

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia
i de Medicina Preventiva i Salut Pública

Programa de Doctorat en Salut Pública i Metodologia
de la Investigació Biomèdica

Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar: validez del diagnóstico y de las fuentes de información. Estudio de dieta, alcohol y café como factores de riesgo del cáncer de páncreas

Tesi doctoral presentada per Maria Soler Cera per a l'obtenció del grau de Doctor en
Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

Directors: Dr. Miquel Porta i Serra i Dra. Núria Malats i Riera
Barcelona, 2000

Presentación

La comunicación de los resultados es una parte importante dentro del proceso de investigación ya que únicamente después de ser difundidos podrán ser debatidos, replicados y entrar a formar parte de los conocimientos de la comunidad científica. Por este motivo y aprovechando la normativa aprobada por la comisión de Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona en la sesión de febrero de 1997, he decidido presentar la tesis doctoral en forma de compendio de artículos publicados en la literatura científica.

Esta tesis se presenta siguiendo el formato exigido por esta normativa y consta de introducción, justificación y objetivos, copia de los 4 artículos originales, un resumen de los resultados, discusión global y conclusiones.

Los cuatro artículos que se presentan en esta tesis doctoral son fruto de dos estudios epidemiológicos sobre la patología pancreatocobiliar. El primero es el estudio sobre el *"Papel de los genes K-ras y p53 en el diagnóstico, pronóstico y etiología del cáncer de páncreas exocrino, cáncer del sistema biliar y patología pancreática benigna"*, realizado entre 1992 y 1996 y coordinado desde el Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM) en Barcelona. El segundo, es un estudio de casos y controles sobre las neoplasias digestivas que se realizó entre 1982 y 1992 en el Departamento de Epidemiología General del Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milán.

Para mí, estos dos estudios han supuesto el inicio y la inmersión en el mundo de la investigación y de la epidemiología en concreto. Me gustaría que este trabajo contribuyera a ampliar o a clasificar algunos de los conocimientos actualmente disponibles sobre patología pancreática y del sistema biliar extrahepático.

En la introducción se ha realizado una descripción general de los problemas metodológicos y una presentación de la diversidad de los resultados sobre los factores de riesgo de estas enfermedades. También se ha hecho una justificación del porqué de los estudios realizados y una breve descripción de los dos estudios que han aportado los resultados a esta tesis. Posteriormente, y tal y como la normativa obliga, hemos incorporado los cuatro artículos originales que constituyen la parte central de la tesis

doctoral. Cada uno de ellos va precedido de una traducción del resumen y de una descripción de los resultados más relevantes. Posteriormente, se encuentra la discusión que va dirigida a comentar los resultados y a cuestionar la metodología más importante utilizada en cada uno de los artículos. Finalmente, se describen las conclusiones más relevantes de cada uno de los trabajos. Al final del trabajo, se encuentra la bibliografía, que agrupa tanto aquella que se ha utilizado para la construcción de los artículos, como aquella que se ha incluido posteriormente en la constitución de esta tesis.

AGRAÏMENTS

Per on començar els agraïments?, a qui posar primer en una història que no s'hagués pogut fer sense l'ajut de tanta i tanta gent?.

Imagino que en primer lloc he de donar les gràcies a aquelles persones que en un moment gens agradable de la seva vida varen acceptar participar en aquest estudi, respondre a les nostres preguntes i conformar-se amb què fiquéssim el nas en les seves històries. Sense ells aquesta recerca no hagués estat possible i son ells els que ens donen cada dia una lliçó de com estimar la recerca d'una manera desinteressada.

Vull donar les gràcies al Dr. Miquel Porta per haver confiat en mi, per haver-me ensenyat què significa fer recerca, i els esforços i els sacrificis que representa dedicar-se a aquesta feina. A la Dra. Núria Malats li vull agrair, una vegada més, haver-me donat el seu suport, la seva experiència en la Investigació i en moltes altres coses. Gràcies Dr. Esteve Fernández per l'ajut incondicional en els moments difícils. Gràcies a tots els membres del Grup de Recerca Epidemiològica Clínica i Molecular del Càncer amb els quals he compartit poques o moltes hores de feina, hores bones i no tant bones. Sense l'ajut del Dr. Paco Real, de la Beth Carrillo, del Joan Alguacil, del Sergi Costafreda, del Jordi Gómez, de l'Andy Maguire, del Josep Lluís Piñol, i de tanta altra gent que ha col·laborat en aquest estudi durant tots aquests anys, aquesta feina no hagués estat possible. No em puc oblidar de la Dra. Lluïsa Guarner, perquè col·laborar amb ella ha estat una lliçó de feina, de lluita i de com s'ha de ser per ser un metge d'aquells com n'hi ha pocs. Gràcies a tots els clínics, cirurgians, oncòlegs, anatomopatòlegs... per haver decidit col·laborar en aquest estudi.

Gràcies Sali Santed, Montse Ferrer, Rosa Lamarca, Maria Sala i Mireia Espallargues. Gràcies a tots els altres companys de l'IMIM per les hores passades en companyia, pels consells, per ensenyar-me tantes i tantes coses, pel clima d'amistat i de bon humor que ha regnat tant a la feina com a fora d'ella.

A les secretàries, Puri Barbas, Helena Martínez i Eduardo Pidal, els vull agrair la seva col·laboració que he rebut també quan no he estat massa a prop. Al Dave per l'ajut en el tractament de les dades, en aconsellar-me com seguir comunicada informàticament en la distància.

He de donar les gràcies molt especialment al Dr. Carlo La Vecchia per acollir-me entre ells amb tanta naturalitat i afecte. Amb ells he conegut un nou món del que ja mai em podre desprendre. Gràcies Liliana Chatenoud perquè conèixer-te, ha sigut un meravellós regal. Gràcies Bettina Dicintio, Elena Ricci, Francesca Chiaffarino, Eva Negri, Fabio Parazzini, Alessandra Tavani, Cristina Bosseti, Silvano Gallus, Ivana Garimoldi, Paola Boniffacino perquè m'heu ajudat en tantes coses. Gràcies per la vostra hospitalitat i cordialitat que ha fet la meva estada a Milà d'allò més agradable. Gràcies a tots els amics de l'Istituto di Ricerche Mario Negri perquè ha estat un any inoblidable.

Gràcies amics del Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer i del Servei de Prevenció de l'Institut Català d'Oncologia perquè heu fet la meva tornada a Barcelona d'allò més acollidora. Estant amb vosaltres he après com es pot treballar amb la millor harmonia i seriositat.

Com no agrair aquesta tesi a les incondicionals de la meua vida. Gràcies Isabel, el teu cec suport i el teu permanent somriure ha estat un dels millors regals que m'ha donat la vida. Gràcies M^a José perquè les teves veritats, les teves crítiques i la teua força ha estat per mi un dels millors exemples a seguir. Gràcies amics per suportar els meus canvis d'humor, les meves crisis i per aguantar-me també en les hores més baixes.

Gràcies Pepe perquè la teua bondat, el teu amor i la teua amistat han estat el motor perquè jo tires endavant tantes i tantes vegades. Gràcies perquè sempre has cregut en mi, en la meua carrera, en la meua feina, considerant-la tantes vegades amb més força que jo mateixa. Gràcies perquè al teu costat he après el que és estimar.

I encara que és l'últim agraïment és per a mi el més important. Gràcies família per ser-hi. Gràcies papàs. Sé que ningú mereix amb més intensitat el meu agraïment que vosaltres, sé dels vostres esforços i sacrificis per educar-nos, per donar-nos tot allò que necessitàvem. Gràcies perquè ha estat una de les millors lliçons que m'heu ensenyat en aquesta vida. Gràcies Maite, Glòria, Peté, Albert, Enio, Clara, Víctor, Lluís, Anna, Júlia, perquè heu fet que en la calor de "Villa Armonia" les coses semblin, moltes vegades, molt més dolces.

A "Villa Armonía", la millor fragància de la meva vida

ÍNDICE

Resumen.....	1
I. Introducción.....	3
I. Descripción del páncreas y de su patología	3
II. Antecedentes epidemiológicos del cáncer de páncreas exocrino.....	4
III. Descripción del sistema biliar extrahepático y de su patología.....	9
IV. Antecedentes epidemiológicos del cáncer del sistema biliar extrahepático	10
V. Principales problemas metodológicos de los estudios sobre las enfermedades pancreaticobiliares	16
a. Dificultades diagnósticas en el CPE y en el CSBE.....	16
b. Definición de los factores de riesgo y medición de cada uno de ellos.....	27
c. Fuentes de información utilizadas en la obtención de la información.....	29
VI. Descripción del estudio PANKRAS II.....	49
VII. Descripción del estudio de casos y controles Italiano	49
II. Justificación del trabajo	51
III. Objetivos.....	53
IV. Metodología y Resultados	54
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 A, Rifà J and Real FX, for the PANKRAS II Study Group. Hospital discharge diagnosis in biliopancreatic pathology: validity analysis and recommendations for epidemiologic studies. Eur J Epidemiol (en proceso de revisión).....	55
II. 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; 51:1215-1220.	79
III. Soler M , Malats N, Porta M, Fernández E, Guarner L, Maguire A, Piñol JL, RifàJ, 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;44:2469-24.....	83
IV. 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.....	86

V. Discusión	89
I. Validez diagnóstica en la patología pancreaticobiliar	89
II. Fiabilidad de la información en los antecedentes patológicos y otros factores de riesgo de la patología pancreaticobiliar	95
III. Los factores de riesgo de la patología pancreaticobiliar -	98
VI. Conclusiones.....	103
VII. Bibliografía.....	105

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.	121
II. Diabetes mellitus in patients with pancreatic cancer and biliary tract cancer (artículo en fase de elaboración)	122
III. Esquema básico del algoritmo de aceptación/negación de:	
a. La diabetes mellitus.....	125
b. Otros antecedentes patológicos	126
IV. Impreso de entrevista al paciente (IEP)	127
V. Impreso de revisión de la historia clínica (IDC).....	128

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Mortalidad por cáncer en España. Hombres 1996	14
Tabla 2	Mortalidad por cáncer en España. Mujeres 1996.....	15
Tabla 3	Porcentajes de cáncer de páncreas con confirmación histológica en los hombres de todas las edades	17
Tabla 4	Pacientes registrados de cáncer de páncreas y porcentaje de casos con confirmación histológica. Registros poblacionales de cáncer en España (periodo aproximado 1986-1987).....	18
Tabla 5	Resumen de la fiabilidad diagnóstica de los artículos que estudian los factores de riesgo del cáncer de páncreas.....	22
Tabla 6	Resumen de la fiabilidad diagnóstica de los artículos que estudian los factores de riesgo del cáncer del sistema biliar extrahepático	25
Tabla 7	Definición de "FUMADOR" en los estudios de cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar extrahepático.	32
Tabla 8	Definición de "BEBEDOR DE ALCOHOL" en los estudios de cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar extrahepático.....	35
Tabla 9	Definición de "CONSUMIDOR DE CAFÉ" en los estudios de cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar extrahepático.....	39
Tabla 10	Definición de "DIETA" en los estudios de cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar extrahepático.	41
Tabla 11	Definición de "DIABETES MELLITUS" en los estudios de cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar extrahepático.	43
Tabla 12	Definición de "PANCREATITIS" en los estudios de cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar extrahepático.	46
Tabla 13	Definición de "COLELITIASIS" en los estudios de cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar extrahepático.	47
Tabla 14	Descripción de los grupos de pacientes incluidos en cada uno de los artículos presentados en esta tesis.....	54
Tabla 15	Diagnósticos de alta hospitalaria y diagnósticos de consenso	80

RESUMEN

Las neoplasias del páncreas son tumores agresivos y de mal pronóstico que se originan mayoritariamente en la parte exocrina del órgano (cáncer de páncreas exocrino, CPE) y son principalmente, adenocarcinomas ductales (90%). Las neoplasias del sistema biliar extrahepático (CSBE) incluyen los tumores de vesícula, de las vías biliares y de la ampulla de Vater y la mayoría son adenocarcinomas papilares.

La incidencia del CPE ha aumentado en las últimas décadas, sin aumentar en demasía el conocimiento sobre los factores de riesgo de esta neoplasia y sin que las innovaciones técnicas y diagnósticas hayan favorecido un aumento significativo de la supervivencia.

La incidencia del CSBE es baja y se presenta principalmente en los individuos de edad avanzada. Aunque tampoco se conocen con amplitud los factores de riesgo, se ha observado una tendencia a la baja en la incidencia en el grupo de mujeres debido al amplio uso de la colecistectomía.

Encontrar resultados contradictorios entre los estudios etiológicos es frecuente puesto que: (1) existen **dificultades diagnósticas** importantes en el CPE y CSBE. En la mayoría de estudios no se tiene en cuenta el grado de certeza diagnóstica, y eso puede conllevar a la inclusión de pacientes con otra patología. (2) La **definición** de los factores de riesgo es variable. Cada estudio aplica una definición para clasificar a los individuos como expuestos y no expuestos, lo cual dificulta que los resultados sean comparables. (3) Se usan **fuentes de información diferentes** para obtener la información sobre exposición. Algunos estudios usan la entrevista al paciente, otros la información de la historia clínica, mientras que otros tienen acceso a variables biológicas.

Los objetivos del estudio son: (1) estimar la validez del diagnóstico de alta hospitalaria, (2) tipificar e ilustrar las situaciones más propensas a inducir errores diagnósticos, (3) analizar la concordancia y la validez de las dos fuentes de información utilizadas en el estudio y concluir cual de ellas es más válida y (4) analizar las características de la dieta, el consumo de alcohol y el de café como factores de riesgo del CPE.

El trabajo de tesis se ha basado en dos estudios sobre CPE. El estudio PANKRAS II fue realizado entre 1992 y 1996 en cinco hospitales españoles y en los que se recogían aquellos casos en los que el diagnóstico de sospecha al ingreso era un CPE, un CSBE o una pancreatitis crónica. Se incluyeron 602 pacientes de los que se obtuvo información sociodemográfica, información sobre hábitos del paciente y antecedentes patológicos. Además, recogimos información sobre su proceso sintomatológico y diagnóstico. El estudio Italiano se realizó en el norte de Italia entre 1983 y 1992 y se incluyeron 362 pacientes con un diagnóstico de CPE y 1441 controles, todos ellos menores de 75 años, y de los que se obtuvo información sociodemográfica, clínica y epidemiológica.

En el primer (Porta y cols -presentado a publicación-) y segundo trabajo (J Clin Epidemiol 1998;51:1215-1221) de esta tesis se realizó un estudio sobre la validez del diagnóstico de alta hospitalaria de los pacientes incluidos en el estudio PANKRAS II. Se realizó una revisión de la información de todos los pacientes incluidos en el estudio y se evaluó si el diagnóstico hospitalario era el correcto, en función de datos sobre el proceso diagnóstico, sobre el seguimiento y el diagnóstico patológico de consenso emitido por dos patólogos de referencia. En el primer trabajo se evaluó la magnitud, la dirección y los cambios predecibles en el diagnóstico hospitalario mientras que en el segundo trabajo se ilustró el motivo del cambio diagnóstico en 10 de los 602 pacientes del estudio. Como resultados principales cabe destacar que 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 validez del diagnóstico de alta hospitalaria fue alta, pero la asociación con determinadas variables clínicas sugería que el diagnóstico podría resultar erróneo y sería necesario realizar una revisión del diagnóstico.

El tercer trabajo (Dig Dis Sci 1999;44:2469-2477) pretendió valorar el grado de acuerdo para las variables sobre los antecedentes patológicos entre las dos fuentes de información, utilizadas en nuestro estudio, entrevista al paciente e historia clínica, y evaluar la validez de cada una de ellas. El grado de acuerdo entre ambas fuentes 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 patológicos a excepción de la colecistitis.

El cuarto trabajo que se presenta (Eur J Cancer Prev 1998;7:455-460) fue un análisis de 362 pacientes con CPE diagnosticados en el norte de Italia y de los que se estudió la dieta, el café y el alcohol como factores de riesgo en comparación con 1441 controles hospitalarios. Los resultados de la dieta muestran que el alto consumo de vegetales y frutas, así como pescado son factores protectores mientras que el alto consumo de carne, embutidos e hígado son factores de riesgo de esta neoplasia. Además, en estos pacientes, el alcohol y el café no son factores de riesgo del CPE.

Las conclusiones del estudio son: (1) la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de alta hospitalaria es del 95% y del 93% en los pacientes con un diagnóstico de CPE y de un 89% y 97% en los pacientes con diagnóstico de CSBE; (2) en los pacientes con CPE la disponibilidad de muestras citohistológicas se asocia positivamente al grado de validez del diagnóstico, siendo del 93% en aquellos casos con confirmación citohistológica y del 70% en aquellos sin confirmación; (3) en los pacientes con CSBE, 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 CPE son la edad y la falta de confirmación histológica; (5) en los pacientes con un diagnóstico de CSBE los predictores de cambio de diagnóstico son la edad, la falta de confirmación histológica, la falta de ERCP y de laparotomía exploradora; (6) 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; (7) el grado de acuerdo entre la información procedente de la historia clínica y de la entrevista al paciente es similar en todos los grupos diagnósticos; (8) la validez de cada una de las fuentes de información es alta o aceptable para todos los antecedentes patológicos a excepción de la colecistitis y no varía según el grupo diagnóstico; (9) 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; (10) el consumo de alcohol y café no son factores de riesgo para el CPE en el estudio de casos y controles realizado en el Norte de Italia; (11) un importante consumo de carne, de embutidos y de hígado incrementa el riesgo de padecer CPE; (12) un importante consumo de frutas y verduras, de pescado y de aceite de oliva disminuye el riesgo de padecer un CPE; (12) en los pacientes con una dieta rica en alimentos de riesgo y pobre en alimentos protectores, el riesgo de padecer un CPE aumenta hasta casi 3 veces si los comparamos con los pacientes que realizan una dieta baja en alimentos de riesgo y alta en alimentos protectores; (13) un 36% de los casos de CPE del estudio de casos y controles realizado en el Norte de Italia pueden ser atribuidos a una dieta inadecuada.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. *Descripción del páncreas y de su patología*

El páncreas es una glándula digestiva retroperitoneal de 10-15 cm situada en la parte alta del abdomen que se encuentra en íntima relación con el sistema biliar a través del colédoco y que está dividida en dos partes, una exocrina y una endocrina. La estructura básica del **páncreas endocrino** es el islote de Langerhans, en el que se encuentran cuatro tipos celulares; las células α y las β que segregan glucagón e insulina, respectivamente, y que representan el 75% de las células de los islotes; las células δ que segregan somatostatina; y las células C que se ocupan de la secreción de gastrina y otras clases de polipéptidos vasoactivos. La estructura básica del **páncreas exocrino** son los acinos pancreáticos, formados por células cuya función principal es la secreción de enzimas que participan en el proceso de digestión de los alimentos (la tripsina, la quimotripsina, las amilasas y las lipasas). Además, el páncreas exocrino participa de forma activa en la regulación del pH luminal para la óptima función de estos enzimas pancreáticos (Go y cols, 1993; Neoptolemos y Lemoine, 1995; Beger y cols, 1998; Howard y cols, 1998).

Anatómicamente, en el páncreas se distingue una porción proximal rodeada por el asa duodenal que se denomina cabeza. Hacia la izquierda, el páncreas se extiende en lo que se denomina el cuerpo del páncreas, que se localiza muy cerca y por delante de las venas mesentéricas superiores y de la vena esplénica. Por último, la cola del páncreas se encuentra delante de la glándula suprarrenal izquierda y se extiende hacia el hileo esplénico (Devita, 1997).

La patología pancreática más frecuente es: (1) **la pancreatitis aguda**, inflamación aguda de la glándula pancreática que se caracteriza clínicamente por la presencia de dolor abdominal y elevación de los enzimas pancreáticos en el suero. Es una situación reversible si se elimina el factor desencadenante. Los factores etiológicos más frecuentes son la litiasis biliar y el alcohol (Bank y Indaram, 1999; Karne y Golerick, 1999). (2) **La pancreatitis crónica** es un proceso inflamatorio crónico que implica un deterioro progresivo e irreversible de la glándula y de su función endocrina y exocrina hasta llegar a una situación de insuficiencia pancreática (Steer y cols, 1995). El alcoholismo es el factor etiológico más importante y suele formar parte de los antecedentes de los pacientes en un tercio de los casos (Steer y cols, 1995; Talamini y

cols, 1999). (3) **El cáncer pancreático**, (Clasificación Internacional de las Enfermedades [CIE: 157]) es un tumor agresivo y de mal pronóstico (Warshaw y Fernández-del-Castillo, 1992; Anderson y cols, 1996). La mayoría se originan sobre la parte exocrina del órgano y principalmente son adenocarcinomas ductales (90%), aunque existen variantes histológicas como los carcinomas acinares. Se localizan principalmente en la cabeza [CIE: 157.00] dando lugar a una sintomatología obstructiva biliar, aunque una pequeña porción lo hace en el cuerpo del páncreas [CIE: 157.10], y el resto en la cola [CIE: 157.20]. Debido a la rápida progresión del tumor, en determinadas ocasiones, no es posible determinar en que parte de la glándula se ha originado el tumor [CIE: 157.90] (Devita, 1997).

I.II. Antecedentes epidemiológicos del cáncer de páncreas exocrino

Cada año, en el mundo, se diagnostican aproximadamente unos 170.000 nuevos casos de cáncer de páncreas (Parkin y cols, 1999). La **incidencia** de este cáncer ha aumentado a escala mundial en las últimas décadas y se encuentra en el onceavo lugar en los países desarrollados, y en el quinceavo, en los países en vías de desarrollo (Parkin, 1988; Parkin y cols, 1999). Los Estados Unidos de América presentan las tasas de incidencia más elevadas: 14.1 en el sexo masculino y 15.3 en el femenino por 100.000 habitantes/año (Parkin y cols, 1999). Se observa una variación importante en las tasas de incidencia entre países según su nivel de desarrollo, 53.6 y 56.6 por 10⁵ para mujeres y hombres, respectivamente, en los países desarrollados y de 25.3 y 35.0 por 10⁵ para mujeres y hombres, respectivamente, en los países en vías de desarrollo.

En Europa, se declararon unos 33.000 casos de cáncer de páncreas en 1990, con una distribución similar en ambos sexos, aunque en las mujeres, este cáncer aparece normalmente en una edad más tardía (Parkin y cols, 1999).

La incidencia de esta neoplasia en España es bastante similar a la europea, encontrándose en una situación intermedia respecto al resto de países. Además, la situación es parecida en las diferentes áreas españolas que disponen de registro de cáncer (Albacete, Asturias, País Vasco, Tarragona, Granada, Murcia, Mallorca, Navarra y Zaragoza) (Parkin y cols, 1997).

La tasa de **mortalidad** por CPE es muy similar a la de incidencia debido al mal pronóstico de esta enfermedad (Riggs, 1991). En EE.UU., el cáncer de páncreas es la 5ª

causa de muerte por cáncer. En 1993, se produjeron unas 25.000 muertes debido a esta neoplasia, lo que supuso un 5% de las muertes por cáncer (Anderson y cols, 1996). En Europa, en 1990, esta neoplasia produjo unas 35.000 muertes (Parkin y cols, 1997). En 1996, la mortalidad por CPE en España ocupó la décima causa de muerte por cáncer en los hombres (edad media de 68 años) (Tabla 1) y la doceava en las mujeres (edad media de 71 años) (Tabla 2) (Vioque y cols, 1986; Vioque y cols, 1990; Bolúmar y cols, 1991).

La **supervivencia** media en esta neoplasia es de aproximadamente seis meses (Gudjonsson y cols, 1978; Riela y cols, 1992). En la mayoría de estudios con un volumen elevado de pacientes, menos de un 20% sobreviven más de 1 año después del diagnóstico (Gudjonsson, 1987; Alanen y Joensuu, 1993; Faivre y cols, 1998). A pesar de los muchos intentos por mejorar en el diagnóstico y en el tratamiento de este cáncer no se ha podido aumentar la supervivencia de estos pacientes (Maguire y cols, 1994; Gordon y cols, 1995; Gudjonsson y cols, 1995; Falk y cols, 1999).

La frecuencia del CPE aumenta con la **edad**, de forma que muy raramente se presenta durante la infancia y es extremadamente infrecuente en las tres primeras décadas de la vida (Grosfeld y cols, 1990). A partir de los 30 años, la tasa de incidencia se incrementa de forma log-lineal. La incidencia máxima se encuentra en el grupo de hombres mayores de 60 años y de mujeres mayores de 65 años (Levin y cols, 1981; Brennan y cols, 1989; Parkin, 1992). Globalmente, el cáncer de páncreas es más frecuente en el grupo de **hombres** que en el de mujeres, con una razón hombre:mujer que oscila entre 1.2:1 y 1.7:1, en función del país. Esta razón varía también según el grupo de edad: 2:1 en los menores de 40 años y 1:1 en los mayores de 80 años (Parkin y cols, 1999). La población de **raza** negra es la que presenta unas tasas de incidencia más elevadas. Algunos estudios han demostrado que esta neoplasia está relacionada de forma inversa con el **nivel socioeconómico** (Levin y cols, 1981; Brennan y cols, 1989); no obstante, estos resultados no son concluyentes.

Hasta la actualidad, el **tabaco** es el único factor ambiental que, de forma clara y consistente, ha sido asociado con un aumento del riesgo de padecer CPE (Doll y cols, 1994; Silverman y cols, 1994; Boyle y cols, 1996; Talamini y cols, 1999). La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) estableció como causal esta asociación (IARC, 1985), ampliamente estudiada tanto en estudios de cohorte (Wynder y cols, 1973; 1983; Lin y Kesler, 1981; MacMahon y cols, 1981; Whittemore y cols, 1983;

Polissar y cols, 1984; Hiatt y cols, 1988; Mills y cols, 1988) como en estudios de casos y controles (La Vecchia y cols, 1987; Olsen y cols, 1989; Cuzick y Babiker, 1989; Farrow y Davis, 1990a; Bueno de Mesquita y cols, 1991a; Ghadirian y cols, 1991a; Zatonski y cols, 1993; Silverman y cols, 1994; Boyle y cols, 1996; Talamini y cols, 1999). Se ha observado además, una relación dosis-respuesta y la persistencia de cierto riesgo en los exfumadores aunque tiende a disminuir conforme pasa el tiempo (Silverman y cols, 1994; Boyle y cols, 1996; Talamini y cols, 1999). Los mecanismos mediante los cuales los carcinógenos del tabaco podrían afectar al páncreas son todavía poco conocidos y algunos autores sugieren que muy complejos (Weiderpass y cols, 1998).

Desde 1964, año de publicación del primer artículo que relacionaba el elevado consumo de **alcohol** y el CPE (Paradisi y Cavazzuti, 1964), numerosos estudios ecológicos, de casos y controles y de cohorte han analizado esta asociación sin que aún existan claras evidencias (Malats y Costafreda, 1999). Es plausible que el consumo de ciertas bebidas alcohólicas aumente el riesgo de desarrollar un CPE; no obstante, los múltiples efectos que el alcohol produce en el páncreas todavía no son bien conocidos. Parece ser que existe un aumento del riesgo de cáncer asociado al consumo elevado y crónico de bebidas alcohólicas (Silverman y cols, 1995), o en concreto de alguna de ellas, como, por ejemplo, el consumo de cerveza (Cuzick y Babiker, 1989). Además, la asociación entre la pancreatitis crónica (entidad fuertemente asociada al consumo de alcohol) y el CPE sugerida por algunos autores (Gold y Cameron, 1993; Ekbon y cols, 1994; Fernández y cols, 1995) favorece pensar en la existencia de esta relación. Hay que tener en cuenta que la información sobre el consumo de alcohol es difícil de estudiar ya que en muchas ocasiones los pacientes, sobre todo si son mujeres, tienden a subvalorar su consumo (Malats y Costafreda, 1999).

El **consumo de café** como factor de riesgo del CPE, se ha estudiado exhaustivamente después de la publicación de MacMahon y cols (1981), en la que se encontraba una fuerte asociación positiva entre este factor de riesgo y esta neoplasia. Posteriormente, muchos estudios han intentado corroborar estos resultados, pero son muy pocos los que han hallado esta asociación. Además, en los que se encuentra, ésta tiende a desaparecer cuando se ajusta el modelo por el consumo de tabaco. En 1991, el IARC concluyó que cabría la posibilidad de que existiera una asociación débil, aunque posiblemente, podría ser explicable por problemas metodológicos de sesgos y de confusión. Vineis (1993) sugirió la posibilidad de que el consumo de café actuara como factor modificador del efecto de otros carcinógenos potenciando o inhibiendo

algunas vías metabólicas, pero ello nunca ha sido demostrado en el CPE; por lo tanto, desde el punto de vista clínico y sanitario, no parece suficientemente justificado actuar sobre el consumo de café como una posible estrategia para la prevención primaria de esta neoplasia.

En referencia a la **dieta**, se han observado asociaciones positivas (aumento del riesgo al aumentar la ingesta) relativamente consistentes con el consumo de carne, embutidos, hidratos de carbono y colesterol; es decir, con un consumo elevado de proteínas y grasa animal (Norell y cols, 1986; Raymond y cols, 1987; Bueno de Mesquita y cols, 1991b; Fernández y cols, 1996) y relaciones inversas o protectoras con un importante consumo de fruta, de verduras o vegetales, en concreto, con la fibra y con la vitamina C (La Vecchia y cols, 1990a; Howe y Burch, 1996; La Vecchia y Tavani, 1998). En 1991, Howe y cols (1991), publicaron los resultados de un estudio internacional sobre la asociación de micronutrientes y CPE (Estudio SEARCH). En él encontraban un aumento del riesgo asociado a una ingesta importante de carbohidratos y colesterol y una disminución asociada al elevado consumo de fruta y de vitamina C. En un reciente estudio de casos y controles (Silverman y cols, 1998) se sugiere el papel de la obesidad y la ingesta calórica como posibles factores de riesgo del CPE. Por otro lado, se ha propuesto que en el proceso de cocción de algunos alimentos se pueden originar carcinógenos que aumentan el riesgo de cáncer (Weiderpass y cols, 1998). Sin embargo, las limitaciones metodológicas de estos estudios desaconsejan establecer asociaciones causales.

Respecto a las **exposiciones laborales**, la situación es aún mucho más complicada ya que los datos existentes son poco consistentes y difíciles de interpretar. Así, por ejemplo, Mack y Paganini-Hill (1981) señalaron que por cada estudio que encuentra una relación entre una exposición laboral y esta neoplasia existe otro que no la encuentra. Las exposiciones que han sido asociadas con una mayor frecuencia al CPE son: el amianto (especialmente a fibras de crocidolita), las radiaciones ionizantes, la gasolina, el petróleo, el carbón, el aluminio y los pesticidas organoclorados (Anderson y cols, 1996; Weiderpass y cols, 1998; Ji y cols, 1999). Estos últimos son los que, en la actualidad, gozan de un importante interés después de la publicación de los resultados de un estudio de casos y controles anidado de una cohorte de trabajadores expuestos a DDT y a sus metabolitos, en el que se encontraron asociaciones muy altas con este cáncer, con riesgos de 15, 20 e incluso para algunos subgrupos, incuantificablemente altos (Garabrant y cols, 1992; Malats y cols, 1993; Garabrant y

cols, 1993). No obstante, existen problemas metodológicos que dificultan la interpretación de los resultados, entre ellos, la dificultad en la obtención de información, puesto que en muchas ocasiones el individuo o sus familiares no recuerdan a qué factores laborales ha estado expuesto.

Antecedentes patológicos como la diabetes mellitus, la pancreatitis crónica, la colelitiasis, las alergias y la cirugía gástrica, entre otras enfermedades crónicas, también se han asociado con el CPE.

La **diabetes mellitus** es una de las patologías que puede aparecer de forma frecuente durante la progresión clínica de un CPE y que, además, a menudo es la forma de presentación de esta neoplasia (Cuzick y Babiker, 1989; Kalapothaki y cols, 1993; Permert y cols, 1994). Numerosos estudios, tanto de cohorte (Kessler, 1970; Calle y cols, 1998) como de casos y controles (Hiatt y cols, 1988; Cuzick y Babiker, 1989; La Vecchia y cols, 1990a; Ekoé y cols, 1992; Kalapothaki y cols, 1993; Gullo y cols, 1994; Silverman y cols, 1999), han evaluado la posibilidad de que la diabetes mellitus de larga duración sea un factor de riesgo del CPE. Everhart y Wright (1996) publicaron un metanálisis en el que se incluían 20 estudios que valoraban el papel de la diabetes mellitus como factor de riesgo del CPE. La razón de odds para el antecedente de diabetes mellitus de más de un año de duración fue de 2.1 y estadísticamente significativa. Cuando sólo tenían en consideración los estudios de casos y controles, el riesgo disminuía hasta 1.8, mientras que al evaluar el riesgo sólo en los estudios de cohorte, aumentaba hasta 2.6. A pesar de que estos datos parecen concluyentes, hay que tener en cuenta que son bastantes los estudios que no encuentran esta asociación positiva (La Vecchia y cols, 1990a; Bueno de Mesquita y cols, 1992b; Gullo y cols, 1994).

Algo muy similar podría decirse respecto al antecedente de **pancreatitis crónica**. La Vecchia y cols (1990a), en un estudio de casos y controles realizado en el Norte de Italia entre 1982 y 1988, encontraron una clara asociación entre la pancreatitis y el cáncer de páncreas (RO=3.2). También Lowenfels y cols (1993), en una cohorte de 1552 pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica, encontraron un resultado positivo. No obstante, otros investigadores no describen ninguna asociación (Bueno de Mesquita y cols, 1992a; Kalapothaki y cols, 1993). Hay que tener en cuenta que la desestructuración que el propio tumor produce en los tejidos adyacentes podría afectar a los resultados. Además, es poco frecuente que los estudios distingan y definan si es la primera vez que aparece el antecedente de pancreatitis (primera

inflamación del páncreas) o bien si es una situación reiterativa y, por lo tanto, nos encontramos ya delante de una pancreatitis crónica.

La asociación entre el antecedente de **colecistitis** y CPE no está demostrada. Varios estudios, sobre todo de casos y controles, han analizado la asociación entre la colelitiasis y la colecistectomía y el CPE, encontrando riesgos entre 1 y 2 no significativos (La Vecchia y cols, 1990a; Bueno de Mesquita y cols, 1992a; Anderson y cols, 1996). La asociación con los antecedentes de la **cirugía gástrica** o de la **úlcera péptica**, analizada en estudios de cohorte y de casos y controles, también presenta resultados contradictorios (La Vecchia y cols, 1990a; Bueno de Mesquita y cols, 1992a; Silverman y cols, 1999).

Se ha sugerido el papel de algunas hormonas en la carcinogénesis del páncreas. Hormonas digestivas como la insulina, la colecistoquinina y la secretina, podrían mediatizar el efecto de la diabetes mellitus y los diferentes patrones dietéticos sobre la carcinogénesis pancreática. Algunas hormonas esteroideas y factores de crecimiento como el EGF y el TGF α podrían también estar involucrados en la patogénesis de este cáncer. Estas hipótesis requieren ser comprobadas en grandes estudios prospectivos en los que se debería monitorizar los niveles de estos compuestos (Malats y Costafreda, 1999).

Por último, se ha propuesto **la herencia** entre los factores de riesgo del CPE, aunque sin resultados concluyentes. Algunos estudios han señalado la agregación familiar de esta neoplasia (Ghadirian y cols, 1991b; Lynch y cols, 1992; La Vecchia y cols, 1992; Lynch y cols, 1996; Real, 1996). Así, se estima que de un 3% a un 10% de estos tumores podrían ser debidos a causas genéticas.

El estudio de algunas **alteraciones moleculares** en los genes *K-ras*, p53, DPC-4, p16 en asociación a factores de riesgo pueden aportar luz en el campo de la etiología del CPE (Pellagata y cols, 1994; Scarpa y cols, 1994; Caldas y Kern, 1995). Hasta la actualidad existen pocos estudios al respecto.

I.III. Descripción del sistema biliar extrahepático y de su patología

El sistema biliar es la parte funcional a través de la cual se elimina la bilis desde los hepatocitos hasta el duodeno. Se inicia en los ductos biliares, que continúan

formando una amplia estructura de conductos intrahepáticos, aumentando de calibre hasta que confluyen en los conductos hepáticos derecho e izquierdo y, finalmente, se unen para formar el conducto hepático común cerca del hileo hepático. En la porción extrahepática el conducto cístico, en el que drena la vesícula biliar, se une al hepático común formando el colédoco. La porción más distal de este último atraviesa el esfínter de Oddi, que regula el paso de la bilis al intestino. El colédoco discurre junto al eje vascular hepático y desemboca junto al conducto pancreático de Wirsung en la ampolla de Vater, formando la papila duodenal (Devita, 1997).

La patología más frecuente de la vesícula biliar es la colelitiasis, que en ocasiones se acompaña de inflamación aguda (colecistitis aguda) o de inflamación crónica (colecistitis crónica).

Los tumores del sistema biliar extrahepático incluyen los tumores de la vesícula biliar [CIE 156.0], la mayoría adenocarcinomas papilares; los tumores de las vías biliares [CIE 156.1 y 156.9], de los cuales más del 90% son adenocarcinomas bien diferenciados productores de moco; y los tumores de la ampolla de Vater o de la papila del duodeno [CIE 156.2] que son, por lo general, tumores bien diferenciados con una estructura homogénea. No pertenecen a este grupo los tumores de los conductos intrahepáticos, que se incluyen dentro del grupo de tumores hepáticos. Hay que tener presente que esta subclasificación sólo existe desde la revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades [CIE], que se realizó en 1967 y que, con anterioridad, tanto los tumores intra como extrahepáticos constituían un solo grupo: los tumores hepáticos (Nectoux y Coleman, 1993).

I.IV. Antecedentes epidemiológicos del cáncer del sistema biliar extrahepático

Los tumores del sistema biliar extrahepático son neoplasias de baja **incidencia** que varían de forma importante según la etnia/raza de los individuos, y mientras que su incidencia es baja en las poblaciones de origen blanco y negro de los Estados Unidos, aumenta de forma considerable en las poblaciones de origen hispano, con tasas que se sitúan en 10/100000 en las mujeres (1978-1982) (Nextoux y Coleman, 1993) y en las poblaciones de origen japonés (Fraumeni y Kantor, 1981; Strom y cols, 1985; Chow y cols, 1994; Strom y cols, 1995). En Estados Unidos, los tumores del sistema biliar extrahepático representan el 0.8% de todas las neoplasias en el grupo de hombres y el 1.2% en el grupo de mujeres, diagnosticándose unos 4.300 casos al año, siendo la

localización más frecuente la vesícula biliar. Países como Polonia, Hungría, Alemania Checoslovaquia, y Austria son los que tienen una incidencia y una mortalidad más alta (Fraumeni y cols, 1996). Además, la incidencia de este tumor es también importante en Costa Rica y Latinoamérica, básicamente en aquellas poblaciones de origen indio.

La razón estandarizada por edad en las neoplasias de la vesícula biliar, a nivel mundial es 0.90 en los hombres y de 2.01 en las mujeres, mientras que, en España, es de 1.44 en los hombres y de 4.39 en las mujeres. Respecto a las neoplasias de las vías biliares, España tiene unas cifras algo superiores a las mundiales (2.01 en los hombres y 3.11 en las mujeres), siendo de 3.54 en los hombres y de 6.79 en las mujeres. Aún así, la incidencia de estas neoplasias es baja al compararla con el resto de tumores (Parkin y cols, 1997).

En los últimos años, se ha observado una tendencia decreciente de la incidencia en el grupo de mujeres y una situación estable en hombres, en gran parte debido a la práctica de colecistectomías como tratamiento más frecuente de la colelitiasis.

En referencia a la **mortalidad** de estas neoplasias, existe poca información. Mientras que en países como Japón y Finlandia la mortalidad se incrementó de forma significativa, en otros como Israel y Canadá esta mortalidad descendió de forma evidente (Nextoux y Coleman, 1993). Según datos recogidos en 1996, en España (Tablas 1 y 2), murieron a causa de las neoplasias del sistema biliar extrahepático 455 hombres (edad media de 70 años) y 900 mujeres (edad media de 72 años).

La **supervivencia** en este tipo de neoplasias es también baja, con una media que oscila entre los 6 y los 46 meses, dependiendo de la serie y de la localización exacta de la neoplasia (Lotze y cols, 1993; Carriaga y Henson, 1995). La supervivencia a los 3 años es del 18%, aproximadamente (Fraumeni y Kantor, 1996), aunque hay series que describen la supervivencia a los cinco años en un 11% (Henson y cols, 1992a; Henson y cols 1992b). En los pacientes con un diagnóstico de neoplasia in situ, la supervivencia es mayor al 80% a los 5 años (Fraumeni y cols, 1996). Hay que tener presente que los carcinomas papilares son aquellos que presentan una mejor supervivencia y, por lo tanto, la supervivencia general de una serie va a depender de la prevalencia de este tipo histológico. El cáncer de ampulla es, de todos ellos, el que

tiene un mejor pronóstico, ya que es el que produce sintomatología en estadios más tempranos de la enfermedad.

Los factores de riesgo del CSBE son poco conocidos. El riesgo de padecer este tumor aumenta, en ambos sexos, de forma lineal con la **edad**. La **colecistitis** es el único factor de riesgo conocido del cáncer de la vesícula biliar que se ha encontrado de forma repetida en diversos estudios con razones de odds estadísticamente significativas, de entre 3.6 y 12.5 (Zatonski y cols, 1992; Chow y cols, 1994; Strom y cols, 1995). Este aumento del riesgo también se ha asociado de forma importante con el tiempo de duración de la colecistitis, la sintomatología y las anomalías en la unión pancreatobiliar. Esta asociación no es tan evidente cuando se analiza este factor de riesgo en el resto de neoplasias del sistema biliar extrahepático, aunque estudios como el de Chow y cols (1994) encontraron también un aumento del riesgo.

Algunos estudios sugieren una relación inversa entre la **educación** y el cáncer de la vesícula biliar. Zatonski y cols (1992) encuentran una razón de odds de 0.3 al comparar los individuos de elevada educación (>13 años de escolarización) con los de baja educación (<7 años). Un resultado similar lo presenta el estudio de Chow y cols (1994). No obstante, Strom y cols (1995), en su estudio de casos y de controles realizado en Bolivia y Méjico, no encuentran diferencias significativas cuando analizan educación y otras variables socioeconómicas.

Las evidencias de otros factores de riesgo, como el sobrepeso o la **obesidad**, la paridad y la alta ingesta de azúcar, no están claras. Parece que el aumento del riesgo podría explicarse por su relación con la colecistitis (Lambe y cols, 1993; Moerman y cols, 1993). La inflamación (colecistitis), el éstasis y las infecciones crónicas, asociadas o no, a la colecistitis se han descrito como otros posibles factores de riesgo para las neoplasias del sistema biliar extrahepático.

Respecto al consumo de **tabaco** y de **alcohol**, existe muy poca información. Sólo un estudio encontró una asociación positiva entre el consumo de tabaco y el CSBE y una asociación negativa, pero no significativa, con el consumo de alcohol (Chow y cols, 1994). Moerman y cols, (1994) en un estudio de casos y controles, no

encontraron ninguna asociación entre esta neoplasia y el hábito tabáquico y enólico, mientras que Kato y cols (1992) sí hallaron una asociación positiva con un importante consumo de alcohol, una vez ajustado el análisis por el consumo de tabaco. Respecto a los **factores laborales**, profesiones como las de la industria del caucho, trabajadores textiles o de metales, pintores y trabajadores expuestos a pesticidas se han intentado relacionar con esta patología (Guberan y cols, 1989; Brown, 1992). No obstante, hay que tener en cuenta que los estudios epidemiológicos que se han realizado son pequeños y que, además, la obtención de la información sobre la ocupación, como ya hemos comentado anteriormente, es difícil, por lo que debemos ser prudentes al hablar de las posibles asociaciones.

Tabla 1. MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA, HOMBRES 1996
(Servicio de Epidemiología del Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología)

TUMOR	DEFU	EDAD	TASAE	TASA	TASAW	TATRU	TACU	CRUDA
140-149 C. BUCAL Y FARINGE	1727	61.84	8.89	2.271	6.41	13.53	0.77	8.99
140 LABIO	61	71.77	0.28	0.362	0.17	0.17	0.02	0.32
147 NASOFARINGE	161	61.32	0.82	0.657	0.60	1.29	0.07	0.84
150 ESÓFAGO	1551	64.72	7.94	2.020	5.55	10.55	0.67	8.23
151 ESTÓMAGO	3886	68.60	18.29	2.969	11.97	15.29	1.34	20.22
152 I. DELGADO	42	68.55	0.29	0.374	0.19	0.25	0.02	0.32
153 COLON	4046	70.45	18.72	2.573	11.80	12.26	1.24	21.06
154 RECTO	1.557	69.69	7.26	1.860	4.66	5.38	0.50	8.10
155 HIGADO	2638	68.99	12.36	2.424	8.16	9.60	1.03	13.83
155.0 HIGADO PRIMARIO	1.385	68.28	7.41	1.884	5.00	6.26	0.60	8.25
156 VESÍCULA	455	70.92	2.13	0.999	1.33	2.42	0.15	2.77
157 PANCREAS	1833	67.60	6.89	2.093	5.95	8.73	0.88	9.64
158 PERITONEO	143	63.65	0.69	0.584	0.49	0.70	0.06	0.74
160 FOSAS NASALES	60	64.17	0.30	0.596	0.21	0.37	0.03	0.31
161 LARINGE	1002	65.55	8.89	2.126	6.15	10.96	0.76	9.38
162 PULMÓN	14663	67.30	70.27	2.672	47.41	69.98	5.69	76.31
163 FARINGE	103	66.19	0.50	0.699	0.35	0.58	0.04	0.54
170 BUZOS	190	54.50	0.91	0.667	0.73	0.83	0.07	0.99
171 T. CONJUNTIVO	187	55.49	0.92	0.679	0.73	0.74	0.07	0.97
172 MELANOMA M	359	62.21	1.78	0.955	1.26	2.32	0.14	1.66
173 PIEL	357	70.20	1.10	0.742	0.73	0.69	0.06	1.34
185 ESCROTAL	5459	74.61	24.16	3.280	13.71	4.84	1.03	28.41
186 TESTÍCULO	44	48.98	0.21	0.322	0.17	0.24	0.01	0.23
188 VESIGA	2838	71.75	12.81	2.442	7.96	6.63	0.82	14.77
189 RINÓN	1065	68.12	5.04	1.565	3.74	4.46	0.38	5.54
191 ENCEFALO	1130	59.40	5.64	1.704	4.24	6.99	0.47	5.80
192 CEREB. S. NERVIOSO C.	36	57.22	0.18	0.301	0.14	0.21	0.02	0.19
193 TIROIDES	74	66.76	0.35	0.418	0.24	0.36	0.03	0.39
195-199 T. MAL DEFINIDOS	3615	67.87	17.20	2.889	11.39	15.53	1.27	18.81
200,202 LEM	1068	63.78	5.13	1.591	3.62	5.06	0.39	5.36
201 HODGKIN	162	54.75	0.80	0.638	0.62	0.58	0.06	0.84
203 MIELOMA	618	70.39	2.84	1.155	1.82	1.86	0.21	3.22
204-208 LEUCEMIAS	1475	62.43	7.03	1.856	5.15	4.99	0.47	7.68
204.1 LSC	781	71.56	1.29	0.775	0.60	0.72	0.09	1.48
Otras causas de mortalidad								
250 DIABETES	3267	72.44	14.72	2.552	8.67	6.26	0.82	12.30
410-414 E. ISQUEMICA CORAZÓN	21895	70.09	101.54	1.6930	64.26	70.31	6.60	113.95
430-438 E. CEREBROVASCULAR	13866	73.06	71.43	2.763	41.75	25.26	3.07	92.57
440 ATROSCEROSIS	1839	76.50	6.11	1.894	4.29	0.68	0.15	9.57
480-484 NEUMONIA	3716	72.57	16.76	2.766	9.60	3.60	0.82	15.34
490-496 EPOC	12190	73.96	34.21	4.930	31.33	14.02	2.51	62.44
571 CIRROSIS HEPÁTICA	4613	62.70	22.92	3.424	16.30	30.56	1.01	28.01
580-584 E. RENAL	2568	73.03	11.60	2.304	6.78	4.32	0.48	13.36
810-814 ACCIDENTES TRAFICO	4113	41.57	19.94	3.155	18.20	21.98	1.48	21.41
890-900 CAIDAS ACCIDENTALES	907	58.98	4.41	1.483	3.23	4.50	0.27	4.72
950-954 SUICIDIO	2425	51.08	11.77	2.420	9.48	13.78	0.87	12.62
140-208 T. MALIGNOS	53985	68.00	255.44	1.213	169.19	220.19	17.26	280.95
290-459 E. CARDIOVASCULARES	58883	71.54	273.43	1.126	166.08	139.82	13.29	311.65
460-519 E. A. RESPIRATORIO	21282	73.16	95.22	1.650	55.64	28.70	4.15	110.76
520-579 E. A. DIGESTIVO	10460	67.38	49.73	4.921	32.79	45.04	3.26	54.44
740-759 ANOMALIAS CONGENITAS	682	19.61	4.83	1.090	6.66	0.91	0.31	3.55
760-779 A. PERINATALES	507	3.10	4.04	1.795	6.03	0.06	0.25	2.64
800-899 CAUSAS EXTERNAS	11341	46.49	55.08	5.247	67.23	58.70	3.89	59.02
780-799 MAL DEFINIDAS	3166	66.11	14.87	2.685	10.06	7.37	0.65	16.46
TODAS LAS CAUSAS	185722	67.46	863.76	2.029	568.59	570.63	40.45	964.46

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades. CAUSA: Causa de defunción. DEFU: Número de defunciones. EDAD: Edad promedio a la defunción. TASAE: Tasa ajustada x 100.000 (Población estandar mundial). TASA: Tasa ajustada x 100.000 (Población estandar europea). TASAW: Tasa ajustada x 100.000 (Población estandar mundial). TATRU: Tasa truncada ajustada x 100.000. TACU: Riesgo acumulado (en porcentaje). CRUDA: Tasa cruda x 100.000

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (<http://www.isciii.es>)

Tabla 2. MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA. MUJERES 1996

(Servicio de Epidemiología del Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología)

TUMOR	DIFU	EDAD	TASAE	SEE	TASAM	TATRU	TACU	CRUDA
140-149 C. BUCAL Y FARINGE	345	67.49	1.26	.0719	0.86	1.46	0.09	1.72
140 LABIO	14	75.36	0.04	.0107	0.02	0.01	0.00	0.01
141 NASOFARINGE	53	61.65	0.22	.0320	0.16	0.34	0.02	0.26
150 ESOFAGO	224	70.29	0.77	.0544	0.50	0.66	0.05	1.13
151 ESTOMAGO	2516	71.93	8.09	.1701	5.08	5.62	0.45	12.54
152 I. DELGADO	37	71.15	0.12	.0210	0.08	0.07	0.01	0.10
153 COLON	3601	71.45	11.80	.2075	7.51	8.07	0.75	17.56
154 RECTO	1195	73.47	4.05	.1246	2.62	3.62	0.27	5.91
155 HIGADO	1540	72.03	4.96	.1322	3.16	2.97	0.25	7.68
155.0 HIGADO PRIMARIO	673	71.69	2.19	.0873	1.41	1.18	0.17	3.36
156 VESICULA	800	72.61	2.88	.1005	1.91	1.98	0.20	4.49
157 PANCREAS	1609	71.23	5.39	.1417	3.27	4.16	0.28	8.02
158 PERITONEO	125	69.30	0.45	.0429	0.31	0.42	0.04	0.62
160 PEGAS NASALES	22	65.68	0.09	.0196	0.06	0.11	0.01	0.11
161 LARINGE	52	65.42	0.19	.0278	0.12	0.19	0.01	0.26
162 FULMON	1569	67.97	5.73	.1530	3.80	6.23	0.43	7.82
163 PLEURA	54	68.88	0.19	.0277	0.13	0.17	0.02	0.27
170 HUESOS	131	59.93	0.49	.0459	0.40	0.39	0.03	0.65
171 T. CONJUNTIVO	202	60.02	0.83	.0810	0.65	0.52	0.07	1.01
172 MELANOMA M	283	64.46	1.13	.0890	0.70	1.39	0.08	1.41
173 PIEL	256	75.04	0.72	.0464	0.40	0.21	0.02	1.28
174 MAMA	5742	65.43	22.95	.3193	16.00	31.61	1.75	28.63
180 CUELLO UTERO	506	60.42	2.30	.1022	1.62	3.56	0.18	2.52
182 CUERPO UTERO	722	70.75	2.48	.0972	1.62	4.92	0.19	3.60
179,182 OTROS T. UTERO	1275	70.26	4.41	.1305	2.88	3.82	0.32	6.36
179-182 UTERO	1782	67.49	6.61	.1658	4.51	7.37	0.49	9.09
183 OVARIO	1574	65.33	6.36	.1691	4.49	8.55	0.53	7.85
188 VELIGA	593	74.65	1.73	.0737	1.00	0.62	0.07	2.89
189 RINON	517	70.47	1.75	.0815	1.15	1.41	0.12	2.58
191 ENCEFALO	849	62.15	3.53	.1272	2.67	4.47	0.30	4.23
192 OTROS S. NERVIOSO C.	21	65.12	0.08	.0187	0.06	0.14	0.01	0.10
193 TIROIDES	190	71.42	0.63	.0480	0.40	0.46	0.04	0.95
193-199 T. MAL DEFINIDOS	2758	70.80	9.15	.1844	5.92	6.50	0.60	11.75
200,202 LNH	983	68.14	3.50	.1179	2.38	3.14	0.26	4.90
201 HODGKIN	103	62.35	0.39	.0409	0.29	0.39	0.03	0.51
203 MIELOMA	631	71.45	2.10	.0878	1.36	1.51	0.16	3.15
204-206 LEUCEMIAS	1162	65.75	4.24	.1309	3.07	3.52	0.29	5.89
204.1 LMC	207	73.56	0.63	.0454	0.38	0.27	0.04	1.02
Otras causas de mortalidad								
250 DIABETES	5697	75.21	16.05	.2181	9.14	3.54	0.67	28.01
410-414 E. ISQUEMICA CORAZON	16526	75.12	46.74	.3746	26.63	12.05	1.86	82.40
430-438 E. CEREBROVASCULAR	22836	75.65	62.69	.4261	34.66	12.49	1.73	111.87
440 ATROSCLEROSIS	3330	73.23	8.52	.1482	4.34	0.14	0.06	16.60
460-466 NEUMONIA	3396	75.36	9.27	.1638	5.18	1.66	0.21	16.93
490-496 EPOC	4340	75.34	12.67	.1534	7.13	2.76	0.44	22.44
571 CIRROSIS HEPATICA	2115	68.02	7.74	.1774	5.29	3.65	0.62	10.54
580-589 E. RENAL	2765	74.50	7.95	.1571	4.62	2.40	0.32	13.79
810-819 ACCIDENTES TRAFICO	1266	47.13	5.59	.1636	5.11	5.11	0.62	6.31
880-886 CAIDAS ACCIDENTALES	779	72.48	2.32	.0873	1.44	0.83	0.09	3.89
950-959 SUICIDIO	860	54.01	3.74	.1325	3.04	4.87	0.29	4.25
140-208 T. MALIGNOS	32533	68.93	115.06	.6770	77.08	110.74	7.78	162.32
390-439 E. CARDIOVASCULARES	72481	75.48	200.50	.7664	111.88	42.69	5.90	361.41
460-519 E. A. RESPIRATORIO	13308	75.22	36.87	.3298	20.81	7.63	1.06	66.36
520-579 E. A. DIGESTIVO	8201	73.11	25.28	.2913	15.30	13.04	1.23	41.35
740-759 ANOMALIAS CONGENITAS	533	26.76	3.88	.1747	5.34	0.95	0.25	2.66
760-779 A. PERINATALES	358	2.89	3.04	.1611	4.55	0.00	0.19	1.79
800-999 CAUSAS EXTERNAS	4448	57.00	17.40	.2757	14.39	15.63	1.17	22.18
780-799 MAL DEFINIDAS	3872	74.23	11.15	.1661	6.59	1.89	0.24	19.81
TODAS LAS CAUSAS	163860	72.62	496.24	1.2296	307.17	220.26	19.50	917.04

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades. CAUSA: Causa de defunción. DIFU: Número de defunciones. EDAD: Edad promedio a la defunción. TASAE: Tasa ajustada x 100.000 (Población estandar europea). TASAM: Tasa ajustada x 100.000 (Población estandar mundial). TATRU: Tasa truncada ajustada x 100.000. TACU: Riesgo acumulado (en porcentajes). CRUDA: Tasa cruda x 100.000

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (<http://www.isciii.es/>)

I.V. Principales problemas metodológicos de los estudios sobre las enfermedades pancreaticobiliares

Del resumen anterior, se deduce que los conocimientos actuales sobre los factores de riesgo del cáncer de páncreas exocrino y de las neoplasias del sistema biliar extrahepático no son demasiado amplios y que la epidemiología etiológica apenas ha establecido factores de riesgo claves, a excepción del tabaco y la coledoclitiasis, para el cáncer de páncreas y para el cáncer del sistema biliar, respectivamente.

¿Por qué algunos estudios sobre cáncer de páncreas encuentran una asociación positiva respecto a un factor de riesgo, mientras que otros no la encuentran, o la encuentran negativa?

Por supuesto, encontrar resultados contradictorios entre los diferentes estudios y en diferentes poblaciones es frecuente en muchas áreas de la investigación biomédica. En el caso de las patologías que nos ocupan, algunas de las posibles explicaciones son:

- (a) La dificultad diagnóstica de ambas patologías.
- (b) La variabilidad en la definición de los factores de riesgo estudiados.
- (c) El uso de diferentes fuentes para la obtención de información sobre los factores de riesgo.

A continuación, presento brevemente los puntos anteriores.

(a) Dificultades diagnósticas en el cáncer de páncreas exocrino y en el cáncer del sistema biliar extrahepático

Algunos artículos (Lyon y cols, 1989; Porta y cols, 1994; Silverman y cols, 1996). sugieren que la diversidad en los resultados podría ser debida a una inconsistencia en los criterios de inclusión de los casos con CPE y que ello podría llevar a incluir pacientes con otra patología, debido a la localización del páncreas en la cavidad abdominal y a la tendencia a ser invadido por tumores de otros órganos. Además, estos autores apuntan que la confirmación histológica no asegura necesariamente el diagnóstico, aunque si aumenta la fiabilidad de éste.

Como podemos observar en las Tablas 1 y 2, la cifra de defunciones atribuidas a tumores mal definidos (CIE 195-199) duplica en ambos sexos las cifras de los tumores de páncreas, así como la cifra de muertes por causas mal definidas (CIE 780-799) también supera ampliamente a las muertes por CPE. Algunos autores han sugerido que es posible que parte de los pacientes que mueren con diagnóstico de neoplasia abdominal de origen desconocido o un tumor clasificado como mal definido tuvieran, en realidad, un diagnóstico de tumor pancreatocobiliar y que, características como su grado de diseminación, edad, o estado físico determinarían que no se realizaran otras pruebas para llegar a un diagnóstico de precisión (Porta y cols, 1997 –ver anexo I-). Si esto fuera así, representaría que la incidencia y la mortalidad de estos tumores aún serían mayores. En un estudio necrópsico realizado en nuestro medio en 43 pacientes en los que se había determinado como causa de la muerte una neoplasia de origen indeterminado, se concluyó que en el 52% de los pacientes diagnosticados de un adenocarcinoma, en los que se desconocía cual era el tumor primario, el origen de su neoplasia era pancreatocobiliar (Mayordomo y cols, 1993). Parece ser que la tendencia creciente en la incidencia de las neoplasias del páncreas podría deberse, en parte, a un aumento en la precisión y en la mayor disponibilidad, en los últimos años, de técnicas diagnósticas (Fernández y cols, 1995).

En la Tabla 3, se observa que el número de pacientes diagnosticados de CPE con verificación histológica es reducido (oscila entre el 11% y 85%, en función del registro o del país), lo cual puede condicionar el grado de fiabilidad diagnóstica. Gudjossón y cols, (1978), encontraron un 10% de errores diagnósticos en los pacientes con sospecha clínica de CPE que habían sido sometidos a una intervención quirúrgica sin confirmación histológica previa.

Tabla 3. Porcentajes de CPE con confirmación histopatológica en hombres de todas las edades.

Área	Registros	Media (%)	Rango (%)
Polonia	6	20.8	11-31
África	3	29.0	14-40
Reino Unido	13	37.9	24-64
Latinoamérica	9	38.6	13-73
Japón	6	44.3	28-56
Canadá	12	51.0	33-65
Escandinavia	5	74.0	55-86
Estados Unidos	14	76.9	63-85

Modificada de Parkin y cols, 1992.

Las cifras de confirmación histológica en los registros Españoles las podemos observar en la Tabla 4. En nuestro país, los porcentajes de confirmación oscilan entre el 34% —en los registros de Granada y Zaragoza— y el 56% —en el registro de Asturias para la población masculina, mientras que se sitúan entre el 6% —en el registro de Granada— y el 55% —en el de Asturias— en la población femenina.

Tabla 4. Pacientes con CPE y porcentaje de casos con confirmación histológica. Registros poblacionales de cáncer de España (Periodo aproximado 1986-1987).

	Asturias	Granada	Guipúzcoa	Murcia	Navarra	P. Vasco	Tarragona	Zaragoza
Hombres	124	32	50	47	49	121	40	110
Confirmación cito/histo (%)	56.5	34.0	56.0	40.4	46.9	55.4	50.0	34.5
Mujeres	105	34	46	39	39	84	29	68
Confirmación cito/histo (%)	55.2	6.0	32.6	12.8	35.9	51.2	48.3	23.5

En la práctica clínica habitual de EE.UU., el porcentaje de pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas confirmados cito-histologicamente se sitúa entre el 68% y el 95% (Levin y cols, 1981; Gudjonsson, 1987; Brennan y cols, 1989; Carriaga y Henson, 1995); La proporción de casos confirmados histológicamente es menor en las personas de edad avanzada, en las mujeres y en los individuos de raza negra (Levin y cols, 1981). En España, el porcentaje de confirmación varía de forma substancial en función de la zona geográfica, aunque sigue siendo menor en el sexo femenino y en los pacientes de edad más avanzada (Tabla 4) (González y cols, 1993). La supervivencia a los 6 meses de los casos de cáncer de páncreas con confirmación histológica es inferior a la de los que no tienen esta confirmación, lo que sugiere que en los dos grupos se pueden incluir pacientes con neoplasias de características diferentes (Levin y cols, 1981).

Al no existir ningún marcador diagnóstico de esta patología que cuente con una alta sensibilidad y especificidad, pueden diagnosticarse como CPE aquellos tumores que invaden a este órgano por continuidad (neoplasias de estómago, de vías biliares y del duodeno), los tumores mesenquimales y endocrinos del páncreas, las metástasis pancreáticas de otras neoplasias primarias, como las de pulmón o de

ovario. También la patología pancreática no tumoral (quistes, pseudoquistes y pancreatitis crónica) puede confundirse con el CPE. La probabilidad de diagnosticar un cáncer de páncreas cuando en realidad no lo es (falsos positivos) puede ser de hasta el 28% (Lyon y cols, 1989), mientras que la probabilidad inversa, no diagnosticar verdaderas neoplasias pancreáticas (falsos negativos) ha sido descrita de hasta el 45% (Riboli y cols, 1991; Mayordomo y cols, 1993). Estos errores diagnósticos pueden contribuir, en mayor o menor medida, a las divergencias entre los resultados de los estudios epidemiológicos.

Las principales dificultades con las que se encuentran los digestólogos al diagnosticar un cáncer de páncreas son:

- (a) *La inespecificidad de la sintomatología inicial.* La anorexia, la astenia, la pérdida de peso, las náuseas o el dolor abdominal dificultan de manera notoria la sospecha de un proceso maligno localizado en el páncreas. Según Cello (1989), sólo un 15% de los pacientes sintomáticos afectados de un CPE consultan al médico durante el primer mes de la aparición de los síntomas y, hasta en un 33% de los casos, el diagnóstico se retrasa más de 2 meses (Brennan y cols 1989), sin que se haya producido una disminución del tiempo de intervalo síntoma-diagnóstico en los últimos años (Goodale y cols, 1981; Gudjonsson, 1987; Taavitsainen y cols, 1987; Athlin y cols, 1990; Thompson, 1990; Moreira y cols, 1991; Zeiderman y cols, 1991).
- (b) *La edad avanzada* de los pacientes que sufren esta enfermedad, el deterioro general de su estado físico o mental y las complicaciones que se derivan de la toma de muestras (fístulas, infecciones y diseminación tumoral) condicionan que en muchas ocasiones no se realice ninguna acción con el objetivo de obtener confirmación histológica (Zeiderman y cols, 1991; Silverman y cols, 1996).
- (c) *La localización profunda del páncreas* dentro de la cavidad abdominal determina que alrededor del 85% de los pacientes tengan metástasis ganglionares o a distancia en el momento del diagnóstico (Gudjonsson y cols, 1978; Gudjonsson, 1995). Además, la poca accesibilidad quirúrgica de este órgano hace que, sólo en pocos casos, se lleve al paciente a quirófano y, por lo tanto, no sea posible conseguir muestras del órgano para el diagnóstico definitivo.

Estas tres razones hacen que, en ocasiones, el diagnóstico del paciente con sospecha de cáncer de páncreas se base en la sintomatología referida, en la exploración física, en las pruebas bioquímicas (por ejemplo análisis enzimáticos de marcadores tumorales como el antígeno cáncino-embriionario o el CA 19-9) y en las pruebas de imagen no invasivas (ecografía y tomografía axial computerizada).

A pesar de todas estas limitaciones, son pocos los estudios que han considerado el grado de fiabilidad del diagnóstico de los pacientes incluidos en sus trabajos. Garabrant y cols (1992) hallaron inicialmente riesgos de entre 3 y 5 asociados a la exposición del DDT y a compuestos relacionados entre los trabajadores del sector químico. El resultado del reanálisis en función de la verificación histológica (Malats y cols, 1993; Garabrant y cols, 1993) fue substancialmente distinto al del estudio original, ya que los estimadores ascendieron a 15, 21 e infinito (según el grupo químico) en los pacientes en los que el diagnóstico de CPE se había realizado a través de la confirmación histológica, mientras que estuvieron muy cerca del valor nulo ($RR=1$), en los casos diagnosticados exclusivamente a través del certificado de defunción. En respuesta al trabajo presentado por Porta y cols (1994), en el que se describe que únicamente un 52% de los pacientes de su estudio diagnosticados de CPE tenían una probabilidad alta de ser realmente un CPE, Silverman y cols (1996) revaloraron el tabaco como factor de riesgo de esta neoplasia, estratificando a los pacientes en función de su grado de fiabilidad diagnóstica. Encontraron que el tabaco era un factor de riesgo mayor en los pacientes con una fiabilidad diagnóstica alta, mientras que no lo era en aquellos con fiabilidad diagnóstica baja. Tras este reanálisis, los autores sugirieron que aquellos estudios en los que se incluyen pacientes con un diagnóstico poco fiable, los riesgos que se encuentran pueden acercarse hacia la hipótesis nula y estar claramente sesgados.

Una situación análoga sucede en el diagnóstico de las neoplasias del sistema biliar extrahepático. Aunque en este caso, la confirmación histológica es de alrededor de un 80%, hay que tener en cuenta que el diagnóstico diferencial de estos tumores, principalmente los de la vía biliar, se realiza normalmente con los tumores pancreáticos y duodenales. El 40% de las neoplasias de vesícula biliar presentan metástasis en el momento de su diagnóstico y no son susceptibles de tratamiento con intención curativa (Nadler y McSherry, 1992; Henson y cols, 1992a; Carriaga y Henson,

1995). Posibles explicaciones de esta situación son la falta de sintomatología cuando la neoplasia está localizada y la inespecificidad inicial de los síntomas, pudiendo confundir el cuadro con patología tan frecuente y benigna como la colelitiasis y la colecistitis, y la inexistencia de un procedimiento diagnóstico que permita detectar la neoplasia en los estadios iniciales (Nadler y McSherry, 1992; Henson y cols, 1992b).

En la Tabla 5 se observan aquellos estudios sobre CPE que aportan datos sobre el grado de fiabilidad diagnóstica —a través de los porcentajes de confirmación histológica— de los pacientes incluidos en sus trabajos (Bueno de Mesquita y cols, 1992a, Lowenfels y cols, 1993, Gullo y cols, 1994); y también de aquellos que no dan ningún dato respecto a ese tipo de información (Ekoe y cols, 1992, Ekbon y cols, 1994, Shibata y cols, 1994). A excepción de los estudios ya reseñados con anterioridad de Garabrant y cols, (1993) y de Silverman y cols (1996), no sabemos de ningún otro que tenga en cuenta esta variable en el análisis de los factores de riesgo en el CPE. Únicamente, en el reciente estudio publicado por Silverman y cols (1999) se especifica que se excluyen un 5.5% de los pacientes con un diagnóstico de CPE, debido a que la fiabilidad de estos diagnósticos era muy baja por lo que la inclusión de estos pacientes podría distorsionar los resultados.

Los tumores de la ampula de Vater, al contrario que los de vías biliares y vesícula, producen sintomatología de obstrucción biliar en fases muy iniciales. El diagnóstico, en este caso, se realiza con facilidad gracias a la colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP), técnica diagnóstica que, además, permite la obtención de tejido biológico con facilidad, de manera que la resección radical de la neoplasia es posible con más frecuencia y la supervivencia a los 5 años llega a ser de hasta un 40% (Monson y cols, 1991; Lotze y cols, 1993). Al contrario que en el CPE, la confirmación histológica en los pacientes con neoplasias de la vesícula biliar incluidos en el programa SEER es del 96% (Henson y cols, 1992a; Carriaga y Henson, 1995).

Como podemos observar en la Tabla 6, son pocos los estudios que informan sobre el grado de fiabilidad del diagnóstico de los pacientes con CSBE incluidos en sus trabajos. A excepción de estudios como los de Zatonski y cols (1997), Carriaga y cols (1995) y Chow y cols (1994), no se especifica si se ha realizado o no confirmación histológica al establecer el diagnóstico. En ningún caso se ha tenido en cuenta, en el momento de analizar los diversos factores de riesgo estudiados en los diferentes trabajos, como el grado de fiabilidad puede afectar los resultados obtenidos.

Tabla 5. Resumen de la fiabilidad diagnóstica de los artículos que estudian los factores de riesgo del cáncer de páncreas

Autor, año	Tipo de estudio	Fiabilidad diagnóstica	Comentarios
Silverman y cols, 1999	Estudio de casos y controles	Excluyen un 5.5 de los pacientes que están diagnosticados de CPE por dudar del diagnóstico	Hacen una revisión de los diagnósticos
Bansal y Sonnenberg , 1995	Estudio de casos y controles	No consta el grado de fiabilidad de los casos	Estudio de pacientes diagnosticados de pancreatitis
Carriaga y Henson, 1995	Serie de casos	Solo se incluan casos con confirmación histológica primaria del páncreas	Estudio de supervivencia
Girelli y cols, 1995	Serie de casos	Casos confirmados histológicamente o citológicamente	Comparación entre las características de casos con diabetes y casos sin diabetes
Silverman y cols, 1995	Estudio de casos y controles	Confirmación del diagnóstico a través de tejido tumoral	Estudian el consumo de alcohol según la raza como factor de riesgo del CPE
Ekbon y cols, 1994	Estudio de cohorte	No consta grado de confirmación diagnóstica	Cohorte de pacientes con pancreatitis crónica
Gullo y cols, 1994	Estudio de casos y controles	71% con confirmación histológica 7% con cirugía 22% a través de procesos de imagen	Estudio de la diabetes como factor de riesgo del CPE
Shibata y cols, 1994	Estudio de cohorte	No consta el grado de confirmación diagnóstica	Cohorte de comunidad de retirados

Friedman y Van Den Eeden, 1993	Estudio de casos y controles	Casos confirmados por histología	Estudio de factores de riesgo como tabaco, diabetes, peso, y otros
Kalaphotaki y cols, 1993	Estudio de casos y controles	Casos con cirugía y confirmación histológica	Estudia factores de riesgo como tabaco, alcohol, café, diabetes y colelitiasis
Bueno de Mesquita y cols, 1992a	Estudio de casos y controles	Diagnóstico clínico de cáncer de páncreas 68% con confirmación histológica	Estudia factores de riesgo como los antecedentes patológicos
Eko y cols, 1992	Estudio de casos y controles	Diagnóstico clínico o histológico	Diabetes mellitus como factor de riesgo
Garabrant y cols, 1992	Estudio de cohorte	50%a través de cirugía, patología o autopsia. 50% por criterios clínicos o radiológicos	Cohorte de trabajadores industriales: valoran la exposición al DDT y otros compuestos relacionados
Lowenfels y cols, 1993	Estudio de cohorte	83% con confirmación histológica 6% casos con laparotomía 4% casos a través de datos clínicos	Cohorte de individuos con pancreatitis crónica
Bouchardy y cols, 1990	Estudio de casos y controles	Italia: 100% con confirmación histológica Francia: 64% con confirmación histológica Suiza: 67% con confirmación histológica	Estudio del consumo de alcohol y de cerveza como factor de riesgo del cáncer de páncreas
Farrow y Davis, 1990a	Estudio de casos y controles	46% confirmados a través de histología No consta la fiabilidad del resto de casos	Estudio de factores de riesgo como los antecedentes patológicos, consumo de alcohol y café

La Vecchia y cols, 1990a , 1987	Estudio de casos y controles	Casos con confirmación histológica	Estudio de factores de riesgo como la dieta, antecedentes patológicos
Cuzick y Babiker, 1989	Estudio de casos y controles	30% confirmación histológica 6% citología 23% cirugía 13% ultrasonidos 13% ERCP 12% radiología 2% clínico	Estudio de factores de riesgo como el alcohol, la diabetes y la colestiasis
Hiatt y cols, 1988	Estudio de cohorte	89% con confirmación histológica	Estudio de los niveles de glucosa y del consumo de alcohol
Mack y cols, 1986	Estudio de casos y controles	22% basado en autopsia o Whipple 11% con biopsia pancreática 3% con cirugía exploratoria 64% por visualización directa pero sin biopsia o por datos clínicos	Estudia factores de riesgo como tabaco, consumo de alcohol y antecedentes patológicos

Tabla 6. Resumen de la fiabilidad diagnóstica de los artículos que estudian factores de riesgo en el cáncer del sistema biliar extrahepático

Autor, año	Tipo de estudio	Fiabilidad diagnóstica	Comentarios
Zatonski y cols, 1997	Estudio de casos y controles	Confirmación de caso con tejido a través de biopsia, colecistectomía o autopsia	Estudio perteneciente al SEARCH Estudio de cáncer de la vesícula biliar
Carriaga y cols, 1995	Serie de casos	Sólo incluyen casos con confirmación histológica primaria de la vesícula biliar	Estudio de las neoplasias de la vesícula biliar
Pradeep y cols, 1995	Serie de casos	No describe el grado de confirmación diagnóstica	Estudio de las neoplasias de la vesícula biliar
Strom y cols, 1995	Estudio de casos y controles	Confirmación histológica del tumor primario	Estudio de las neoplasias de la vesícula biliar
Chow y cols, 1994	Estudio de casos y controles	Casos con confirmación histológica	Estudio de las neoplasias del sistema biliar extrahepático
Lambe y cols, 1993	Serie de casos	Registro de cáncer	Estudio de los factores reproductivos en las neoplasias del sistema biliar
Henson y cols, 1992a	Serie de casos	Diagnósticos a través del SEER (Vigilancia, epidemiología y resultados) y el registro de Tumores	Estudio de las neoplasias de la vesícula biliar
Henson y cols 1992b	Serie de casos	Diagnósticos a través del SEER (Vigilancia, epidemiología y resultados) y el registro de Tumores	Estudio de las neoplasias del de las vías biliares extrahepáticas

Nadler y McSherry, 1992	Serie de casos	No describe el grado de confirmación diagnóstica
Zatonski y cols, 1992	Estudio de casos y controles	No describe el grado de confirmación histológica Cáncer de vesícula biliar
Lowenfels y cols, 1985	Estudio de casos y controles	Todos los casos fueron confirmados microscópicamente a través de cirugía o autopsia
Alexander y cols, 1984	Serie de casos	No describe el grado de confirmación diagnóstica Estudio retrospectivo
Devor y Buechley, 1980	Serie de casos	El 90% de los casos están confirmados histológicamente Realizado en la población hispana de Nuevo Méjico

(b) Definición de los factores de riesgo y medición de cada uno de ellos

No existe una única definición de los factores de riesgo por parte de los estudios que los analizan. Cada uno aplica una definición diferente para clasificar a sus individuos como “expuestos” o “no expuestos” a un mismo factor. Esta situación favorece que los resultados sean difícilmente comparables.

Por ejemplo, cuando se pregunta: “¿Es usted fumador?”, la respuesta parece sencilla, “sí” o “no”. Pero, ¿se considera fumador a aquella persona que fuma 1 cigarrillo al día? ó ¿lo es aquella que fuma 1 cigarrillo a la semana o un determinado número de paquetes de cigarrillos en un año?.

La Tabla 7 muestra las diversas definiciones y categorías de fumador que se utilizan en los estudios sobre CPE y CSBE. La definición de fumador, cuando existe, va desde el individuo que ha fumado al menos 1 cigarrillo cada día durante todo el año precedente al diagnóstico de su neoplasia (Muscat y cols, 1997), o 1 cigarrillo cada día sólo los seis meses precedentes al diagnóstico (Silverman y cols, 1994) a aquel que ha fumado alguna vez en algún momento de su vida (Zheng y cols, 1993). Además, las unidades de medida utilizadas son, también, diferentes. El consumo de tabaco se estudia según el consumo de cigarrillos fumados cada día (Kalapothaki y cols, 1993; Muscat y cols, 1997; Partanen y cols, 1997), cada año, los paquetes al día o al año (Harnack y cols, 1997), o el número de cigarrillos o de paquetes consumidos durante toda la vida del individuo (Boyle y cols, 1996) e incluso gramos de tabaco fumados en un día (Ölgren y cols, 1996). En algunas ocasiones, no parece claro en qué categoría están incluidos aquellos individuos con un consumo ocasional o muy reducido de tabaco y se establecen las categorías sin indicar que individuos se incluyen en cada una de ellas. Así pues, aunque son variables que estudian un mismo factor de riesgo y que parece que miden un mismo parámetro, los resultados que se obtienen no son fácilmente comparables.

De forma similar, la Tabla 8 muestra las definiciones, las categorías y las unidades de medida que utilizan los estudios que analizan la asociación entre consumo de alcohol y cáncer biliopancreático. Mientras que algunos artículos estudian con mucho detalle la asociación entre el riesgo de cáncer de páncreas y el consumo de alcohol en gramos/día (Girelli y cols, 1995; Gullo y cols, 1995), otros lo hacen a través

del número de bebidas (Tavani y cols, 1997), de vasos o de pintas al día o a la semana (Cuzick y cols, 1989; Bueno de Mesquita y cols, 1992a; Silverman y cols, 1995), y en ocasiones estratifican en función del tipo de bebida consumida (Bouchardy y cols, 1990; Bueno de Mesquita y cols, 1992a; Tavani y cols, 1997), otros trabajos analizan esta relación a *grosso modo*, agrupando a los individuos en tres categorías de consumo (no consumidor o ocasional, consumidor moderado, gran consumidor), de las que, en algunas ocasiones, no aportan los valores límites utilizados (Mack y cols, 1986; Partanen y cols, 1997).

Respecto a la definición de consumidor regular de café, a diferencia de los dos factores de riesgo anteriores, no existen excesivas diferencias entre los estudios que estiman la asociación con el CPE (Tabla 9). La gran mayoría de ellos utilizan como medida de referencia las “tazas de café que se consumen en un día”. La única diferencia considerable es que algunos estudios incluyen datos sobre el consumo de café descafeinado o de otras metilxantinas (La Vecchia y cols, 1989; Shibata y cols, 1994; Gullo y cols, 1995) mientras que otros no lo tienen en consideración. Asimismo, es poco frecuente encontrar trabajos que valoren, en alguna medida, cómo se ha preparado el café y la composición del mismo (Bueno de Mesquita y cols, 1992a).

La Tabla 10 muestra un resumen de los principales estudios que han valorado la dieta como factor de riesgo del cáncer de páncreas y del cáncer del sistema biliar. La información sobre el consumo de alimentos en los diferentes estudios se ha obtenido de un modo bastante similar. Normalmente, procede de la entrevista al paciente al que se ha preguntado sobre su consumo de alimentos durante un periodo de tiempo determinado, anterior al diagnóstico de la enfermedad. Aún así, las categorías y los grupos de alimentos estudiados son variables. Pocos estudios incluyen datos sobre la forma de conservar los alimentos y sobre su cocción o preparación.

Como podemos ver en la Tabla 11, en la definición del antecedente de diabetes mellitus encontramos nuevamente diferencias importantes y significativas en algunos estudios. Algunas veces, la pregunta sobre la presencia del antecedente es dicotómica, es decir, la posible respuesta, es simplemente “sí” o “no” (Shibata y cols, 1994). En otras ocasiones, se intenta confirmar el diagnóstico de diabetes realizando más preguntas, como la fecha de diagnóstico del antecedente o el tratamiento realizado (Friedman y cols, 1993; Silverman y cols, 1999). Sólo en algunos estudios, el diagnóstico de diabetes mellitus se realiza a través de parámetros bioquímicos —

curvas de glucosa o de determinaciones de glucosa basal— basándose en los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (Gullo y cols, 1995; Ekoe y cols, 1996). Además, sólo algunos estudios realizan análisis más detallados sobre el tiempo de duración de la diabetes mellitus y el tipo de tratamiento que esta realizando el paciente para esta enfermedad (Bueno de Mesquita y cols, 1992a; Gullo y cols, 1995; Shibata y cols, 1995; Silverman y cols, 1999).

En cuanto al antecedente de pancreatitis crónica (Tabla 12) las diferencias son substanciales. La Vecchia y cols, (1990a); Kalapothaki y cols, (1993) y Fernández y cols, (1995) no distinguen entre los pacientes con antecedente de pancreatitis crónica (posible factor de riesgo) y los pacientes con pancreatitis aguda (posible manifestación del tumor). Talamini y cols, (1999b) estudian una cohorte de pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica, de la que no dan la definición. Los resultados de estos estudios son difícilmente comparables con los obtenidos en el trabajo de Lowenfels y cols, (1993) en el que sólo se incluyen a los pacientes con pancreatitis crónica. Además, en este estudio y con el fin de evitar posibles problemas diagnósticos, se excluyen aquellos pacientes en los que la pancreatitis se ha diagnosticado hace menos de dos años. Por otro lado, en el estudio de Karlson y cols, (1997) se incluyen a los pacientes con pancreatitis clasificandolos según el factor causal de la enfermedad y según si la pancreatitis era aguda, recurrente o crónica.

Algo similar sucede en el análisis de la colelitiasis como factor de riesgo del cáncer biliar. Strom y cols (1995), confirman la presencia de este antecedente a través de actos quirúrgicos, mientras que Zatonski y cols (1992), obtienen la información a través de una entrevista a los pacientes o a sus familiares (Tabla 13). Las diferencias entre la forma de obtención de la información son sustanciales y podrían condicionar de forma significativa los resultados. No hemos encontrado ningún estudio que defina el antecedente de colelitiasis.

(c) Las fuentes de información utilizadas en la obtención de la información

Finalmente, otro aspecto que puede crear diferencias substanciales en los resultados de los estudios es la diversidad de las fuentes de información utilizadas para la obtención de ésta.

En los estudios epidemiológicos, la información sobre las características sociodemográficas (edad, sexo, educación y localidad), hábitos (tabáquico, alcohólico y dietético), antecedentes patológicos e información laboral se obtiene, normalmente, a través de una entrevista personal realizada al paciente y, en caso de que éste no quiera o pueda responder, a un familiar cercano (La Vecchia y cols, 1990a; Bueno de Mesquita y cols, 1992a; Calle y cols, 1998). Otros estudios, recogen la mayor parte de la información a través de una revisión de la historia clínica hospitalaria. Si bien la fuente original de información es la misma, "el paciente", el resultado final puede ser substancialmente diferente y llevarnos a conclusiones distintas. Además, algunos estudios pueden obtener la información sobre los pacientes de forma retrospectiva gracias a registros hospitalarios sobre ciertas enfermedades (Wideroff y cols, 1997, Karlson y cols, 1997) y a registros de tumores (Henson y cols, 1992a; 1992b; Lambe y cols, 1993). Por último, algunos estudios pueden obtener información a través de pruebas que se realizan a los pacientes y que aportan una información sobre un diagnóstico, un antecedente o un factor de riesgo con una alta especificidad y sensibilidad (Gullo y cols, 1994; Girelli y cols, 1995, Ékoé y cols, 1996). La fiabilidad de esta información dependerá de forma importante de la precisión y detalle con el que se haya realizado el informe sobre la patología del paciente y por lo tanto dependerá de la forma en que se haya obtenido dicha información.

Las diferencias entre estos métodos de obtención de información son amplias. Por ejemplo, en la obtención de la información sobre la presencia o no de diabetes mellitus en un paciente, no se puede considerar semejante la información procedente de una entrevista al paciente de la información que aporta una curva de glucosa o una glucosa basal. En el primer método, la información depende, en cierta medida, de las características del paciente (edad, sexo, nivel sociocultural), de su capacidad de respuesta, de su memoria, de sus ganas de contestar a la entrevista y de su conocimiento de la enfermedad; mientras que, en el segundo, la información es verificable, se puede observar directamente en los valores analíticos la presencia de una patología y no depende de las características del paciente. Respecto al antecedente de colelitiasis podría decirse algo similar. La información se puede obtener a través del paciente, arriesgándonos a que éste confunda colelitiasis con colecistitis o con otra patología de sintomatología similar, o bien podemos obtener la información a través de técnicas de imagen con resultados más validos y más precisos.

Algunos estudios han analizado la validez y la fiabilidad de las diferentes fuentes que se utilizan para la obtención de la información. En relación a los antecedentes patológicos, encontramos artículos que estudian el grado de acuerdo entre la información de la entrevista al paciente y la información procedente de la historia clínica (Bush y cols, 1989; Harlow y Linet, 1989; Linet y cols, 1989; Haapanen y cols, 1997). En algunos de estos estudios, también se valora la validez de cada una de las fuentes de información, comparándolas con un patrón de referencia o "Gold Standard". Los resultados de estos estudios indican que para antecedentes conocidos o en patologías de las que el paciente posee una amplia información, las dos fuentes de extracción de información pueden ser válidas, mientras que en antecedentes poco conocidos por el paciente, el índice de acuerdo entre ambas fuentes de información es bajo y la validez de la entrevista no es demasiado buena.

Tabla 7. Definición de “FUMADOR” en los estudios de cáncer de páncreas y cáncer del sistema biliar extrahepático

Autor y año	Fuente de información	Definición y categorías de fumador	Comentarios
Harnack y cols, 1997	Entrevista al paciente	No fumador Exfumador Fumador actual (paquetes/año) <20 ≥ 20	
Muscat y cols, 1997	Entrevista a los familiares del paciente	No fumador Exfumador: no fumó el año precedente al diagnóstico Fumador: al menos 1 cigarrillo/día el año precedente a la diagnosis (cigarrillos/día) 1-19 20-39 >40	Analizan por años de consumo, uso de filtro y años que hacen que han dejado de fumar los exfumadores Análisis separado en función del sexo
Partanen y cols, 1997	Entrevista a familiares del paciente	No fumador Fumador ocasional (no dan la definición) Fumador (cigarrillos/día) 1-9 10-20 >20 Fumadores de puros y pipa	Analizan años de consumo y consumo continuado/discontinuo de fumador
Boyle y cols, 1996	Entrevista al paciente	No fumador Fumador (cigarrillos/vida) Q2= 0-83.850 Q3=83.850-193.450 Q4= 193.450-318.600 Q5=>318.600	Subgrupos en función consumo acumulativo de cigarrillos. No incluye puros, tabaco de pipa ni de mascar

Ögren y cols, 1996	Entrevista a los miembros de la cohorte	<p>Nunca fumadores: Exfumadores <5 años >5 años</p> <p>Fumadores (fuma actualmente) (gramos/día) <10 g/día 10-20 g/día >20 g/día</p> <p>No fumador Exfumador de <20 años Exfumador de ≥20 años Fumador: sin definición</p>	Se valoraba la exposición pasiva al humo del tabaco
Shibata y cols, 1994	Entrevista a los miembros de la cohorte		Agrupan las dos últimas categorías en el cálculo de los riesgos atribuibles al tabaco
Silverman y cols, 1994	Entrevista al paciente	<p>No fumador Fumador 1 cig/día al menos durante 6 meses (cigarrillos/día): <20 20-39 40</p> <p>No fumador Fumador (cigarrillos/día) 1-10 11-20 >21</p> <p>Fumador (paquetes/año) <20 20-44 ≥45</p>	Analizan los años de duración del hábito de fumar
Kalapohtaki y cols, 1993	Entrevista al paciente		Analizan años de duración del hábito de fumar Los exfumadores se incluyeron dentro del grupo de fumadores debido a su escaso número
Zheng y cols, 1993	Entrevista a los miembros de la	No fumador (nunca ha fumado ningún	

cohorte

tipo de tabaco)
Exfumador (**cigarrillos/día**)
<25
>25
Otro tabaco diferente que cigarrillos

Howe y cols, 1991	Entrevista al paciente o a los familiares	Análisis en cuartiles o como continua No fumador Fumador (paquetes/año) 0-18 18-37.5 >37.5	Análisis según el uso de cigarrillos con/sin filtro
Farrow y Davis, 1990a	Entrevista telefónica al paciente	No fumador Exfumador Fumador (cigarrillos/día) <20 20-29 >30 Fumador (paquetes/año) <1 1-20 21-50 >50	Información a través de entrevista telefónica realizada entre 2-4 años después del diagnóstico Análisis en función de la duración del hábito.
Cuzick y Babiker, 1989	Entrevista al paciente	No fumador Exfumador Fumador (cigarrillos/día) <10 10-20 >20	Análisis en los exfumadores según tiempo que han dejado de fumar

Olsen, 1989	Entrevista al paciente	No fumador Fumador actual (paquetes/día) <1 1-2 ≥2	Análisis en función de si responde el paciente o un familiar
Mack y cols, 1986	Entrevista a los familiares	Años de fumador No fumador: aquel que nunca ha fumado cigarrillos Exfumador Fumador (paquetes/día) ≤ 1 > 1	Análisis de los exfumadores según el tiempo que han dejado de fumar y según su nivel de consumo de tabaco

Tabla 8. Definición de "BEBEDOR DE ALCOHOL" en los estudios sobre el cáncer de páncreas y del sistema biliar extrahepático.

Autor y año	Fuente de información	Definición y categorías de bebedor	Comentarios
Partanen y cols, 1997	Entrevista a familiares del paciente	No/ocasional Moderado Importante	Estudio de casos y controles de CPE No determinan los valores de esta clasificación
Tavani y cols, 1997	Entrevista al paciente	Nº de bebidas/día >0-4 >4-7 >7-8 >8	Estudio de casos y controles de CPE Análisis estratificado en función del tipo de bebidas: vino, cerveza, licores y duración del consumo de alcohol
Gullo y cols, 1995	Entrevista al paciente	No Sí <50 g/día 50-100 g/día >100 g/día	Estudio de casos y controles de CPE g de alcohol/día
Silverman y cols, 1995	Entrevista al paciente	Nunca bebedor	Estudio de casos y controles de CPE

	Alguna vez bebedor Nº de bebidas/semana	Categorías en función del tipo de bebida
Gavaldà y cols, 1995 PANKRAS II	Consumo de alcohol si/no Cerveza Vino/cava Licores	Estudio de casos y controles de CPE Estudio de concordancia entre la entrevista al paciente y la historia clínica
Girelli y cols, 1995	Entrevista al paciente + Historia clínica	Estudio de casos
	Consumo de alcohol No bebedores >50 g/día-100 g/día >100 g/día-150 g/día >150 g/día	
Shibata y cols, 1994	No consta la procedencia de la información sociodemográfica	Estudio de cohortes
	Entrevista al paciente	Estratificados por consumo de vino, cerveza y licores
Kalapothaki y cols, 1993	Alcohol (en conjunto) <1 bebida/día 1-2 bebidas/día >2 bebidas/día	Estudio de casos y controles de CPE No analiza en función de los diferentes tipos de bebida
	Entrevista al paciente	
Bueno de Mezquita y cols, 1992a	Nº de vasos/día (bebidas alcohólicas) 0 <1 1-2 3-4 >4	
	Entrevista al paciente	Estudio de casos y controles de CPE Análisis separado en función del tipo de bebida: cerveza, licores, vino tinto, vino blanco, vinos de alta graduación
	Nº bebidas/semana Nunca ≤1 1-7 >7	

				Se realiza, además, análisis de g/etanol
Bouchardy y cols, 1990	Entrevista al paciente	Nº de vasos/día <2 3 4 5 6-7 ≥8	Estudio de casos y controles de CPE Hacen el análisis en función del tipo de bebida: vino (vasos/día), cerveza (vasos/día o semana), licores (vasos/día o semana)	
Farrow y Davis, 1990a	Entrevista a familiares de los pacientes	Nº Bebidas/semana <4 4-14 >15	Estudio de casos y controles de CPE Información a través de entrevista telefónica realizada entre 2-4 años después del diagnóstico Análisis estratificado de los diferentes tipos de bebida; cerveza, vino blanco, vino tinto, licores	
Cuzick y Babiker, 1989	Entrevista al paciente	No consumo de alcohol Cerveza No <7 pinta/semana >7 pinta/semana Vino No Consumidores Licores No Consumidores	1 pinta=568 cc aproximadamente una jarra Estudio de casos y controles de CPE No define los grupos de consumo en el vino y los licores	
Hiatt y cols, 1988	Cuestionario de evaluación de salud	Bebedores en el pasado Nº bebidas/día <1 bebida/día	Estudio de cohorte No analiza en función de los diferentes tipos de bebidas	

Mack y cols, 1986	Entrevista a los familiares de los pacientes	>1 bebida/día	Análisis separado de bebidas Ocasional Diario Análisis diario g/alcohol <40 g 40-79 g >79 g	Estudio de casos y controles de CPE Análisis de cerveza, vino de mesa, vinos de alta graduación y licores No da las unidades de medida
-------------------	----------------------------------------------	---------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 9. Definición de “CONSUMIDOR DE CAFÉ” en los estudios sobre el cáncer de páncreas y el sistema biliar extrahepático

Autor y año	Fuente de información	Definición y categorías de consumo de café	Comentarios
Gullo y cols, 1995	Entrevista al paciente	Tazas/día 0 1 2 3 >3	Estudio de casos y controles de CPE Analizan el consumo de té
Partanen y cols, 1995	Entrevista a los familiares	Tazas/día No/ocasional 1-3 4-6 >6	Estudio de casos y controles de CPE
Shibata y cols, 1994	Entrevista al paciente	Tazas/día (suma de café con cafeína y descafeinado) <1 1 2-3 ≥4	Estudio de cohortes Información sobre consumo de té
Kalapothaki y cols, 1993	Entrevista al paciente	Tazas/día 0-1 1-2 2-3 3-4 >4	Estudio de casos y controles de CPE
Bueno de Mesquita y cols, 1992a	Entrevista al paciente	Tazas/día (suma de consumo de café con cafeína, descafeinado, instantáneo y expreso) No ≤3	Estudio de casos y controles de CPE

>3 y ≤4

>4

No-información completa

Farrow y Davis, 1990a	Entrevista telefónica a las esposas o familiares	Tazas/día 0 1-2 3-5 >6	Estudio de casos y controles de CPE Información a través de entrevista telefónica realizada entre 2-4 años después del diagnóstico Realizan un estudio del consumo de café descafeinado
Hiatt y cols, 1988	Cuestionario de evaluación de la salud	Nº Tazas/día <1 1-3 >4	Estudio de cohortes
La Vecchia y cols, 1987	Entrevista al paciente	Nº Tazas/día 0 1-2 3-4 ≥5	Estudio de casos y controles de CPE Análisis estratificado de consumo de café con cafeína y descafeinado. Estudian el consumo de té.
Mack y cols, 1986	Entrevista a los casos o a los familiares	Nº tazas/día No/ocasional 1-4 ≥5	Estudio de casos y controles de CPE Análisis del consumo de té
MacMahon, 1981	Entrevista a los pacientes	Nº tazas/día 0 1-2 3-4 ≥5	Estudio de casos y controles de CPE Análisis del consumo de té

Tabla 10. Definición de "DIETA" en los estudios sobre el cáncer de páncreas y sistema biliar extrahepático

Autor y año	Fuente de información	Definición y categorías de los componentes de la dieta	Comentarios
Silverman y cols, 1998	Entrevista al paciente	Cuartiles para cada alimento en los que no constan los límites de cada uno de ellos	Estudio de casos y controles de CPE
Ghadirian y cols, 1995	Entrevista al paciente o a familiares	Nunca Rara vez De vez en cuando Frecuentemente Muy frecuentemente	Estudio de casos y controles de CPE Analiza las formas de cocción de los alimentos, la energía, grasas y colesterol
Ji B- y cols, 1995	Entrevista a los pacientes	Cuartiles para cada alimento según distribución	Estudio de casos y controles de CPE
Lyon y cols, 1993	Entrevista telefónica al paciente o sus familiares	Tres categorías en función del nivel de consumo de los controles	Estudio de casos y controles de CPE 32 alimentos seleccionados de una encuesta de 90 a 183 alimentos
Baghurst y cols, 1991	Entrevista al paciente	Información 1 año antes del diagnóstico de CPE Cada día 1 vez/semana 1 vez/mes Rara vez/nunca	Estudio de casos y controles de CPE Lista de 179 alimentos Preguntas sobre la preparación de los alimentos, a su cocción, grasas, sal, azúcar, vitaminas
Farrow y Davis, 1990b	Entrevista telefónica de 20-30 minutos a los familiares	Información sobre los 3 años previos al diagnóstico del cáncer Cuartiles para grasas y proteínas, carne, ternera, pollo y cerdo según distribución de todos los sujetos del estudio.	Estudio de casos y controles de CPE 135 preguntas sobre dieta Información sobre nutrientes, sobre la forma de cocción de los alimentos

Howe y cols, 1990	Entrevista al paciente o a familiares	Información sobre 1-2 años antes del diagnóstico de CPE	Estudio de casos y controles de CPE 200 preguntas sobre dieta
Mills y cols, 1988	Cuestionario censal completado con un cuestionario de estilo de vida	CPE <1 vez/semana 1-2 semana ≥3 veces/semana	Estudio de cohortes Consumo de carne, aves y pescado, de huevos, productos vegetarianos, judías, lentejas y pasas y dátiles
Norell y cols, 1986	Cuestionario autoadministrado	Información previa al diagnóstico del CPE Cada día 1 vez/semana Rara vez	Estudio de casos y controles de CPE Análisis de: vegetales, zanahorias, frutas, cítricos, carne de cerdo, carne asada, bacon, pescado, pescado asado, grasas, mantequilla, margarina, pan
Gold y cols, 1985	Entrevista a los pacientes	Información sobre dieta en el periodo previo al diagnóstico del cáncer <2 veces/semana ≥2 veces/semana	Estudio de casos y controles de CPE Análisis de: embutidos, carne roja, huevos, bacon, comidas fritas, comida integral, azúcares refinados, frutas, vegetales y mantequilla,

Tabla 11. Definición de “DIABETES MELLITUS” en los estudios sobre el cáncer de páncreas

Autor y año	Fuente de información	Definición y categorías de diabetes	Comentarios
Silverman y cols, 1999	Entrevista al paciente o a sus familiares	La definición se realiza a través de preguntas sobre si tiene la diabetes mellitus, cuando la tuvo y sobre el tratamiento	Estudio de casos y controles Se dan porcentajes de quien responde a las preguntas sobre la diabetes
Calle y cols, 1998	Entrevista al paciente	¿Le ha sido diagnosticada diabetes por un médico?.	Estudio de cohortes No se recogió información sobre la edad ni la gravedad. Análisis sí/no
Wideroff y cols, 1997	Registro de pacientes con diabetes mellitus	1977-1987: Diabéticos identificados a través de ICD-8, código 250 1987-1989: Identificados a través del Danish National Board of Health (distingue entre IDDM y NIDDM)	Estudio de cohortes
Ékoé y cols, 1996	Pruebas biológicas	Diabetes tipo 1: diagnosticada ≤30 años Diabetes tipo 2: diabetes >30 años	Estudio de una cohorte de diabéticos Criterios de la National Diabetes Data Group Criterios de World Health Organization
Chow y cols, 1995	Registro de diabéticos	Diabéticos hospitalizados entre 1965-1983. Reconocidos por el Registro Nacional Sueco	Estudio de una cohorte de diabéticos
Girelli y cols, 1995	Pruebas biológicas	Test de tolerancia de la glucosa. Los pacientes son divididos en tres grupos 1. no diabéticos 2. nuevos diabéticos (<1 año) 3. diabéticos de larga duración	Estudio de casos Criterios de la ADA (American Diabetes Association).

Gullo y cols, 1995	Pruebas biológicas	Valor de glucosa en plasma: 1. ≥ 200 mgr/dl (11.1 mmol/l) 2. ≥ 140 mgr/dl (7.8 mmol/l) ayunas en más de una ocasión	Estudios de casos y controles Criterios de la ADA.
Shibata y cols 1994	Entrevista al paciente	Diabetes (sí/no)	Estudio de cohortes Analiza excluyendo algunos casos en función del tiempo de aparición
Balkau y cols, 1993	Pruebas biológicas. Análisis de sangre	Test de tolerancia a la glucosa (75 gr glucosa oral). Medición de los niveles de glucosa en plasma. No diabéticos Normoglicémicos TAG Diabéticos	Estudio de cohortes
Friedman y cols, 1993	Entrevista al paciente + Historia clínica	Tres preguntas sobre la historia de diabetes 1. ¿Tiene diabetes? 2. ¿En los dos años anteriores el médico le ha dicho que tenía diabetes? 3. ¿En el pasado ha tomado insulina o píldoras para la diabetes?	Estudio de casos y controles de CPE
Kalapoathaki y cols, 1993	Entrevista al paciente	No especificado	Estudio de casos y controles de CPE Análisis de diabetes sí/no
Bueno de Mezquita y cols, 1992a	Entrevista al paciente	Incluyen diabetes y condiciones diabéticas transitorias	Estudio de casos y controles de CPE Análisis en función del tiempo de duración de la diabetes y del tratamiento Análisis sí/no

Ekoe y cols, 1992	Revisión y cuestionario cumplimentado a partir de la historia médica	¿Dónde se diagnosticó y cuándo? ¿Qué tratamiento se realiza?	Estudio de casos y controles de CPE Análisis de diabetes sí/no
Farrow y Davis, 1990a	Entrevista telefónica al paciente	Diabetes: no especifican las condiciones de este diagnóstico	Estudio de casos y controles de CPE Realizada entre 2-4 años después del diagnóstico
La Vecchia y cols, 1990a	Entrevista al paciente	Enfermedad al menos 1 año de duración antes de los síntomas de ingreso	Estudio de casos y controles de CPE Análisis diabetes sí/no
Cuzick y Babiker, 1989	Entrevista al paciente. Resultados confirmados con revisión de la historia médica	Condiciones médicas y quirúrgicas. Confirmadas por revisión historia clínica	Estudio de casos y controles de CPE Análisis diabetes sí/no
Hiatt y cols, 1988	Análisis de sangre y entrevista al paciente	Determinación de glucosa en sangre	Estudio de cohortes
Mack y cols, 1986	Entrevista a los casos o a los familiares	Definen como historia personal de trastornos crónicos Análisis de diabetes sí/no	No incluyen definición de la pregunta sobre diabetes
Kessler, 1970	Registro de pacientes diabéticos	Pacientes con nivel de glucosa en sangre venosa superior a 130 mg en ayunas o 170 después de una comida y con glucosuria	Estudio de una cohorte retrospectiva de diabéticos

TABLA 12. Definición de "PANCREATITIS" en los estudios sobre el cáncer de páncreas

Autor y año	Fuente de información	Definición de pancreatitis	Comentarios
Talamini y cols, 1999b	Registro de pancreatitis crónica	Pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica	Estudio de seguimiento de desarrollo de neoplasias
Karlson y cols, 1997	Registro de pancreatitis	Pacientes estratificados: - pancreatitis aguda - pancreatitis recurrente - pancreatitis crónica	Se distingue entre la causa de la pancreatitis (litiásica o alcohólica)
Fernández y cols, 1995	Entrevista al paciente	No distinguen entre pancreatitis aguda y crónica	Estudio de casos y controles de CPE Información sobre el tiempo y la edad
Bansal y Sonnenberg, 1995	Registro hospitalario	Pancreatitis hospitalizada Diferencia la pancreatitis aguda y la crónica	Estudios de casos y controles de CPE
Ekbon y cols, 1994	Registro Nacional de Pancreatitis	Pancreatitis hospitalizadas Pancreatitis crónica Pancreatitis aguda Pancreatitis inespecífica	Estudio de cohortes
Kalpathaki y cols, 1993	Entrevista al paciente	No se distingue entre pancreatitis aguda y crónica	Estudio de casos y controles de CPE No se hace análisis en función del tiempo
Lowenfels y cols, 1993	Historia clínica informatizada	Sólo estudian las pancreatitis crónica	Estudio de casos y controles Excluyen los pacientes con menos de 2 años entre la pancreatitis y el cáncer
Bueno de Mesquita y cols, 1992a	Entrevista al paciente o a sus familiares	No distinguen entre pancreatitis aguda y crónica	Estudio de casos y controles Análisis en función del tiempo

Farrow y Davis, 1990a	Entrevista telefónica a familiares	No distinguen entre pancreatitis aguda y crónica	Estudio de casos y controles de CPE No se hace análisis en función del tiempo
Mack y cols, 1986	Entrevista a familiares	No distinguen entre pancreatitis aguda y crónica	No hace análisis en función del tiempo

Tabla 13. Definición de "COLELITIASIS" en los estudios sobre el cáncer de páncreas y del sistema biliar extrahepático

Autor y año	Fuente de información	Definición de la colelitiasis	Comentarios
Chow y cols, 1999	Registro Nacional Danés de pacientes con colelitiasis	No consta Análisis estratificado según la presencia o no de colecistectomía	Cohorte de pacientes con colelitiasis Se analiza riesgo de CPE, CSBE y hígado
Zatonski y cols, 1997	Entrevista al paciente	Preguntan sobre "historia previa de trastornos biliares"	Estudio de casos y controles de neoplasias de la vesícula biliar
Strom y cols, 1995	Entrevista al paciente + Confirmación a través de los actos quirúrgicos de algunas variables	Preguntas sobre si presencia de sintomatología compatible con la colelitiasis	Estudio de casos y controles de neoplasias de la vesícula biliar
Chow y cols, 1994	Entrevista al paciente o a los familiares	Como mínimo dos años antes del diagnóstico de cáncer	Estudio de casos y controles del CSBE
Shibata y cols, 1994	Entrevista al paciente	Estudio de los casos con colecistectomía Estratifican según el tiempo en el que se realizó	Estudio de cohorte sobre CPE
Zatonski y cols, 1992	Entrevista a los familiares de los pacientes	Colelitiasis que ha requerido tratamiento médico	Estudios de casos y controles de la vesícula biliar

Cuzick y Babiker, 1989	Entrevista al paciente + Confirmación de la historia clínica	Presencia de coleditiiasis Estratifican por tiempo de aparición y por realización de colecistectomía	Estudio de casos y controles del CPE
Mack y cols, 1986	Entrevista a los pacientes	Colecistectomía	Estudio de casos y controles sobre CPE
Lowenfels y cols, 1985	Información a través de informes hospitalarios	No definen el antecedente	Estudio de casos y controles sobre las neoplasias de la vesícula biliar

I.VI. Descripción del Estudio PANKRAS II

El estudio PANKRAS II incluyó sus casos entre enero de 1992 y febrero de 1995 en cinco hospitales Españoles (Hospital General de Elche, Hospital del Mar de Barcelona, Hospital de Son Dureta de Mallorca, Hospital Valle de Hebrón de Barcelona y Hospital Mútua de Terrassa). Se seleccionaron todos aquellos casos que ingresaban con sospecha diagnóstica de cáncer de páncreas, cáncer del sistema biliar extrahepático (incluyendo los tumores de la ampula de Vater y de la vesícula biliar), pancreatitis crónica y quistes o pseudoquistes del páncreas (Porta y cols, 1999a; Porta y cols 1999b; Alguacil y cols, 2000).

De todos los 602 pacientes incluidos se recogió, a través de una entrevista al paciente o a un familiar cercano, información sociodemográfica, sobre los hábitos del paciente (hábito tabáquico y enólico, dieta y consumo de café), exposiciones laborales y antecedentes patológicos y familiares. Además, de las historias clínicas se recogieron datos referentes a la sintomatología, los antecedentes patológicos, analítica y las pruebas radiológicas —ecografía y TAC—, la cirugía y la toma de muestras citológicas o histológicas. Se recogió el diagnóstico de alta hospitalario, los diagnósticos secundarios y, en caso de que fuera un tumor, el estadio tumoral. En aquellos individuos en los que se tenía muestra citológica o histológica se recogió, además, información sobre la procedencia del tejido, la histología y el grado de diferenciación tumoral. Posteriormente, se obtuvo información telefónica sobre el estado vital de los pacientes incluidos en el estudio.

El objetivo del estudio PANKRAS II es valorar el papel de las mutaciones en el codón 12 de gen *K-ras* en el diagnóstico, pronóstico y etiología de las neoplasias del páncreas y del sistema biliar extrahepático.

I.VII. Descripción del estudio de casos y de controles italiano

Este estudio de casos y controles sobre las neoplasias digestivas se realizó en el norte de Italia entre 1983 y 1992. En este periodo de tiempo, se incluyeron 362 casos de cáncer de páncreas y 1552 controles, todos ellos admitidos en los mismos hospitales por enfermedades agudas no relacionadas con patología digestiva ni con patología neoplásica (33% en traumatología, 17% en ortopedia, 36% en cirugía general, y un 14% procedentes de otros servicios como infecciosas, otorrinolaringología o oftalmología). Los casos incluidos eran pacientes menores de 75 años en los que la neoplasia se había confirmado citohistológicamente (La vecchia y cols, 1987; La Vecchia y cols, 1990; Tavani y cols, 1997).

A los casos y a los controles se les administró un cuestionario estructurado a través de entrevistadores entrenados, en el que se incluían variables sociodemográficas (edad, educación, nivel socioeconómico), variables sobre los hábitos de vida, como el consumo de tabaco, de alcohol y de café y otras metilxantinas, variables sobre los antecedentes familiares (diabetes mellitus, pancreatitis, colelitiasis, úlcera gastrointestinal), así como un grupo de 14 variables sobre la dieta que realizaba el paciente antes del diagnóstico de su enfermedad.

II. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El escaso progreso en la identificación de los factores etiológicos de las neoplasias pancreaticobiliares, en la aplicación de marcadores y en pruebas que permitan su diagnóstico en estadios precoces y en la eficacia de los tratamientos utilizados hasta ahora, puede estar justificado, en parte, por los problemas metodológicos que se han identificado en algunos trabajos sobre esta patología y de los cuales se habló en la introducción. Analizar la magnitud y la importancia de estos problemas es importante ya que nos puede permitir profundizar en los conocimientos sobre el CPE y el CSBE.

Principalmente, los problemas diagnósticos, la baja consistencia en la definición y medición de los factores de riesgo, hacen que los resultados obtenidos en los diferentes trabajos sean repetidamente contradictorios. La realización de un estudio pormenorizado sobre algunas de las causas que dificultan el avance en el conocimiento de estas neoplasias puede aportar luz sobre el tema.

Creemos que, para acrecentar el conocimiento sobre estas neoplasias, es de suma importancia analizar con detalle las posibles fuentes de error y las causas de la gran variabilidad en los resultados de los estudios realizados hasta el momento. Este estudio pretende evaluar la validez del diagnóstico de las neoplasias pancreaticobiliares y la fiabilidad y validez de las fuentes que se han utilizado para obtener información de algunos factores de riesgo, básicamente, los antecedentes patológicos.

Así, las preguntas que nos planteamos son:

- ¿Cuál es la validez de los diagnósticos de las neoplasias pancreaticobiliares?
- ¿Cuáles son los factores que condicionan dicha validez?
- ¿Cuál es la mejor —la más válida y fiable— fuente para obtener información sobre los antecedentes patológicos?

Este estudio pretende, también, reflejar la notoria variabilidad que existe en la metodología aplicada en los estudios sobre estos tumores (definición de enfermedad, fuentes de información utilizadas y definición de factores de riesgo) y evidenciar, por lo tanto, la escasa comparabilidad entre ellos.

El estudio de casos y controles Italiano, es un trabajo que tenía como objetivo principal valorar la prevalencia de determinados factores de riesgo en los pacientes con un diagnóstico

de CPE comparándolos con un grupo de pacientes hospitalarios. Este es un estudio con un enfoque clásico, en el que no se cuestionan problemas metodológicos y en el que simplemente se pretende analizar el riesgo del consumo de alcohol, café y ciertos alimentos en esta población, beneficiándonos de las virtudes de los estudios de casos y controles. Este trabajo lo presento como parte de esta tesis por varias razones: (1) porque lo he realizado durante mi periodo de inmersión en la epidemiología, (2) porque analiza la magnitud de algunos de los factores de riesgo clásicamente valorados en estas neoplasias y sobre los que existen dudas importantes y (3) debido a que en él no se cuestiona la validez del diagnóstico de los pacientes, ni la fiabilidad de la fuente de información utilizadas, me ha hecho valorar la fiabilidad y validez de algunos resultados publicados en la literatura científica sobre el CPE.