W, Przewozniak K, Howe GR, Maisonneuve P, Walker AM, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study from south-west Poland. *Int J Cancer* 1991;48:390-394.

Zatonski WA, La Vecchia C, Przewozniak K, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Boyle P. Risk factors for gallbladder cancer: a polish case-control study. *Int J Cancer* 1992;51:707-711.

Zatonski W, Boyle P, Przewozniak K y Maisonneuve P, Drosik K, Walker AM. Cigarette smoking, alcohol, tea and coffee consumption and pancreas cancer risk: A case-control study from Opole, Poland. *Int J Cancer* 1993;53:601-607.

Zatonski WA, Lowenfels AB, Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita HB, Ghadirian P, Jain M, Przewozniak K, Baghurst P, Moerman CJ, Simard A, Howe GR, McMichael AJ, Hsieh CC, Walker AM. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1132-1138.

Zeiderman MR, Wyman A, Euinton HA, Simms JM, Rogers K. Diagnostic difficulties in patients with a pancreatic mass. *BMJ* 1991;302:1395-1396.

Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G, Bjelke E, Schuman LM, Silverman DT, Wacholder S, Co-Chien HT, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. A cohort study of smoking, alcohol consumption and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1993;4:477-82.

Ziegler RG, Subar AF, Craft EN, Ursin G, Patterson BH, Graubard BI. Does β -carotene explain why reduced cancer risk is associated with vegetable and fruit intake?. *Cancer Res* 1992;52 (Suppl):2060s-6s.

ANEXOS

- I. Porta M, Malats N, Alguacil J, Soler M, Rifà J. La búsqueda de factores de riesgo para el cáncer de páncreas: práctica, paciencia y paradigmas. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:259-273.

II. Diabetes mellitus in patients with pancreatic cancer and biliary tract cancer
(artículo en fase de elaboración)

Table 1. Distribution of 185 cases of exocrine pancreatic cancer (EPC), 128 cases of biliary tract cancer (BTC) and 62 cases of benign biliary diseases (BBD) according to selected characteristics

	EPC n (%)	BTC n (%)	BBD n (%)
All	185	128	62
Hospital			
1	29 (15.7)	29 (22.7)	4 (6.4)
2	25 (13.5)	19 (14.9)	23 (37.1)
3	53 (28.7)	25 (19.5)	3 (4.8)
4	48 (25.9)	41 (32.0)	20 (32.3)
5	30 (16.2)	14 (10.9)	12 (19.4)
Gender			
Men	109 (58.9)	59 (46.1)	35 (56.5)
Women	76 (41.1)	69 (53.9)	27 (43.5)
Age (years)			
<65	80 (43.4)	39 (30.5)	19 (30.6)
65-75	52 (28.3)	49 (38.3)	17 (27.4)
>75	52 (28.3)	40 (31.2)	26 (42.0)
Education (years)			
<2	55 (33.3)	48 (42.6)	11 (24.4)
2-7	59 (35.8)	38 (33.0)	16 (35.6)
>7	51 (30.9)	29 (25.2)	18 (40.0)
Alcohol consumption			
Non-drinkers	24 (14.6)	35 (28.5)	12 (22.2)
Occasional	19 (11.6)	9 (7.3)	3 (5.6)
Lower	54 (32.9)	37 (30.1)	14 (25.9)
Intermediate	31 (18.9)	16 (13.0)	9 (16.7)
Heavy drinkers	36 (22.0)	26 (21.1)	16 (29.6)
Tobacco			
Never smokers	73 (44.2)	75 (61.0)	22 (40.7)
Smokers	92 (55.8)	48 (39.0)	32 (59.3)
Coffee consumption			
Yes	140 (85.4)	106 (86.9)	46 (85.2)
No	24 (14.6)	16 (13.1)	8 (14.8)
Tumour stage			
Local	38 (21.0)	47 (37.9)	
Regional	67 (37.0)	54 (43.5)	
Distant metastases	76 (42.0)	23 (18.5)	

In some cases then sum of strata does not add up to total because of missing values.

Table 2. Distribution of 185 cases of pancreatic cancer according to the presence and the absence of diabetes mellitus and corresponding ORa and 95% confidence intervals

	CPE with DM n (%)	CPE without DM n (%)	ORa [CI 95%]	p
All	46	138		
Hospital				
1	8 (28.6)	20 (71.4)		
2	9 (36.0)	16 (76.0)		
3	13 (24.5)	40 (75.5)		
4	11 (22.9)	37 (77.1)		
5	5 (16.6)	25 (83.3)		
Gender				
Men	25 (22.9)	84 (77.1)	1	
Women	21 (28.0)	54 (72.0)	1.02 [0.48-2.19]	
Education (years)				
>2	14 (37.8)	41 (34.7)	1	
2-7	9 (24.3)	34 (28.8)	0.90 [0.32-2.49]	
>7	14 (37.8)	43 (36.4)	1.11 [0.44-2.80]	
Age at diagnosis				
Mean (SD)	70.1 (9.2)	65.7 (13.4)		0.014 (a)
Alcohol consumption				
Non-drinkers	7 (29.2)	17 (70.8)	1	
Occasional	6 (31.6)	13 (68.4)	1.68 [0.34-8.28]	
Low	14 (25.9)	40 (74.1)	0.89 [0.26-3.03]	
High	5 (16.1)	26 (83.9)	0.61[0.13-2.76]	
Heavy drinkers	7 (19.4)	29 (80.6)	0.88 [0.11-6.35]	
Tobacco				
Never smokers	21 (28.8)	52 (71.2)	1	
Smokers	19 (20.7)	73 (79.3)	0.64 [0.30-1.40]	
Location				
Head	32 (28.1)	82 (71.9)	1	
Body	6 (31.6)	13 (68.4)	1.19 [0.38-3.75]	
Tail	1 (10.0)	9 (90.0)	0.29 [0.03-2.57]	
Diffuse	2 (9.1)	20 (90.9)	0.26 [0.06-1.26]	
Unspecific	5 (26.3)	14 (73.7)	1.20 [0.35-4.04]	
Cytology/Histology	30 (23.1)	100 (76.9)		
ADK	27 (25.0)	81 (75.0)		
Others	3 (13.6)	19 (86.4)		
Tumour stage				
Local	15 (39.5)	23 (60.5)	1	
Regional	17 (25.8)	49 (74.2)	0.60 [0.24-1.53]	
Distant metastases	13 (17.1)	63 (82.9)	0.34 [0.12-0.88]	

ORa: Estimates from multiple logistic regression models including terms for sex, age, study center and education.

(a) Student t test

In some cases then sum of strata does not add up to total because of missing values.

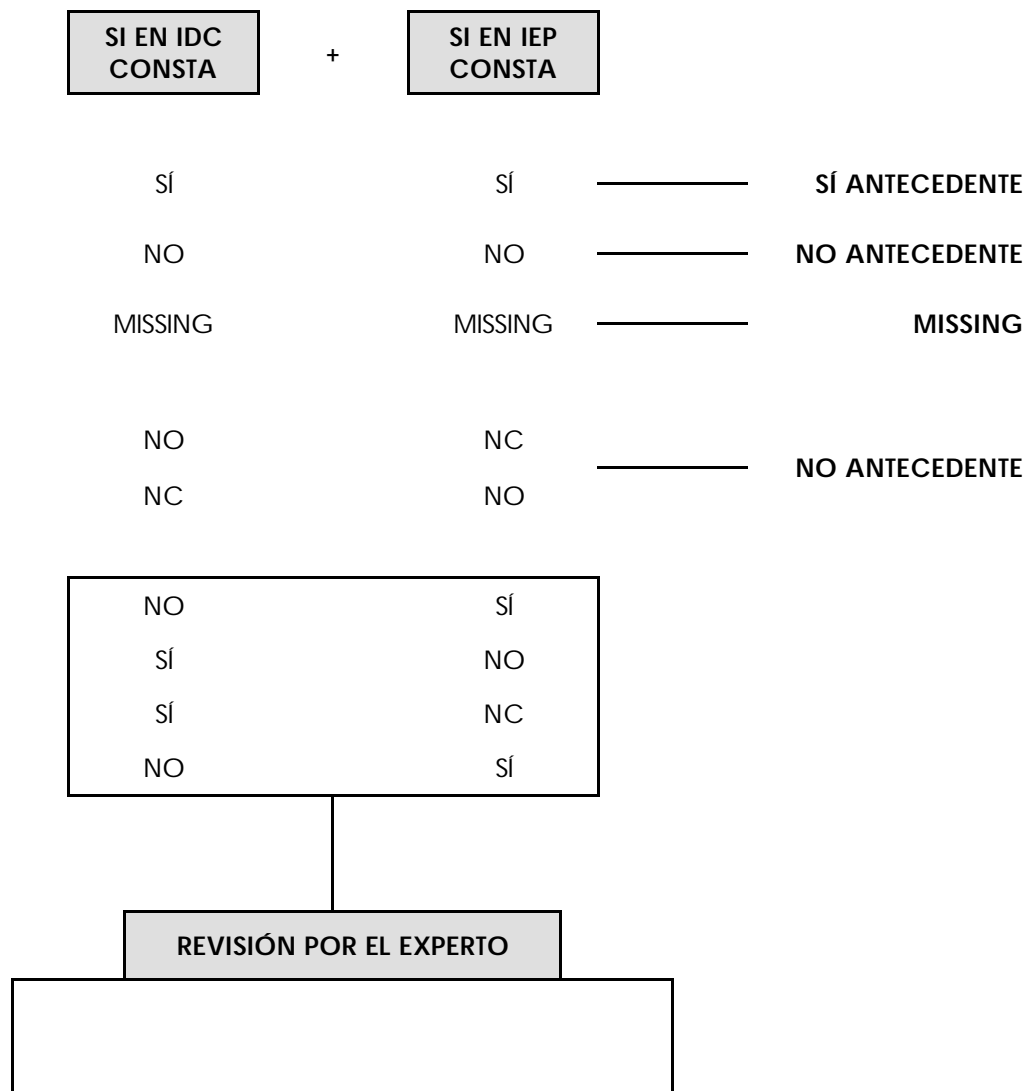
Table 3. Distribution of 128 cases of biliar system cancer according to the presence and the absence of diabetes mellitus and corresponding ORa and 95% confidence intervals

	CSBE with DM n (%)	CSBE without DM n (%)	OR [IC 95%]	p
Total	25	103		
Hospital				
1	7 (24.1)	22 (75.9)	1	
2	2 (10.5)	17 (89.5)	0.37 [0.03-2.33]	
3	4 (16.0)	21 (84.0)	0.60 [0.11-2.80]	
4	10 (24.4)	31 (75.6)	1.01[0.29-3.66]	
5	2 (14.3)	12 (85.7)	0.52 [0.05-3.43]	0.657
Gender				
Men	9 (15.2)	50 (84.7)	1	
Women	16 (23.2)	53 (76.8)	1.68 [0.63-4.71]	0.260
Age at diagnosis (years)				
Mean (SD)	75.6 (6.3)	67.9 (11.1)		<0.001 (a)
Tobacco consumption				
Never smokers	18 (24.0)	57 (76.0)	1	
Smokers	6 (12.5)	42 (87.5)	0.45 [0.14-1.33]	0.118
Education (years)				
Mean (SD)	4.29 (5.71)	4.61 (4.18)		0.762 (a)
Sublocation				
GallBladder	7 (20.6)	27 (79.4)	1	
Bladder	8 (19.5)	33 (80.5)	0.94 [0.26-3.46]	
Ampula	8 (21.6)	29 (78.4)	1.06 [0.29-3.96]	
Diffuse	-	2 (100)	-	
Unspecific	2 (14.3)	12 (85.7)	0.64 [0.06-4.14]	0.930
Cytology/Histology	17 (17.3)	81 (82.7)		0.259
ADK	16 (19.0)	68 (81.0)	1	
Others	1 (7.1)	13 (92.9)	0.33[0.01-2.52]	0.278
Tumoral Stage				
Local	9 (19.1)	38 (80.9)	1	
Regional	9 (16.7)	45 (83.3)	0.84 [0.27-2.68]	
Distant metastases	7 (30.4)	16 (69.6)	1.85 [0.49-6.69]	0.378

(a) test de la t de Student, (b) test de la χ^2 .

III. ALGORITMOS

Algoritmo 1: Aceptación de la presencia/ausencia de los antecedentes patológicos en los pacientes incluidos en el estudio PANKRAS II.



Si el impreso que describe la afectación del antecedente presenta contradicciones, el entrevistador lo valora como poco fiable, o hay datos clínicos que contradicen la presencia del antecedente

Si el impreso que acepta la presencia de este antecedente esta correctamente cumplimentado, no encontramos signos de contradicción con la presencia del antecedente:

NO ANTECEDENTE

SÍ ANTECEDENTE

Algoritmo 2: Aceptación de la presencia/ausencia de diabetes mellitus en los pacientes incluidos en el estudio PANKRAS II.

SI EN IDC CONSTA	+	SI EN IEP CONSTA	
SÍ		SÍ	————— SÍ ANTECEDENTE
NO		NO	————— NO ANTECEDENTE
MISSING		MISSING	————— MISSING
NO		NC	
NC		NO	————— NO ANTECEDENTE

NO	SÍ
SÍ	NO
SÍ	NC
NO	SÍ

REVISIÓN POR EL EXPERTO

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento con antiglicemiantes orales o insulina - Glicemia en sangre \geq a 130 mgr/dl - Diagnóstico secundario de diabetes mellitus (IDC244-IDC252) | <ul style="list-style-type: none"> - Glicemia <130 mgr/dl - Tratamiento exclusivamente con dieta |
|--|---|

NO ANTECEDENTE

SÍ ANTECEDENTE

IV. IMPRESO DE ENTREVISTA AL PACIENTE (IEP)

V. IMPRESO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO (IDC)