

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**“ UNA APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO TEMPRANO
BASADO EN EVIDENCIA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS:
UN ABORDAJE BAYESIANO ”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

ESTEBAN DE ICAZA DEL RÍO

TUTOR

DR. MALAQUIAS LÓPEZ-CERVANTES

COTUTORES

DR. GUILLERMO ROBLES-DÍAZ

DRA. FLORENCIA VARGAS

MÉXICO DF

JUNIO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A Dios, por darme fuerza, paciencia, salud y la ambición de seguir con en este proyecto de tesis.

A mi esposa Zélideh, quien me ha impulsado y empujado a seguir con este reto durante un largo proceso y en especial este último tramo que muchas veces es el mas difícil de terminar. Su amor me hace seguir buscando mi superación personal.

A mis hijos Zelilu, Estefanía, y Gabriel, a quienes me debo; y todo mi esfuerzo es para brindarles el mejor ejemplo que yo pueda dar.

A mis Padres Esteban de Icaza y Lorenza del Río, son una fuente de inspiración que no dejo de admirar y explican mi perseverancia por buscar esta meta.

A mi hermana Lorenza de Icaza, que cada vez más se presenta como estrella con luz propia y que no deja de sorprender por su tenacidad y talento.

A mi hermano Gabriel, que desde el cielo me acompaña en cada aventura y que me hace levantarme cuando se presenta la adversidad; es guía de mis acciones.

A mi suegra, Zélideh Saeb que su generosidad y ejemplo de vida me hacen seguir insistiendo en sueños que si bien antes se veían lejanos, hoy están mas cerca.

Agradecimientos

Al Dr. Malaquías López-Cervantes, quien a través del ejemplo y rigor académico me ha enseñado a buscar la excelencia como investigador y me ha apoyado para concretar este gran esfuerzo.

Al Dr. Guillermo Robles-Díaz que su trayectoria como experto del páncreas ha sido una inspiración para la conclusión de este trabajo. Le agradezco su ayuda a lo largo de todo este proceso.

A la Dra. Florencia Vargas por su consejo y orientación en varios momentos del proceso de investigación.

A la Dra. Patricia Clark, que su entusiasmo, buen humor y talento hacen posible brincar las varias trabas que se presentan en este tortuoso proceso.

A la Dra. Kuri le agradezco su paciencia y esfuerzo por ayudarme en éste último tramo que tiene su propio grado de dificultad.

A los sinodales: Dr. Antonio Villa, Dr. Nahum Méndez-Sánchez, Dr. Luis Duran por sus atinados y oportunos comentarios que de forma desinteresada y en buen espíritu académico realizaron para mejorar el documento final.

A la UNAM por ayudar a mi formación como investigador

Índice	Página
Lista de Abreviaturas	3
Introducción	4
Cáncer de páncrea	5
Patología	7
Cuadro clínico	8
Diagnóstico	9
Laboratorio	10
Tratamiento	14
Inferencia Bayesiana	15
Planteamiento del problema	17
Hipótesis	18
Objetivos	18
Justificación	19
Método	21
Diseño del estudio	21
Análisis estadístico	22
Inferencia Bayesiana	25
Estimación de likelihood ratios	27
Modelo de predicción	29
Resultados	30
Estimación de la probabilidad de CaPa	32
Tablas de resultados	33
Curvas ROC	38
Discusión y Conclusiones	42
Conclusiones/sugerencias	46
Anexo 1: codificación de variables	49
Anexo 2: Artículo en prensa (galera)	54
Referencias	55

Lista de Abreviaturas

CaPa	Cáncer de páncreas
TAC	Tomografía axial computarizada
US	Ultrasonido abdominal
CPRE	Colangiopancreatografía retrograda endoscópica
USE	Ultrasonido endoscópico
HTNA	Hospital de tercer nivel de atención
LR	Likelihood ratios
RM	Razón de momios
IC	Intervalo de confianza

Introducción

En las últimas décadas el cáncer de páncreas (CaPa) ha observado un aumento en su incidencia global. Estados Unidos es la cuarta causa más común de muertes relacionadas con cáncer en hombres (después de pulmón, colon, y próstata) y la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres (después de pulmón, mama, colon y cervico-uterino)¹. Con el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas de imagen, se ha avanzado substancialmente en la detección de masas pancreáticas anormales. Sin embargo, esta precisión del diagnóstico sigue sin representar un impacto real en el pronóstico del paciente, ya que la mayoría de los diagnósticos se determinan una vez que el carcinoma ha invadido estructuras vasculares y/o vecinas que comúnmente anulan la posibilidad de resolución quirúrgica, dejando así, una esperanza de vida de sólo 2 por ciento a los cinco años del diagnóstico.²

Por otro lado, el verdadero estado de salud de un paciente no se puede observar de forma directa, por lo tanto, es sólo a través de indicadores externos e imperfectos que se infiere la condición del paciente. Estos indicadores se obtienen de la historia clínica, la exploración física y de pruebas de diagnóstico. La representación de la incertidumbre acerca de un paciente por medio de la probabilidad es una forma importante de poder tomar decisiones cuando falta parte de la información. Así, el método de inferencia Bayesiano ofrece la posibilidad de utilizar información *a priori* del paciente para estimar probabilidades *a posteriori* del verdadero estado de salud del paciente³. Por ende, este trabajo utiliza información de pacientes con CaPa para diseñar un modelo de predicción

que nos oriente hacia una detección temprana y un abordaje diagnóstico más agresivo en los casos de alta sospecha clínica para CaPa.

Cáncer de Páncreas

A nivel mundial se reportan anualmente alrededor de 200,000 muertes por CaPa. En México no se encuentra bien documentada la epidemiología del CaPa, sin embargo el Boletín de Estadísticas Vitales reporta al CaPa como la quinta causa de neoplasia en hombres y la séptima en mujeres⁴. El CaPa es la neoplasia maligna gastrointestinal con peor pronóstico y mortalidad. En países occidentales, el CaPa presenta una incidencia de 10 por cada 100,000 habitantes, con más de 100 casos por 100,000 habitantes en población mayor de 75 años. En 2004 aumentó la incidencia de CaPa a 32,000 casos en Estados Unidos, mientras que dos años previos fue de 30,000 casos⁵.

El mal pronóstico del CaPa se debe primero a las dificultades para su diagnóstico temprano dado su localización anatómica y a la ausencia de síntomas específicos. Segundo, su diseminación es particularmente rápida a órganos vecinos y estructuras vasculares. Por último, el CaPa tiene una muy pobre respuesta a inmuno, quimio o radioterapia. Todo lo anterior resulta en un verdadero reto para el clínico.

La mayoría de los casos se presentan en una etapa tardía, con enfermedad localmente avanzada o metastásica (más del 50%) y sólo el 8% o menos se encuentra localizado. Una vez detectado, sólo del 10 al 25% de los pacientes con CaPa son candidatos a resección quirúrgica potencialmente curativa y de cualquier forma el pronóstico sigue siendo

desafortunado. El tratamiento se ha modificado parcialmente en los últimos años, sin embargo estos cambios no llegan a impactar en la sobrevida de estos pacientes. De ahí, que la prevención en cuanto una detección temprana (pre-clínica y clínica) pueda jugar un papel importante en esta neoplasia⁶.

En cuanto a etiología, se tienen identificados varios factores de riesgo de tipo demográfico, ambiental y genético. La edad avanzada, entre 60 y 80 años de edad, destaca como el grupo de edad con mayor riesgo. Este padecimiento se observa más en varones que en mujeres (2:1 en la mayoría de series de pacientes) y se asocia más a la población afro-americana. Así, la raza afro-americana tiene 50% más riesgo de padecer CaPa que la raza caucásica. El tabaquismo, la diabetes mellitus y la obesidad son factores de riesgo ya bien establecidos en trabajos de investigación. No existe evidencia suficiente para probar la asociación de alcohol y café con el CaPa. Lo mismo ocurre con los pesticidas, particularmente el DDT y sus análogos. No se ha podido probar su asociación de forma clara y reproducible. Por otro lado, llama la atención que la actividad física aumentada, la alta ingesta de frutas y verduras y los anti-inflamatorios no esteroides (AINES) reducen el riesgo de padecer CaPa⁷.

En relación a los factores de riesgo genético, se sabe que alrededor de 10% de los pacientes con CaPa tienen algún componente genético. Así tenemos que los siguientes síndromes y antecedentes se asocian con CaPa: pancreatitis crónica hereditaria, el cáncer colorectal hereditario no polipósico, síndrome de ataxia-telangiectasia, síndrome de Peutz-Jeghers, cáncer de mama familiar (BRCA-2), síndrome de mola melanoma múltiple familiar, síndrome de Li-Fraumeni, pancreatitis crónica no-hereditaria, diabetes mellitus, obesidad, e historia de gastrectomía previa. La búsqueda de la sobre expresión de oncogenes

específicos o de genes supresores permitiría entender mejor la patogenia del CaPa para realizar pruebas de detección más efectivas (7).

Patología

El noventa por ciento de los CaPa son adenocarcinomas de tipo mucinoso moderadamente bien diferenciados, que se originan de epitelio columnar de los conductos pancreáticos. Por otro lado, sólo el 5 por ciento de los adenocarcinomas del páncreas son de origen celular de los islotes, y se caracterizan por tener manifestaciones tempranas con alteraciones en la secreción de hormonas. A nivel macroscópico, los tumores que se desarrollan en la cabeza del páncreas son más pequeños que aquellos que aparecen en el cuerpo o en la cola del páncreas, probablemente atribuible a que se detectan más tempranamente. Los tumores en la cabeza del páncreas son dos veces más comunes que en el cuerpo o la cola. En estudios de necropsias y pancreatografías se ha demostrado que los carcinomas de conductos pancreáticos se localizan de un 44 % a un 59 % en la cabeza y sólo de un 18 % a un 26 % en el cuerpo y en la cola, y en el resto de la glándula en menos del 19 %⁸.

En el área de la biología molecular, se ha desarrollado un modelo de progresión del CaPa semejante a otras experiencias como el cáncer de colon. Así, a nivel del epitelio ductal se han descrito neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN):

- PanIN-1A: epitelio plano sin signos de atipia
- PanIN-1B: arquitectura papilar sin atipia
- PanIN-2: si presenta displasia baja a moderada
- PanIN-3: displasia de alto grado (carcinoma invasivo)

Las dos últimas se consideran el paso previo a la aparición de un carcinoma invasivo. El CaPa tiene la más alta frecuencia (>75-100%) de mutación del oncogen K-ras entre las

neoplasias humanas. Esta mutación ocurre en el cromosoma 12 y es la más temprana en el curso natural de esta neoplasia. Posterior a la mutación del oncogen K-ras, le sigue la inactivación del gen supresor tumoral p16 en el cromosoma 9 en aproximadamente 95% de los pacientes, y lo mismo para p53 en 40-75% de los pacientes, localizado en el cromosoma 17⁹.

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño y localización del tumor, así como la presencia de metástasis. Los síntomas más comunes están relacionados con la compresión y/o invasión de estructuras vecinas, particularmente órganos retroperitoneales. Los signos y síntomas asociados a carcinoma pancreático se presentan por períodos prolongados que generalmente toman más de dos meses antes de ser diagnosticados. Los más frecuentes tenemos: dolor abdominal, pérdida de peso, debilidad, anorexia, prurito, e ictericia. En cuanto a los poco frecuentes se observan: intolerancia a la glucosa, vesícula palpable (signo de Courvoisier), tromboflebitis migratoria, hemorragia gastrointestinal y esplenomegalia. La diabetes de recién inicio se reporta hasta en un 10% de los pacientes con CaPa. La hepatomegalia y la vesícula biliar palpable están presentes en la mitad de los pacientes. La exploración física es útil, sin embargo la ausencia de datos relevantes no descarta la posibilidad de neoplasia. La ictericia y la vesícula distendida tiene una especificidad de 83 a 90%, pero sensible en 26 a 55% para detectar obstrucción maligna de la vía biliar⁶.

Diagnóstico

El desarrollo insidioso del cáncer de páncreas sin datos clínicos certeros y su trágica sobrevida a 5 años en menos del 2 por ciento han obligado la búsqueda de alternativas de diagnóstico que permitan detectarlo tempranamente con pruebas más sensibles y más específicas. No obstante los resultados de las pruebas diagnósticas (US, TAC, CPRE, USE) el diagnóstico definitivo se establece por medio de una biopsia histológica para descartar cualquier otra neoplasia o enfermedad benigna, para los cuales el abordaje terapéutico y el pronóstico varía significativamente¹⁰.

Los métodos de diagnóstico deben cumplir los siguientes lineamientos. Primero, una prueba diagnóstica debe proporcionar una alta sensibilidad para detectar masas tumorales menores a 2-3 cm de diámetro, que puedan ser extirpadas y por ende aportar un pronóstico favorable para el paciente. En crecimientos anormales por encima de 3-4 cm de diámetro, se puede inferir que invariablemente se involucran vasos de gran calibre y se extiende más allá de los límites del páncreas. Este tipo de lesiones por lo general no son resecables para la curación del paciente.

Segundo, una prueba idónea debe estar disponible para explorar la mínima sospecha clínica. Dado que varias de las manifestaciones clínicas de pacientes que posteriormente son diagnosticados con CaPa, como son la pérdida de peso, anorexia, dolor abdominal e ictericias, son comunes para múltiples padecimientos abdominales, es necesario desarrollar una prueba diagnóstica que sea de: bajo riesgo; bajo costo; no invasiva o mínimamente invasiva; y que esté disponible en un medio hospitalario.

Finalmente, ya que el fin último de la detección temprana de crecimientos tumorales es su extirpación, cualquier prueba que sea de alta sensibilidad, idealmente también debe ser altamente específica, sin embargo esto es poco común en la práctica médica. Esto es, cuando no exista enfermedad la prueba tiene que ser negativa. Desafortunadamente, lo común es encontrar pruebas que son muy sensibles pero poco específicas, como son las que tienen pocos falsos negativos (pruebas de alta sensibilidad), que generalmente tienen un número significativo de resultados con falsos positivos¹¹. Sólo entre el 10 % y el 15 % de los carcinomas de cabeza de páncreas son diagnosticados a tiempo para ser extirpados y que el paciente tenga un pronóstico favorable. Por todo lo anterior, en lo relativo al CaPa todavía no existe una sola prueba diagnóstica que cumpla con los requerimientos de alta sensibilidad y alta especificidad.

Estudios de Laboratorio

En cuanto al laboratorio, la mayoría de los pacientes con carcinoma de páncreas cursan con anemia por deficiencia nutricional, de ahí que se observe una elevada tasa de sedimentación globular. Algunas de las otras pruebas serológicas no pueden ni determinar ni excluir el diagnóstico de carcinoma pancreático. Así, es el caso de unos pocos pacientes con CaPa que mantienen valores elevados de amilasa sérica (17 %). En relación a la fosfatasa alcalina, esta se encuentra comúnmente aumentada en pacientes con cáncer de páncreas, ya sea por obstrucción de los conductos pancreáticos o por metástasis a hígado. El mismo caso se presenta para las bilirrubinas totales, que por la obstrucción biliar aumentan considerablemente. Lo mismo se observa con la lactato deshidrogenasa, la glucosa y la aspartato aminotransferasa (AST)¹².

La misma indefinición se encuentra en los marcadores tumorales, que si bien pueden ser indicativos de cáncer de páncreas, la evidencia clínica no refiere ninguna asociación significativa entre cifras elevadas de marcadores tumorales y cáncer de páncreas. Por ejemplo, títulos elevados de antígeno carcinoembriogénico (CEA) se ha observado en más de la mitad de algunas series de pacientes que posteriormente fueron confirmados para CaPa. Sin embargo, los tumores de estos pacientes ya se encontraban lo suficientemente avanzados para ser resecables. La misma situación ocurre con niveles elevados de la proteína alfa-feto (AFP) y con el antígeno oncofetal. Algunos otros marcadores que se han reportado aumentado en pacientes con CaPa son: hormona paratiroidea, calcitonina, glucagon, insulina, antígeno asociado a cáncer de páncreas (PCAA), RNA pancreática, péptido C, y gastrina (12).

Por otro lado, el antígeno de carbohidrato CA 19-9 es el único marcador tumoral para cáncer de páncreas con utilidad clínica. Es útil para seguir la respuesta terapéutica posterior a la resección. Niveles pre-operatorios muy altos pueden sugerir enfermedad irresecable. Es poco efectivo como indicador de escrutinio para CaPa. En alrededor de 15% de individuos no son secretores de CA 19-9, y por otro lado, en estadios iniciales de CaPa, este marcador está dentro de límites normales o incluso, puede elevarse en otros cánceres del tracto gastrointestinal y algunas enfermedades benignas como colangitis aguda o pancreatitis crónica, además de ser secretado por otras neoplasias como: hepatocelular, colangiocarcinoma, gástrico, colorrectal y ovárico. El CA 19-9 tiene una precisión de 80%, si sus niveles son mayores a 90 unidades/ml aumentado a 95% cuando son mayores de 200 unidades / ml¹³.

Un prometedor método de diagnóstico de adenocarcinoma es la mutación del oncogen K-ras en codón 12. Se han reportado resultados alentadores en cuanto a la sensibilidad de esta prueba, y lo más importante es que puede demostrar células malignas en una etapa temprana de la enfermedad¹⁴.

Las técnicas de imagen no-invasivas abdominales, como la tomografía axial computarizada (TAC), la ultrasonografía y la resonancia magnética, han contribuido substancialmente a mejorar la capacidad visual para establecer el diagnóstico no invasivo del CaPa. Actualmente, no hay un consenso establecido en la mejor modalidad preoperatorio para el diagnóstico y estadiaje de los pacientes con sospecha de CaPa.

Entre estas alternativas diagnósticas, la tomografía axial computarizada destaca como la prueba diagnóstica de preferencia, dado que ofrece precisión, disponibilidad y no es invasiva. La mejor alternativa de TAC es helicoidal dinámica en tres fases y con la posibilidad de realizar extraordinarias reconstrucciones vasculares y nuevos formatos curvados que extienden virtualmente a la glándula pancreática para su mejor definición. Por el momento, la TAC helicoidal continúa como el estándar de oro para el diagnóstico y valoración de resecabilidad en CaPa. Se estima que la TAC detecta un tumor maligno de páncreas en aproximadamente un 80- 95 % de casos¹⁵. La importancia de la resonancia magnética para evaluar pacientes con sospechas de carcinoma pancreático todavía no queda clara en la literatura, pero su sensibilidad y su especificidad probablemente no superan a la TAC^{16 17 18}.

En el adenocarcinoma de páncreas, un 10-15 % de los casos producen una masa difusa que es difícil de identificar por TAC. Sin embargo, la mayoría de las masas tumorales se encuentran de 2 a 3 cm en diámetro. La ubicación del tumor también es importante, ya que los tumores que crecen en el centro de la glándula tienden a encontrarse más grandes cuando se detectan por TAC que los que se ubican en la periferia del páncreas. Los tumores que surgen en la cabeza o en el cuerpo frecuentemente producen una obstrucción de los conductos y atrofia de la cola del páncreas, lo que facilita su detección.¹⁹ También se observan pérdida de tejido graso entre los planos del páncreas y estructuras retroperitoneales que son sugestivas de carcinoma de páncreas. Además, es común encontrar marcadas dilataciones extrahepáticas e intrahepáticas en casos de obstrucciones malignas de los conductos biliares.

Entre las técnicas invasivas existen: la angiografía, la colangiografía transhepática, la colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE), aspirados por aguja fina (FNA) guiados por TAC o US y el ultrasonido endoscópico (USE). Cualquiera de estos métodos diagnósticos, ya sean solos o utilizados en combinación, ofrecen una certeza diagnóstica por encima del 90 por ciento y en algunos estudios hasta el 100 por ciento²⁰. El USE es la principal técnica para establecer el diagnóstico histológico de carcinoma de páncreas. Es importante considerar que la ERCP no cambia la necesidad de cirugía, pero si en cambio, un estudio demostró que los resultados de la FNA descartó en 12 pacientes la cirugía²¹. Cabe destacar el USE como una tecnología, que si bien todavía no se utiliza en la práctica común, sí se tienen grandes expectativas de ella, ya que produce imágenes de alta frecuencia del páncreas usando la pared del estómago y duodeno como ventana acústica. Es posible realizar biopsias por aspiración con aguja fina del tumor o ganglios (sensibilidad

84% y especificidad 96%). Desafortunadamente, la experiencia clínica indica que sólo una gran minoría de los pacientes sospechosos de este padecimiento se beneficia de estas tecnologías en nuestro medio.

La CPRE es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de la ictericia obstructiva en pacientes sin tumoración demostrable por tomografía, o en algunos pacientes con pancreatitis crónica, en quienes se sospecha cáncer de páncreas. Sin embargo, se debe enfatizar que no todos los pacientes la requieren. La resonancia magnética participa de forma más importante en la evaluación de un paciente con CaPa, particularmente la colangiografía ya que proporciona imagen de la vía biliar en forma pasiva no invasiva, en comparación con la CPRE. Existen otras alternativas como la angiografía y la tomografía por emisión de positrones (PET), sin embargo, todavía no está resuelto el debate sobre la mejor prueba diagnóstica para detectar tempranamente un crecimiento anormal en el páncreas.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de cabeza de páncreas, desafortunadamente, deja mucho que desear, puesto que persiste una alta mortalidad en este grupo de pacientes, y además no se vislumbra un mejor escenario en el futuro próximo. La resección completa del tumor pancreático ofrece la única alternativa efectiva de tratamiento para este padecimiento. Desafortunadamente, este procedimiento sólo es posible en un 10-15 por ciento de los pacientes que su tumor se localiza en la cabeza del páncreas y que la ictericia es de recién inicio. Por otro lado, se tiene la terapia paliativa que abarca la radiación, la quimioterapia, la colocación de endoprótesis para dilatar los conductos biliares por CPRE.

Inferencia Bayesiana

La atención al paciente muchas veces se reduce al arte de tomar decisiones sin información adecuada. Es muy común que los médicos tengan que escoger tratamientos mucho antes de saber qué enfermedad está presente en sus pacientes. Aún cuando se sabe que la enfermedad está presente, los profesionales de la salud deben seleccionar entre varias opciones terapéuticas, y las consecuencias de cada una de éstas no se pueden predecir con certidumbre. Lo cual nos indica que la incertidumbre es intrínseca a la práctica de la medicina.

No obstante los médicos aprenden a lidiar con la incertidumbre, son muy raros los casos donde se maneja con maestría. El razonamiento deductivo es el principal aliado del médico en situaciones poco conocidas, sin embargo a veces no se puede establecer un curso lógico de pensamiento cuando faltan datos. Por tanto, un método para razonar la incertidumbre puede ser de gran ayuda para el razonamiento deductivo^{22 23}.

La inferencia Bayesiana que forma parte de análisis de decisiones médicas se basa en la teoría de probabilidades y la preferencia de los pacientes para contestar interrogantes pertinentes hacia la evaluación de una prueba diagnóstica o un tratamiento determinado. La probabilidad deberá entenderse como un medio de expresión de la incertidumbre. Así, la inferencia Bayesiana estima probabilidades condicionales, esto es, la probabilidad de padecer una enfermedad dado que cierto hallazgo clínico se encuentra presente. Muchas de

las dificultades de la incertidumbre inherente a la naturaleza de la información médica pueden abordarse a través del análisis Bayesiano.

Para interpretar pruebas de diagnóstico es necesario entender cómo influye la probabilidad. La interpretación de información nueva es la conclusión de la certidumbre acerca de un evento. Es decir, qué tanto debe uno ajustar la probabilidad de una enfermedad para justificar la información nueva. De aquí surge un principio fundamental de la medicina clínica: la interpretación de información nueva depende directamente de la primera estimación de la enfermedad. Por ejemplo, la interpretación de una prueba diagnóstica depende de la probabilidad de la enfermedad antes de la prueba.

Sin embargo, no fue hasta la deducción del teorema de Bayes que el uso de probabilidades sirvió para ofrecer un sistema de toma de decisiones clínicas. El tipo de probabilidades que frecuentemente se encuentran en la literatura médica, pueden contestar preguntas como: ¿Si esta prueba se le realiza a un paciente diagnosticado con cáncer, cuál es la probabilidad de que el resultado de la prueba sea positivo? Sin embargo, la probabilidad que permite estimar el teorema de Bayes se orienta hacia preguntas como: ¿Si alguien tiene un resultado positivo de una prueba determinada, cuál es la probabilidad de que esa persona tenga ya desarrollado un cáncer (condicionado a un resultado positivo de la prueba de interés)?

La diferencia es sutil, pero de crucial importancia clínica. Las dos preguntas describen dos relaciones distintas entre evidencia e hipótesis. La evidencia generalmente es el resultado de alguna prueba, y la hipótesis se refiere a la presencia o ausencia de una condición particular. La probabilidad de predicción representa la probabilidad de obtener correcta o

incorrecta evidencia que coincida con la hipótesis, cuando de principio se sabe que la hipótesis es verdadera (o falsa). Es una medida de la precisión de la predicción. La probabilidad de decisión representa la probabilidad de que sea cierta la hipótesis, dado que existe tal evidencia. No es una medida directa de la precisión de la predicción. Se les llama probabilidad de decisión porque realmente son las probabilidades en las que están basadas las decisiones. Su fórmula es la siguiente:

$$P(H/E) = \frac{P(E/H) * P(H)}{P(E)}$$

Se trata de probabilidades condicionadas, donde H es la hipótesis y E es la evidencia. Así, la hipótesis esta condicionada a cierta evidencia que puede ser a favor o en contra de la hipótesis. La fórmula se aplica por cada combinación de hipótesis-evidencia. La fórmula se desarrolla con mayor detalle en la sección de metodología. Si bien su aplicación algebraica parece sencilla, es la aplicación intuitiva que presenta mayor reto por su grado de dificultad. Es indispensable definir la probabilidad previa como la probabilidad de un evento antes de obtener información nueva. Por otro lado, la probabilidad posterior es la probabilidad de un evento después de obtener la información nueva^{24 25}.

Planteamiento del problema

No obstante las nuevas e impresionantes tecnologías de diagnóstico para la detección de neoplasias pancreáticas, todavía este aumento de precisión diagnóstica no representa un impacto real en el pronóstico del paciente. El método de inferencia Bayesiana ofrece la posibilidad de utilizar información *a priori* del paciente para estimar probabilidades *a*

posteriori del verdadero estado de salud del paciente que empleando indicadores clínicos, de laboratorio y de gabinete podrían ofrecer una aproximación hacia un diagnóstico temprano del CaPa. Por ende, este trabajo utiliza información de pacientes con CaPa para diseñar un modelo de predicción que nos oriente hacia una detección temprana y un abordaje diagnóstico más agresivo en los casos de alta sospecha clínica para CaPa.

Hipótesis de Trabajo

- 1.- ¿Es posible detectar tempranamente el CaPa en pacientes con alto índice de sospecha que han sido sometidos a una combinación de métodos diagnósticos?
- 2.-¿Se podría modificar el esquema diagnóstico actual para el CaPa para detectarlo tempranamente y que esto impactará sobre la supervivencia de estos pacientes?
- 3.- ¿A través de un modelo de predicción Bayesiana se podrán identificar aquellos pacientes que presentan CaPa en etapas tempranas?

Objetivos

Objetivo Principal:

El presente trabajo pretende estudiar la evidencia clínica de los últimos 10 años del INNSZ en cuanto a la detección del CaPa, para de ahí, proponer un modelo de predicción Bayesiano que permita anticipar el riesgo de padecer CaPa en pacientes con un alto índice de sospecha para tal enfermedad, y así, sugerir un abordaje diagnóstico con mayor precisión, eficacia y seguridad.

Objetivos Específicos:

- 1.- Realizar un estudio de casos y controles que incluya: (1) la contribución de los factores de riesgo (antecedentes heredo-familiares, antecedentes personales patológicos y manifestaciones clínicas); (2) índice de sospecha; y (3) evaluación de tecnología médica.
- 2.- Desarrollar un modelo de predicción Bayesiana basado en evidencia clínica, de laboratorio y de imagen para el CaPa.
- 3.- Proponer un esquema alternativo de diagnóstico ante la sospecha temprana de cáncer de páncreas.

Justificación

El impacto real del CaPa en México es desconocido por los expertos en salud, sin embargo la tendencia observada de un aumento progresivo de la incidencia confirma que este padecimiento cada vez debe de ser mejor estudiado para buscar una detección temprana. Conforme la transición epidemiológica avanza hacia las enfermedades crónico-degenerativas, como el CaPa, es responsabilidad de la comunidad médica probar las formas actuales de evaluación clínica, y en su caso, proponer formas alternativas que sugieran beneficios para los pacientes.

El CaPa, cada día se observa más como una causa de muerte entre pacientes mayores de 50 años. Es evidente que requiere de una evaluación rigurosa de la evolución de este padecimiento. Todavía seguimos buscando asociaciones y factores de riesgo esta enfermedad, unas estrechamente ligadas y otras muy aventuradas, pero sin tener hasta el

momento un rumbo claro de como prevenirla. Por el momento, solo queda concentrarse en un esquema de diagnóstico que nos permita detectarlo lo mas tempranamente posible ante la menor sospecha clínica. La evidencia clínica indica que la TAC es el procedimiento que se realiza inicialmente para aceptar o descartar un diagnóstico de carcinoma de páncreas, es por ellos que esta herramienta diagnóstica debe someterse a una continuamente evaluación que apoye o rechace su utilización en la práctica médica. Este trabajo de investigación propone una forma de evaluar la efectividad clínica de distintos métodos de diagnóstico del CaPa sin comprometer el estado de salud de pacientes con este padecimiento, por lo mismo, este tipo de proyectos deben contribuir a la práctica de una medicina de mayor calidad y excelencia.

Metodología

Diseño del Estudio

La información para este trabajo se obtuvo de forma retrospectiva. Se realizó un estudio de casos y controles con pacientes del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas "Dr. Salvador Zubiran" (INNCMSZ) que es un hospital de tercer nivel de atención (HTNA) durante el periodo enero de 1990 a diciembre del año 2000. La muestra incluyó 150 pacientes hospitalizados consecutivos que ingresaron al HTNA con diagnóstico histopatológico de CaPa o que durante su internamiento de concluyó dicho diagnóstico durante el periodo ya mencionado. El grupo control consistió de 150 pacientes hospitalizados durante el mismo periodo de tiempo que se encontraban libres de CaPa. Los pacientes fueron canalizados a este hospital de tercer nivel a través de referencias entre hospitales, a solicitud de médicos y auto-referencia. La mayoría de los pacientes vivían en la zona metropolitana y estados vecinos.

Los ciento cincuenta casos que consisten de 73 hombres y 77 mujeres con un promedio de edad de 62 años con un rango de edades de 25 a 87 años de edad se definieron como pacientes con diagnóstico positivo de adenocarcinoma de páncreas por el Servicio de Patología del hospital de referencia. Los controles incluyeron 150 pacientes, 75 hombres y 75 mujeres con un promedio de edad de 61 años de edad con un rango de 34 a 87 años de edad, se parearon por edad (+/- 5 años) y sexo y fueron contemporáneos a los casos. El grupo control consistió de pacientes hospitalizados durante el mismo periodo de tiempo por

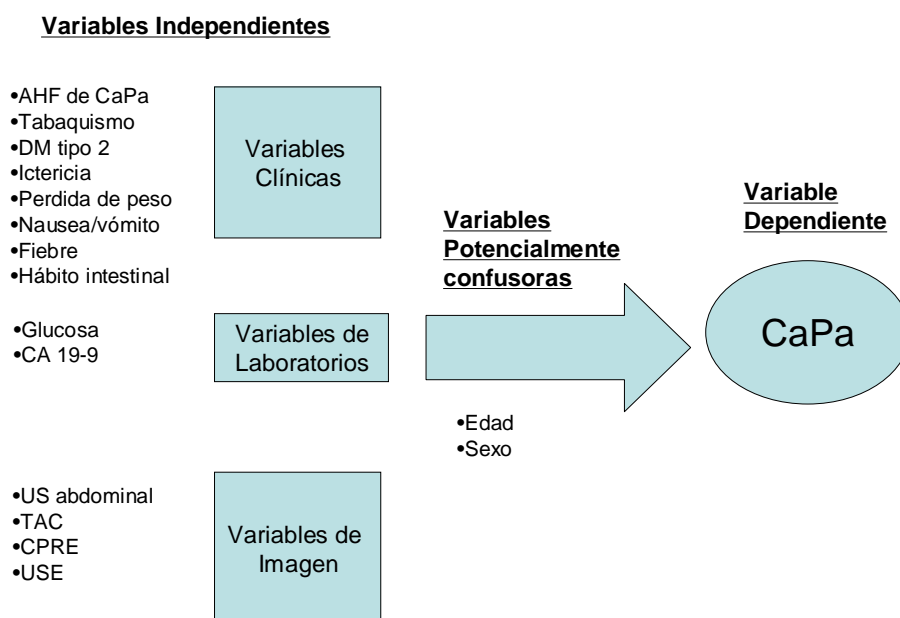
cualquier de los siguientes diagnósticos de ingreso: ictericia en estudio, dolor abdominal en estudio, pérdida de peso en estudio, y/o pancreatitis crónica. El grupo control tendría que incluir en su diagnóstico diferencial el CaPa de tal forma que estos pacientes se estudiaran con los mismos laboratorios y gabinete que los pacientes con diagnóstico de CaPa. Se revisaron de forma retrospectiva los expedientes recabando información relacionada a: antecedentes heredo-familiares (historia de cáncer familiar, pancreatitis crónica y diabetes mellitus), antecedentes personales patológicos y no patológicos (tabaquismo, alcohol, dispepsia, pancreatitis, diabetes mellitus de recién inicio, y otros), manifestaciones clínicas (dolor abdominal, ictericia, pérdida de peso, astenia, adinamia, náusea, vómito, cambios en hábito intestinal, fiebre, depresión, pirosis, esteatorrea), hallazgos de laboratorio (marcadores tumorales, alteraciones en la glucemia), y procedimientos diagnósticos de imagen (ultrasonido (US), tomografía computada (TAC), colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE), y ultrasonido endoscópico (USE).

Análisis Estadístico

Las variables independientes se clasificaron en variables clínicas, de laboratorio y de imagen. Las variables clínicas se representaron de forma dicotómica, es decir presencia o ausencia del dato de interés. Para las variables de laboratorio como la glucosa se establecieron cortes numéricos para identificar las alteraciones por hipoglucemia o hiperglucemia. El CA 19-9 se representó como una variable continua con un corte de 37 UI de acuerdo a la literatura médica¹³. La variable dependiente fue el CaPa que se definió como una variable dicotómica (sí o no). Las variables potencialmente confusoras fueron edad y sexo. Se excluyó todo paciente que no cumplía el diagnóstico histopatológico para

formar parte del grupo de los casos y aquellos controles que durante el periodo de estudio se les determinó un adenocarcinoma de páncreas.

Figura 1. Modelo de factores de riesgo clínicos, de laboratorio y de imagen para el cáncer de páncreas.



Como primer paso, el análisis descriptivo se utiliza para evaluar la calidad de la información y determinar la distribución de las variables. Así, el supuesto del análisis estadístico se basa en la distribución de las variables. Los aspectos importantes son: la dispersión de las variables y la forma de la distribución, como pueden ser el rango y varianza de las variables. La mayoría de las variables en este estudio, incluyendo la variable dependiente, utilizaron escalas dicotómicas, nominales y ordinales.

La regresión múltiple es una técnica matemática para modelar los riesgo de una enfermedad, dado un resultado dicotómico de presencia o ausencia, en un periodo de

tiempo determinado, y en función de varias variables independientes que se saben o se sospecha forma parte de la historia natural del desarrollo de una enfermedad. El análisis estadístico se llevó a cabo a través de modelos de regresión logística no-condicional pareada (no individual) para estimar el efecto del CaPa sobre factores de riesgo. Se emplearon modelos de regresión logística univariados y bivariados para probar la asociación entre las variables independientes y la dependiente. La asociación entre las diferentes variables independientes y el CaPa se exploró a través de un modelo multivariado tipo Stepwise de regresión múltiple. Se estimó la razón de momios de Mantel-Haenszel para el CaPa con respecto a variables clínica, de laboratorio y de imagen, y se utilizó un intervalo de confianza de 95% y valores p de ambos lados. La edad y el sexo se consideraron como posibles variables confusoras y por ello se controló su efecto a través del pareamiento. Se utilizó como programa estadístico Stata para la regresión múltiple y SPSS para las curvas ROC y otros parámetros.

La evaluación de tecnologías diagnósticas incluyó la estimación de los siguientes parámetros: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos para los cuatro estudios de imagen, que son: US, TAC, CPRE y USE. Se emplearon curvas ROC (receiver operating characteristic curves) para ilustrar la relación entre la sensibilidad y especificidad para cada prueba diagnóstica²⁶.

Inferencia Bayesiana: Teorema de Bayes

Con el teorema de Bayes se puede calcular la probabilidad de una enfermedad, si se tienen los siguientes datos:

- la probabilidad previa de la enfermedad
- la probabilidad del resultado de una prueba condicionada a que el paciente tiene la enfermedad
- la probabilidad del resultado de una prueba condicionada a que el paciente no tiene la enfermedad.

Derivación del teorema de Bayes:

Si se trata de calcular la probabilidad de una enfermedad D (no D es igual a no enfermedad), dado que se realizó una prueba en particular, se debe calcular $p[D/+]$, donde el signo de $+$ significa el resultado positivo de una prueba. De tal forma, esta anotación se lee “la probabilidad de la enfermedad condicionada al resultado positivo de la prueba”.

Ecuación de la probabilidad condicionada :

$$p[D/+] = p[+ y D] / p[+]$$

donde $p[+] = p[+ y D] + p[+ y no D]$

Así,

$$p[D/+] = \frac{p[D y +]}{p[+ y D] + p[+ y no D]}$$

substituimos la ecuación de la probabilidad condicionada:

$$p[+/D] = \frac{p[+ \text{ y } D]}{p[D]} \quad \text{y} \quad p[+/no D] = \frac{p[+ \text{ y } no D]}{p[noD]}$$

Substituyendo y arreglando las ecuaciones se obtiene el teorema de Bayes:

$$p[D/+] = \frac{p[D] \times p[+/D]}{\{p[D] \times p[+/D]\} + \{p[no D] \times p[+/noD]\}}$$

- $p[+/D]$ es la probabilidad del resultado de una prueba dado que el paciente esta enfermo, a esto se le llama tasa verdadero-positivo (true-positive rate) y se abrevia TPR, (también se conoce como la sensibilidad).

$$TPR = \frac{\text{número de pacientes enfermos que tienen una prueba positiva}}{\text{Número de pacientes enfermos}}$$

- $p[+/no D]$ es la probabilidad del resultado de una prueba dado que el paciente no está enfermo, se le llama tasa de falsos positivos (false positive rate; FPR).

$$FPR = \frac{\text{número de pacientes no enfermos que tienen una prueba positiva}}{\text{Número de pacientes no enfermos}}$$

Cuando sustituimos estas ecuaciones en la derivación del teorema de Bayes, obtenemos una forma en términos clínicos del teorema de Bayes:

$$\text{Probabilidad de una enfermedad, si hay el resultado de una prueba} = \frac{p[D] \times TPR}{\{p[D] \times TPR\} + \{(1 - p[D]) \times FRP\}}$$

El teorema de Bayes cuando no está presente el resultado de una prueba:

Para calcular la probabilidad de una enfermedad si no ocurre el resultado de una prueba se explican a continuación los siguientes conceptos:

- $p[-/D]$ es la probabilidad de un resultado negativo de una prueba, dado que el paciente esta enfermo, se le llama tasa de falsos negativos (se abrevia FNR y es igual a 1-TPR).
- $p[-/no D]$ es la probabilidad de un resultado negativo de una prueba, dado que el paciente no esta enfermo, se le llama tasa de verdaderos negativos (abrevia TNR, y es igual a 1 - FPR, también conocida como especificidad).

Por lo anterior, tenemos que la aplicación del teorema de Bayes cuando no ocurre una prueba es ¹⁹ :

Probabilidad de una enfermedad, si no hay el resultado de una prueba =	$\frac{p[D] \times (1 - TPR)}{\{p[D] \times (1 - TPR)\} + \{(1 - p[D]) \times (1 - FRP)\}}$
--	---

Estimación de Likelihood Ratios (LR)

En este trabajo se utilizaron los LR basados en el teorema de Bayes que combinan momios individuales para calcular un estimado total de momios que favorece el desarrollo de CaPa. Este procedimiento ha sido descrito por Sackett, Weinstein y Feinberg^{27 28}. Las probabilidades de que un hallazgo determinado signifique malignidad es el producto de la sumatoria de cada predictor independiente. LR es la razón de dos probabilidades: la probabilidad de encontrar cáncer entre los sujetos con cáncer entre la probabilidad de encontrar cáncer entre los pacientes libres de cáncer. Matemáticamente, el LR de que un paciente desarrolle CaPa está dado por ciertos parámetros clínicos, de laboratorio y de imagen que en el estudio de casos y controles resultaron predictores independientes, y esto puede ser representado de la siguiente forma:

$Pb\ CaPa = \frac{P(D) \times P(\text{Clínico} D) \times P(\text{lab.} D) \times P(\text{Imagen} D)}{P(D) \times P(\text{Clínico} \bar{D}) \times P(\text{lab.} \bar{D}) \times P(\text{Imagen} \bar{D})}$
$Pb\ CaPa = LR_{prev.} \times LR_{clínico} \times LR_{lab.} \times LR_{imagen},$

donde la $P_b \text{ CaPa} = P_b$'s que favorecen el desarrollo de CaPa dado una prevalencia poblacional de CaPa, y los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen. $LR_{prev} = LR$ para la prevalencia de CaPa (probabilidad previa = prevalencia / (1 - prevalencia); $LR_{clínico} = LR$ para los resultados clínicos; $LR_{lab} = LR$ para los parámetros de laboratorio; $LR_{imagen} = LR$ de los resultados de análisis de tecnología de estudios de imagen. $P(D)$ = probabilidad de cáncer entre la población de pacientes sospechosos de cáncer; $P(\bar{D})$ = probabilidad de enfermedad benigna entre la población sospechosa de cáncer.

Los LR individuales se calcularon al dividir la prevalencia de un hallazgo específico entre los sujetos con CaPa por la prevalencia de ese mismo hallazgo entre los pacientes libre de CaPa. Para estimar las probabilidades de CaPa en un paciente específico, es necesario iniciar con la probabilidad basal de CaPa (probabilidad previa). Entonces, se puede calcular los LR para las variables que resultaron estadísticamente significativas en el estudio de casos y controles. El producto de las probabilidades previas y de los LR's da como resultado las probabilidades posteriores de desarrollar CaPa²⁹³⁰³¹. El modelo de predicción utiliza datos de prevalencia y de mortalidad de CaPa de este HTNA para estimar la probabilidad de desarrollar CaPa. Para ello, se calculó que la prevalencia anual de desarrollar CaPa en el año 2000 para este hospital fue de 0.0094; la prevalencia de cáncer general en el mismo hospital fue de 0.04; y por último de acuerdo a la literatura médica la tasa de mortalidad por CaPa en México fue de 0.07 para el periodo 1991-1995³².

Modelo de predicción:

- Paso 1: estimar los LR para: prevalencia general de CaPa, parámetros clínicos, de laboratorio y de imagen (tabla 5).
- Paso 2: diseñar diferentes estrategias de abordaje diagnóstico:
 - Variables predictoras + US abdominal
 - Variables predictoras + TAC abdominal
 - Variables predictoras + CPRE
- Paso 3: Multiplicar todos los diferentes LR:
 - RM CaPa: LR prev x LR clínico x LR lab. x LR imagen (para cada uno: US, TAC y CPRE)
- Convertir momios a probabilidades:
 - Pb de CaPa = $\frac{RM\ CaPa}{1 + RM\ CaPa}$
(Multiplicar Pb CaPa por 100% para expresar la Pb de CaPa como porcentaje)

Resultados

El análisis de la información se obtuvo de 300 pacientes, 150 casos y 150 controles. La distribución por género correspondió a 77 mujeres y 73 hombres para los casos y 75 mujeres y 75 hombres para los controles. El promedio de edad para los casos fue de 62 años y para los controles fue de 61 años, con un rango de edad de 25 a 87 años (tabla 1). Se observó antecedentes heredo-familiares de CaPa en un 7% de los casos. Los dos síntomas que más frecuentemente se presentaron en ambos grupos de casos y controles fueron dolor abdominal y pérdida de peso. Ictericia se presentó en aproximadamente la mitad de los casos con CaPa (48%). Estos síntomas se presentaron en menos de seis meses antes del diagnóstico de CaPa. El grupo control, que compartió la característica de ser estudiado con algoritmo diagnóstico similar al grupo de los casos, declaró los siguientes síntomas: dolor abdominal, fatiga y ataque al estado general, y cambios en el hábito intestinal.

La tabla 2 muestra los resultados de la regresión logística tomando en cuenta los antecedentes médicos de los pacientes y sus síntomas. El antecedentes heredo-familiar de CaPa o cualquier otra neoplasia no resultó estadísticamente significativo para CaPa. No obstante las similitudes entre los casos y los controles, los factores predictores independientes que alcanzaron significancia estadísticas fueron: índice tabáquico > 20 (RM 2.11 IC 1.08 – 4.09), ictericia (RM 2.89, IC 1.71 – 4.85), y alteraciones en la glucemia (RM 5.64, IC 2.36 – 13.46). El marcador tumoral CA 19-9 > 37 UI también se encontró como un factor de riesgo estadísticamente relevante para CaPa con una RM de 9.33, IC 1.36 – 63.95).

La tabla 4 ilustra el análisis de evaluación de tecnología para los cuatro estudios de imagen más importantes en el diagnóstico del cáncer de páncreas. El ultrasonido abdominal, en ausencia de gas intestinal, puede en la mayoría de los casos delimitar las diferentes partes del páncreas con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 78%, similar a lo que se ha encontrado en otros estudios^{33 34}. La TAC presentó la sensibilidad más alta para detección de tumores de páncreas comparada con las otras pruebas de imagen alcanzando una sensibilidad de 97%, una especificidad de 61% y un valor predictivo positivo de 80%. La CPRE en este estudio tiene una alta tasa de resultados subóptimos, es decir sin diagnóstico probablemente atribuibles a dificultades técnicas como imposibilidad para canular la papila e inyección de medio de contraste a través del conducto pancreático³⁵. También la co-existencia con pancreatitis crónica con irregularidades en el conducto pancreático en zonas dilatadas pueden resultar en dificultades diagnosticas al discernir entre una lesión maligna versus lesiones o estenosis por inflamación. Dado que un grupo no despreciable de controles cursaban con el diagnóstico de pancreatitis crónica, la sensibilidad de la CPRE resultó inferior a la TAC. En cuanto al USE, durante el periodo de tiempo que se llevó a cabo el estudio, la Unidad de Endoscopia empezaba a ganar experiencia en el diagnóstico de lesiones pancreáticas por USE, por lo tanto sólo se incluyeron 14 estudios que no mostraron resultados superiores cuando se comparan con las otras pruebas diagnósticas de imagen (tabla 4).

Las curvas ROC para los cuatro estudios diagnósticos de imagen demostraron una mayor área bajo la curva para la TAC (figuras 1-4). Más aún, el crecimiento pancreático contribuyo con la mayor área bajo la curva en las figuras 1,2,3, y 4. La dilatación del

Wirsung y la dilatación del árbol biliar no resultaron tan relevantes como el crecimiento pancreático para establecer el diagnóstico de CaPa. Ambos, la TAC y el USE inicialmente ganaron de forma significativa sensibilidad con menos evidente especificidad.

Estimación de la probabilidad de CaPa.

Aquí se reportan LR's para los predictores que resultaron estadísticamente significativos para estimar la probabilidad de desarrollar CaPa (tabla 5). El modelo de predicción utiliza la prevalencia y la mortalidad del CaPa de un hospital de tercer nivel de donde surgieron los casos y los controles, así como estadísticas generales de cáncer^{32, 36}. En cuanto a las posibilidades de detectar un CaPa, se tomó de la historia clínica el índice tabáquico y la ictericia con LR + de 1.21 y 1.92, respectivamente. En relación a parámetros de laboratorio se utilizó las alteraciones en la glucemia y el marcador tumoral CA 19-9, que presentaron LR+ de 3.4 y 5.36, respectivamente. Por último, dentro de los estudios de imagen, la CPRE mostró el LR+ más alto con un valor de 5.0 para la detección de CaPa. El modelo de predicción pondera la información clínica (tabaquismo e ictericia), los resultados de laboratorio (alteraciones en la glucosa y el marcador tumoral CA 19-9), y los estudios de imagen (CPRE: dilatación del Wirsung), y arrojó una probabilidad de desarrollar CaPa de 67% para el HTNA donde se llevó a cabo este estudio (tabla 6).

Tabla 1: Características de los pacientes

Características de los pacientes	Pacientes con CaPa inicio de los síntomas			Controles			
	No.	%	meses (rango)	No.	%		
Genero (hombres)	73	49		75	50		
Edad (años)	61.5			60.7			
Antecedentes familiares							
Familiares con CaPa	10	7.0		6	4.0		
Familiares con historia de neoplasia	65	43		57	38		
Historia clínica							
Tabaquismo	92	61		79	53		
Dispepsia	7	5.0		77	51		
Pancreatitis crónica	9	6.0		17	11		
Diabetes mellitus	30	20		41	27		
colecistectomía	27	18		49	33		
Laboratorio							
CA 19-9	21	14		3	2.0		
Hallazgos clínicos							
Dolor abdominal	124	82	5.21 (21d – 24m)	130	87	8.45 (7d – 24m)	<0.001
Ictericia	72	48	1.9 (14d – 12m)	36	24	3.54 (7d – 12m)	<0.001
Malestar general	55	37	3.83 (1m – 24m)	80	53	5.65 (7d – 24m)	<0.001
Perdida de peso	103	69	5.03 (14d - 24m)	115	77	7.31 (1m – 24m)	<0.001
Alt. de la glucosa	37	25	4.74 (1m – 13m)	9	6.0	8.47 (7d – 24m)	NS
Cambios en háb.intestinal	44	29	5.43 (15d – 24m)	78	52	8.55 (7d – 24m)	<0.001
Nausea/Vómito	28	19	2.43 (1m – 7m)	75	50	7.0 (7d – 24m)	<0.001

D, días; m, meses; NS no significativo

Tabla 2 : Resultados del estudio de casos y controles

Variables	Razón de momios	Intervalo de confianza
Antecedentes familiares		
Ahf cáncer páncreas	1.78	0.60 - 5.36
Ahf cáncer	1.23	0.78 - 1.95
Historia clínica		
Tabaquismo		
IT > 20	2.11	1.08 - 4.09
App. Enf. Ácido- péptica	0.05	0.02 - 6.75
App Colectectomía	0.49	0.29 - 0.82
App Diabetes mellitus	0.62	0.35 - 1.11
App pancreat. crónica	0.42	0.16 - 1.10
Hallazgos clínicos		
Dolor Abdominal	0.74	0.40 - 1.37
Ictericia	2.89	1.71 - 4.85
Pérdida de peso	0.67	0.39 - 1.13
Ataque al edo. Gral.	0.44	0.26 - 1.32
Alt. de la glucosa	5.64	2.36 - 13.46
Alt. del hábito intest.	0.43	0.27 - 1.47
Nausea y/o vómito	0.25	0.15 - 2.22
Alt.psyquiaticas	0.33	0.12 - 1.08
fiebre	0.19	0.09 - 0.39
Diagnóstico por imagen*		
Ultrasonido (n= 199)	17.40	8.36 - 36.24
TAC (n=222)	71.20	20.93 - 242.14
CPRE (n=75)	7.76	2.47 - 24.31
USE (n= 14)	5.25	0.48 - 56.80
Laboratorio		
CA 19-9 literatura	9.33	1.36 - 63.95

* (n = estudios realizados en el total de los pacientes)

Tabla 3: Modelo multivariado Stepwise para el cáncer de páncreas

Variables	Razón de momios	Intervalo de confianza
Índice tabaquico > 20	2.11	1.08 – 4.09
Ictericia	2.89	1.71 – 4.85
Alteraciones en la glucosa	5.64	2.36 – 13.46
Laboratorio: marcador tumoral CA 19-9	9.33	1.36 – 63.95

Tabla 4: Parámetros de rendimiento diagnóstico para cáncer de páncreas

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad	VPP*	VPN*
Ultrasonido (n = 199)	83	78	83	88
TAC (n = 222)	97	61	80	95
CPRE (n = 69)	65	87	80	66
USE (n = 14)	77	60	78	60

*VPP – valor predictivo positivo; VPN valor predictivo negativo

Tabla 5: Likelihood ratios para los predictores independientes de cáncer de páncreas y variables relevantes para el diagnóstico de cáncer de páncreas.

Variables	LR +	LR –
IT	1.21	0.84
Ictericia	1.92	0.69
Alt. de la glucosa	3.4	0.81
Laboratorio CA 19-9	5.36	0.29
Ultrasonido	3.77	0.21
TAC	4.15	0.26
CPRE	5.00	0.40

IT : índice tabaquico

Tabla 6: Modelo de predicción utilizando la prevalencia y mortalidad de cáncer de páncreas en el hospital de tercer nivel de atención.

Variables	HTNA*	HTNA*	HTNA*
	Prevalencia de CaPa 0.0094	Prevalencia de Cáncer en general 0.04	Mortalidad por Cáncer 0.07
IT	0.01	0.05	0.08
Ictericia	0.02	0.09	0.16
Alteraciones de la glucosa	0.07	0.36	0.55
Laboratorio CA 19-9	0.41	1.69	2.96
Probabilidad del Modelo de Desarrollar CaPa (%)	28	63	75
Ultrasonido	1.55	6.37	11.16
Probabilidad posterior de CaPa (%)	61	86	92
TAC	1.70	7.01	12.28
Probabilidad posterior de CaPa (%)	63	88	93
CPRE	2.05	8.45	14.8
Probabilidad posterior de CaPa (%)	67	89	94

* HTNA: Hospital de tercer nivel de atención
IT: índice tabaquico

Figura 1. Resultados del US en relación al diagnóstico de cáncer de páncreas (n= 199).
BTD – dilatación del árbol biliar; PG – crecimiento pancreático; WD – dilatación del
Wirsung; ROC – receiver operating characteristic curve.

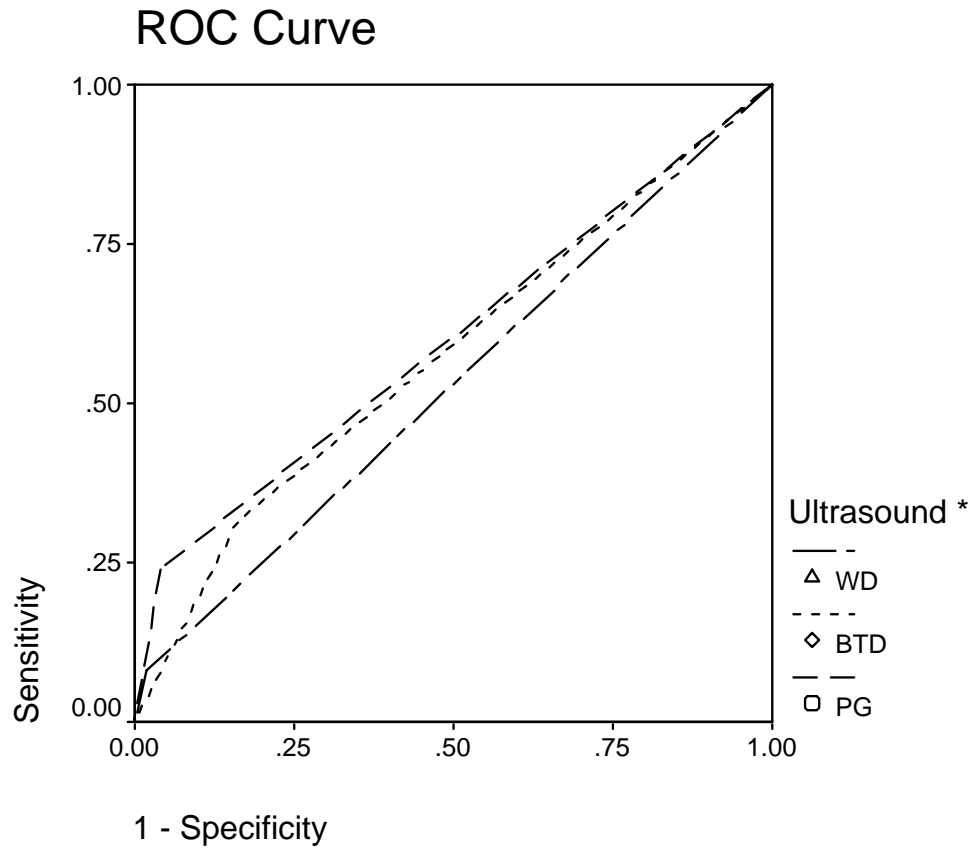


Figura 2. Resultados de la TAC en relación al diagnóstico de cáncer de páncreas (n= 222).
BTD – dilatación del árbol biliar; PG – crecimiento pancreático; WD – dilatación del
Wirsung; ROC – receiver operating characteristic curve.

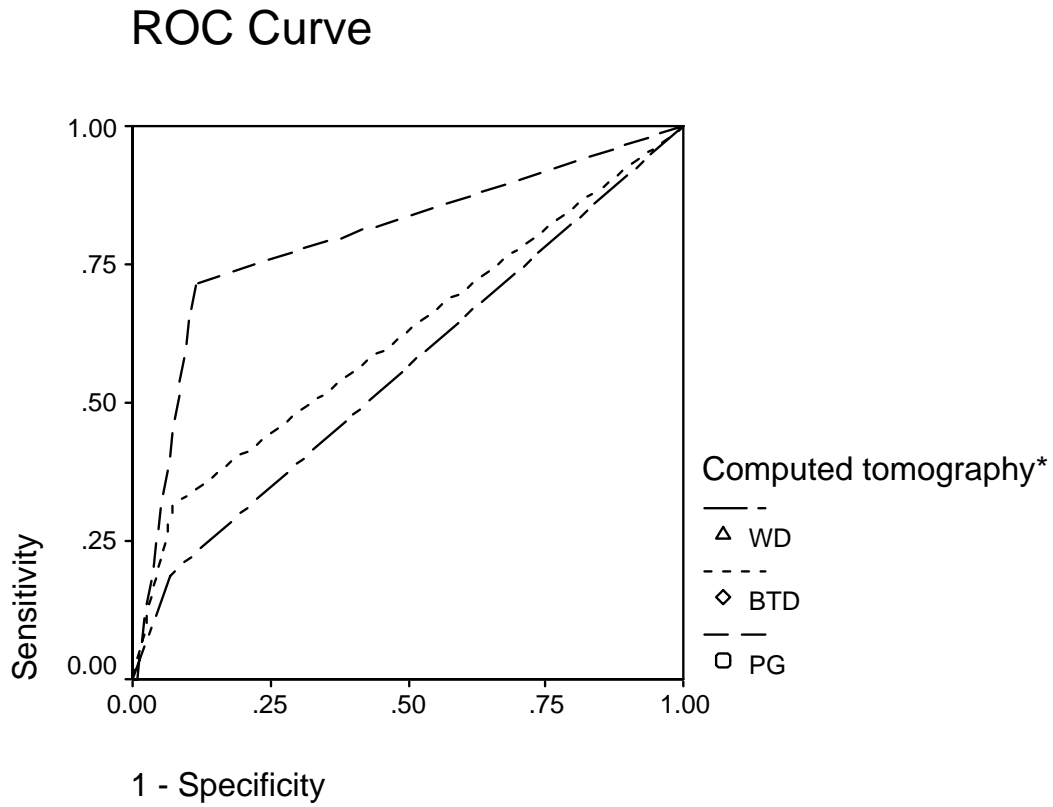


Figura 3. Resultados de la CPRE en relación al diagnóstico de cáncer de páncreas (n= 69).
BTD – dilatación del árbol biliar; PG – crecimiento pancreático; WD – dilatación del
Wirsung; ROC – receiver operating characteristic curve.

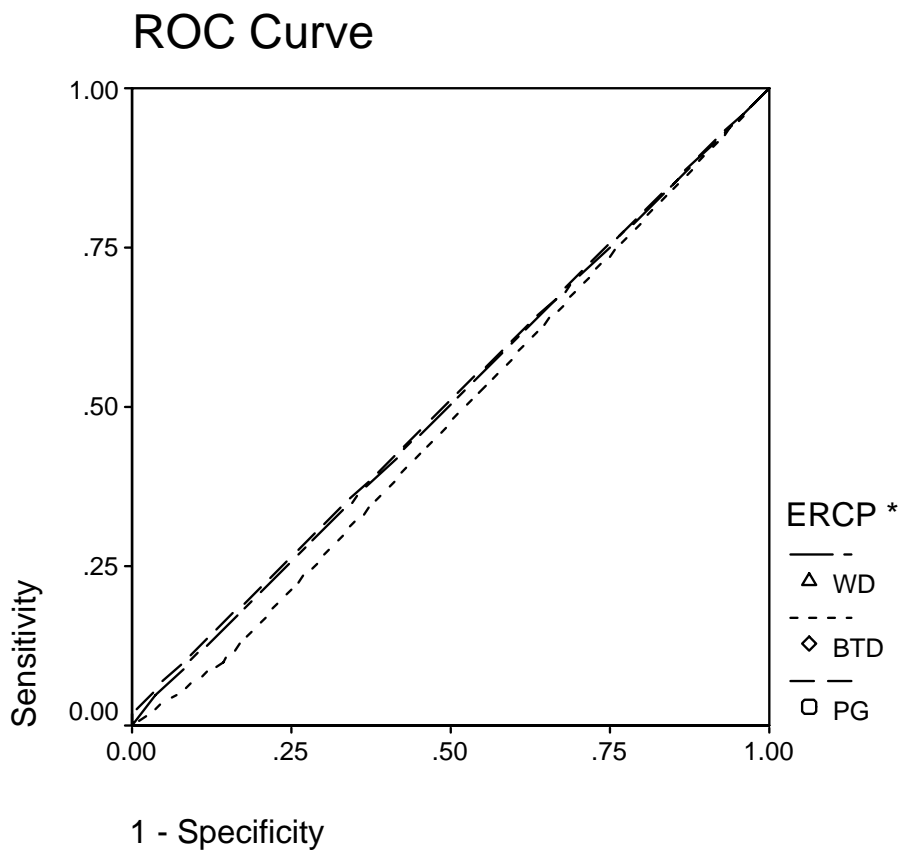
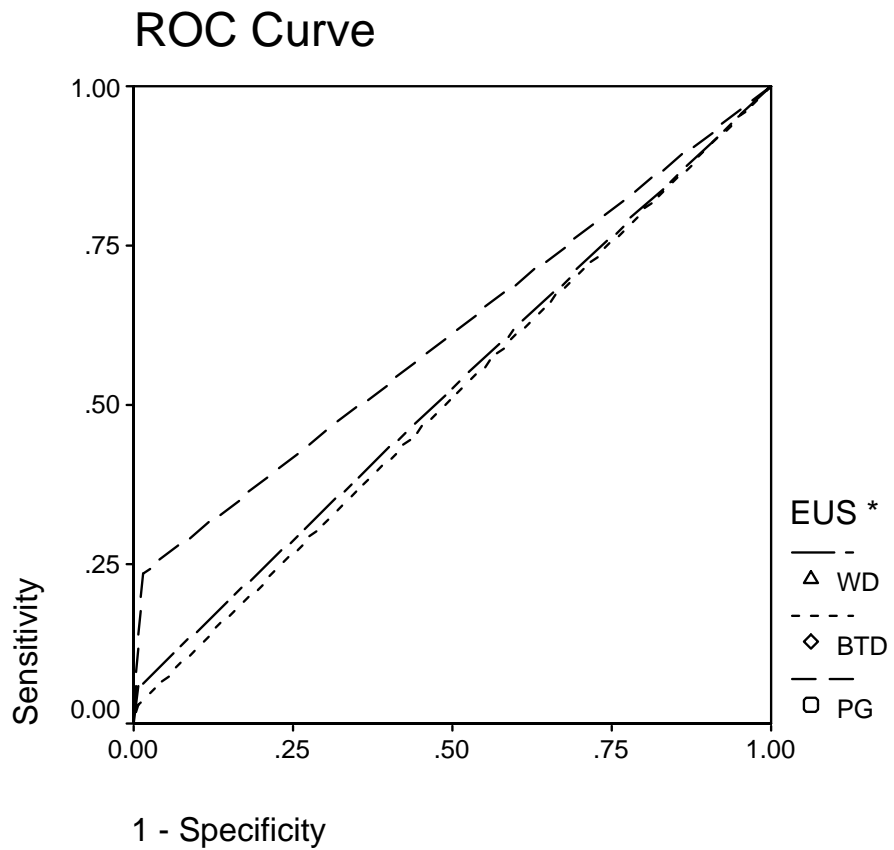


Figura 4. Resultados del USE en relación al diagnóstico de cáncer de páncreas (n= 14).
BTD – dilatación del árbol biliar; PG – crecimiento pancreático; WD – dilatación del
Wirsung; ROC – receiver operating characteristic curve.



Discusión y Conclusiones

El propósito de este trabajo consistió en presentar una aproximación al diagnóstico temprano del CaPa al estudiar la información clínica, de laboratorio, y de imagen para que a través de un modelo de predicción (abordaje Bayesiano) se estimara la probabilidad de que un paciente desarrolle CaPa. Lo anterior con el fin de modificar el algoritmo diagnóstico de un paciente con sospecha de CaPa hacia una alternativa diagnóstica más agresiva que mejore el impacto sobre el pronóstico de estos pacientes. Con esta intención se buscaron síntomas que estuvieran asociados a un diagnóstico temprano del CaPa como se discute en otros trabajos que si el diagnóstico se llevara a cabo seis o mas meses antes de la detección del CaPa, entonces ésta estrategia tendría relevancia terapéutica^{37 38}. Los resultados aquí vertidos sugieren que en efecto los pacientes con CaPa presentan síntomas particulares que podrían orientar hacia un diagnóstico de CaPa, como puede ser el dolor abdominal, la pérdida de peso, cambios en el hábito intestinal. No obstante las molestias que refieren los pacientes pueden llegar a ser poco específicas, el conocimiento de su simple existencia puede resultar útil en desarrollar la sospecha clínica hacia un CaPa.

En este trabajo, primero realizamos un estudio de casos y controles para identificar las características de los pacientes con CaPa y los predictores significativos para CaPa. En este análisis retrospectivo se estudiaron síntomas, resultados de laboratorio, y estudios de imagen. Para conseguir que el grupo de pacientes control tuviera estudios de laboratorio e

imagen semejantes al grupo de pacientes con CaPa (casos), el diseño del estudio incluyó pacientes hospitalizados por dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia y pancreatitis crónica. Como es evidente, éste grupo de pacientes control compartían entre sus diagnósticos diferenciales la posibilidad de CaPa. Así, tanto los grupos de pacientes caso como los controles tenían características similares con respecto a signos, síntomas y resultados de laboratorio y gabinete, y por lo tanto el abordaje diagnóstico fue similar en ambos grupos. Por lo anterior, nuestra muestra de pacientes no mostró grandes diferencias significativas, y las razones de momios no pueden ser interpretadas como efecto protector para CaPa. No obstante estas limitaciones, nuestros resultados se orientan en la misma dirección de otros trabajos previos donde el tabaquismo, las alteraciones de la glucosa que correlacionan con el hallazgo de diabetes de recién diagnóstico e ictericia (RM 2.11, 5.54, y 2.89, respectivamente) son factores de riesgo que deben llamar la atención hacia una sospecha de CaPa³⁹.

El objetivo de un programa de tamizaje o preventivo para CaPa es identificar el páncreas de un paciente cuando éste se encuentra displásico, pero antes de que se desarrolle un adenocarcinoma. La predisposición hereditaria es responsable en un 10% de los pacientes con CaPa, según algunos otros trabajos ya publicados⁴⁰. En este estudio se encontró que 7% de los caso de CaPa tenían antecedentes heredo-familiares de CaPa. Presentar una familiar con antecedentes de neoplasia fue más común en el grupo de los casos, 43% vs. 38% que el grupo control, dado que ahora se conoce que algunos síndromes de cáncer familiar hereditario están asociados al CaPa, como pueden ser la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer colorectal hereditario no polipósico, la fibrosis quística y la pancreatitis hereditaria³⁴. La literatura médica refiere que el hallazgo de diabetes mellitus de recién

diagnóstico y la pancreatitis crónica son predictores importantes de CaPa, sin embargo en nuestro estudio no fue posible corroborar estos resultados ^{40, 41} .

Dolor abdominal, malestar general y los cambios en hábitos del intestino fueron los síntomas que más frecuentemente se presentaron. No obstante ninguno de estos síntomas es específico para CaPa, siempre deben despertar sospecha hacia enfermedad, dado que aparecen espontáneamente en individuos aparentemente sanos. Por esta razón, creemos que la identificación de estos síntomas podría elevar el índice de sospecha de neoplasias gastrointestinales. Otros síntomas y signos tales como prurito, esteatorrea, fiebre, cambios del humor, y dispepsia se presentaron menos frecuentemente, y aparecieron generalmente seis meses antes del diagnóstico. En un estudio clínico de Gullo L (2001) et al. reportaron que 27% de 177 pacientes con CaPa cursaron con síntomas de abdomen superior por más de seis meses antes del diagnóstico, cabe destacar que como ya se comentó anteriormente, estos mismos síntomas fueron de tipo no-específico ³⁸ .

En lo que respecta al análisis de evaluación de tecnología, los cuatro estudios de imagen (US, TAC, CPRE y USE) se comportaron en cuanto a parámetros de rendimiento diagnóstico similar a lo que se reporta en la literatura médica, sin embargo en este estudio había un mayor número de US y TAC (421 estudios) comparado con CPRE y USE (83 estudios). En otros trabajos, la CPRE y el USE tienen a menudo mejor rendimiento diagnóstico que la TAC, no obstante en este estudio, la TAC superó las otras pruebas diagnósticas probablemente debido a que se tiene más experiencia con ella, y que la CPRE y el USE son más invasivos y requieren de habilidad considerable del operador ³⁴ . Las curvas ROC demuestran la superioridad de la TAC en estos pacientes con una mayor área

bajo la curva que los otros estudios de imagen. El crecimiento pancreático aparece como el hallazgo más relevante en los cuatro estudios de imagen con un aumento significativo en sensibilidad. La dilatación del conducto de Wirsung y la dilatación del árbol biliar no aparecen como predictores importantes de CaPa al igual que el encontrar una masa anormal.

Algunos estudios clínicos han evaluado el uso combinado de las técnicas de imagen y de los marcadores serológicos. Estos estudios indican que el uso combinado de un estudio de imagen y una determinación de CA 19-9 resultan en mejores indicadores de sensibilidad y especificidad que cuando se utilizan de forma aislada ^{34,40}. Esta combinación puede diagnosticar hasta 97% de los CaPa. Los autores concluyen que esta combinación puede incluso detectar el 85% de los adenocarcinomas pequeños de 3 centímetros de diámetro ²⁹. En este trabajo, además de estudios de imagen y de resultados de laboratorio incluimos la presentación clínica del CaPa para lo cual obtuvimos una probabilidad de desarrollar CaPa de 61% a 67%, dependiendo de la selección de los estudios de imagen. Más aún, si extrapolamos este análisis y utilizamos tasas de mortalidad para cáncer y seleccionamos la CPRE como método de imagen (tabla 6), entonces podemos obtener una probabilidad posterior de 94% de que un paciente desarrolle CaPa.

Este estudio presenta un método simple para estimar las probabilidades que resultan de ciertas características clínicas, de laboratorio y de estudios de imagen para desarrollar CaPa. La tabla 5 reporta los LR's de las variables significativas que resultaron del estudio de casos-controles, así como también los LR's de los estudios de imagen, mismos que son condicionalmente independiente, y a nuestro conocimiento estos LR's no se han publicado

previamente en la literatura médica. Esto asume, por ejemplo, que los LR`s para las alteraciones de la glucosa son iguales sin importar el marcador tumoral de CA 19-9 de un paciente determinado.

Creemos que estos resultados pueden ser útiles a los clínicos y a los pacientes que basan sus decisiones sobre estrategias de diagnóstico en su estimación de la posibilidad que tiene un paciente de desarrollar CaPa. Este modelo ilustra que la probabilidad de una neoplasia no se puede basar en una sola característica. Este tipo de inferencias también demuestra el valor potencial del teorema de Bayes para combinar información relacionada al diagnóstico. La aplicación del teorema de Bayes se ha encontrado útil en la combinación de datos diagnósticos de enfermedad coronaria aguda y otras condiciones patológicas^{42 43 44}
45 .

Conclusiones / Sugerencias

La nueva información diagnóstica, tal como la activación del oncogen K-ras a través de estudios de expresión de genes (*gen paladin*), se puede incorporar fácilmente en nuestro modelo de predicción convirtiendo resultados de pruebas diagnósticas en LR`s^{39,46}. Lo mismo es cierto para los pacientes que llevan los genes de expresión autonómica dominante para un síndrome de cáncer pancreático familiar. Al momento que surge nueva información diagnóstica, ésta puede ser incluida como un LR, y de tal modo, sirve como una aproximación hacia un diagnóstico temprano del CaPa.

El futuro de la prevención y de la vigilancia del CaPa está actualmente bajo investigación. Consideramos que las estimaciones de la probabilidad de desarrollar un CaPa podrían mejorar significativamente a través de un estudio prospectivo de pacientes con un alto

índice sospecha para CaPa. Idealmente este estudio debería incluir una muestra suficientemente grande con poder estadístico para describir la probabilidad de neoplasia para subgrupos de pacientes con diferentes perfiles de riesgo. Sin embargo, a nuestro conocimiento no se ha publicado ningún estudio de este tipo. En la práctica clínica, los médicos utilizan estimaciones de la posibilidad de presentar una neoplasia para guiar su manejo de pacientes con sospecha de un CaPa. Aquí se presenta un método simple que intenta mejorar estas estimaciones en la forma de LR`s para reducir la brecha hacia un diagnóstico temprano del CaPa.

De los resultados del presente trabajo se desprenden las siguientes propuestas:

- 1.- De acuerdo al modelo de predicción, los pacientes con factores predictores positivos como ictericia, tabaquismo, y alteraciones de la glucemia, se podrían beneficiar de estudios diagnósticos de primera intención como TAC y CPRE.
- 2.- El ultrasonido abdominal tendrá que ocupar su justa dimensión en el abordaje diagnóstico del CaPa, por lo que podemos anticipar que la posibilidad de obtener tejido pancreático lo apuntan como la primera herramienta diagnóstica en el futuro próximo en la medida que se vuelva mas disponible y que exista personal capacitado.
- 3.- La combinación de marcadores tumorales como el CA-19-9, K-ras, p16 y otros pueden mejorar la probabilidad de un diagnóstico temprano de CaPa.
- 4.- La prevención y/o detección oportuna del CaPa se debe hacer en grupos de alto riesgo como pueden ser los pacientes con antecedentes hereditarios de cáncer familiar, algunos síndromes ya descritos como el síndrome de Peutz Jeghers, y enfermedades fuertemente asociadas a esta patología como la diabetes mellitus y la pancreatitis crónica.

5.- La inferencia Bayesiana es útil para estimar probabilidades que a partir de resultados ya descritos previamente en la literatura (información previa) puede calcular la probabilidad de desarrollar una enfermedad en forma de probabilidades posteriores.

6.- En la evaluación de las tecnologías para el diagnóstico del CaPa queda demostrado la utilidad de la curvas ROC como herramienta que integra sensibilidad y especificidad en el contexto de rendimiento diagnóstico.

7.- Los LR´s permiten incorporar nueva información diagnóstica al modelo de predicción, por lo tanto, pronto se podrán adicionar marcadores de lesiones precursoras como son la neoplasias pancreáticas intraepiteliales y genes asociados a CaPa como el gen *paladin*.

8.- A partir de estudios como el presente se podrá diseñar un panel de biomarcadores, que sumados a la información individual de un paciente y estudios seleccionados de laboratorio y gabinete, arrojará la probabilidad de desarrollar CaPa. En los casos de probabilidad alta se pondrá en la toma de decisiones cirugías preventivas, que si bien hoy son controvertidas, en un futuro cercano pueden justificar una cirugía de Whipple profiláctica.

Anexo 1: Variables Independientes y sus rangos

Variable	Nombre completo	Rango
Datos Generales		
Sexo	Sexo	Masculino Femenino
Edad	Edad	Continua
AHF		
AHF CaP	AHF cáncer de páncreas	Si No
AHF Ca	AHF cáncer	Tipo Si No
AHF Pancron.	Pancreatitis crónica	Tipo Si No
AHF DM	AHF Diabetes	Si No
APNP		
Tab	Tabaquismo	Si No
Alcohol	Alcohol	IT Si No Cantidad: leve, mod.,grave
APP		
APEAP	APP Enfermedad Acido Péptica	Si No
APCOLEC	APP Colectomía	Si No
APDM	APP Diabetes Mellitus	Si No
APPpancr.	APP pancreatitis	Tiempo en meses Si No Cuántas ocasiones
Manifestaciones clínicas		

DA	Dolor abdominal	Si No Meses
Ictericia	Ictericia	Si No Meses
Peso	Perdida de peso	Si No Meses
Malestar	Ataque al estado general	Si No Meses
Descont.	Descontrol metabólico, hipo e hiper glucemias	Si No Meses
Alt.habit.	Alteraciones del hábito intestinal	Si No Diarrea, estreñimiento, y/o alternantes Meses
N/V	Nausea y/o vómito	Si No Meses
Esteatorrea	Esteatorrea	Si No Meses
Fiebre	Fiebre	Si No Meses
Psiqu.	Alteraciones psiquiátricas	Si No Meses

Diagnóstico		
Tipo de dx	Tipo de diagnóstico	Biopsia Radiológico Clínico Laboratorio
Dx pat. Diferenciación	Diagnóstico patológico Diferenciación	Abierta Poco Moderado Bien
Localización Estadio Extensión	Localización Estadio Extensión	Abierta Abierta Local Avanzada Metástasis
Dx por imagen		
US	Ultrasonido	Si, No
Normal	Normal	Si, No
Dilviabil.	Dilatación de vías biliares	Si, No
Crecrepanc	Crecimiento pancreático	Si, No
Masabd	Masa abdominal	Si, No
Dilwirs	Dilatación del Wirsung	Si, No
Colecist	Colecistolitiasis	Si, No
Metas	Metástasis	Si, No
Ultra	Ultrasonido	Positivo Negativo

TAC	Tomografía axial computarizada	Si No
Normal	Normal	Si, No
Dilviabil	Dilatación de vías biliares	Si, No
Crepanc	Crecimiento pancreático	Si, No
Masaabd	Masa abdominal	Si, No
Dilwirs	Dilatación del Wirsung	Si, No
Colecist.	Colecistolitiasis	Si, No
Mets	Metástasis	Si, No
Gang	Afección ganglionar	Si, No
Vasc	Afección vascular	Si, No
Ascitis	Ascitis	Si, No
Tacres	Resumen de la TAC	Positivo Negativo
CPRE	Colangiopancreatografía retrograda endoscopica	Si No
Normal	Normal	Si, No
Dilviabil	Dilatación de vías biliares	Si, No
Dilwirs	Dilatación de Wirsung	Si, No
Estencoled	Estenosis del colédoco	Si, No
Cpreres	Resumen de la CPRE	Positivo Negativo
USE	Ultrasonido endoscopico	Si No
Normal	Normal	Si, No
Dilviabil	Dilatación de vías biliares	Si, No
Crepanc	Crecimiento pancreático	Si, No
Masaabd	Masa abdominal	Si, No
Dilwirsc	Dilatación del Wirsung	Si, No
Colecist.	Colecistolitiasis	Si, No
Useres	Resumen del USE	Positivo Negativo
Marcadores tumoraes		
CA 19-9	CA 19-9	Si No Nivel Fecha

Tratamiento		Catagórica
Ninguno	Ninguno	1
Médico	Médico	2
Quirurgico curativo	Quirurgico curativo	3
Quirurgico paliativo	Quirurgico paliativo	4
Quimioterapia	Quimioterapia	5
Paciente		Catagórica
Vivo	Vivo	1
Muerto	Muerto	2
Libre de enf. enfermo	Libre de enfermedad enfermo	1 2

Anexo 2: Artículo en prensa - galeras

Likelihood ratios of clinical, laboratory and image data of pancreatic cancer: Bayesian approach

Esteban de Icaza ¹,² Malaquías López-Cervantes ²,³ Armando Arredondo ³,⁴ and Guillermo Robles-Díaz ²,⁴

¹••, ••, National Autonomous University of México, Mexico

²••, ••, National Autonomous University of México, Mexico

³••, ••, National Instituto of Public Health, Cuernavaca, Mexico

⁴••, ••, National Autonomous University of México, Mexico

Keywords

Bayesian approach, early diagnosis, likelihood ratios, pancreatic cancer, technology assessment

Correspondence

Esteban de Icaza
Tamaulipas 24
San Jeronimo Aculco PC 10400
México City
México
E-mail: eicaza_mx@yahoo.com

Accepted for publication: 10 October 2007

Abstract

Purpose The diagnosis of pancreatic cancer (PC) is most frequently established in advanced stages. The aim of this study is to estimate the likelihood ratios (LRs) of diagnostic data with regards to PC that could be used to approach an earlier diagnosis.

Methods A case-control study of 300 patients – 150 histological diagnosed cases of PC and 150 age-matched controls hospitalized for study of jaundice, abdominal pain, weight loss and/or chronic pancreatitis – was conducted. Bayesian probabilities in the form of LRs were estimated for PC predictions.

Results Probability of PC was associated with jaundice [odds ratio (OR) 2.89; confidence interval (CI) 1.71–4.85], glycemic disturbance (OR 5.64; CI 2.36–13.46), tobacco index >20 (OR 2.11; CI 1.08–4.09) and tumour marker CA 19-9 (OR 9.33; CI 1.36–63.95). Computed tomography showed the highest test performance with regards to PC when comparing with other diagnostic tests. LRs for variables relevant to PC were estimated, among the most relevant: jaundice LR + 192, CA 19-9 LR + 5.36 and computed tomography LR + 415. The prediction model with an endoscopic retrograde cholangiopancreatography at a tertiary referral hospital determined a 67% probability of detecting PC.

Conclusions Through a Bayesian approach we can combine clinical, laboratory and imaging data to approximate to an earlier diagnosis of PC.

Introduction

Pancreatic cancer (PC) rates have increased steadily in most of the world; hence, it is now the fifth leading cause of cancer death [1]. It accounts for only 2% of newly diagnosed cancers in the United States each year, but 5% of all cancer deaths. The disease is often far advanced by the time symptoms occur, which results in late diagnosis, with 5-year survival rates of less than 5% [2,3]. With the advent of new technologies, there has been a substantial advance in the detection of abnormal growths. However, this impressive precision in the diagnosis to this date does not amount to a real impact in health patient outcome, since the diagnosis is determined once the tumour has already invaded neighbouring vascular structures that often ruled out the possibility of a surgical resolution [4].

With regards to risk factors, there has been little progress since most epidemiological studies have failed to identify significant risk factors that might allow its early diagnosis or prevention. Some investigators have reported the existence of early symptoms of PC. Moreover, we only have to work with non-specific clinical

findings, limited laboratory results and image technologies [5]. Thus, the need to develop a diagnostic approach that combines these variables to achieve a higher suspicion index for these patients is important for an earlier diagnosis that could have the opportunity of a curative surgical alternative.

In diagnostic reasoning, several models have been developed from the use of algorithms to decision trees to classify them by their probability of occurrence and relevance of the problem under consideration [6]. Bayesian approach is increasingly used as the primary tool to explore the diagnostic process within the evidence-based medicine framework [7]. It applies the *prior* information of a patient in order to estimate the *posterior* probabilities of developing disease [8–10]. Thus, Bayes' theorem provides a simple method for estimating the probability of a diagnosis based on a series of clinical findings. This method is increasingly being used in critically appraising diagnostic test within the evidence-based medicine framework. We used Bayes' theorem to develop a simple method for combining individual clinical, laboratory and image features of patients with PC into an overall probability that a

1 patient has developed PC [11]. This method provides a simple and
2 useful framework for estimating probabilities of malignancy in
3 individual patients and also provides a basis for quantitative analy-
4 ses of the benefits of alternative approaches to managing patients
5 with high index of suspicion for PC.

6 The aim of this work is to estimate the probability of PC using
7 clinical findings, laboratory results and image technology in order
8 to approximate to an earlier detection.

10 Materials and methods

12 Case-control study

13 The study was based on 150 consecutive hospitalized patients with
14 PC, the cases group and 150 hospitalized free of PC patients, the
15 control group. All of these patients were seen at a tertiary referral
16 hospital during the period from 1990 to 2000. Patients may be
17 referred from other hospitals or doctors, or they may be self-
18 referred. Most patients reside in the Mexico City metropolitan area
19 or nearby states.

20 One hundred and fifty patient cases were defined as to have a
21 positive histology study of adenocarcinoma of the pancreas. The
22 tumour was located in the head of the pancreas in 103 (72%)
23 patients and in the body or tail in the remaining 47 (28%). The
24 control group included 150 patients free of PC matched for age
25 (± 5 years) and gender. Control group were hospitalized subjects
26 that were admitted the same year for: study of abdominal pain,
27 weight loss and/or chronic pancreatitis. The control subjects had to
28 have in their differential diagnosis PC in order to include most of
29 the laboratory and image studies. Hospital records of all patients
30 were reviewed. Variables studied were: family history [any cancer,
31 PC, chronic pancreatitis and diabetes mellitus (DM)]; medical
32 history (tobacco habits, alcohol, dyspepsia, DM and pancreatitis);
33 clinical findings (abdominal pain, jaundice, weight loss, tiredness,
34 nausea, vomiting, change in bowel habits, fever, depression,
35 pyrosis and steatorrhoea); abnormal glucose metabolism, tumour
36 marker (CA 19-9); and image studies [ultrasound, computed
37 tomography (CT), endoscopic retrograde cholangiopancreatogra-
38 phy (ERCP) and endoscopic ultrasound (EUS)].

40 Statistical analysis

41 Conditional logistic regression models were used for matched
42 analysis to estimate the effect of PC and known risk factors, with
43 95% confidence intervals [12,13]. Mantel-Haenszel estimates
44 were calculated to summarize odds ratios (ORs) of PC with respect
45 to clinical, laboratory and image features. Age and sex were con-
46 sidered potential confounding variables.

48 Technology assessment definitions

49 Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values
50 were estimated for the different technologies employed in the
51 diagnosis of PC, namely ultrasound, CT, ERCP and EUS [14].
52 Receiver operating characteristic (ROC) curves illustrate the rela-
53 tionship between the sensitivity and specificity of a given test as
54 the threshold for abnormality is changed [15].

Likelihood ratios and prediction model

We used the likelihood ratio (LR) form of Bayes' theorem to
combine individual odds into an overall estimate of the odds
favouring PC. This procedure has been described by Sackett,
Weinstein and Feinberg [10,16]. The odds that a given finding is
malignant are the product of the odds favouring malignancy for
each important predictor characteristic. Mathematically, the LR
that a patient develops PC is given by certain clinical, laboratory
and image features that were independent predictors in the case-
control study, which can be represented as:

$$\text{Odds PC} = \text{LR}_{\text{prev.}} \times \text{LR}_{\text{clinical}} \times \text{LR}_{\text{lab.}} \times \text{LR}_{\text{image}}$$

where Odds PC = odds favouring cancer given baseline preva-
lence, clinical, laboratory and image finding; LR_{prev.} = likelihood
ratio for the prevalence of PC (pre-test odds = prevalence/
(1 - prevalence); LR_{clinical} = likelihood ratios for clinical find-
ings; LR_{lab.} = likelihood ratios for the laboratory finding;
LR_{image} = likelihood ratio for the image technology results.

Individual LRs were calculated by dividing the prevalence of a
specific finding among the subjects with PC by the prevalence of
that finding among all patients free of PC. To estimate the odds of
PC in a specific patient, it is necessary to start with an estimate
of the baseline odds of PC (the pre-test odds) base on overall
prevalence of PC. Then, we calculated LRs for the statistically
significant variables of the case-control study that included clini-
cal, laboratory and image features. The product of the pre-test odds
and the LR is the post-test odds of developing PC. Odds can be
converted to commonly used probabilities by the simple calcula-
tion: Post-test probability = post-test odds/(post-test odds + 1)
[11,17,18]. The prediction model uses the incidence and mortality
of PC at the tertiary referral hospital where the study took place to
estimate the probability to develop PC.

Results

Data were obtained from 73 males and 77 females with PC and 75
male and 75 female controls, with a mean age of 62 years for the
cases and 61 years for the controls, and the age range was
25-87 years (Table 1). A family history of PC was observed in 7%
of the cases group. The two most frequent symptoms that both
cases and controls presented were abdominal pain and weight loss.
Jaundice was present in almost half of the patients with PC (48%)
and tiredness and malaise in 53% of the control group. These
complaints appeared in less than 6 months before the diagnosis of
PC. The control group, who shared the characteristic of being
approach through a similar routinely diagnostic algorithm,
declared the following symptoms: abdominal pain, tiredness/
malaise and change in bowel habits.

Table 2 shows the stepwise logistic regression results of the
patient's medical history and symptoms. The family history of PC
or any other type of malignancy was not relevant for PC. Notwith-
standing the similarities between cases and controls, statistically
significant independent predictors for PC were tobacco index >20
(OR 2.11; CI 1.08-4.09), jaundice (OR 2.89; CI 1.71-4.85) and
glycemic disturbance (OR 5.64; CI 2.36-13.46). The tumour
marker CA 19-9 was also found to be a statistically relevant risk
factor, >37 UI (OR 9.33; CI 1.36-63.95) (Table 3).

Table 1 Patient characteristics

Patient characteristics	Patients with PC onset of symptoms			Controls			P-value
	n	%	Months (range)	n	%	Months (range)	
Sex (male)	73	49		75	50		
Age (year)	61.5			60.7			
Family history							
Relative with PC	10	7.0		6	4.0		
Relative with a history of malignancy	65	43		57	38		
Patient medical history							
Smoking habit	92	61		79	53		
Non-ulcerous dyspepsia	7	5.0		77	51		
Chronic pancreatitis	9	6.0		17	11		
Diabetes mellitus	30	20		41	27		
Cholecystectomy	27	18		49	33		
Laboratory							
CA 19-9 (<i>n</i> = 31)	21	14		3	2.0		
Clinical findings							
Abdominal pain	124	82	5.21 (21 d–24 m)	130	87	8.45 (7 d–24 m)	<0.001
Jaundice	72	48	1.9 (14 d–12 m)	36	24	3.54 (7 d–12 m)	<0.001
Tiredness/malaise	55	37	3.83 (1 m–24 m)	80	53	5.65 (7 d–24 m)	<0.001
Weight loss	103	69	5.03 (14 d–24 m)	115	77	7.31 (1 m–24 m)	<0.001
Glycemic disturbance	37	25	4.74 (1 m–13 m)	9	6.0	8.47 (7 d–24 m)	NS
Change in bowel habits	44	29	5.43 (15 d–24 m)	78	52	8.55 (7 d–24 m)	<0.001
Nausea/vomiting	28	19	2.43 (1 m–7 m)	75	50	7.0 (7 d–24 m)	<0.001

d, days; m, months; NS, not significant, PC, pancreatic cancer.

Table 2 Results from the case-control study

Patient characteristics	Odds ratios	Confidence intervals
Family history		
Pancreatic cancer	1.78	0.60–5.36
Any type of cancer	1.23	0.78–1.95
Tobacco habit		
Tobacco index <10	1.30	0.66–2.61
Tobacco index 11–20	1.36	0.58–3.22
Tobacco index >20	2.11	1.08–4.09
Trend test	1.25	1.02–1.56
Patient history		
Cholecistectomy	0.49	0.29–0.82
Diabetes mellitus	0.62	0.35–1.11
Clinical findings		
Jaundice	2.89	1.71–4.85
Malaise/tiredness	0.44	0.26–1.32
Glycemic disturbance	5.64	2.36–13.46
Change in bowel habit	0.43	0.27–1.47
Nausea and/or vomiting	0.25	0.15–2.22
Depression	0.33	0.12–1.08
Fever	0.19	0.09–0.39
Laboratory		
CA 19-9	9.33	1.36–63.95

Table 3 Independent predictors of pancreatic cancer

Variables	Odds ratios	Confidence intervals
Tobacco index >20	2.11	1.08–4.09
Jaundice	2.89	1.71–4.85
Glycemic disturbance	5.64	2.36–13.46
Laboratory result CA 19-9	9.33	1.36–63.95

Table 4 Test performance with regards to pancreatic cancer

Diagnostic test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Ultrasound (<i>n</i> = 199)	83	78	83	88
Computed tomography (<i>n</i> = 222)	97	61	80	95
ERCP (<i>n</i> = 69)	65	87	80	66
EUS (<i>n</i> = 14)	77	60	78	60

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; EUS, endoscopic ultrasound; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Table 4 illustrates the test performance of the four most important imaging studies for the diagnosis of PC. To estimate these parameters, we included any suspicious findings that would merit further studies of the patient. Ultrasound, in the absence of large amounts of intestinal gas that might completely mask the pancreas,

can clearly delineate all parts of the pancreas; the sensitivity of the ultrasound for the diagnosis of PC was 83% and the specificity 78%, consistent with other studies [19,20]. The CT has the highest sensitivity of the four tests (97%), a specificity of 61%, and a positive predictive value of 80%. The ERCP in this study has a significantly high rate of non-diagnostic studies because of technical failure in intubations of the papilla and contrast injection into the pancreatic duct [21]. Also the coexisting chronic pancreatitis

with duct irregularities in the dilated area upstream to the stenosis may cause a difficult diagnostic problem, differentiating a malignant from an inflammatory cause of the stenosis. Since some of the control patients had a diagnosis of chronic pancreatitis, the sensitivity of the ERCP resulted inferior to the CT. At the time of the study, the Endoscopic Unit began to gain experience with the EUS, thus there were only 14 EUS that did not proved superiority in comparison to the other tests (Table 4).

The ROC curves for the four tests of interest showed a greater area under the curve for the CT (Figs 1–4). Moreover, pancreatic

growth contributes with the greatest area under the curves in Figs 1–4. Wirsung dilatation and biliary tree dilatation were not as relevant as pancreatic growth to establish the diagnosis. Both CT and EUS initially gained significant sensibility with less evident specificity.

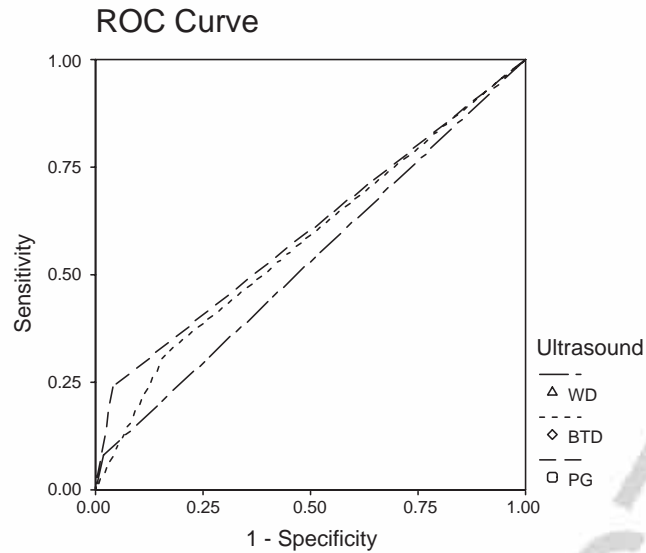


Figure 1 Ultrasound results for pancreatic cancer ($n = 199$). BT, biliary tree dilatation; PG, pancreatic growth; ROC, receiver operating characteristic; WD, Wirsung dilatation.

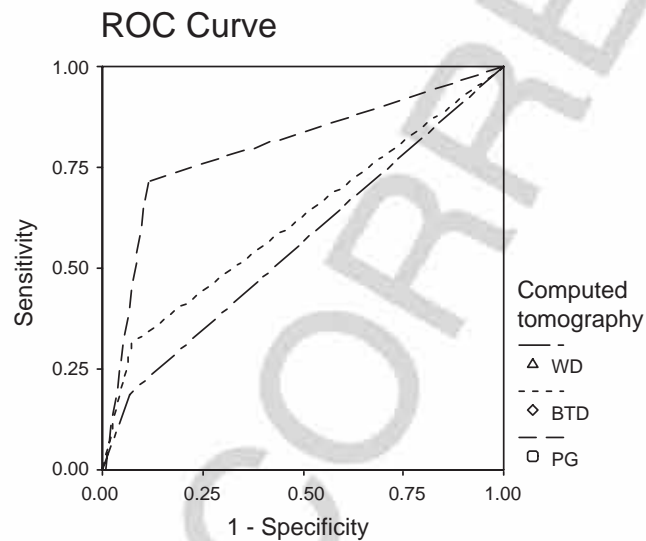


Figure 2 Computed tomography results for pancreatic cancer ($n = 222$). BT, biliary tree dilatation; PG, pancreatic growth; ROC, receiver operating characteristic; WD, Wirsung dilatation.

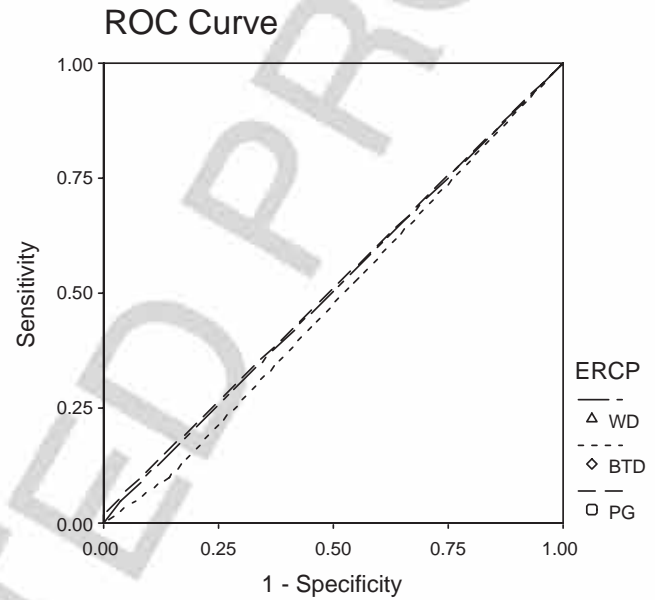


Figure 3 Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) result for pancreatic cancer ($n = 69$). BT, biliary tree dilatation; PG, pancreatic growth; ROC, receiver operating characteristic; WD, Wirsung dilatation.

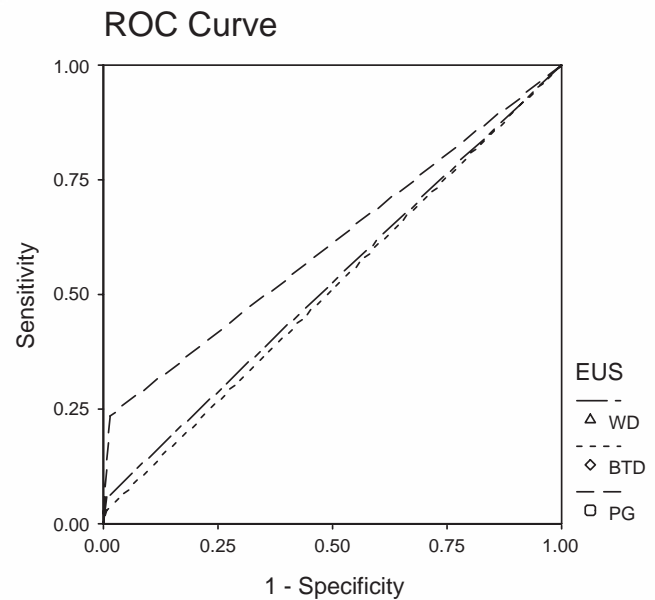


Figure 4 Endoscopic ultrasound (EUS) results for pancreatic cancer ($n = 14$). BT, biliary tree dilatation; PG, pancreatic growth; ROC, receiver operating characteristic; WD, Wirsung dilatation.

Table 5 Likelihood ratios for independent predictors of PC and variables relevant to PC diagnosis

Variables	LR+	LR-
TI	1.21	0.84
Jaundice	1.92	0.69
Glycemic disturbance	3.40	0.81
CA 19-9	5.36	0.29
Ultrasound	3.77	0.21
Computed tomography	4.15	0.26
ERCP	5.00	0.40

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; LR, likelihood ratio; PC, pancreatic cancer; TI, tobacco index.

Table 6 Prediction models using incidence and mortality of PC at the tertiary referral hospital

Variables	TRH		
	General incidente of PC	Cancer incidence	Cancer mortality
	0.0094	0.04	0.07
TI	0.01	0.05	0.08
Jaundice	0.02	0.09	0.16
Glycemic disturbance	0.07	0.36	0.55
CA 19-9	0.41	1.69	2.96
Model probability of PC (%)	28	63	75
Ultrasound	1.55	6.37	11.16
Post-test probability of PC (%)	61	86	92
Computed tomography	1.70	7.01	12.28
Post-test probability of PC (%)	63	88	93
ERCP	2.05	8.45	14.8
Post-test probability of PC (%)	67	89	94

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; PC, pancreatic cancer; TI, tobacco index; TRH, tertiary referral hospital.

Estimating the probability of PC

We report LRs for the statistically significant predictors of PC to estimate the probability of PC (Table 5). The prediction model uses the incidence and mortality of PC at the tertiary referral hospital where the study took place and general cancer statistics [22,23]. Regarding biochemical markers, glycemic disturbance and the tumour marker CA 19-9 have the most relevant LRs of 3.4 and 5.36, respectively, and among the imaging studies the ERCP showed the highest LR in detecting PC. The prediction model through computing clinical data (tobacco index and jaundice), laboratory results (glycemic disturbance) and imaging studies (ERCP: dilated Wirsung duct), estimates a probability of a patient developing PC of 67% at the tertiary referral hospital where the study was carried out (Table 6).

Discussion

The purpose of this work was to study high suspicion index patients for PC and use their clinical, laboratory and image data to estimate the probability of PC, and therefore modify accord-

ingly the aggressiveness of the diagnostic approach, that is, non-invasive versus invasive tests. We search for symptoms that could facilitate earlier diagnosis of PC, with the assumption that if a diagnosis could be made more than 6 months earlier, this could be of therapeutic significance [24,25]. Our results show that many patients do actually present particular symptoms that could aid in the diagnosis of PC such as abdominal pain, weight loss and change in bowel habits that were reported more than 5 months previous to diagnosis of PC. Although the complaints were most often non-specific, knowledge of their existence could at least raise a suspicion of PC.

We first carried out a case-control study to learn the most significant patient characteristics that are common to PC. In this retrospective analysis, attention was paid to symptoms, laboratory results and diagnostic methods. In order for the control group to have included laboratory and image studies, the study design included hospitalized patients for abdominal pain, weight loss and chronic pancreatitis that had among their differential diagnosis PC. Cases and controls shared many similarities with regards to symptoms and were approached in most cases with the same diagnostic methods. Thus, our sample of patients did not show great statistical differences, and moreover, the ORs cannot be interpreted as protective effect for PC. Notwithstanding these limitations, our findings support previous works where tobacco, glycemic disturbance which correlates with early diabetes onset, and jaundice (OR 2.11, 5.64 and 2.89, respectively) are risk factors that should raise suspicion for PC.

The objective of a surveillance programme is to identify a patient's pancreas when is dysplastic but before cancer has developed. Hereditary predisposition in other works accounts for at least 10% of cases with PC; we obtained a 7% of cases with PC. To have a relative with a history of malignancy was more common in the case group, 43% compared with 38% in the control group, because it is now recognized that some inherited syndromes confer a higher risk for PC such as familial adenomatous polyposis, hereditary non-polyposis colorectal cancer, cystic fibrosis and hereditary pancreatitis [5]. Moreover, it has been established in the literature that sudden onset of DM, acute and chronic pancreatitis are important predictors of PC; nonetheless, we could not show this in our study [26,27].

Abdominal pain, tiredness and malaise, and changes in bowel habits were among the most frequent complaints. Although none of these symptoms is specific, they were all striking because they always appeared suddenly and unexpectedly in apparently healthy subjects. For this reason, we believe that their appearance could raise a suspicion of the possibility of some form of digestive cancer, including PC. Other symptoms and signs such as pruritus, steatorrhea, fever, mood changes and non-ulcerous dyspepsia were less frequently reported, and they generally appeared less than 6 months before major symptoms. Another study reported that 27% of 177 patients with PC had symptoms, compatible with upper abdominal disease for more than 6 months before diagnosis; the symptoms themselves, however, were not specified [25].

With regards to the technology assessment analysis, the four imaging studies (ultrasound, CT, ERCP and EUS) performed similarly to what it is reported in the literature; however, there was a significant greater number of ultrasound and CT (421 studies) compare with ERCP and EUS (83 studies) [19]. In other

works, the ERCP and EUS often have better test results than the CT; however, in this study the latter outperformed the others probably because of more experience with it and that the ERCP and EUS are more invasive and require considerable operator skill [20]. The ROC curves demonstrate the superiority of the CT in these patients with a greater area under the curve than the other imaging studies. Pancreatic growth appears as the most relevant finding in the four imaging studies with a significant raise in sensibility. Wirsung dilatation and biliary tree dilatation did not appear as relevant predictor of PC as did the abnormal finding of a mass.

A few studies have evaluated the combined use of imaging techniques and serological markers. These studies indicate that the combined use of an image study and a determination of CA 19-9 results in a better sensitivity and specificity compared with results obtained by each alternative alone [20,28]. This combination may diagnose up to 97% of PC. The authors conclude that this combination may even be able to detect 85% of carcinomas smaller than 3 cm in diameter [20]. Here, in addition to image studies and laboratory results, we include the clinical presentation of PC for which we obtain a probability of developing PC from 61% to 67% depending on the selection of imaging studies. We further extrapolate this analysis to obtain a 94% post-test probability of PC when we take the cancer mortality rates and we select for imaging study an ERCP (Table 6).

We have presented a simple method for estimating the probabilities that certain clinical features, laboratory results and imaging studies have of developing PC. Table 5 reports the LRs of the significant variables that resulted from the case-control study, as well as the LRs of the imaging studies, all of which are conditionally independent and to our knowledge these LRs have not been reported in the literature. This assumes, for example, that the LRs for glycemic disturbance are the same regardless of the patient tumour marker CA 19-9.

We believe that these results may be useful to clinicians and patients who base their decisions about diagnostic strategies on their calculation of the likelihood to present PC. This model illustrates that the probability of malignancy cannot be based on a single characteristic. This procedure also demonstrates the potential value of Bayes' theorem for combining diagnostic information. Bayes' theorem has also been found to be valuable in combining data for the diagnosis of coronary artery disease and other conditions [29–32].

New diagnostic information, such as K-ras oncogene activation, through genetic expression studies can be readily incorporated into our model by converting test results into LR [33]. The same is true with patients who carry the genes for an autosomal dominant familial PC syndrome. As new information arises, it can be included as LRs, and thereby, serve as an approximation to an early diagnosis of PC.

The future of screening and surveillance for PC is under current research. We believe that the most accurate estimates of the probability of developing PC should be based on a prospective contemporary study of patients with a high suspicious index for PC, large enough to describe the probability of malignancy for subgroups of patients. However, to our knowledge no such study has been published. Nevertheless, many clinicians use estimates of likelihood of malignancy to guide their managements of patients with PC. The simple method presented here is intended to improve

these estimates, and therefore, narrow the gap to an earlier diagnosis of PC.

Acknowledgements

The authors would like to express appreciation to the National Council of Science and Technology (CONACyT) and to the National Autonomous University of Mexico (UNAM) for supporting this effort through a PhD scholarship and academic resources.

References

- National Cancer Institute. (2002) Information about detection, symptoms, diagnosis, and treatment of pancreatic cancer. NIH Publication No. 01-1560 Posted: 02/08/2002.
- Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S. & Wingo, P. A. (1998) Cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians*, 48, 6–29.
- Warshaw, A. L. & Fernandez-del Castillo, C. (1992) Pancreatic carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 326, 455–465.
- Nix, G. A., Schmitz P. I., Wilson J. H., Van Blankenstein M., Groeneweld C. F. & Hofwijk R. (1984) Carcinoma of the head of the pancreas. *Gastroenterology*, 87, 37–43.
- Brentnall, T. A., Bronner, M. P., Byrd, D. R., Haggitt, R. C. & Kimmey, M. B. (1999) Early diagnosis and treatment of pancreatic dysplasia in patients with a family history of pancreatic cancer. *Annals of Internal Medicine*, 131, 247–255.
- Sox, H., Blatt, M., Higgins, M. & Marton, K. (1988) Understanding new information: Bayes' theorem. In *Medical Decision Analysis*. •• Butterworth-Heinemann. [6]
- Sackett, D., Richardson, W., Rosenberg, W. & Haynes, R. (1997) *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. London: Churchill Livingstone.
- Philosophov, L. (1990) Bayesian decision making based on measurements containing errors. *Medical Decision Making*, 15, 264–275.
- Spiegelhalter, D., Myles, J., Jones, D. & Abrams, K. (1999) An introduction to Bayesian methods in health technology assessment. *British Medical Journal*, 319, 508–512.
- Joseph, L., Gyorkos, T. & Coupal, L. (1995) Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic test in the absence of a gold standard. *American Journal of Epidemiology*, 141, 263–272.
- Cummings, S. R., Lillington, G. A. & Richard, R. J. (1986) Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. *Review of Respiratory Disease*, 134, 449–452.
- Hosner, D. & Lemeshow, S. (1990) *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley.
- Clayton, D. & Hill, M. (1993) *Statistical Models in Epidemiology*. •• Oxford Science. [7]
- Sox, H., Blatt, M., Higgins, M. & Marton, K. (1988) Measuring the accuracy of clinical data. In *Medical Decision Analysis* (eds •• •• & ••), pp. ••–••. ••: Butterworth-Heinemann. [8]
- Fengchun, P. & Hall, J. (1996) Bayesian analysis of ROC curves using Markov chain Monte Carlo methods. *Medical Decision Making*, 16, 404–411.
- Weinstein, M. & Fineberg, H. (1980) *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company.
- Dewan, N., Shean, C. J., Reeb, S. D., Gobar, L. S., Scott, W. J. & Ryschon, K. (1997) Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule. *Chest*, 112, 416–422.
- Grenier, P., Chevret, S., Beigelman, C., Brauner, M. W., Chastang, C. & Valeyre, D. (1994) Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT with Bayesian analysis. *Radiology*, 191, 383–390.
- Alvarez, C., Livingston, E., Ashey, S., Schwarz, M. & Reber, H. (1993) Cost-benefit analysis of work-up for pancreatic cancer. *American Journal of Surgery*, 165, 53–60.

- 1 20. Wanebo, H. & Vezeridis, M. (1996) Pancreatic carcinoma in perspec- 22
 2 tive. *Cancer Supplement*, 78, 580–591. 23
 3 21. Niederau, C. & Grendell, J. H. (1992) Diagnosis of pancreatic carci- 24
 4 noma. *Pancreas*, 7, 66–86. 25
 5 22. Greenlee, R., *et al.* (2000) Cancer statistics, 2000. *CA Cancer Journal* 26
 6 **9** *for Clinicians*, 50, 7. 27
 7 23. Salmeron Castro, J., Franco Marina, F., Salazar-Martinez, E. & 28
 8 Lazcano, E. (1997) Panorama epidemiológico de la mortalidad por 29
 9 cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991–1995. *Salud* 30
 10 *Pública*, 39 (4): 266–273. 31
 11 24. Sonnenberg, A. (2001) The diagnostic pursuit of gastrointestinal 32
 12 symptoms. *American Journal of Gastroenterology*, 96, 298–302. 33
 13 25. Gullo, L., Tomassetti, P., Migliori, M., Casadei, R. & Marrano, D. 34
 14 (2001) Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an 35
 15 earlier diagnosis? *Pancreas*, 22, 210–213. 36
 16 26. Tsuchiya, R., Noda, T., Harada, N., *et al.* (1986) Collective review of 37
 17 small carcinomas of the pancreas. *Annals of Surgery*, 203, 77–81. 38
 18 27. Furukawa, H., Okada, S., Saisho, H., Ariyama, J., Karasawa, E., 39
 19 Nakaizumi, A., Nakasawa Murakami, K. & Kakizoe, T. (1996) Clini-
 20 copathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*,
 21 78, 986–990. 40

SNP Best-set Typesetter Ltd.	
Journal Code: JEP	Proofreader: Jason
Article No: 955	Delivery date: 12 February 2008
Page Extent: 7	Copyeditor: Cindy

AUTHOR QUERY FORM

Dear Author,

During the preparation of your manuscript for publication, the questions listed below have arisen. Please attend to these matters and return this form with your proof.

Many thanks for your assistance.

Query References	Query	Remark
q1	Au: Please shorten this short title running head to be no more than 40 characters including spaces.	
q2	Au: Please provide all the authors' qualifications.	
q3	Au: Please provide all the authors' job titles and affiliation departments.	
q4	Au: The author names Sackett, Weinstein and Feinberg do not match the names in Refs 10 and 16. Please check.	
q5	Au: The original Ref. 26 is identical to Ref. 5 , so it has been deleted from the list and other references have been reordered from 26 onwards. Please confirm the citations are matched to the references correctly.	
q6	Au: Ref. 6: Please provide the city of publication.	
q7	Au: Ref. 13: Please provide the city of publication.	
q8	Au: Ref. 14: Please provide the editors' names, the page range and the city of publication.	
q9	Au: Ref. 22: Please list the first three authors plus et al. if there are more than 10 authors; otherwise please list all author names.	
q10	Au: Do the figures in bold have specific meaning? If yes, please clarify; otherwise please set them in roman font. Please also confirm the column headings in this table are correct.	

MARKED PROOF

Please correct and return this set

Please use the proof correction marks shown below for all alterations and corrections. If you wish to return your proof by fax you should ensure that all amendments are written clearly in dark ink and are made well within the page margins.

<i>Instruction to printer</i>	<i>Textual mark</i>	<i>Marginal mark</i>
Leave unchanged	... under matter to remain	Ⓟ
Insert in text the matter indicated in the margin	∧	New matter followed by ∧ or ∧ [Ⓢ]
Delete	/ through single character, rule or underline or ┌───┐ through all characters to be deleted	Ⓞ or Ⓞ [Ⓢ]
Substitute character or substitute part of one or more word(s)	/ through letter or ┌───┐ through characters	new character / or new characters /
Change to italics	— under matter to be changed	↙
Change to capitals	≡ under matter to be changed	≡
Change to small capitals	≡ under matter to be changed	≡
Change to bold type	~ under matter to be changed	~
Change to bold italic	≈ under matter to be changed	≈
Change to lower case	Encircle matter to be changed	≡
Change italic to upright type	(As above)	⊕
Change bold to non-bold type	(As above)	⊖
Insert 'superior' character	/ through character or ∧ where required	Υ or Υ under character e.g. Υ or Υ
Insert 'inferior' character	(As above)	∧ over character e.g. ∧
Insert full stop	(As above)	⊙
Insert comma	(As above)	,
Insert single quotation marks	(As above)	ʹ or ʸ and/or ʹ or ʸ
Insert double quotation marks	(As above)	“ or ” and/or ” or ”
Insert hyphen	(As above)	⊥
Start new paragraph	┌	┌
No new paragraph	┐	┐
Transpose	┌┐	┌┐
Close up	linking ○ characters	○
Insert or substitute space between characters or words	/ through character or ∧ where required	Υ
Reduce space between characters or words		↑

Referencias:

- ¹ Jemal A, Tiwari RC, Murria T, et al. Cancer statistics. 2004 CA Cancer J Clin 2004 ;54 (1):8.-29.
- ² Neoptolemos J, Lemoine N. Pancreatic cancer: molecular and clinical advances. Solvay Healthcare. Blackwell Science LTD. 1996: 227-279
- ³ Spiegelhalter, D., Myles, J., Jones, D. & Abrams, K. (1999) An introduction to Bayesian methods in health technology assessment. *British Medical Journal*, 319, 508-512.
- ⁴ Boletín de Estadísticas Vitales 2005. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI). Mexico (ISBN 978-970-13-485) 2007.
- ⁵ National Cancer Institute. (2002) Information about detection, symptoms, diagnosis, and treatment of pancreatic cancer. NIH Publication No. 01-1560 Posted: 02/08/2002
- ⁶ Chan Núñez C y Rubio Peña A. Carcinoma en Páncreas, en Nuevas fronteras en gastroenterología, hepatología, y endoscopia gastrointestinal. 2007: 331-347.
- ⁷ Robles G y Fastag D. Cáncer de páncreas. Epidemiología y factores de riesgo. Rev. Gastroenterol. Mex. Vol 72 suplemento 2 2007: 155-159.
- ⁸ Haubrich. Schaffner. y Berk. Gastroenterology. 5th ed. 1995. Chapter 158. Exocrine Tumor of the Páncreas. I. Raijman and B. Levin. pp:2984 - 3001.
- ⁹ Hruban R, Maitra A, Kern S, y Goggins M. Precursors to pancreatic cancer. Gastroenterol Clin N Am 36 2007: 831-849
- ¹⁰ Cowgill S Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer. Am J Surg. 2003; 279-286.
- ¹¹ Sackett, D., Richardson, W., Rosenberg, W. & Haynes, R. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. London: Churchill Livingstone. 1997: 79-157
- ¹² Feldman M, Friedman L, Sleisenger M. Pancreatic cancer, cystic pancreatic neoplasm, and other nonendocrine pancreatic tumors, in Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management. 7ed (ISBN 0-7216-8973-6)2002: 970-987.
- ¹³ Kowalski T, Loren D, Raza A et al. CA 19-9 as a predictor of TNM stage for pancreatic adenocarcinoma. Gastroenterology 2004; 126(84) suppl 2:A-30

-
- ¹⁴Trumper, L. Burger, B. von Bonin, F. Hintze, A. Daus, H. Diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by polymerase chain reaction from pancreatic secretions. *British Journal of Cancer*. 1994. 70 (2): 278-84.
- ¹⁵Palazzo, L. Roseau, G. Gayet, B. Vilgrain, V. Endoscopy ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic ultrasonography and CT scan. *Endoscopy*. 1993. 25 (2) : 143-50.
- ¹⁶Megibow, A. Zhou, X. Rotterdam, H. et al. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability - report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1995;195 (2):327-32.
- ¹⁷Gabata, T. Mtsui, O. Kdoya, M. Yoshikawa, J. Miyayama, S. Takaschima, T. et al. Small pancreatic adenocarcinomas: efficacy of MR imaging with fat suppression and gadolinium enhancement. *Radiology*. 1994.; 193 (3):683-8.
- ¹⁸Thoeni R. Blankenberg, F. Pancreatic imaging. *Computed Tomography and magnetic resonance imaging. Radiology Clinical North America*. 1993. 31 (5): 1085-113.
- ¹⁹Putman, C. Ravin, C. *Textbook of Diagnostic Imaging*. 2nd ed. 1994. Chapter 62: The Pancreas, by Freeny, P. Lawson, T. pp: 961-1023.
- ²⁰Freeny, P. Traverso, L. Ryan, J. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *American Journal of Surgery*. 1993. 165 (5): 600-6.
- ²¹Alvarez, C. Livingston, E. Ashley, S. Schwarz, M. Reber, H. Cost-benefit analysis of the work-up for pancreatic cancer. *American Journal of Surgery*. 1993. 165 (1) : 53-8.
- ²² Etzioni R, Kadane J. Bayesian statistical methods in public health and medicine. *Annu. Rev. Public Health* 1995; 16: 23-41.
- ²³ Rothman K, y Greenland S. *Modern Epidemiology : causalidad e inferencia causal*. Lippincott Raven. 1998.
- ²⁴ Sox H, Blatt M, Higgins M, Marton K. *Medical decision making: understanding new information Baye's theorem*. Butterworth Heinemann. 1988; 67-103.
- ²⁵ Fayers P, Ashby D, Mahesh K, y Parmar B. Tutorial in Biostatistics Bayesian data monitoring in clinical trials. *Statistics in Medicine*. 1997; 16: 1413-1430.

-
- ²⁶ Sox H, Blatt M, Higgins M, Marton K. Medical decision making: measuring the accuracy of clinical data. Butterworth Heinemann. 1988; 67-103.
- ²⁷ Weinstein MC, Feinbert HV. Clinical decisión análisis. Philadelphia:WB Saunders, 1980: 105-8.
- ²⁸ Sackett DL, Hayes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology. A basis science for clinical medicine. Boston: Litle, Brown, 1985: 108-26.
- ²⁹ Cummings S, Lillington G y Richard R. Estimating the probability of Malignancy of solitary pulmonary nodule. Amer Rev. Respir Dis. 1986;134:449-452
- ³⁰ Dewan, N., Shean, C. J., Reeb, S. D., Gobar, L. S., Scott, W. J. & Ryschon, K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule. *Chest*, 1997 (112): 416–422.
- ³¹ Grenier, P., Chevret, S., Beigelman, C., Brauner, M. W., Chastang, C. & Valeyre, D. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT with Bayesian analysis. *Radiology*, 1994 (191) : 383–390.
- ³² Salmeron Castro, J., Franco Marina, F., Salazar-Martinez, E. & Lazcano, E. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991–1995. *Salud Pública*, 1997 (39) (4): 266–273.
- ³³ Alvarez, C., Livingston, E., Ashy, S., Schwarz, M. & Reber, H. Cost–benefit analysis of work-up for pancreatic cancer. *American Journal of Surgery*, 1993 (165) : 53–60.
- ³⁴ Wanebo, H. & Vezeridis, M. Pancreatic carcinoma in perspective. *Cancer Supplement*, 1996 (78) : 580–591.
- ³⁵ Niederau, C. & Grendell, J. H. Diagnosis of pancreatic carcinoma. *Pancreas*, 1992 (7) : 66–86.
- ³⁶ Greenlee, R., *et al.* Cancer statistics, 2000. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 2000 (50): 7.
- ³⁷ Sonnenberg, A. The diagnostic pursuit of gastrointestinal symptoms. *American Journal of Gastroenterology*, 2001 (96) : 298–302.
- ³⁸ Gullo, L., Tomassetti, P., Migliori, M., Casadei, R. & Marrano, D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis? *Pancreas*, 2001 (22) : 210–213.

-
- ³⁹ Tsuchiya, R., Noda, T., Harada, N., *et al.* Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Annals of Surgery*, 1986 (203) : 77–81.
- ⁴⁰ Furukawa, H., Okada, S., Saisho, H., Ariyama, J., Karasawa, E., Nakaizumi, A., Nakasawa Murakami, K. & Kakizoe, T. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*, 1996 (78) :986–990.
- ⁴¹ Feng, D., Zhang, S., Han, T., Jiang, Y., Lei, R., Yuan, Z. & Wang, X. A prospective study of detection of pancreatic carcinoma by combined plasma K-ras mutation and serum CA 19-9 analysis. *Pancreas*,2002 (25) ,(4): 336–341.
- ⁴² Diamond, G. Reverend Bayes’ silent majority: an alternative factor affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. *American Journal of Cardiology*, 1986 (57) : 1175–1180.
- ⁴³ Etzioni, R. & Kadane, J. Bayesian statistical methods in public health and medicine. *Annual Review of Public Health*, 1995 (16) : 23–41.
- ⁴⁴ Dunson, D. Practical advantages of Bayesian analysis of epidemiologic data. *American Journal of Epidemiology*, 2001 153, 1222–1226.
- ⁴⁵ Felli, J. & Hazen, G. A Bayesian approach to sensitivity analysis. *Health Economics*,1999 (8) : 263–268.
- ⁴⁶ Hruban, R. H., Van Mansfeld, A., Offerhaus, G. J. A., Van Weering, D. H. J., Allison, D. C., Goodman, S. N., Kensler, T. W., Bose, K., Cameron, L. & Bos, J. L. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. *American Journal of Pathology*, 1993 143:545–554.