

ORIGINAL

## Medio ambiente y cáncer pediátrico en la Región de Murcia (España): integrando la historia clínica medioambiental en un sistema de información geográfica

J.A. Ortega-García<sup>a,\*</sup>, F.A. López-Hernández<sup>b</sup>, E. Sobrino-Najul<sup>a</sup>,  
I. Febo<sup>a</sup> y J.L. Fuster-Soler<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica, Servicio de Pediatría, Unidad de Investigación Traslacional en Cáncer, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>b</sup> Departamento de Métodos Cuantitativos e Informáticos, Universidad Politécnica de Cartagena, Cartagena, España

<sup>c</sup> Sección de Oncología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 23 de septiembre de 2010; aceptado el 9 de noviembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Historia ambiental  
pediátrica;  
Cáncer infantil;  
Etiología;  
Agrupamientos

### Resumen

**Introducción:** Medio Ambiente y Cáncer Pediátrico (CP) en la Región de Murcia (RM) es un proyecto de investigación, cuya principal meta es el desarrollo de una cuidadosa historia ambiental pediátrica (HAP) y el uso de sistemas de información geográfica (SIG) para crear mapas de incidencia y analizar la distribución geográfica del CP en la RM. El objetivo es presentar la metodología, el estudio descriptivo y los primeros resultados sobre la incidencia espacial y temporal del CP en la RM (España).

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y de georreferenciación de todos los casos de CP menores de 15 años, diagnosticados entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2009. Se han asociado a cada caso tres direcciones postales, durante el embarazo, en el período posnatal y en el momento del diagnóstico. También se han utilizado las siguientes variables: sexo, fechas de nacimiento y diagnóstico y el diagnóstico patológico.

**Resultados:** No se observa un incremento en la tendencia de la incidencia del CP. La tasa cruda de incidencia fue de 14,3 casos por 100.000 niños menores de 15 años. La razón de incidencia estandarizada es más elevada en el noroeste de la RM. El 30% tienen un domicilio previo al diagnóstico distinto al del embarazo.

**Conclusiones:** La integración de la información temporal y espacial de la HAP en un SIG permitirá la identificación y el estudio de conglomerados espacio-temporales a través de un sistema de vigilancia medioambiental que ayude a ponderar la importancia de los factores de riesgo asociados.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ortega@pehsu.org](mailto:ortega@pehsu.org) (J.A. Ortega-García).

**KEYWORDS**

Paediatric  
environmental  
history;  
Childhood cancer;  
Aetiology;  
Cluster

## Environment and paediatric cancer in the Region of Murcia (Spain): integrating clinical and environmental history in a geographic information system

**Abstract**

*Introduction:* Environment and Paediatric Cancer (PC) in the Region of Murcia (RM) is an ongoing research project that has the following aims: to collect a careful paediatric environmental history (PEH) and to use geographical information systems (GIS) to map the incidence and analyze the geographic distribution of the PC incidence in the RM. The objectives are to present the methodology used for the collection and processing of data and disseminate initial results on the spatial and temporal incidence of PC in the RM (Spain).

*Material and methods:* A descriptive and georeference study of all PC cases under 15 years, diagnosed from 1 January 1998 to December 31, 2009. Three postal addresses were assigned to each case, residence during pregnancy, postnatal, and at the time of diagnosis. Other variables such as sex, date of birth, date of diagnosis, and histopathology classification were collected.

*Results:* No increase was observed in the trend of incidence of PC. The crude annual incidence rate was 14.3 cases per 100,000 children under 15 years. The standardised incidence ratio was higher in the north-west of the RM. Before diagnosis, 30% of cases had a different postal address than during the pregnancy.

*Conclusions:* Integrating the spatial and temporal information through the PEH in a GIS should allow the identification and study of space-time clusters through an environmental monitoring system in order to know the importance of associated risk factors.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El cáncer pediátrico (CP) es una enfermedad infrecuente, con una incidencia de 13-15 casos por  $10^5$  menores de 15 años. Como todas las enfermedades crónicas multifactoriales, es el resultado de la interacción variable de los determinantes constitucionales o genéticos y medioambientales<sup>1</sup>. Las fases iniciales de la vida (periodos prenatal, infantil y juvenil) son especialmente vulnerables a los carcinógenos, presentando un riesgo 10 veces mayor al esperado en adultos durante los dos primeros años y tres veces mayor entre los 3-15 años<sup>2</sup>.

La creciente conciencia profesional y social de la relación entre salud y medio ambiente requiere el desarrollo de sistemas de vigilancia medioambiental cada vez más robustos y capaces de generar las respuestas adecuadas. En este ámbito, la obtención de mapas con indicadores de salud ha demostrado su utilidad como un valioso instrumento para formular hipótesis sobre las causas de enfermedades. Por lo tanto, conocer la distribución geográfica de la incidencia del CP durante el embarazo y la primera infancia será una importante herramienta de estudio en la etiología del CP.

El notable desarrollo en los últimos años de los sistemas de información geográfica (SIG) y la facilidad para analizar la distribución espacial de eventos han permitido un importante incremento en el número de trabajos en los que se georreferencia el CP<sup>3-9</sup>. El objetivo de este trabajo es presentar el método de trabajo, el estudio descriptivo y los primeros resultados de georreferenciación del proyecto MACAPEMUR (medio ambiente y CP en la Región de Murcia). MACAPEMUR, que se enmarca en la línea de investigación innovadora de medio ambiente y cáncer pediátrico (MACAPE), para el desarrollo de la historia clínica medioambiental pediátrica (HCMAP) en los niños diagnosticados con

cáncer, incluye los de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (CARM)<sup>1</sup>.

**Material y métodos**

Estudio descriptivo y de georreferenciación de todos los casos de cáncer pediátrico diagnosticados en la CARM desde 1998 a 2009.

El registro de base hospitalaria del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca incluye más del 99% de los niños diagnosticados de cáncer menores de 15 años en la CARM. La asistencia centralizada en unidades de referencia desde 1998 de oncología pediátrica de este hospital facilitó el acceso a las historias clínicas de los pacientes. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y de ética del hospital. Las familias fueron identificadas a partir del registro de base hospitalaria, e invitadas a participar en el estudio, y contactadas telefónicamente para preparar las entrevistas. El consentimiento informado parental fue obtenido de todos los pacientes, y los pacientes mayores de 12 años participaron en la decisión.

La información ha sido obtenida mediante: a) entrevistas personales «cara a cara» con uno o ambos padres presentes, de los casos incidentes diagnosticados desde 2005 (142 casos) en el curso de desarrollo de la HCMAP; b) de forma complementaria, se realizaron llamadas telefónicas a todos los pacientes, hasta un máximo de 7 llamadas, desde el 1 de julio de 2009 hasta el 1 de julio de 2010, y c) la información recopilada se contrastó y/o completó con las historias clínicas ambulatorias de su centro de salud y/u hospitalarias junto con las bases de datos regionales OMI, Selene y Civitas.

La HCMAP incluye un conjunto básico de preguntas que permite identificar los factores de riesgo carcinogénicos de la International Agency for Research on Cancer (IARC) y el

**Tabla 1** Distribución de casos diagnosticados por tipo y periodo.

	1998-2001	2002-2005	2006-2009	Total (%)
<i>Leucemias</i>	28	36	44	108 (28,4%)
LAL	21	30	35	86
LAM	6	4	8	18
Otros	1	2	1	4
<i>Linfomas</i>	13	10	9	32 (8,4%)
LH	5	5	3	13
LNH	8	5	6	19
<i>TSNC</i>	26	40	25	91 (23,9%)
<i>TSNS</i>	7	9	13	29 (7,6%)
<i>Retinoblastoma</i>	0	4	1	5 (1,3%)
<i>Tumores renales</i>	4	3	10	17 (4,5%)
<i>Tumores hepáticos</i>	2	2	4	8 (2,1%)
<i>Tumores óseos</i>	4	5	11	20 (5,3%)
<i>Sarcomas de partes blandas</i>	12	18	8	38 (10,0%)
<i>Germinales</i>	4	11	6	21 (5,5%)
<i>Carcinoma/Otros</i>	1	5	5	11 (2,9%)
<i>Total</i>	101	143	136	

LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LH: linfomas de Hodgkin; LNH: linfomas no Hodgkin; TSNC: tumores del sistema nervioso central; TSNS: tumores del sistema nervioso simpático.

Agrupados según la clasificación internacional de enfermedades oncológicas (ICD-O-3) y la clasificación internacional del cáncer infantil.

United States National Toxicology Program (USNTP), a lo largo de los periodos prenatal y posnatal en el CP<sup>1,10,11</sup>. Incluye información detallada sobre la dirección (municipio, entidad de población, código postal, calle, número, piso o altura) de residencia durante el embarazo, posnatal temprana (< 2 años de vida paciente) y en el momento de diagnóstico. Se asignaron coordenadas geográficas a cada una de las 3 direcciones para permitir su análisis mediante un SIG (Arcview 3.1). Las direcciones fueron contrastadas utilizando Google Earth Pro para evitar errores en asignación de coordenadas<sup>12</sup>. Utilizando la cartografía vectorial en formato *shapefile* suministrada por el Instituto Nacional de Estadística (INE), se asignó a cada uno de los casos diagnosticados el distrito y la sección censal que le correspondía. Igualmente, mediante la cartografía vectorial suministrada por la Consejería de Sanidad de la CARM, se asignó también cada una de las tres direcciones disponibles para cada caso a una zona básica de salud. Otras variables, como sexo, fechas de nacimiento, diagnóstico y de defunción en su caso, y clasificación histopatológica, se incluyeron en este estudio.

La población de riesgo por grupos de edad en distintas unidades geográficas (área y zonas de salud, municipio, distrito y sección censal) se ha obtenido del censo y padrón municipal de habitantes a través del INE y del Centro Regional de Estadística de la CARM<sup>13,14</sup>.

Se identificó a un total de 489 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: niños diagnosticados de 1998 a 2009, agrupados según la clasificación internacional de enfermedades oncológicas (ICD-O-3)<sup>15</sup> y la clasificación internacional del cáncer infantil<sup>16</sup>, con domicilio transplacentario y/o primera infancia y/o en el momento del diagnóstico en la CARM. Los criterios de exclusión en este estudio fueron: pacientes de fuera de la CARM que acudieron para completar diagnóstico, iniciar y/o continuar terapia con domicilio temporal o permanente en la CARM (46 casos de cáncer); casos de fuera de la CARM con los domicilios del estudio en otras

regiones de España que acudieron para una segunda opinión, diagnóstico y/o tratamiento (17 casos). Fueron excluidos adicionalmente 45 casos no clasificables en la ICC3-3 (5 neurofibromatosis, 31 histiocitosis, 9 tumores óseos benignos por histopatología). Fue excluido 1 caso con engrosamiento de tallo hipofisario que todavía no ha tenido un diagnóstico cierto. Finalmente se incluyó a 380 pacientes en el estudio. De estos, la información fue obtenida en 142 casos incidentes a través de la HCMAP; esta información se verificó y se amplió mediante llamadas telefónicas en 326 casos. Fue imposible contactar con 54 casos durante el periodo de estudio (31 de ellos diagnosticados entre 1999-2001). El contraste mediante la revisión de las historias clínicas y la base de datos poblacionales permitió obtener el domicilio en el momento del diagnóstico en los 380 casos.

Se creó una base de datos incorporando la información recopilada, a partir de la cual se obtuvo la tasa cruda (TC) y la tasa de incidencia estandarizada (RIE), con sus intervalos de confianza del 95% para cada uno de los años y zonas de salud<sup>17</sup>. Estos indicadores se calcularon tanto para todos los casos como para las principales variedades histológicas.

## Resultados

El 100% de las familias contactadas participaron en el estudio. El grado de satisfacción e interés en las familias fue elevado. Se obtuvieron y verificaron las direcciones en el momento de diagnóstico en los 380 casos. Los domicilios transplacentario y posnatal fueron verificados en 326 casos. De estos, 98 casos (30%) tenían un domicilio previo al diagnóstico distinto de la dirección de embarazo. En las **tablas 1 y 2** aparecen los tipos tumorales por periodos, y la TC y la RIE por años de diagnóstico, respectivamente. Los tipos de cáncer más frecuentes fueron las leucemias (28,4%), los tumores del sistema nervioso central (23,9%), los sarcomas de partes blandas (10,0%) y los linfomas (8,4%). La distribu-

Tabla 2 TC y RIE en cáncer pediátrico en la Región de Murcia.

Año	Población < 15	Total casos	TC	RIE	Leucemia	TC <sub>L</sub>	RIE <sub>L</sub>	TSNC	TC <sub>SNC</sub>	RIE <sub>SNC</sub>
1998	203.758	21	10,3	0,75 (0,45-1,13)	6	2,9	0,76 (0,26-1,60)	7	3,4	1,01 (0,38-2,02)
1999	203.366	29	14,3	1,03 (0,68-1,47)	12	5,9	1,52 (0,76-2,60)	7	3,4	1,01 (0,38-2,02)
2000	202.974	33	16,3	1,17 (0,80-1,63)	5	2,5	0,63 (0,18-1,37)	9	4,4	1,30 (0,57-3,41)
2001	204.568	18	8,7	0,62 (0,36-0,97)	5	2,4	0,61 (0,18-1,37)	3	1,5	0,43 (0,07-1,17)
2002	209.915	34	16,2	1,14 (0,78-1,59)	10	4,8	1,20 (0,55-2,15)	5	2,4	0,70 (0,2-1,55)
2003	217.726	43	19,7	1,39 (0,99-1,86)	8	3,7	0,91 (0,37-1,37)	12	5,5	1,62 (0,81-2,77)
2004	222.585	34	15,3	1,07 (0,73-1,48)	9	4,0	1,00 (0,43-1,84)	12	5,4	1,56 (0,78-2,67)
2005	227.773	32	14,0	0,97 (0,66-1,36)	9	3,9	0,96 (0,42-1,77)	11	4,8	1,39 (0,67-2,43)
2006	233.593	31	13,3	0,91 (0,61-1,28)	16	6,8	1,64 (0,92-2,23)	3	1,3	0,37 (0,06-2,43)
2007	238.262	32	13,4	0,92 (0,62-1,28)	9	3,8	0,90 (0,39-1,66)	6	2,5	0,72 (0,24-1,50)
2008	244.972	37	15,1	1,03 (0,72-1,41)	7	2,9	0,68 (0,25-1,35)	8	3,3	0,93 (0,38-1,78)
2009	251.084	36	14,3	0,98 (0,68-1,35)	12	4,8	1,13 (0,56-1,93)	8	3,2	0,91 (0,37-1,73)
Total		380	14,3		108	4,1		91	3,4	

TC: tasa cruda; TSNC: tumores del sistema nervioso central; TC<sub>L</sub>: tasa cruda leucemias; TC<sub>SNC</sub>: tasa cruda de los TSNC; RIE: razón de incidencia estandarizada por grupos de edad. Intervalos de confianza entre paréntesis basados en la aproximación de Byar de la distribución exacta de Poisson adecuada en procesos con pequeño número de casos (17).

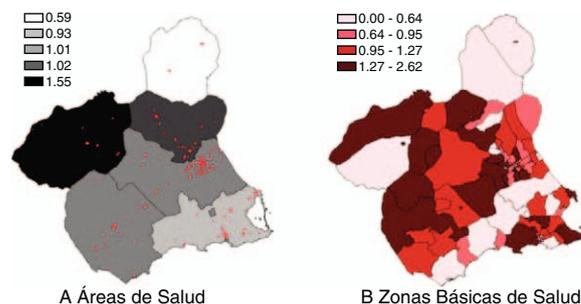


Figura 1 RIE por áreas de salud y zonas básicas de salud en la Región de Murcia.

La Figura 1A presenta la RIE para cada una de las seis Áreas de Salud en las que se divide la Región de Murcia. Cada uno de los puntos que se visualizan en esta figura se corresponde con la localización exacta de cada caso. La Figura 1B es un mapa de cuartiles de la distribución espacial de las RIE en las 85 zonas de salud en la Región de Murcia. La localización de cada caso es el domicilio en el momento de diagnóstico. La división en áreas y zonas de salud se corresponde con la del año 2005. RIE = razón de incidencia estandarizada.

ción por tramos de edad fue del 15,0% en menores de 1 año; el 37,4% entre 1-4 años; el 27,6% entre 5-9 años, y el 20,0% entre 10-14 años. La tasa cruda de incidencia para todos los tumores, leucemias y tumores del sistema nervioso central (TSNC) fue de 14,3 (14,7 en niños y 13,9 en niñas), 4,1 y 3,4 casos por 100.000 niños menores de 15 años, respectivamente. En los 380 casos 187 eran niños y 193 niñas. Se produjeron 64 defunciones, con una tasa de supervivencia global a los 5 años en los periodos 1998-2001 y 2002-2005 del 79,2 y el 80,4%, respectivamente.

La RIE para cada uno de los años en estudio no presentaba exceso significativo de casos. La figura 1 muestra dos mapas de incidencia en el CP global, con una RIE más elevada en el noroeste de la CARM.

## Discusión

Este es el primer estudio español que contempla la georreferenciación en el CP. La incidencia global y por tipos tumorales en la CARM está dentro de los valores de referencia para las regiones europeas, que oscilan de entre 130 por 10<sup>6</sup> en las Islas Británicas y 160 por 10<sup>6</sup> en menores de 15 años en las regiones escandinavas<sup>18</sup>. No se observa un incremento en la tendencia de la incidencia del CP, a diferencia de estudios previos<sup>18,19</sup>. La información depurada y contrastada es clave en los estudios de distribución espacio-temporal del CP. Especialmente importante en los estudios de incidencia es considerar a los niños inmigrantes con residencia temporal o permanente, que acuden para completar diagnóstico y/o iniciar tratamiento, porque pueden incrementar la incidencia en las regiones.

La supervivencia global a los 5 años fue similar a la obtenida en España (el 77% en el periodo 2000-2003) y en Europa occidental (el 81% entre 1995-2003)<sup>18,19</sup>.

Este trabajo preliminar forma parte del proyecto en marcha MACAPEMUR, cuya información recopilada permitirá en trabajos posteriores formular y contrastar hipótesis que establezcan relaciones entre la incidencia de la enfermedad

según los tipos tumorales y los factores de riesgo asociados al espacio (contaminación atmosférica, campos electromagnéticos, pobreza, actividad industrial, etc.). También será posible la elaboración de mapas de incidencia urbanos que permitan la identificación de patrones geográficos en áreas pequeñas que no sean apreciables mediante la simple tabulación de la información. Estos patrones pueden sugerir estudios posteriores más específicos que permitan identificar aquellos factores que inciden en el riesgo de presentar algunos de los tipos de esta enfermedad. Por último, la riqueza y el nivel de detalle de la base de datos, con información temporal y espacial de cada uno de los casos a través de una cuidadosa HCMAP, ayudarán tanto a la identificación de conglomerados espacio-temporales como a la generación de un sistema de vigilancia medioambiental que permita atribuir el peso y la importancia de los factores etiológicos implicados. El desarrollo de la HCMAP en los casos incidentes garantiza la continuidad del proyecto y permite obtener una serie de datos de forma armónica y ordenada.

Para los futuros análisis estadísticos, comentaremos las principales limitaciones de este trabajo. En primer lugar, el reducido número de casos derivado de la baja prevalencia del CP. En segundo lugar, la posibilidad de que algunos casos no hayan sido registrados o mal clasificados. Y, finalmente, el efecto frontera especialmente importante en las áreas limítrofes, que se refiere a la pérdida de pacientes porque se han tratado o seguido en otras comunidades autónomas<sup>20</sup>. La exhaustividad en la búsqueda y estrictos criterios de inclusión-exclusión aumenta la consistencia de los datos. Respecto al efecto frontera, el carácter uniprovincial y de referencia de las unidades de tratamiento hace muy poco probable que los pacientes no sean captados en alguno de los sistemas de registro regional utilizados en el estudio. Para disminuir el efecto frontera, se han revisado los registros de base hospitalaria de las comunidades autónomas limítrofes (Castilla-La Mancha y Comunidad Valenciana) y no han aportado nuevos casos al sistema.

Hasta la actualidad, el 1% de los conglomerados demostrados estadísticamente pueden atribuirse a algún factor implicado<sup>21</sup>. La HCMAP es una herramienta innovadora de *action-research* debido a<sup>22,23</sup>: a) ayuda a responder y compartir las dudas, temores e interrogantes de los padres, familiares y sociedad civil, frente a profesionales con experiencia en salud medioambiental pediátrica, respecto a las causas de la enfermedad, evitando el alarmismo social innecesario y el tranquilismo institucional injustificado; b) genera interlocutores válidos e instruye sobre las acciones de mejora de la calidad ambiental y de vida (y probablemente cantidad) del superviviente de CP, su familia y la comunidad en la que vive, y c) permite un acercamiento con datos de calidad para generar hipótesis validadas que soporten el desarrollo posterior de estudios más complejos<sup>24-26</sup>.

## Financiación

Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS) FFIS/EMER09/15; Fundación Científica de la AECC (MACAPE-2004); proyecto ECO2009-10534/ECON del Ministerio de Ciencia y Tecnología de España; proyecto 11897/PHCS/09 de la Fundación Séneca-

Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia, y Mount Sinai International Exchange Program for Minority Students (MD001452), National Center on Minority Health and Health Disparities, US National Institutes of Health.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran y confirman no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a Damián Sánchez Martínez, Aurora I. Sánchez Jiménez, Miguel Felipe Sánchez Saucó y Nuria López Conesa por el apoyo logístico, investigador y administrativo. Y a la directiva de la Asociación de Familiares de Niños con cáncer de la Región de Murcia-AFACMUR, por el apoyo incondicional para desarrollar el proyecto.

## Bibliografía

- Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:42–50.
- Preston JR. Children as a sensitive subpopulation for the risk assessment process. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004;199:132–41.
- Petridou E, Alexander FE, Trichopoulos D, Revinthi K, Dessypris N, Wray N, et al. Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. *Cancer Causes Control*. 1997;8:239–45.
- Peciado MV, Diez B, Grinstein S. Epstein Barr virus in Argentine pediatric Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 1997;24:283–90.
- McNally RJ, Alston RD, Cairns DP, Eden OB, Birch JM. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. *Br J Haematol*. 2003;123:60–5.
- McNally RJ, Alston RD, Eden TO, Kelsey AM, Birch JM. Further clues concerning the aetiology of childhood central nervous system tumours. *Eur J Cancer*. 2004;40:2766–72.
- Mosavi-Jarrahi A, Moini M, Mohagheghi MA, Alebouyeh M, Yazdizadeh B, Shahabian A, et al. Clustering of childhood cancer in the inner city of Tehran metropolitan area: a GIS-based analysis. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210:113–9.
- McNally RJ, Bithell JF, Vincent TJ, Murphy MF. Space-time clustering of childhood cancer around the residence at birth. *Int J Cancer*. 2009;124:449–55.
- Amin R, Bohnert A, Holmes L, Rajasekaran A, Assanasen C. Epidemiologic Mapping of Florida Childhood Cancer Clusters. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:493–4.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. IARC Monographs Volumes 1-82 [consultado 15/5/2010]. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>.
- Report on Carcinogens. 10th ed. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002 [consultado 30/6/2010]. Disponible en: <http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10.html>.
- Zinszer K, Jauvin C, Verma A, Bedard L, Allard R, Schwartzman K, et al. Residential address errors in public health surveillance data: A description and analysis of the impact on geocoding. *Spatial and Spatio-temporal. Epidemiology*. 2010;1:163–8.

13. Padrón Municipal de Habitantes. Instituto Nacional Estadística [consultado 30/6/2010]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
14. Centro Regional de Estadística de Murcia. ECONET. Consejería de Economía y Hacienda [consultado 30/6/2010]. Disponible en: <http://www.carm.es/econet>. Región de Murcia.
15. Percy C, Fritz A, Jack A, Shanmugarathan S, Sobin L, Parkin DM, et al. *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)*. 3.ª ed Ginebra: World Health Organization; 2000.
16. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer*, third edition. Cancer. 2005;103:1457–67.
17. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol. II. In: *The design and analysis of cohort studies (IARC Scientific Publication N.º 82)*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987.
18. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev. 2010;36:277–85.
19. Peris-Bonet R, Salmerón D, Martínez-Beneito MA, Galceran J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii103–10.
20. Haining R. *Spatial data analysis in the social and environmental sciences*. Cambridge: Cambridge University Press, Cambridge; p. 101.
21. Michael J, Thun MJ, Sinks T. Understanding cancer clusters. CA Cancer J Clin. 2004;54:273–80.
22. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, García Castell J. La prevención pediátrica del cáncer adulto. En: Madero L, Muñoz A, editors. *Hematología y oncología pediátricas*. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p. 767–82.
23. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J. Medio ambiente y cáncer pediátrico: principio de precaución y justicia ambiental en la práctica clínica. En: Ortega García JA, Navarrete Montoya A, Ferrís i Tortajada J, Tovar Zapata I, Martínez Ros MT, editores. *El cáncer, una enfermedad prevenible*. 1.ª ed. Murcia: FFIS; 2008. p. 245-260.
24. Ortega-García JA, Ferrís-Tortajada J, Torres-Cantero AM, Soldin OP, Torres EP, Fuster-Soler JL, et al. Full breastfeeding and paediatric cancer. J Paediatr Child Health. 2008;44:10–3.
25. Ortega García JA, Martín M, López Fernández MT, Fuster Soler JL, Donat-Colomer J, López-Ibor B, et al. Transgenerational tobacco smoke exposure and childhood cancer: an observational study. J Paediatr Child Health. 2010;46:291–5.
26. Ortega-García JA, Ferrís-Tortajada J, Claudio L, Soldin OP, Sanchez-Sauco MF, Fuster-Soler JL, et al. Case control study of periconceptional folic acid intake and nervous system tumors in children. Childs Nerv Syst. 2010;26:1727–33.