

Artículo especial

Protocolo del Estudio Poblacional Multinivel de las Desigualdades Socioeconómicas en la Distribución Geográfica de la Incidencia, la Mortalidad y la Supervivencia Neta del Cáncer en España: Estudio DESOCANES



Miguel Ángel Luque-Fernández^{a,b}, Daniel Redondo-Sánchez^{a,b,c,*}, Pablo Fernández^{b,d}, Elena Salamanca-Fernández^{a,c}, Rafael Marcos-Gragera^{b,e,f}, Marcela Guevara^{b,g,h}, Marià Carulla Arestéⁱ, Rosario Jiménez^j, Olivier Núñez^{b,d}, Consol Sabater^k, Arantxa López de Munain Marqués^l, María Dolores Chirlaque^m, Antonio Mateosⁿ, Miguel Rodríguez-Barranco^{a,b,c}, Jaime Espín Balbino^{a,b,c}, Marina Pollán^{b,d} y María-José Sánchez^{a,b,c,o}

^a Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Granada, España

^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^c Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada, España

^d Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^e Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona, Pla Director d'Oncologia, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Institut Català de Oncologia, Girona, España

^f Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI), Grupo de Epidemiología, Descriptiva, Genética y Prevención del Cáncer, Girona, España

^g Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, España

^h Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

ⁱ Registro de Cáncer de Tarragona, Tarragona, España

^j Registro de Cáncer de Cuenca, Cuenca, España

^k Registro de Cáncer de Castellón, Castellón, España

^l Registro de Cáncer del País Vasco, España

^m Registro de Cáncer de Murcia, Murcia, España

ⁿ Registro de Cáncer de Albacete, Albacete, España

^o Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de febrero de 2020

Aceptado el 27 de febrero de 2020

On-line el 13 de julio de 2020

Palabras clave:

Desigualdades socioeconómicas

Cáncer

Incidencia

Mortalidad

Supervivencia

Índice de privación

Modelización multinivel

Registros de cáncer de base poblacional

RESUMEN

La incidencia y la mortalidad brindan información sobre la carga de la morbilidad del cáncer y los años potenciales de vida perdidos debido al cáncer. Se ha desarrollado el Índice de Privación (IP) como una medida estandarizada para medir la privación socioeconómica en España a nivel de sección censal. Además, se puede combinar la información del IP con variables ecológicas poblacionales y los datos de los Estudios Europeos de Alta Resolución en Cáncer. El objetivo de este estudio es caracterizar las desigualdades socioeconómicas en la incidencia, el exceso de mortalidad, la mortalidad prematura y la supervivencia neta para tres de los cánceres más incidentes (pulmón, colon-recto y mama) en España usando el IP. Este estudio nacional multinivel de base poblacional evaluará el impacto de las desigualdades socioeconómicas. Se usarán el análisis espacial, la modelización multinivel, la supervivencia neta y la evaluación del impacto económico. Los resultados serán útiles para el apoyo a la toma de decisiones y la planificación y la gestión de intervenciones en salud pública destinadas a reducir el impacto de las desigualdades socioeconómicas en el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes de cáncer en España.

© 2020 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Study protocol on Socioeconomic and Geographic Inequalities in Cancer Incidence, Mortality and Survival in Spain: Multilevel Population-Base Study: DESOCANES study

ABSTRACT

Incidence and mortality provide information on the burden of cancer morbidity and the potential years of life lost due to cancer. The Spanish Deprivation Index (SDI) has been developed as a standardized measure to study socioeconomic deprivation in Spain at the census tract level. In addition, SDI information can be combined with ecological variables at the population level and data from the High-Resolution European Studies in Cancer. The aim of this study is to characterize socioeconomic inequalities in incidence, excess

Keywords:

Socioeconomic inequalities

Cancer

Incidence

Mortality

Survival

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.redondo.easp@juntadeandalucia.es (D. Redondo-Sánchez).

mortality, premature mortality and net survival for three of the most incident cancers (lung, colon-rectum and breast) in Spain using the SDI. This national population-based study will assess the impact of socioeconomic inequalities using a multilevel modelling approach. Spatial analysis, multilevel modeling, net survival and economic impact assessment will be used. The results will be useful for supporting decision-making, planning, and management of public health interventions aimed at reducing the impact of socioeconomic inequalities in the diagnosis and prognosis of cancer patients in Spain.

© 2020 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las desigualdades socioeconómicas en la incidencia, la mortalidad y la supervivencia del cáncer se han documentado en países nórdicos y el Reino Unido gracias a los índices de privación¹. La supervivencia del cáncer es mayor en las personas que viven en zonas ricas en comparación con aquellas de zonas más desfavorecidas económicamente^{2,3}. En España se han observado diferencias en el acceso a ciertos tratamientos, diagnósticos y cribados del cáncer⁴⁻⁶. Por ejemplo, existen desigualdades geográficas en programas de cribado poblacional del cáncer colorrectal, disponibles solo en algunas regiones^{7,8}, y en el acceso a tratamientos personalizados de alto impacto (inmunoterapia). Las áreas geográficas con peor nivel socioeconómico tienen factores ambientales adversos (obesidad, dieta poco saludable, industrialización, tabaquismo, contaminación, etc.) que también están relacionados con la incidencia y la mortalidad del cáncer⁹. La contaminación emitida al aire o al agua por las instalaciones industriales en zonas desfavorecidas es una fuente de exposición de la población a un gran número de sustancias tóxicas¹⁰.

En el norte de Europa existe una larga tradición de medir la privación en pequeñas áreas geográficas, como una medida ecológica basada en ingresos familiares, acceso a la educación y la salud, empleo, tasas de delincuencia locales y calidad de vida, entre otros factores¹¹. Las desigualdades socioeconómicas en la incidencia, la mortalidad y la supervivencia del cáncer son un problema persistente² y representan un impacto desde el punto de vista económico, con importantes costes asociados al uso intensivo de los recursos y servicios sanitarios¹². En España, la experiencia de utilizar indicadores de privación es más reciente, con iniciativas como el proyecto MEDEA¹³, que ha explorado la relación entre la mortalidad por diferentes causas y las desigualdades socioeconómicas y medioambientales. Recientemente se ha desarrollado una medida estandarizada de privación socioeconómica en España para estudiar las desigualdades sociales en salud y en la atención sanitaria, así como en la planificación y la gestión sanitarias. El índice de privación (IP), utilizando los datos disponibles del censo nacional de 2011 de España, permite caracterizar y comparar las desigualdades socioeconómicas en las secciones censales y en mayores ámbitos de agregación geográfica¹⁴. Además, cabe la posibilidad de combinar la información del IP con variables ecológicas poblacionales y la información individualizada proveniente de los Estudios Europeos de Alta Resolución en Cáncer de muchos de los registros de cáncer de población adscritos a la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)¹⁵. Esto permitirá caracterizar las desigualdades socioeconómicas de los indicadores epidemiológicos del cáncer en España, desde una perspectiva multinivel de factores individuales relacionados con el individuo y factores ecológicos relacionados con el entorno donde vive el individuo (se utilizarán la contaminación industrial y la prevalencia de tabaquismo, dos factores del entorno vinculados con un aumento de la incidencia de cáncer y de la mortalidad)^{16,17}.

Objetivos

El principal objetivo de este proyecto es caracterizar las desigualdades socioeconómicas en la incidencia, la mortalidad y la supervivencia para tres de los tumores malignos con mayor incidencia en España: pulmón, colon-recto y mama¹⁸ (fig. 1).

- Objetivo específico I: investigar el grado en que la incidencia y la mortalidad de los cánceres de pulmón, mama y colon-recto varía geográficamente según los niveles de desigualdades socioeconómicas basadas en el IP en España, teniendo en cuenta factores individuales (por ejemplo, edad y sexo) y factores ecológicos (contaminación industrial y prevalencia del tabaquismo). Además, se analizará si las diferencias socioeconómicas encontradas se asocian con mayor riesgo de diagnóstico en un estadio avanzado del cáncer.
- Objetivo específico II: investigar el grado en que el exceso de mortalidad debida al cáncer, la supervivencia general y meta a 1, 2, 3 y 5 años, la mortalidad a 1, 3 y 6 meses del diagnóstico y los años de vida perdidos por los cánceres de pulmón, mama y colon-recto varían geográficamente según los niveles de desigualdades sociales, basadas en el IP en España, teniendo en cuenta factores individuales (por ejemplo, edad y sexo) y factores de nivel ecológico (contaminación industrial y prevalencia del tabaquismo).
- Objetivo específico III: estudiar la carga económica del cáncer en términos de costes y ganancias en salud, según las desigualdades socioeconómicas por niveles de IP y medida como el número de muertes prematuras evitables y la cantidad de años de vida perdidos por el cáncer.

Método

Diseño

Estudio multinivel de incidencia, mortalidad y supervivencia de base poblacional y de alta resolución que integra la información de los registros de cáncer de población españoles participantes en el último estudio de alta resolución de EUROCARE¹⁹ (Albacete, Castellón, Cuenca, Girona, País Vasco, Murcia, Navarra, Tarragona y Granada, siendo este último el centro coordinador).

Sujetos de estudio

Todos los casos incidentes de cáncer de pulmón (C33-C34 según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a revisión), colon-recto (C18-C21) y mama (C50) con comportamiento tumoral invasivo (también *in situ* para el cáncer de mama), diagnosticados durante el periodo 2010-2014, en personas residentes en las áreas geográficas cubiertas por los Registros de Cáncer antes mencionados y con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2017. La tabla 1 muestra el número total de casos incidentes incluidos en el estudio DESOCANES por cada uno de los registros de cáncer y la localización anatómica.

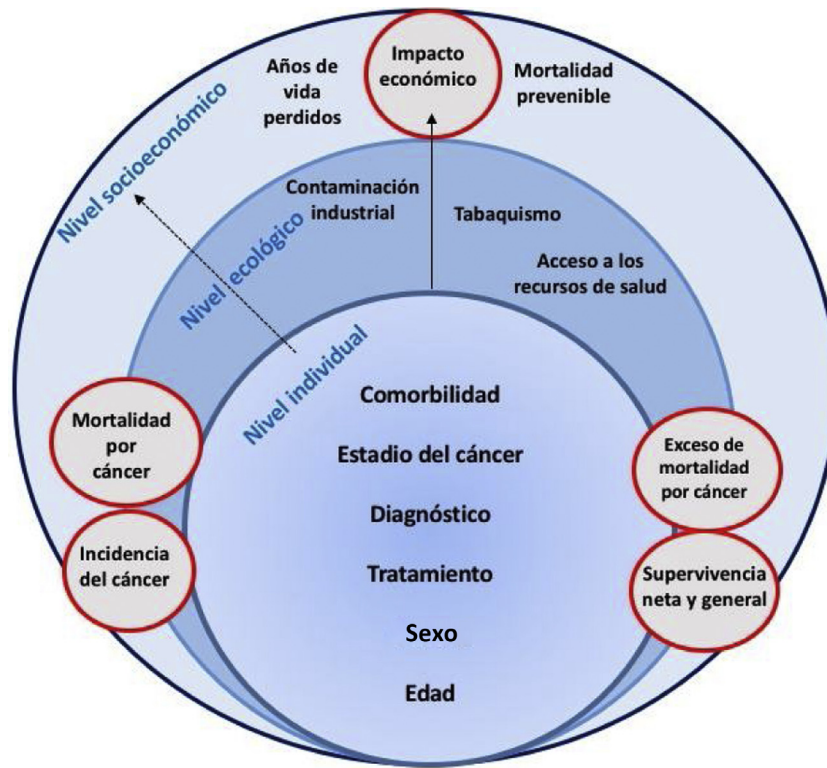


Figura 1. Objetivos del estudio DESOCANES.

Tabla 1
Número de casos incidentes para el periodo 2010-2014 por localización anatómica en los registros de cáncer poblacionales del estudio DESOCANES

Registro	Casos de cáncer de mama	Casos de cáncer de colon-recto	Casos de cáncer de pulmón	Total
Albacete	-	410	-	410
Castellón	619	832	-	1.451
País vasco	527	650	-	1.177
Cuenca	-	458	-	458
Girona	906	518	500	1.924
Granada	498	543	760	1.801
Navarra	528	498	-	993
Tarragona	617	-	-	617
Murcia	677	-	-	677
Total	4.372	3.909	1.260	9.541

Variables de primer nivel

- Características sociodemográficas de los pacientes: sexo, fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, domicilio postal, municipio y provincia de residencia.
- Características del tumor: localización y sublocalización anatómica, tipo histológico, grado de diferenciación tumoral, lateralidad (para cáncer de mama y pulmón), estadio en el momento del diagnóstico y número de ganglios positivos/examinados.
- Características clínicas: fecha de diagnóstico, base más válida para el diagnóstico, modalidad de diagnóstico, biomarcadores, valoración por comité de tumores, tratamientos y comorbilidad.

Variables de segundo nivel agregadas por provincias, municipios y secciones censales (ecológicas)

- IP y sus componentes (población trabajadora manual, población asalariada eventual, población desempleada, población con

instrucción insuficiente, población joven con instrucción insuficiente y viviendas sin acceso a Internet)²⁰.

- Nivel de contaminación industrial.
- Prevalencia del hábito tabáquico.
- Acceso a los centros sanitarios, según la distancia real en kilómetros desde la sección censal del caso incidente de cáncer al centro hospitalario de tratamiento más cercano.

Fuentes de datos

- La incidencia de cáncer y la información clínica individual del paciente se extraerán de la información ya recogida por los Registros de Cáncer de Población españoles que participaron en los Estudios Europeos de Alta Resolución en Cáncer (*High-Resolution Studies on Cancer*). Puede encontrarse más información en: www.hrstudies.eu^{21,22}.
- La mortalidad por cáncer y las cifras generales de población por edad y sexo, para el periodo 2010-2014, se obtendrán de las estadísticas vitales del Instituto Nacional de Estadística. La actualización del estado vital se hará a través del Índice Nacional de Defunciones y el enlace con otras fuentes de información administrativas de uso habitual en los registros de cáncer.
- En cuanto a los datos ecológicos y medioambientales, los indicadores geográficos de contaminación industrial se obtendrán del Registro Europeo de Emisiones y Transferencias de Contaminantes (<http://prtr.ec.europa.eu/>)²³. La prevalencia de tabaquismo por nivel de agregación ecológica se obtendrá de las ventas de tabaco provenientes del Comisionado Español para el Comercio del Tabaco²⁴. El acceso a los recursos sanitarios se medirá basándose en la cartografía de los distritos municipales y las secciones censales del Instituto Nacional de Estadística.

Geocodificación

Las direcciones de residencia en el momento del diagnóstico de cáncer serán geocodificadas usando la aplicación GEO.CIBER²⁵,

programada en JAVA y R, que usa dos herramientas de geocodificación (Bing y CartoCiudad). La aplicación se ha desarrollado en el marco del subprograma «Vigilancia Epidemiológica del Cáncer» (VICA), del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) (<https://www.ciberesp.es/programas-de-investigacion/>), en el que se enmarca el proyecto DESOCANES (<https://desocanes.netlify.com/>).

Análisis estadístico

Incidencia y mortalidad del cáncer

Se estimarán las tasas estandarizadas por edad de incidencia y de mortalidad por cáncer, utilizando las cifras de población para el periodo 2010-2014, que serán posteriormente suavizadas. Las estimaciones del riesgo relativo para la incidencia y la mortalidad por cáncer se derivarán usando métodos de estadística frecuentista y bayesiana. Se realizarán mapas para representar espacialmente la distribución geográfica de las tasas suavizadas de incidencia y mortalidad por cáncer por niveles del IP. Además, se investigará si las diferencias socioeconómicas y geográficas encontradas se asocian con mayor riesgo de diagnóstico del cáncer en un estadio avanzado usando modelos mixtos de regresión para integrar la inclusión de factores ambientales y ecológicos²⁶.

Exceso de mortalidad, mortalidad y supervivencia

El exceso de mortalidad debida al cáncer se analizará usando modelos paramétricos mixtos y flexibles de regresión multinivel integrando funciones *splin* para la derivación de la *hazard function*²⁷.

La mortalidad se derivará de los modelos paramétricos mixtos y flexibles de regresión multinivel.

Para estimar la supervivencia general se utilizarán modelos de regresión paramétricos y flexibles con funciones suavizadas del tiempo (*hazard*)²⁸.

Se integrará el enfoque multinivel para incluir información ecológica de las diferentes áreas de agregación espacial.

Evaluación económica del impacto del cáncer

El análisis económico utilizará las estimaciones de supervivencia para derivar el número de muertes prematuras evitables²⁹, que es una medida útil para cuantificar el beneficio absoluto que puede obtener la población mediante la implementación de una nueva política con el objetivo de alcanzar la misma supervivencia que otro país o región determinados. El número de años de vida perdidos por cáncer se calculará como el promedio de años que una persona hubiera vivido si no hubiera muerto prematuramente debido a un cáncer³⁰. El impacto económico de los costes en salud se basará en el enfoque de Luengo-Fernández et al.¹², y las ganancias de salud se basarán en la idea de que la mortalidad prematura también tiene un impacto económico.

Consideraciones éticas

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Andalucía. Las bases de datos de los Registros de Cáncer participantes en el proyecto están amparadas por el Reglamento General de Protección de Datos de la UE 2016/679, de 27 de abril de 2016 (RGPD), y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales que establece, entre otras (disposición adicional decimoséptima), el tratamiento de datos en la investigación en salud, otorgando a las autoridades sanitarias y las instituciones públicas con competencias en vigilancia de la salud pública poder llevar a cabo estudios científicos sin el consentimiento de los afectados en situaciones de excepcional relevancia y gravedad para la salud pública, y además compatibiliza la reutilización de datos personales con fines

de investigación en materia de salud, si previamente se ha obtenido el consentimiento para una finalidad concreta y los datos son utilizados para áreas de investigación relacionadas.

Los registros participantes en el estudio DESOCANES tienen la calidad de sus datos de incidencia de cáncer validados y acreditados por la International Agency for Research on Cancer y por la European Network of Cancer Registries, y ambas disponen de normas de confidencialidad que se actualizan a medida que los ficheros y los procedimientos de recogida de datos se van modificando con el tiempo³¹.

Limitaciones del proyecto

La dificultad de algunos de los registros de cáncer para realizar las tareas de geocodificación o georreferenciación de los casos incidentes de cáncer necesarias para el proyecto DESOCANES constituye una de las limitaciones del proyecto, ya que se requiere un exhaustivo conocimiento y un soporte técnico avanzado. El equipo de investigación apoyará a dichos registros para completar esta fase, utilizando la herramienta GEO_CIBER.

Sin embargo, quizá la mayor dificultad se encuentre en el seguimiento de las personas fallecidas y de aquellas cuyos diagnóstico y tratamiento se hubieran realizado en más de un centro asistencial, lo que puede dificultar, en parte, la recogida exhaustiva de la información clínica, tarea que realizará personal técnico cualificado de cada registro de cáncer de base poblacional. El patrón de información faltante será considerado y se aplicarán técnicas de imputación múltiple cuando sea pertinente, asumiendo que el patrón de datos faltantes se distribuye al azar y puede ser recuperado teniendo en cuenta la relación entre las variables observadas³².

Conclusiones del proyecto

La información resultante del estudio DESOCANES será de gran utilidad para las autoridades sanitarias, que podrán dirigir la distribución de sus recursos hacia la reducción del impacto que tienen las desigualdades socioeconómicas en el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con cáncer en España. Serán necesarios futuros estudios similares a DESOCANES para analizar la evolución temporal de la influencia de las desigualdades sociales en la incidencia y la supervivencia del cáncer en España, y para medir el impacto de las medidas sanitarias y las políticas implementadas.

Contribuciones de autoría

M.A. Luque-Fernández y M.J. Sánchez son investigador y coinvestigadora principales del proyecto de investigación colaborativo y lideraron la escritura del protocolo de investigación con la contribución del resto de las personas firmantes. M.A. Luque-Fernández, D. Redondo-Sánchez y E. Salamanca-Fernández escribieron la versión final del artículo, que fue discutida, revisada y aprobada por todos/as los/las coautores/as después de varias revisiones realizadas con la contribución de todos/as los/las integrantes del proyecto de investigación. M. Pollán y M.J. Sánchez contribuyen como autores sénior de la publicación, con igual aportación científica.

Agradecimientos

M.A. Luque-Fernández recibió el apoyo del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España (subvención no. CP17 / 00206-EU-FEDER). Este estudio es posible gracias al trabajo del Grupo de Trabajo de Desigualdades Sociales de la Sociedad Española de Epidemiología y a los registros de cáncer de población españoles participantes en los European High Resolution Studies on Cancer.

Financiación

El proyecto «Estudio Poblacional Multinivel de las Desigualdades Socioeconómicas en la Distribución Geográfica de la Incidencia, la Mortalidad y la Supervivencia Neta del Cáncer en España» (PI18/01593-EU/FEDER) ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III y por el Subprograma de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer (VICA) del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) del Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Coleman MP, Forman D, Bryant H, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway Sweden, y the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*. 2011;377:127–38.
- Rachet B, Ellis L, Maringe C, et al. Socioeconomic inequalities in cancer survival in England after the NHS cancer plan. *Br J Cancer*. 2010;103:446–53.
- Marmot M. Cancer and health inequalities: an introduction to current evidence. *Cancer Research UK*. 2006.
- Guedea F, Hoskin P, Mazon J, et al. Brachytherapy in the United Kingdom and Spain: a subset analysis of a European pattern of care survey. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:534–8.
- Guevara M, Rodríguez-Barranco M, Puigdemont M, et al. Disparities in the management of cutaneous malignant melanoma. A population-based high-resolution study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28:e13043.
- Salvador J, Urtasun J, Duart F, et al. Equity, barriers and cancer disparities: study of the Spanish Society of Medical Oncology on the access to oncologic drugs in the Spanish Regions. *Clin Transl Oncol*. 2016;19:341–56.
- Binefa G, García M, Peiró R, et al. Cómo evaluar y reducir desigualdades sociales en los programas de cribado de cáncer. *Gac Sanit*. 2016;30:232–4.
- Red de Programas de Cribado de Cáncer - INICIO. (Consultado el 8/2/2018.) Disponible en: <http://www.cribadocancer.es/index.php>.
- Vineis P, Fecht D. Environment, cancer and inequalities - the urgent need for prevention. *Eur J Cancer*. 2018;103:317–26.
- Kjellstrom T, Lodh M, McMichael T, et al. Air and water pollution: burden and strategies for control. In: *Disease control priorities in developing countries*. 2nd ed. World Bank Publications. 2006.p.817–32.
- Department for Communities and Local Government. The English Indices of Deprivation 2015. (Consultado el 7/2/2018.) Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/465791/English_Indices_of_Deprivation_2015_-_Statistical_Release.pdf.
- Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2017;14:1165–74.
- Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. 2008;22:179–87.
- Duque I, Domínguez-Berjón MF, Cebrecos A, et al. Índice de privación en España por sección censal en 2011. *Gac Sanit*. 2020 Jan 31;piiS0213–9111:30272–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.10.008> [Epub ahead of print].
- High resolution studies. (Consultado el 31/5/2017.) Disponible en: <http://hrstudies.eu/index.html>.
- Fernández-Navarro P, García-Pérez J, Ramis R, et al. Industrial pollution and cancer in Spain: an important public health issue. *Environ Res*. 2017;159:555–63.
- Xu Z, Qui F, Wang Y, et al. Cancer mortality attributable to cigarette smoking in 2005, 2010 and 2015 in Qingdao, China. *PLoS One*. 2018;13:e0204221.
- Galceran J, Almejjide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:799–825.
- EUROCARE. (Consultado el 30/5/2017.) Disponible en: <http://www.eurocare.it/>.
- Grupo de Trabajo de Determinantes Sociales de la Salud. Índice de privación 2011 de la Sociedad Española de Epidemiología. (IP2011). Disponible en: <https://www.seepidemiologia.es/gruposdetrabajo.php?contenido=gruposdetrabajosub6>.
- Minicozzi P, Berrino F, Sebastiani F, et al. High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease. *Eur J Cancer*. 2013;49:3881–8.
- Bella F, Minicozzi P, Giacomini A, et al. Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:1303–10.
- Solana CF, Nalvaiz J, Rabanaque-Hernández M, et al. Desigualdades geográficas en mortalidad e incidencia por cáncer de laringe en varones: factores socioeconómicos y ambientales. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84:745–56.
- Ministerio de Hacienda. Comisionado para el Mercado de Tabacos. (Consultado el 21/1/2020.) Disponible en: <https://www.hacienda.gob.es/es-ES/Areas Tematicas/CMTabacos/Paginas/Default.aspx>.
- Libro de Comunicaciones, Jornada Científica CIBERESP. 2019. Disponible en: <https://www.ciberisciii.es/agenda/jornada-cientifica-ciberesp-2019>.
- Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, et al. *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*. Vol. R package. R Development Core Team; 2007.
- Luque-Fernández MA, Belot A, Quaresma M, et al. Adjusting for overdispersion in piecewise exponential regression models to estimate excess mortality rate in population-based research. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:1–8.
- Royston P, Lambert PC. *Flexible Parametric Survival Analysis Using Stata: Beyond the Cox Model*. Stata Press; 2011.
- Ellis L, Coleman MP, Rachet B. How many deaths would be avoidable if socioeconomic inequalities in cancer survival in England were eliminated? A national population-based study, 1996–2006. *Eur J Cancer*. 2012;48:270–8.
- Burnet NG, Jefferies S, Benson R, et al. Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden - and should be considered when allocating research funds. *Br J Cancer*. 2005;92:241–5.
- Guidelines on confidentiality and ethics for population-based cancer registration and linked activities in Europe. European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. 2011. Disponible en: https://www.enrcr.eu/sites/default/files/pdf/ENCR_Eurocouse_GuidelinesConfidentialityEthics.pdf.
- White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30:377–99.