

# CONCORDANCIA ENTRE LA INFORMACIÓN FACILITADA POR EL PACIENTE Y UN FAMILIAR SOBRE ANTECEDENTES PATOLÓGICOS, CONSUMO DE TABACO, DE ALCOHOL, DE CAFÉ, Y DIETA EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO Y DEL SISTEMA BILIAR EXTRAHEPÁTICO

Laura Gavalda<sup>1</sup> / Miquel Porta<sup>1</sup> / Núria Malats<sup>1</sup> / Josep L. Piñol<sup>1</sup> / Esteve Fernández<sup>1</sup> / Andrew Maguire<sup>1</sup> / Immaculada Cortès<sup>1</sup> / Elisabeth Carrillo<sup>1</sup> / Mariona Marrugat<sup>2</sup> / Juli Rifà<sup>3</sup> / Alfredo Carrato<sup>4</sup> / en nombre de los Investigadores del Estudio PANKRAS II\*

<sup>1</sup>Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM), Universidad Autónoma de Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Preventiva y <sup>3</sup>Servicio de Oncología, Hospital de Son Dureta, Mallorca. <sup>4</sup>Servicio de Oncología, Hospital General Universitario de Elche.

## Resumen

**Objetivo:** Ningún estudio sobre mutaciones en el oncogén K-ras y los cánceres de páncreas exocrino y del sistema biliar ha analizado la fiabilidad de la información clínica y epidemiológica utilizada. En el contexto de un estudio prospectivo multicéntrico sobre dichas neoplasias se ha analizado la concordancia entre la información facilitada por el paciente y la facilitada por un familiar respecto a diversos factores asociados a aquéllas.

**Métodos:** Se cumplimentaron un total de 110 pares de entrevistas y el acuerdo se midió mediante los índices kappa simple (k) y ponderado ( $k_p$ ), el porcentaje de acuerdo simple, y los porcentajes de acuerdo para los valores positivos y negativos.

**Resultados:** La concordancia para los distintos antecedentes patológicos fue excelente (k entre 0,89 y 0,76), al igual que para el consumo habitual de tabaco (k=0,98). El acuerdo fue entre moderado y alto para el consumo habitual de café (k=0,68) y las frecuencias de consumo de grupos de alimentos ( $k_p$  entre 0,66 y 0,38). Los familiares refirieron sistemáticamente un mayor consumo de bebidas alcohólicas que los pacientes (k entre 0,71 y 0,32).

**Conclusión:** En general, los familiares pueden tomarse como fuente de información alternativa en caso de incapacidad de los pacientes, aunque deben considerarse con cautela los datos referentes al consumo de alcohol.

**Palabras clave:** Concordancia. Cáncer. Tabaco. Alcohol. Dieta. Antecedentes patológicos.

## AGREEMENT BETWEEN PATIENT AND SURROGATE REPORTS ON MEDICAL HISTORY, CONSUMPTION OF TOBACCO, ALCOHOL AND COFFEE, AND DIET IN CANCERS OF EXOCRINE PANCREAS AND THE EXTRAHEPATIC BILIARY SYSTEM

### Summary

**Objective:** No study on mutations in the K-ras oncogene and cancer of the exocrine pancreas or cancer of the biliary system has analyzed the reliability of clinical and epidemiological information.

**Methods:** Agreement between patient and surrogate on factors potentially related to both tumours was evaluated within a multicentre prospective study. Interviews were personally administered to both patient and surrogate (N=110 pairs). Agreement was examined via the simple kappa index (k), the weighted kappa index ( $k_w$ ), the percentage of simple agreement, and the percentages of positive and negative agreement.

**Results:** Agreement for medical history was excellent (k between 0.89 and 0.76), as it was for tobacco consumption (k=0.98). Agreement was moderate for coffee consumption (k=0.68), frequencies of food groups ( $k_w$  from 0.66 to 0.38), and consumption of alcoholic drinks (k from 0.66 to 0.32). Surrogates indicated a higher consumption of alcohol than patients.

**Conclusion:** Surrogates can be an alternative source of information when patients cannot be interviewed, but information on alcohol consumption should be treated with caution.

**Key words:** Concordance. Cancer. Tobacco. Alcohol. Diet. Medical history.

*Correspondencia:* Dr. M. Porta Serra. Doctor Aiguader, 80; 08003 Barcelona.

Este artículo fue recibido el 29 de agosto de 1994 y aceptado tras revisión el 2 de enero de 1995.

\* La lista de todos los investigadores aparece al final del artículo.

## Introducción

Una solución adoptada a menudo en los estudios clínicos y epidemiológicos cuyos individuos de interés no pueden proporcionar información por padecer enfermedades rápidamente letales o incapacitantes es la realización de las entrevistas a algún familiar o persona próxima<sup>1</sup>. En tal circunstancia, una cuestión primordial es saber si la información que proporcionan los familiares es similar a la que hubiesen facilitado los propios individuos<sup>2</sup>. A pesar de que se han descrito estrategias para minimizar la variabilidad entre las dos fuentes de información<sup>1,3</sup>, la posibilidad de cometer «errores de clasificación» no es despreciable<sup>4,5</sup>. Por ello, tradicionalmente en epidemiología se ha estudiado la calidad de la información proporcionada por los familiares analizando su concordancia con la facilitada por los individuos o por otras fuentes<sup>6-21</sup>.

Debido a la alta letalidad del cáncer de páncreas<sup>22-24</sup>, es particularmente frecuente que los investigadores deban recurrir a familiares para obtener información sobre las exposiciones u otras variables de interés. Mientras que algunos estudios han adoptado medidas en el diseño o en el análisis<sup>25-32</sup>, otros no han tomado precaución alguna<sup>33,34</sup>, y muy pocos han llevado a cabo un análisis específico de la concordancia entre las dos fuentes de información<sup>26</sup>. Ello resulta todavía más evidente en el ámbito de la «epidemiología molecular» y de los estudios «transicionales» —aquellos estudios en seres humanos cuyo diseño y logística poseen una complejidad intermedia entre los experimentos habituales de un laboratorio de biología y los estudios epidemiológicos de gran escala, y que generalmente ponen a prueba nuevas hipótesis sobre mecanismos biológicos, actuando de puente entre la investigación básica, la clínica y la epidemiológica<sup>35,36</sup>.

En el presente trabajo se analiza el grado de acuerdo entre pacientes y familiares en sus respuestas sobre presuntos factores relacionados con los cánceres de páncreas exocrino y del sistema biliar extrahepático. El análisis se enmarca en el contexto de un estudio transicional, el «Estudio multicéntrico prospectivo sobre el papel de los genes K-ras y p53 en el diagnóstico, el pronóstico y la etiología del cáncer de páncreas exocrino y del cáncer del sistema biliar extrahepático» (estudio PANKRAS II)<sup>37</sup>. El objetivo del presente análisis es valorar si los familiares pueden considerarse una fuente de información alternativa en caso de incapacidad o no disponibilidad de los pacientes. Este análisis representa, pues, una aproximación a la fiabilidad de la información obtenida por el estudio PANKRAS II.

## Población y métodos

En el estudio PANKRAS II participan cinco hospitales: uno de Mallorca (Hospital de Son Dureta), uno de Alicante (Hospital General de Elche) y tres de Barcelona (Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron, Hospital del Mar y Hospital de la Mútua de Terrassa). Se incluyen todos los pacientes con el diagnóstico o la sospecha diagnóstica de las siguientes patologías: cáncer de páncreas exocrino (CPE), cáncer del sistema biliar extrahepático (CSBE), pancreatitis crónica y quiste o pseudoquiste pancreático. La inclusión de pacientes con sospecha diagnóstica es consecuencia del primer objetivo del estudio PANKRAS II<sup>37</sup>: «Evaluar la utilidad clínica de la detección de las mutaciones en el primer exón del protooncogén K-ras como prueba diagnóstica para el CPE y para el CSBE.» En efecto, un requisito metodológico fundamental para los estudios sobre la efectividad clínica de las pruebas diagnósticas es la inclusión de un espectro lo más amplio posible de pacientes en quienes se plantee el diagnóstico diferencial de la patología de interés, pacientes que se presenten con signos y síntomas similares a aquellos en quienes habitualmente se sospecha dicha enfermedad y en quienes eventualmente nos plantearíamos hacer la prueba diagnóstica objeto de la evaluación<sup>38-41</sup>. Así pues, en el caso que nos ocupa el estudio PANKRAS II incluye enfermos afectados de las patologías mencionadas, a cuyo diagnóstico diferencial diversos investigadores sostienen<sup>42-45</sup> puede contribuir el análisis de si presentan o no una mutación en el gen K-ras.

El presente análisis se basa en los casos que se incluyeron durante tres etapas del PANKRAS II: la fase piloto y dos períodos bimensuales elegidos al azar (los meses 12 y 13, y los meses 16 y 17 del estudio). En ellas, además de la entrevista al paciente, el mismo monitor entrevistaba por separado a un familiar de aquél. Se obtuvo así un total de 110 pares de entrevistas. Dos de ellas no pudieron ser finalizadas en su totalidad por indisposición de un paciente y de un familiar, respectivamente. En la elección del familiar se priorizaron aquéllos con un vínculo estrecho (preferentemente, los cónyuges) o con un período de convivencia largo. Las entrevistas a pacientes y familiares se llevaron a cabo generalmente en el propio hospital, durante el ingreso del paciente, y se procuró que el tiempo transcurrido entre ambas fuera el menor posible. Los cuestionarios empleados para ambos tipos de entrevistas tenían la misma estructura, aunque el dirigido al familiar era una versión reducida del utilizado para el paciente y recogía específicamente aquellas variables de las

**Tabla 1. Características generales de los pacientes y familiares entrevistados**

|   | N   | %    |
|---|-----|------|
| <b>PACIENTES</b>  | 110 |      |
| <i>Sexo</i>   |     |      |
| Hombres   | 59  | 53,6 |
| Mujeres   | 51  | 46,4 |
| <i>Estado civil</i>   |     |      |
| Solteros  | 10  | 9,1  |
| Casados   | 77  | 70,0 |
| Separados/divorciados/viudos                                | 23  | 20,9 |
| <i>Años de escolarización</i>                               |     |      |
| ≤2 años   | 42  | 38,2 |
| 3-8 años  | 43  | 39,0 |
| ≥9 años   | 25  | 22,8 |
| <i>Clase ocupacional<sup>1</sup></i>                        |     |      |
| II  | 8   | 7,3  |
| III   | 12  | 10,9 |
| IVa   | 60  | 54,5 |
| IVb   | 17  | 15,5 |
| V   | 7   | 6,4  |
| VI  | 6   | 5,4  |
| <i>Hospital de ingreso</i>                                  |     |      |
| General de Elche  | 18  | 16,4 |
| Mar   | 29  | 26,4 |
| Son Dureta  | 14  | 12,7 |
| Vall d'Hebron   | 29  | 26,4 |
| Mútua de Terrassa   | 20  | 18,2 |
| <i>Servicio de ingreso</i>                                  |     |      |
| Digestología  | 40  | 36,4 |
| Cirugía   | 40  | 36,4 |
| Oncología   | 15  | 13,6 |
| Medicina interna  | 15  | 13,6 |
| <i>Diagnóstico</i>  |     |      |
| Cáncer de páncreas exocrino                                 | 46  | 41,8 |
| Cáncer del sistema biliar                                   | 19  | 17,3 |
| Otras neoplasias  | 7   | 6,3  |
| Pancreatitis crónica y quiste<br>o pseudoquiste pancreático | 19  | 17,3 |
| Otras patologías benignas                                   | 19  | 17,3 |
| <b>FAMILIARES</b>   | 110 |      |
| <i>Tipo de parentesco</i>                                   |     |      |
| Esposa  | 30  | 27,3 |
| Marido  | 20  | 18,2 |
| Hijo/a  | 32  | 29,1 |
| Madre   | 4   | 3,6  |
| Hermano/a   | 7   | 6,4  |
| Otros familiares  | 6   | 5,5  |
| Desconocido <sup>2</sup>                                    | 11  | 10,0 |
| <i>Convivencia con el paciente</i>                          |     |      |
| Sí  | 56  | 50,9 |
| No  | 26  | 23,6 |
| Desconocida <sup>2</sup>                                    | 28  | 25,5 |

<sup>1</sup> Basada en la Clasificación del Registrar General británico.

<sup>2</sup> Correspondientes a familiares entrevistados durante la fase piloto.

que se quería analizar la concordancia. En síntesis, éstas hacían referencia a: 1) *antecedentes patológicos*: se preguntó si el paciente padecía o había padecido ocho enfermedades, así como su correspondiente año de diagnóstico; 2) *tabaquismo*: se preguntó si el paciente era fumador habitual y, en caso afirmativo, qué tipo de tabaco consumía habitualmente y la última marca de tabaco consumida; 3) *consumo de alcohol*: se preguntó si el paciente consumía de manera habitual cuatro tipos de bebidas alcohólicas durante el año anterior al primer síntoma del proceso patológico que motivó el ingreso; 4) *consumo de café*: se preguntó si el paciente lo bebía habitualmente durante el año anterior al primer síntoma; y 5) *dieta*: se preguntaron las frecuencias de consumo de catorce grupos de alimentos durante el año anterior al primer síntoma (las frecuencias consideradas fueron cuatro: a diario, varias veces por semana, varias veces por mes, y raramente o nunca).

Después de la fase piloto del PANKRAS II, el cuestionario de entrevista al familiar se amplió en los ítems referentes al consumo de alcohol, y al parentesco y la convivencia con los familiares, aspectos que no se recogían de manera sistemática en la primera versión utilizada. Por ello, la mayor parte de los casos incluidos en la fase piloto carecen de esta información.

Para analizar la concordancia de las variables dicotómicas se utilizó el índice kappa simple ( $\kappa$ ), que mide el acuerdo corregido por el que sería esperable por azar<sup>46,47</sup>. Para cada estimación puntual de  $\kappa$  se calculó su significación estadística y su intervalo de confianza al 95 por ciento<sup>46</sup>. Se consideró que el acuerdo era excelente cuando el valor de  $\kappa$  era mayor o igual de 0,75, moderado cuando oscilaba entre 0,74 y 0,40 y pobre cuando era menor de 0,40<sup>46</sup>. En el caso de las variables dicotómicas se calculó también la proporción de acuerdo para los valores positivos y la proporción de acuerdo para los valores negativos, que expresan el porcentaje de observaciones concordantes para cada categoría sobre el total de observaciones de dicha categoría<sup>48</sup>; para dichos índices se calcularon también sus correspondientes intervalos de confianza al 95 por ciento<sup>49</sup>. La concordancia para la fecha del diagnóstico de cada antecedente patológico se definió en base al acuerdo en el año correspondiente. Tanto ésta como la concordancia para la última marca de tabaco fumada se midieron mediante el porcentaje de acuerdo simple.

Las frecuencias de consumo de los grupos de alimentos se trataron como variables ordinales y su concordancia se calculó mediante el índice kappa ponderado ( $\kappa_p$ ), acompañado de sus correspon-

**Tabla 2. Distribución y prevalencia de los antecedentes patológicos y grado de concordancia presentado al referir su presencia o ausencia. Conocimiento y grado de concordancia del año de diagnóstico de los antecedentes patológicos en los pares concordantes al referir su presencia**

|                       | Presencia/ausencia |                |                        |                               |                               | Año de diagnóstico                        |  |                             |
|-----------------------|--------------------|----------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|--|-----------------------------|
|                       | PCPA <sup>1</sup>  | P <sup>2</sup> | $\kappa^3$<br>(IC 95%) | Ppos <sup>4</sup><br>(IC 95%) | Pneg <sup>5</sup><br>(IC 95%) | Desconocido<br>por pacientes <sup>6</sup> | Desconocido<br>por familiares <sup>6</sup> | Po <sup>7</sup><br>(IC 95%) |
| Diabetes mellitus     | 18                 | 16,4           | 0,80<br>(0,65-0,94)    | 0,72<br>(0,54-0,90)           | 0,92<br>(0,86-0,97)           | 0 (0,0)                                   | 1 (5,5)                                    | 0,71<br>(0,44-0,90)         |
| Pancreatitis crónica  | 9                  | 8,2            | 0,84<br>(0,67-1)       | 0,75<br>(0,43-0,94)           | 0,97<br>(0,92-0,99)           | 1 (11,1)                                  | 1 (11,1)                                   | 0,86<br>(0,42-0,99)         |
| Pancreatitis aguda    | 15                 | 13,6           | 0,89<br>(0,77-1)       | 0,83<br>(0,59-0,96)           | 0,97<br>(0,91-0,99)           | 1 (6,7)                                   | 3 (20,0)                                   | 0,75<br>(0,50-0,99)         |
| Colelitiasis          | 20                 | 18,2           | 0,86<br>(0,74-0,98)    | 0,80<br>(0,64-0,96)           | 0,94<br>(0,89-0,99)           | 0 (0,0)                                   | 4 (20,0)                                   | 0,75<br>(0,48-0,93)         |
| Colecistitis          | 7                  | 6,4            | 0,76<br>(0,53-0,99)    | 0,64<br>(0,31-0,89)           | 0,95<br>(0,89-0,99)           | 0 (0,0)                                   | 0 (0,0)                                    | 1,00                        |
| Úlcus gastroduodenal  | 17                 | 15,4           | 0,87<br>(0,75-0,99)    | 0,81<br>(0,59-0,94)           | 0,96<br>(0,90-0,99)           | 0 (0,0)                                   | 1 (5,9)                                    | 0,31<br>(0,11-0,59)         |
| Transtornos psíquicos | 28                 | 25,4           | 0,84<br>(0,73-0,96)    | 0,80<br>(0,67-0,93)           | 0,91<br>(0,85-0,97)           | 2 (7,1)                                   | 3 (10,7)                                   | 0,48<br>(0,27-0,69)         |
| Alergias              | 20                 | 18,2           | 0,81<br>(0,68-0,95)    | 0,74<br>(0,57-0,91)           | 0,93<br>(0,86-0,98)           | 1 (5,0)                                   | 8 (40,0)                                   | 0,42<br>(0,15-0,72)         |

<sup>1</sup> Pares concordantes para la presencia del antecedente (número).

<sup>2</sup> Prevalencia del antecedente estimada a partir de PCPA (porcentaje).

<sup>3</sup> Todos los índices kappa presentan unos valores de p asociados menores de 0,05.

<sup>4</sup> Proporción de acuerdo para los valores positivos.

<sup>5</sup> Proporción de acuerdo para los valores negativos.

<sup>6</sup> Número (porcentaje).

<sup>7</sup> Porcentaje de acuerdo simple en los pares concordantes para la presencia del antecedente.

dientes intervalos de confianza al 95 por ciento<sup>46</sup>. Los valores considerados para definir el grado de acuerdo fueron los mismos que en el caso de  $\kappa$ . Para estas variables se calcularon también los porcentajes de desacuerdo máximo, es decir, los porcentajes sobre el total de observaciones en las que un individuo refería la mínima frecuencia de consumo y el otro la máxima, y viceversa.

## Resultados

La tabla 1 recoge las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, el tipo de parentesco y el grado de convivencia existente. La media de edad de los pacientes fue de 64,9 años (desviación típica [DT]: 14,5; intervalo: 27 y 93 años). La mayor parte de los pacientes estaban casados y el 38% había disfrutado de dos o menos años de escolarización. La patología más frecuente fue el cáncer de páncreas exocrino. En consonancia con los criterios de inclusión («diagnóstico o sospecha diagnóstica», ver el apartado de métodos), el diag-

nóstico final de siete pacientes fue otra neoplasia, y en 19, otras patologías benignas. La distribución por diagnósticos fue semejante a la del total de casos incluidos en los 24 primeros meses del estudio PANKRAS II (datos no mostrados). El tipo de familiar que respondió con más frecuencia fueron los cónyuges; la mayoría de familiares convivía con el paciente en el momento de la entrevista.

En la tabla 2 se muestran la distribución y la prevalencia de los antecedentes patológicos, así como el grado de concordancia presentado al referir su presencia o ausencia. Si tomamos como referencia los pares concordantes en cuanto a la presencia o existencia de cada uno de los antecedentes (PCPA), los más prevalentes fueron los trastornos psíquicos (que incluían trastornos psiquiátricos mayores y otras patologías menores, como la ansiedad), la colelitiasis y las alergias. Las prevalencias estimadas a partir de la información proporcionada únicamente por el paciente o únicamente por el familiar fueron muy similares (datos no mostrados). La concordancia observada fue excelente en todos los casos, con valores de  $\kappa$  que oscilaron entre 0,89 para la pancreatitis aguda y 0,76 para la colecistitis.

**Tabla 3. Distribución, prevalencia y concordancia para el consumo de tabaco, alcohol y café**

|   | PCPH <sup>1</sup> | P <sup>2</sup> | $\kappa^3$<br>(IC 95%) | Ppos <sup>4</sup><br>(IC 95%) | Pneg <sup>5</sup><br>(IC 95%) |
|---|-------------------|----------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <i>Consumo de tabaco</i>                      |                   |                |                        |                               |                               |
| Fumador (sí/no)                               | 57                | 51,8           | 0,98<br>(0,95-1)       | 0,98<br>(0,91-1)              | 0,98<br>(0,90-1)              |
| Tipo de tabaco (cigarrillos/otros)            | 40                | -              | 0,95<br>(0,85-1)       | 0,98<br>(0,87-1)              | 0,93<br>(0,66-1)              |
| <i>Consumo de alcohol (sí/no)<sup>6</sup></i> |                   |                |                        |                               |                               |
| Cerveza                                       | 20                | 25,6           | 0,68<br>(0,51-0,85)    | 0,64<br>(0,47-0,81)           | 0,81<br>(0,71-0,91)           |
| Vino / cava                                   | 33                | 42,3           | 0,44<br>(0,26-0,63)    | 0,60<br>(0,47-0,73)           | 0,73<br>(0,60-0,86)           |
| Aperitivos                                    | 6                 | 7,7            | 0,32<br>(0,08-0,57)    | 0,27<br>(0,08-0,46)           | 0,78<br>(0,60-0,86)           |
| Licores                                       | 20                | 25,6           | 0,71<br>(0,54-0,87)    | 0,67<br>(0,50-0,79)           | 0,83<br>(0,73-0,93)           |
| <i>Consumo de café (sí/no)</i>                |                   |                |                        |                               |                               |
|   | 79                | 71,8           | 0,68<br>(0,51-0,85)    | 0,87<br>(0,80-0,94)           | 0,60<br>(0,42-0,77)           |

<sup>1</sup> Pares concordantes para la presencia del hábito (número).

<sup>2</sup> Prevalencia del hábito estimada a partir de PCPH (porcentaje).

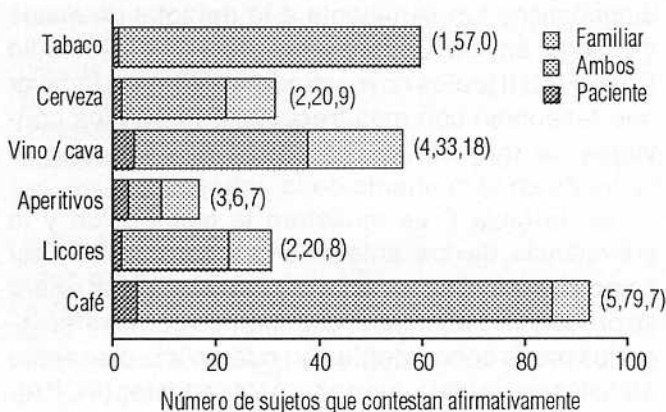
<sup>3</sup> Todos los índices kappa presentan unos valores de p asociados menores de 0,05.

<sup>4</sup> Proporción de acuerdo para los valores positivos.

<sup>5</sup> Proporción de acuerdo para los valores negativos.

<sup>6</sup> El número de pares de entrevistas completas para las que se dispuso de esta información fue igual a 78.

**Figura 1. Concordancia respecto al consumo de tabaco, alcohol y café. Las cifras entre corchetes indican el número de pacientes, pares concordantes y familiares, respectivamente, que refirieron un consumo habitual**



El hecho de que la proporción de acuerdo para los valores positivos (Ppos) fuera siempre menor que la proporción de acuerdo para los valores negativos (Pneg) indica que la discordancia se produjo, mayoritariamente, entre aquellos pares en los que alguno de los individuos refería la presencia del antecedente. La tabla 2 recoge también el grado de conoci-

miento y de acuerdo para el año de diagnóstico de los antecedentes patológicos en aquellos pares concordantes al referir su presencia. En conjunto, el conocimiento fue menor entre los familiares, aunque difirió según el tipo de antecedente. Así, el porcentaje de acuerdo simple (Po) del año de diagnóstico osciló entre valores pobres para el úlcus gastroduodenal (Po = 0,31) y máximos para la colecistitis (Po = 1).

El consumo de tabaco presentó un acuerdo excelente ( $\kappa = 0,98$ ), pues únicamente hubo un par discordante (tabla 3 y figura 1). Entre los fumadores, la concordancia en el tipo de tabaco consumido fue también excelente ( $\kappa = 0,95$ ). El Po de la última marca de tabaco fumada fue de 0,63 (IC 95%: 0,48-0,78). Respecto al consumo habitual de los cuatro tipos de bebidas alcohólicas considerados, la prevalencia estimada a partir del número de pares concordantes para la presencia del hábito (PCPH) osciló entre el 42,3% en el caso del vino/cava y el 7,7% en el caso de los aperitivos (tabla 3). No obstante, el consumo de alcohol presentó claras diferencias según el tipo de informante, pues los familiares refirieron sistemáticamente un mayor consumo (figura 1). Así, la prevalencia del consumo de vino/cava según el paciente fue del 47,4%, mientras que según el

**Tabla 4. Grado de conocimiento del familiar, grado de concordancia presentado y porcentaje de desacuerdo máximo de las frecuencias de consumo de los grupos de alimentos**

|                      | Desconocido por familiares (%) | $\kappa_p^1$ (IC 95%) | Desacuerdo máximo (%) <sup>2</sup> |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Leche y derivados    | 0,0                            | 0,66 (0,52-0,81)      | 1,8                                |
| Huevos               | 1,8                            | 0,60 (0,51-0,70)      | 0,0                                |
| Carne                | 1,8                            | 0,52 (0,39-0,65)      | 0,0                                |
| Pescado              | 1,8                            | 0,38 (0,22-0,54)      | 0,9                                |
| Verduras frescas     | 1,8                            | 0,57 (0,45-0,69)      | 2,8                                |
| Verduras cocidas     | 0,9                            | 0,54 (0,43-0,66)      | 0,9                                |
| Fruta                | 0,9                            | 0,66 (0,50-0,83)      | 1,0                                |
| Pan                  | 0,9                            | 0,52 (0,29-0,76)      | 3,7                                |
| Patatas              | 0,9                            | 0,53 (0,40-0,67)      | 0,0                                |
| Cereales y legumbres | 0,9                            | 0,49 (0,36-0,62)      | 0,0                                |
| Embutidos            | 0,9                            | 0,54 (0,43-0,66)      | 0,9                                |
| Mantequilla          | 2,7                            | 0,58 (0,44-0,73)      | 1,9                                |
| Manteca              | 1,8                            | 0,54 (0,33-0,76)      | 0,0                                |
| Aceite vegetal       | 1,8                            | 0,57 (0,36-0,78)      | 2,8                                |

<sup>1</sup> Todos los índices kappa ponderados presentan unos valores de p asociados menores de 0,05.

<sup>2</sup> Porcentaje sobre el total de observaciones en las que un individuo refería la máxima frecuencia de consumo y el otro la mínima, o viceversa.

familiar fue del 65,4%; en el caso de los aperitivos, las prevalencias fueron del 11,5% y del 24,4%, respectivamente. Para la cerveza y los licores, estas diferencias fueron menores. El grado de acuerdo fue moderado para los licores, la cerveza y el vino/cava, mientras que para los aperitivos fue pobre ( $\kappa = 0,32$ ). Los diferentes valores de las Ppos y las Pneg indican que la discordancia se produjo preferentemente al referir el consumo de la bebida en cuestión. El consumo habitual de café, que fue el hábito más prevalente, presentó un grado de concordancia moderado-alto ( $\kappa = 0,68$ ); en consecuencia, las prevalencias estimadas sólo a partir del paciente y del familiar no difirieron de manera importante.

La tabla 4 resume los resultados referentes al consumo de los catorce grupos de alimentos considerados. El grado de desconocimiento de las frecuencias de consumo por parte de los familiares fue bajo. En el caso de los pacientes, ninguno de ellos manifestó desconocerlas. La concordancia fue aceptable para todos los grupos ( $\kappa_p$  entre 0,66 y 0,49), con la única excepción del pescado, que presentó una  $\kappa_p$  igual a 0,38. Los valores de los porcentajes de desacuerdo máximo -que en ningún caso alcanzaron el 4%- indican que la discordancia tuvo lugar mayoritariamente entre las categorías adyacentes, y muy raramente entre las categorías extremas.

## Discusión

De los resultados obtenidos se desprende que el grado de concordancia observado entre el paciente y el familiar fue, en conjunto, excelente o moderado. De todas las variables analizadas, únicamente dos (el consumo de aperitivos y las frecuencias de consumo para el grupo del pescado) presentaron valores de  $\kappa$  y de  $\kappa_p$  menores de 0,4 (valor este a partir del cual generalmente se considera que un acuerdo es pobre<sup>46</sup>).

La información referente a los antecedentes patológicos fue una de las más concordantes; el hallazgo ha sido descrito también por otros autores<sup>9,11,13,17,21</sup>. Parece lógico pensar que el conocimiento y la concordancia de la historia médica de un individuo pueda estar condicionada por sus características clínicas, cronológicas y terapéuticas; por ejemplo, es probable que la fecha de diagnóstico de aquellos procesos que hayan requerido hospitalización o tratamientos agresivos sea mejor recordada, tanto por el paciente como por el familiar. El año de diagnóstico de los antecedentes patológicos fue menos concordante en aquellos de curso crónico o que requieren hospitalización con menor frecuencia, como las alergias, el ulcus gastroduodenal y los trastornos psíquicos; en cambio, el acuerdo fue máximo en la colecistitis, una enfermedad de curso generalmente agudo.

Al igual que en otros trabajos<sup>6,7,11-16,18-21</sup>, la concordancia observada en cuanto al consumo de tabaco fue excelente. Nuestros resultados, pues, también sugieren que los familiares ofrecen respuestas fiables a preguntas simples sobre el hábito tabáquico. Se ha descrito que las respuestas sobre cuestiones más detalladas presentan un grado de acuerdo menor<sup>6,7,13,16,18,20,21</sup>; en nuestro caso, la última marca de tabaco consumida presentó un acuerdo moderado.

Los distintos grados de concordancia de las bebidas alcohólicas coinciden con trabajos anteriores, que describen un acuerdo variable en función del tipo de bebida considerada<sup>13,16,18,21</sup>. No obstante, mientras que la mayoría de ellos hallan niveles de concordancia excelentes, nuestros resultados muestran que éstos son moderados. Resulta difícil determinar si las diferencias halladas entre pacientes y familiares se deben a una subestimación del consumo por parte del paciente o a una sobreestimación del familiar. Marshall y cols.<sup>8</sup> encuentran que los cónyuges refieren menor consumo que los individuos de interés en todos los tipos de bebidas, mientras que Nelson y cols.<sup>21</sup> describen este fenómeno sólo para algunas de ellas. No obstante, la comparación de estos resultados con los nuestros debe tener en cuenta que los patrones de consumo

de alcohol en nuestra cultura difieren de los patrones de los países anglosajones, al igual que también es distinta su percepción y valoración social. En este sentido, en un estudio llevado a cabo en España por Martín y cols.<sup>50</sup> sobre la validez y la fiabilidad de un cuestionario de frecuencias de alimentos, el alcohol presentó un alto grado de concordancia en el test-retest en un grupo de controles sanos. Ello permite apuntar la hipótesis de que existe algún factor que determina la diferente apreciación del paciente y del familiar sobre el consumo de alcohol, por lo que serían necesarios más estudios acerca de los factores condicionantes de la fiabilidad y la validez de este tipo de información.

El consumo de café presentó una concordancia moderada-alta, similar a la descrita por otros autores<sup>7,18,20</sup>. En cuanto a la dieta, la concordancia fue aceptable para todos los grupos de alimentos excepto para el pescado, observándose, en general, un mayor acuerdo en aquellos grupos de frecuencia de consumo elevada, como la leche y sus derivados, y la fruta. La comparación de nuestros resultados con los de otros estudios publicados resulta difícil por existir importantes diferencias en la metodología empleada y por utilizar índices de concordancia distintos<sup>7,8,10-12</sup>. Únicamente el trabajo de Metzner y cols.<sup>16</sup> emplea la  $\kappa_p$ , describiendo unos niveles de concordancia similares a los nuestros cuando el familiar que responde es la esposa, pero menores cuando se trata del marido.

Las entrevistas realizadas con familiares son a menudo más escuetas y miden las exposiciones de una forma generalmente más agregada que las entrevistas personales. Ello constituye una cierta limitación, que en nuestro caso se da de forma parcial (por ejemplo, la información sobre las marcas de tabaco consumidas en los familiares se limitó a la última, y no se les preguntó sobre la historia laboral de los pacientes).

Una limitación del principal índice de concordancia empleado en este trabajo -el índice  $\kappa$ - es que sus valores dependen de los marginales de la tabla de contingencia, es decir, de la prevalencia del acontecimiento<sup>48,49,51-53</sup>. El cálculo de otros índices de concordancia (Ppos y Pneg) aporta una visión complementaria al índice  $\kappa$ <sup>48</sup>. Podría considerarse que otra limitación del presente estudio es el tamaño de la muestra. Es asimismo evidente que el presente análisis no pretendió evaluar la validez de las respuestas proporcionadas por los sujetos participantes. Sin embargo, estimamos que estas circunstancias deben ponderarse en función de dos factores: la complejidad de los objetivos y del trabajo de campo de los estudios transicionales como el

PANKRAS II<sup>37</sup>, y la escasez de análisis de la fiabilidad de la información en los estudios sobre factores asociados a la activación de oncogenes. En efecto, actualmente todavía son minoría los estudios de «epidemiología molecular» del cáncer que han obtenido información a nivel individual, mediante entrevistas personales, sobre los antecedentes clínicos y los hábitos vitales de los sujetos estudiados. Ello es lógico, pues tales estudios sólo pretenden poner a prueba algunas de las múltiples hipótesis que plantean los avances en biología; en función de los resultados podría estar justificado -o no estarlo- organizar estudios de mayor complejidad<sup>35,54</sup>. Por todo ello, consideramos que el presente análisis constituye un avance significativo. En el caso concreto de los estudios sobre mutaciones en el gen K-ras y los cánceres de páncreas exocrino y del sistema biliar, éste es el primer -y hasta la fecha único- esfuerzo de valoración de la fiabilidad de la información. Además, el número de enfermos y el espectro de patologías incluidas en el estudio es mucho más amplio que el de ningún otro estudio sobre el tema<sup>55</sup>.

En conclusión, en el Estudio PANKRAS II la información obtenida a partir de familiares sobre antecedentes patológicos, consumo de tabaco, café, alimentos -y, en cierta medida, alcohol- no difiere de modo importante de la obtenida a partir de los pacientes, por lo que, en caso de incapacidad o muerte de éstos, los familiares constituyen una fuente de información razonablemente fiable. Análisis adicionales permitirán valorar si el grado de concordancia entre paciente y familiar se asocia en alguna medida con las características de ambos, de la enfermedad y de la base diagnóstica y, de ser así, el posible impacto de los errores diferenciales de clasificación sobre los estimadores de riesgo<sup>56-59</sup>.

Resultados parciales de este estudio se presentaron en las siguientes reuniones científicas: «Interactions of Cancer Susceptibility Genes and Environmental Carcinogens» (Lyon, Francia, 1993), «Second United European Gastroenterology Week (Barcelona, 1993), y «27th. Annual Meeting of the Society for Epidemiologic Research» (Miami, EEUU, 1994; *Am J Epidemiol* 1994; 139: S46).

\*Investigadores del «Estudio multicéntrico prospectivo sobre el papel de los genes K-ras y p53 en el diagnóstico, el pronóstico y la etiología del cáncer de páncreas exocrino y el cáncer del sistema biliar extrahepático» (PANKRAS II). Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona - Centro Coordinador: M. Porta Serra<sup>1</sup>, F.X. Real<sup>1</sup>, N. Malats<sup>2</sup>, E. Carrillo<sup>3</sup>, I. Cortès<sup>3</sup>, M. del Blanco<sup>3</sup>, E. Fernández<sup>3</sup>, L. Gavalda<sup>3</sup>, J.L. Piñol<sup>3</sup>, A. García de Herreros, A. Maguire, M. Pórtulas, A. Serrat. Hospital

General de Elche: A. Carrato<sup>2</sup>, E. Gómez<sup>3</sup>, J.M. Barón, M. de Diego, R. Guaraz, F.J. Lacueva, J.A. Maruenda, A. Orduña, J. Ruiz, C. Sillero, A. Teruel. Hospital del Mar: M. Andreu<sup>2</sup>, J.M. Corominas<sup>2</sup>, S. Coll, M. Conangla, J.M. Gubern, T. Maristany, A. Panadès, R. Solà, F. Tous. Hospital de Son Dureta: J. Rifà<sup>2</sup>, M. Marrugat<sup>3</sup>, J. Calafell. J. Forteza, N. Matamoros, P. de Miguel, A. Obrador, O. Pons, C. Saus, T. Terrassa. Hospital del Valle de Hebrón: L. Guarner<sup>2</sup>, A. Alvarez, J. Bellmunt, I. de Torre, M. García, E. Murio, A. Nadal, V. Puig-Diví, N. Tallada. Hospital Mutua de Terrasa: A. Salas<sup>2</sup>, E. Cugat, J.C. Espinós, E. García, M. García (<sup>1</sup>Investigador Principal, <sup>2</sup>Investigador Coordinador, <sup>3</sup>Monitor).

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Dolors Jiménez y a todo el personal de enfermería de los cinco hospitales su valiosa colaboración en el reclutamiento de los enfermos; a Luisa Guarnier, Montserrat Andreu, Antonio Salas, Cruz Molina y Jordi Alonso, sus consejos durante la realización del estudio; a Paco Real, sus críticas al manuscrito; y a Puri Barbas, Helena Martínez y David J. MacFarlane su inestimable colaboración en diversas tareas técnicas. El estudio fue financiado parcialmente por el Fondo de Investigación Sanitaria (Ayuda 92/0007) y por la Fundación Salud 2000 (Beca Serono).

## Bibliografía

- Nelson L, Longstreth WT, Koepsell TD, Van Belle G. Proxy respondents in epidemiologic research. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 71-86.
- Pickle LW, Morris L, Blot WJ. Information available from surrogate respondents in case-control interview studies. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 99-108.
- Walker A, Velema JP, Robins JM. Analysis of case-control data derived in part from proxy respondents. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 905-14.
- Gordis L. Should dead cases be matched to dead controls? *Am J Epidemiol* 1982; 115: 1-5.
- McLaughlin JK, Blot WJ, Mehl ES, Mandel JS. Problems in the use of dead controls in case-control studies. I. General results. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 131-9.
- Rogot E, Reid DD. The validity of data from next-of-kin in studies of mortality among migrants. *Int J Epidemiol* 1975; 4: 51-4.
- Kolonel L, Hirohata T, Nomura AM. Adequacy of survey data collected from substitute respondents. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 476-84.
- Marshall J, Priore R, Haughey B, Rzepka T, Graham T. Spouse-subject interviews and the reliability of diet studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 675-83.
- Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 1984; 15: 335-41.
- Humble BS, Samet J, Skipper B. Comparison of self and surrogate reported dietary information. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 86-98.
- Herrmann N. Retrospective information from questionnaires. I. Comparability of primary respondents and their next-of-kin. *Am J Epidemiol* 1895; 121: 937-47.
- Lerchen ML, Samet JM. An assessment of the validity of questionnaire responses provided by a surviving spouse. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 481-9.
- Rocca WA, Fratiglioni L, Bracco L, Pedone D, Groppi C, Schoenberg B. The use of surrogate respondents to obtain questionnaire data in case-control studies of neurologic diseases. *J Chron Dis* 1986; 39: 907-12.
- Sandler DP, Shore DL. Quality of data on parents' smoking and drinking provided by adult offspring. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 768-78.
- McLaughlin JK, Dietz MS, Mehl ES, Blot W. Reliability of surrogate information on cigarette smoking by type of informant. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 144-6.
- Metzner HL, Lamphiear DE, Thompson FE, Oh MS, Hawthorne VM. Comparison of surrogate and subject reports of dietary practices, smoking habits and weight among married couples in the Tecumseh diet methodology study. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 367-75.
- Farrow DC, Samet JM. Comparability of information provided by elderly cancer patients and surrogates regarding health and functional status, social network and life events. *Epidemiology* 1990; 1: 370-6.
- McLaughlin JK, Mandel JS, Mehl ES, Blot WJ. Comparison of next-of-kin with self-respondents regarding questions on cigarette, coffee and alcohol consumption. *Epidemiology* 1990; 1: 408-12.
- Boyle CA, Brann EA. Proxy respondents and the validity of occupational and other exposure data. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 712-21.
- Lyon JL, Egger MJ, Robinson LM, French TK, Gao R. Missclassification of exposure in a case-control study: the effects of different types of exposure and different proxy respondents in a study of pancreatic cancer. *Epidemiology* 1992; 3: 223-31.
- Nelson LM, Longstreth WT, Koepsell TD, Checkoway H, van Belle G. Completeness and accuracy of interview data from proxy respondents: demographic, medical and life-style factors. *Epidemiology* 1994; 5: 204-17.
- Warshaw AL, Fernández del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-65.
- Watapana P, Williamson RC. Surgical palliation for pancreatic cancer: development during the past two decades. *Br J Surg* 1992; 79: 8-20.
- Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV y cols. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161: 120-4.
- Farrow D, Davis S. Diet and the risk of pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 423-31.
- Lyon JL, Mahoney AW, French TK, Moser R. Coffee consumption and the risk of cancer of exocrine pancreas: a case-control study in low-risk population. *Epidemiology* 1992; 3: 164-70.
- Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer in the francophone community in Montréal, Canada. *Int J Cancer* 1991; 47: 1-6.
- Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. Tobacco, alcohol and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Québec, Canada. *Cancer* 1991; 67: 2664-70.
- Bueno de Mesquita HB, Moerman CJ, Runia S, Maisonneuve P. Are energy and energy-providing nutrients related to exocrine carcinoma of the pancreas? *Int J Cancer* 1990; 46: 435-44.



30. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Runia S, Boyle P. Life-time history of smoking and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer* 1991; 49: 816-22.
31. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Runia S, Moerman CJ. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1991; 48: 540-9.
32. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Moerman CJ, Runia S, Boyle P. Life-time consumption of alcoholic beverages, tea and coffee and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1992; 50: 514-22.
33. Gold EB, Gordis L, Diener MD, Seltser R, Boitnott JK, Bynum TE y cols. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1985; 55: 460-7.
34. Zatonski W, Przewozniak K, Howe GR, Maisonneuve P, Walker AM, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study from South-west Poland. *Int J Cancer* 1991; 48: 390-4.
35. Hulka BS. Epidemiological studies using biological markers: issues for epidemiologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991; 1: 13-9.
36. Porta Serra M, Malats N, Piñol JL, Rifà J. Epidemiología molecular [carta]. *Med Clí (Barc)* 1993; 100: 475.
37. Porta M, Real FX, Malats N, Rifà J, Guarner L, Carrato A y cols. Role of mutations in K-ras and p53 genes in exocrine pancreatic cancer and cancer of the extrahepatic biliary system (The PANKRASII Study). En: Sankaranarayanan R, Wahrendorf J, Demaret E (dirs). *Directory of on-going research in cancer epidemiology, 1994*. IARC Scientific Publications No. 130. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994: 306.
38. Sackett DL, Haynes B, Guyatt RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine*, 2ª ed. Boston: Little, Brown & Co., 1991: 51-68.
39. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología clínica*. Barcelona: Consulta, 1989: 41-73.
40. Hernández Aguado I, García García AM. La evaluación de pruebas diagnósticas en España. Una aproximación crítica. *Revisiones Salud Pública* 1993; 3: 243-62.
41. Pozo Rodríguez F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clí (Barc)* 1988; 90: 779-85.
42. Stork P, Loda M, Bosari S, Wiley B, Poppenhusen K, Wolfe H. Detection of K-ras mutations in pancreatic and hepatic neoplasms by non-isotopic mismatched polymerase chain reaction. *Oncogene* 1991; 6: 857-62.
43. Tada M, Yokosuka O, Omata M, Ohto M, Isono K. Analysis of ras gene mutations in biliary and pancreatic tumors band polymerase chain reaction and direct sequencing. *Cancer* 1990; 66: 930-5.
44. Tada M, Omata M, Ohto M. Clinical application of ras gene mutation for diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1991; 100: 233-238.
45. Urban T, Ricci S, Grange JD, Lacave R, Boudghene F, Breittmayer F y cols. Detection of c-Ki-ras mutation by PCR / RFLP analysis and diagnosis of pancreatic adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 2008-12.
46. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. Nueva York: John Wiley & Sons, 1981: 212-36.
47. Kramer MS, Feinstein AR. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 11-23.
48. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa. II: Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 551-8.
49. Grant JM. The fetal heart rate trace is normal, isn't it? Observer agreement for categorical assessments. *Lancet* 1991; 337: 215-8.
50. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S y cols. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 512-27.
51. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa. I: The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 543-9.
52. Maclure M, Willett WC. Misinterpretation and misuse of the kappa statistic. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 161-8.
53. Hernández Aguado I, Porta Serra M, Miralles M, García Benavides F, Bolúmar F. La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas. *Med Clí (Barc)* 1990; 95: 424-9.
54. Porta Serra M, Sanz Carreras F. Prólogo a: Hulley SB, Cummings SR (dirs). *Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico*. Barcelona: Doyma, 1993: vii-x.
55. Malats N, Porta M, Fernandez E, Real FX. Detection of c-Ki-ras mutation by PCR / RFLP analysis and diagnosis of pancreatic adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1353-1354.
56. Brenner H, Savitz DA. The effects of sensitivity and specificity of case selection on validity, sample size, precision, and power in hospital-based case-control studies. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 181-92.
57. Porta Serra M, Álvarez-Dardet C, Bolúmar F, Plasència A, Velilla E. La calidad de la información clínica. I: validez. *Med Clí (Barc)* 1987; 89: 741-7.
58. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1982: 220-41.
59. Porta M, Malats N, Piñol JL, Rifà J, Andreu A, Real FX, for the PANKRAS I Project Investigators. Diagnostic certainty and potential for misclassification in exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1069-79.

