

# BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

**SEMANAS: 11-12**

Del 14/03 al 27/03 de 2022

2022 Vol.30 n.º 2 / 12-26

ISSN: 2173-9277

ESPAÑA



## SUMARIO

Identificación de factores medioambientales en cáncer infantil: protocolo de estudio de investigación .....	12
Estado de las Enfermedades de Declaración Obligatoria .....	24

## IDENTIFICACIÓN DE FACTORES MEDIOAMBIENTALES EN CÁNCER INFANTIL: PROTOCOLO DE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

**Rebeca Ramis<sup>1,5</sup>, Javier García-Pérez<sup>1,5</sup>, Diana Gómez-Barroso<sup>1,5</sup>, Carlos Ojeda Sánchez<sup>2</sup>, Alejandro Domínguez-Castillo<sup>1</sup>, Elena Pardo Romaguera<sup>3</sup> y Ibon Tamayo-Uría<sup>4</sup>**

(1) Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII

(2) Hospital Universitario de Albacete

(3) El Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Universidad de Valencia

(4) Instituto de Ciencia de los Datos e Inteligencia Artificial. Universidad de Navarra

(5) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

### Resumen

Los efectos en salud de la exposición a factores medio ambientales son un problema difícil de estudiar, pero la mayor disponibilidad de datos, el desarrollo de métodos estadísticos de análisis espacial y de sistemas de información geográfica (SIG) han permitido avanzar en esta dirección. En el caso de los datos, la disponibilidad de registros públicos permite identificar focos emisores.

El cáncer infantil es la primera causa de mortalidad infantil por enfermedad en España, donde cada año se diagnostican más de 1.100 casos en niños/as de entre 0 y 14 años. Las causas de estas patologías son muy poco conocidas y el papel de la exposición a factores de riesgo medioambientales es una de las hipótesis más estudiadas en la actualidad.

El objetivo de este trabajo es la presentación del protocolo de un estudio de investigación diseñado para identificar factores de riesgo medioambientales en cáncer infantil usando herramientas de análisis espacial y de SIG, e información ambiental de bases de datos de acceso público. Los factores medioambientales estudiados son: contaminación industrial, contaminación urbana, contaminación por tráfico, cercanía a cultivos susceptibles de ser tratados con pesticidas, índice socio-económico y cercanía a espacios verdes urbanos.

### Abstract

The health effects associated to exposure to environmental factors are difficult to study, nonetheless the greater availability of data, the development of statistical methods of spatial analysis and geographic information systems (GIS) have allowed to progress in this direction. As regards of data, the availability of public records and data bases make it possible to identify emission sources.

Childhood cancer is the leading cause of infant mortality due to disease in Spain, where more than 1,100 cases are diagnosed each year in children between 0 and 14 years of age. The causes of these pathologies are mostly unknown and the role of exposure to environmental risk factors is one of the most studied hypotheses at present.

The objective of this work is the presentation of a protocol for a research study designed to identify environmental risk factors in childhood cancer using spatial analysis and GIS tools, and environmental information from public access databases. The environmental factors studied are: industrial pollution, urban pollution, traffic pollution, proximity to crops that can be treated with pesticides, socio-economic index and proximity to urban green spaces.

## Introducción

### Cáncer infantil: epidemiología y etiología

El cáncer infantil tiene un gran impacto en las familias de los afectados y es un asunto de gran importancia para la salud pública, la atención sanitaria y la sociedad. Según los datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) (1), en España se diagnostican al año más de 1100 casos de cáncer en niños/as de entre 0 y 14 años, siendo la primera causa de mortalidad infantil por enfermedad (2). Los tipos histológicos predominantes en el cáncer infantil son leucemias (26%), tumores del sistema nervioso central (SNC) (21%), linfomas (13%) y tumores del sistema nervioso simpático (SNS) (10%); el resto de casos pertenecen a tumores de tejido blando, óseos y otros tumores sólidos (1). En general, la etiología de los tumores infantiles es muy poco conocida. Las diferencias en las tendencias de incidencia entre grupos diagnósticos, edad y sexo subrayan la presencia de factores de riesgo distintos para los diferentes tipos de cánceres.

Por tipos de cáncer, existe evidencia de que las leucemias están asociadas con enfermedades hereditarias, pero este tipo de causas explican una parte ínfima de los casos (3, 4). También existe sospecha sobre la exposición al radón y radiaciones ionizantes como posibles factores de riesgo (5). En el caso de los tumores del SNC las investigaciones más recientes se han centrado en el estudio de las exposiciones a radiofrecuencia por el uso del móvil (6), mientras que otros factores estudiados son los compuestos nitrosos en dieta materna (7). Para los linfomas no existe prácticamente evidencia sobre factores de riesgo. En el caso de los linfomas de Hodgkin la predisposición genética parece jugar un papel importante, mientras que los linfomas no Hodgkin son más frecuentes en niños con inmunodeficiencias (3). Por último, para los neuroblastomas (tumores pertenecientes al SNS) existe evidencia de que la predisposición genética participa en su desarrollo (3,4); por otro lado, también hay sospecha sobre las exposiciones prenatales y previas a la concepción debido a que la edad media de diagnóstico que está en torno a los 22 meses (3,4).

La investigación en busca de factores causales realizada hasta la fecha ha incluido el estudio de exposiciones a sustancias nocivas. Se han estudiado exposiciones ocupacionales y ambientales, de los padres y los niños, para periodos previos a la concepción, prenatales y postnatales (8,9), siendo las sustancias químicas más estudiadas los pesticidas, herbicidas, benceno y otros hidrocarburos (10). Estos estudios han encontrado asociaciones de leucemias con exposiciones residenciales u ocupacionales a pesticidas, herbicidas, insecticidas y disolventes (3,5); de linfomas con pesticidas (10); de tumores del SNC con pesticidas y herbicidas (11); y de neuroblastomas (SNS) con exposiciones ocupacionales paternas a plomo (12). A pesar de estos avances, todavía hay escaso conocimiento sobre los factores de riesgo ambientales con asociación causal demostrada (13).

Por otro lado, las conclusiones de investigaciones sobre cáncer en adultos no se pueden extrapolar directamente al cáncer infantil dada la diferencia entre los distintos tipos histológicos incidentes entre niños y adultos: por un lado, las distintas rutas de exposición (14); por otro lado, los procesos de metabolización de las toxinas, que son distintos entre los niños y los adultos, siendo los primeros más susceptibles a sus efectos nocivos (14); y, por último, la mayor supervivencia presentada en el cáncer infantil, ya que muchos de los estudios en adultos analizan mortalidad y no incidencia. Todos estos argumentos refuerzan la necesidad de realizar estudios etiológicos diferenciados para niños y adultos.

## Estudio de factores ambientales

Los efectos en salud de la exposición a factores medio ambientales son un problema difícil de estudiar, pero la mayor disponibilidad de datos, el desarrollo de métodos estadísticos de análisis espacial y de sistemas de información geográfica (SIG) han permitido avanzar en esta dirección. En el caso de los datos, la disponibilidad de registros públicos permite identificar focos emisores (15).

Otra dificultad en el análisis de las exposiciones ambientales es la definición de la variable de exposición. La disponibilidad de medidas directas de exposición es muy escasa y en estudios retrospectivos es básicamente imposible de obtener. Una de las opciones más populares es la utilización de modelos para definir la exposición individual, por ejemplo, los modelos de dispersión de contaminantes usados para exposición a contaminación ambiental (16), o el uso de técnicas geoestadísticas de interpolación para estimar superficies continuas aplicados en la estimación de los compuestos del suelo (17). También es ampliamente utilizada por epidemiólogos y bioestadísticos la aproximación de la exposición en función de la distancia al foco contaminante, permitiendo explorar los posibles efectos para salud de multitud de focos de exposición potencialmente dañinos como cultivos tratados con pesticidas, carreteras o industrias, de muy difícil estudio en ausencia de medidas directas (18).

## Finalidad del protocolo

Este trabajo presenta el protocolo que aborda el primer estudio epidemiológico nacional sobre factores medio ambientales y cáncer infantil realizado en España. Tiene una triple finalidad: 1) avanzar en el conocimiento de la etiología del cáncer infantil; 2) proporcionar una base científica tanto para posteriores estudios de sanidad ambiental y el control de estos factores sobre la salud, como para apoyar en la toma de decisiones respecto al establecimiento o revisión de una normativa regulatoria y 3) proporcionar una herramienta informativa para gestionar más eficazmente la percepción del riesgo de factores ambientales por parte de la ciudadanía.

## Objetivo

El objetivo de este trabajo es la presentación del protocolo de un estudio de investigación diseñado para identificar factores de riesgo medio ambientales en cáncer infantil usando herramientas de análisis espacial y de SIG, e información ambiental de bases de datos de acceso público.

## Material y métodos

**Diseño:** Estudio epidemiológico de cohorte transversal de incidencia de cáncer infantil y su relación con la exposición a factores ambientales.

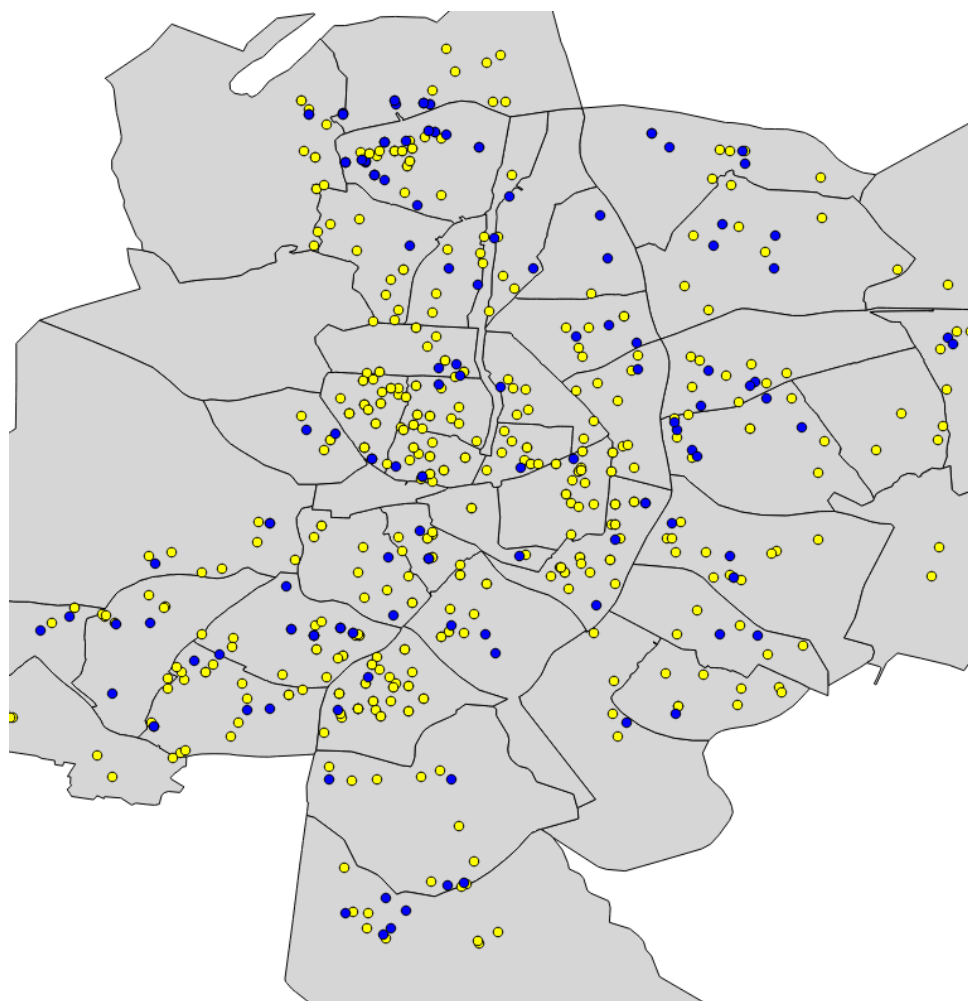
**Cohorte:** Se dispone del registro estatal de nacimientos completo (Estadística de Nacimientos del INE) para el periodo 1996-2018, (aprox., 8.000.000 de nacimientos). Los integrantes de una cohorte en un estudio de epidemiología espacial tienen que representar la distribución geográfica de la población a riesgo; de no ser así, se podría concluir erróneamente que existe un exceso de riesgo en una determinada área geográfica cuando simplemente esa área tiene una densidad de población a riesgo superior al resto de la región de estudio. Para cada registro, el INE aporta la coordenada geográfica (sistema de proyección WGS84 huso 30) con un error aleatorio de  $\pm 20$  metros para mantener la confidencialidad de los datos (ver [Figura 1](#)).

**Casos:** Se dispone de los datos incidentes de cáncer infantil (0-14 años de edad) recogidos por el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) para el periodo 1996-2018. El registro, como regla general, recoge todos los casos de cáncer infantil (tumores malignos) de cualquier localización tumoral y todos los tipos de tumores (malignos, benignos e inciertos) del SNC e intracraneales. Se estudian los 12 grupos diagnósticos que recoge la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil, en su 3ª edición (ICCC-3) (19): I-Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas; II-Linfomas y neoplasias reticulendoteliales; III-Sistema nervioso central y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales; IV-Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas; V-Retinoblastomas; VI-Tumores renales; VII-Tumores hepáticos; VIII-Tumores óseos; IX-Sarcomas de tejidos blandos y otros extraóseos; X-Tumores de células germinales, trofoblásticos y neoplasias gonadales; XI-Melanomas malignos y otras neoplasias epiteliales malignas; XII-Otras neoplasias malignas y especificadas. El Registro dispone de la dirección de residencia del paciente, la cual es georreferenciada en coordenadas cartesianas (X,Y) para el sistema de proyección WGS84 huso 30 (ver Figura 1).

**Periodo de estudio:** Se analizan todos los casos incidentes registrados de nacidos entre los años 1996 y 2018.

**Ámbito territorial:** Casos incidentes de toda España. Desde el punto de vista de la cobertura y la exhaustividad de la captura de casos incidentes, el RETI-SEHOP tiene una doble vertiente: a) Base hospitalaria: para el conjunto de España, en la actualidad, el RETI-SEHOP es superior al 90% de cobertura; b) Base poblacional: en varias comunidades autónomas (CCAA) el registro recupera un número de casos cercano superior al 95% de la incidencia esperada (Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco desde 1990 y Madrid desde el año 2000).

Figura 1. Ejemplo de localización de los casos (color amarillo) y controles (color azul) en la ciudad de Madrid.



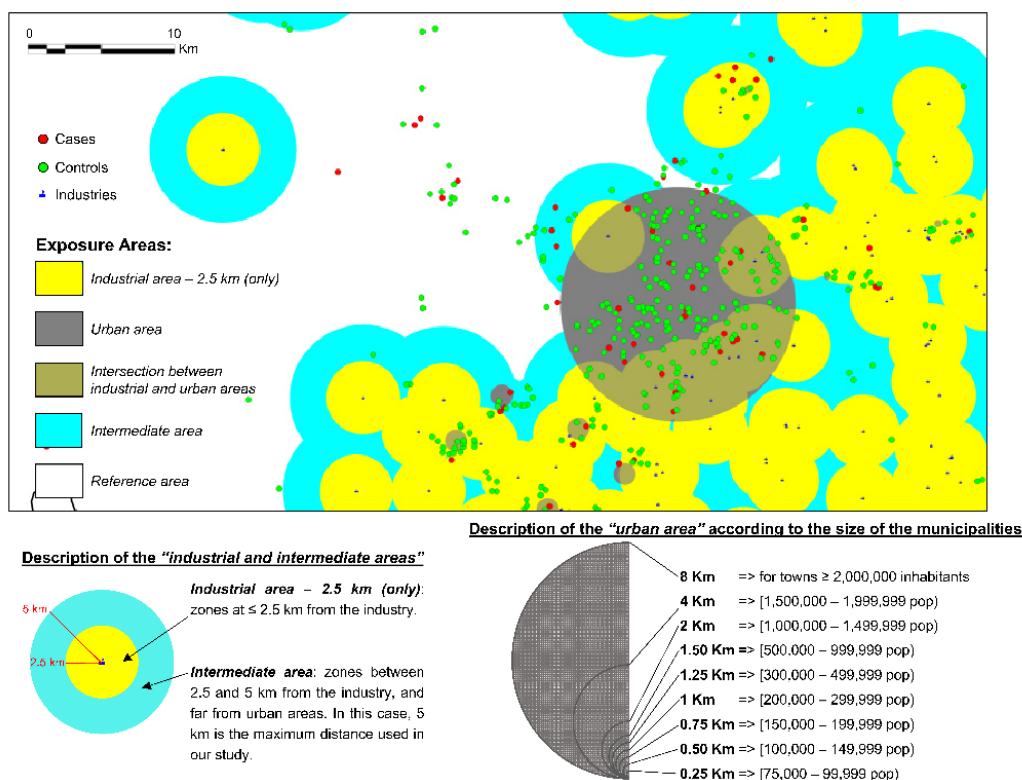
## Estimación de la exposición a variables medio ambientales.

A continuación, se detalla la fuente de datos y el método de estimación de cada una de las variables medio ambientales que se incluyen en el estudio:

**1. Contaminación industrial.** Se utiliza de la información del Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes (PRTR-España), proporcionado por el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (<https://prtr-es.es/>). Este registro incluye, entre otros, los siguientes datos: tipo de industria (grupo y actividad industrial); coordenadas geográficas de las instalaciones (longitud, latitud); emisiones de contaminantes al aire y suelo (incluyendo cantidades (kg/año) y método de medición del contaminante (medido, calculado o estimado). En ausencia de medidas de exposición reales, la exposición a la contaminación emitida por las industrias es aproximada por la distancia entre el domicilio del niño/a y la instalación industrial (20) (ver Figura 2).

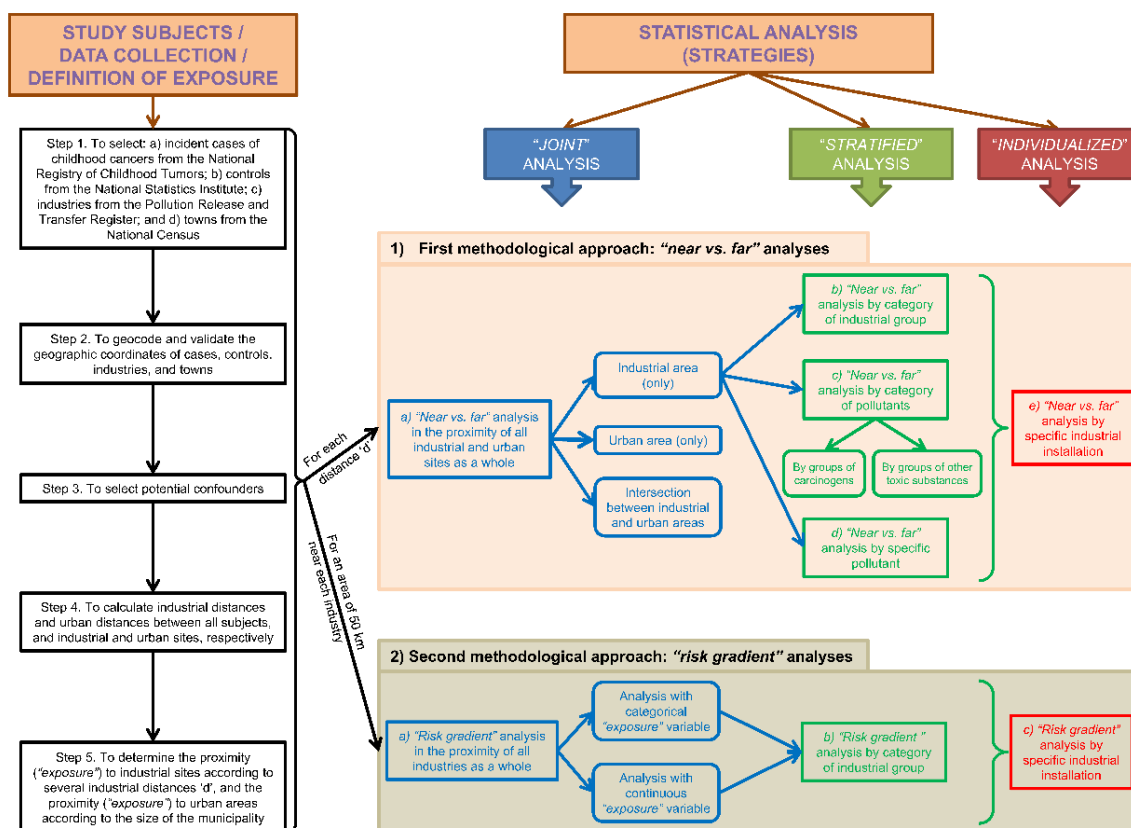
**2. Contaminación urbana.** Para estimar la exposición a contaminación urbana se consideran como áreas urbanas todos aquellos municipios con población superior a 75.000 habitantes, consideradas como “grandes ciudades” de acuerdo a la ley 57/2003, de medidas para la modernización del gobierno local. Para identificar estos municipios se utilizan los datos de población del Censo de Población 2011. La residencia de los niños/as se clasifica como urbana o rural en función del tamaño del municipio de residencia (ver Figura 2).

**Figura 2. Ejemplo de áreas de exposición a zonas industriales y urbanas, para una distancia industrial de 2,5 km (18).**



La Figura 3 muestra un diagrama del estudio de investigación que se ha diseñado para el caso específico de la asociación entre proximidad residencial a zonas industriales y urbanas y riesgo de cáncer infantil. La primera parte (izquierda) representa los pasos a seguir para seleccionar los sujetos del estudio, recolección de los datos y definición de la exposición a la contaminación, mientras que la segunda parte (derecha) representa las distintas estrategias de análisis estadístico usadas en el estudio. Es importante destacar que dicha metodología es flexible y se puede extrapolar a otros cánceres y enfermedades crónicas, y generalizar y adaptar su uso a otros tipos de fuentes de contaminación puntuales de carácter ambiental.

Figura 3. Diagrama de un estudio caso-control sobre la asociación entre proximidad a zonas industriales y urbanas y riesgo de cáncer infantil.



Fuente: (18)

**3. Contaminación por tráfico.** Para estimar la exposición a contaminación por tráfico se utiliza la metodología aplicada en el artículo de Tamayo-Uria, et al. (21), la cual se basa en la cartografía de NAVTEQ, una cartografía lineal clasificada en 5 categorías, siendo 1 las autopistas con mayor flujo de tráfico y 5 la de menor tráfico. Se mide la longitud de carreteras que quedan dentro de las diferentes áreas de influencia/exposición (50, 100, 200, 500 y 1.000 m) y se contabiliza la suma del tráfico rodado en dichas áreas. A cada niño/a se le asigna un valor de estimación de exposición al tráfico en función de la localización de su residencia en relación a la distancia a las carreteras (ver Figuras 4 y 5).

**4. Cercanía a cultivos susceptibles de ser tratados con pesticidas.** A falta de información sobre pesticidas, en su lugar se estima la proximidad a cultivos como aproximación a la exposición a pesticidas. Para ello, se utiliza la metodología presentada en el artículo de Gómez-Barroso et al. (22). Este método utiliza los datos del inventario europeo Corine Land Cover 2006 que contiene información sobre cobertura y usos del suelo en el territorio de la UE. Para construir la variable de exposición se seleccionan los polígonos con uso del suelo agrícola, luego se crea un círculo (buffer) de 1 km alrededor de la residencia de cada niño/a y se calcula el porcentaje de superficie de cultivo dentro del buffer (ver Figura 6).



Figura 4. Cartografía NAVTEQ aplicada en la provincia de Madrid

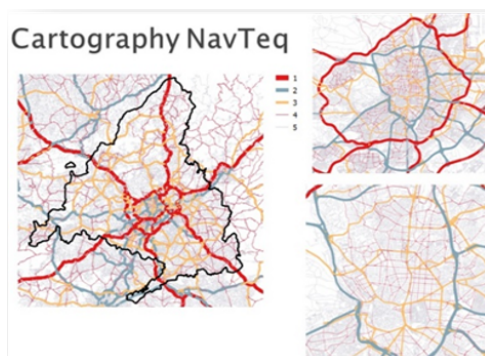


Figura 5. Ejemplo de áreas de influencia/exposición de 100 m para casos (puntos azules y áreas de influencia en color gris oscuro) y controles (puntos rojos y áreas de influencia en color gris claro). Las líneas grises y negras representan las carreteras. (21)

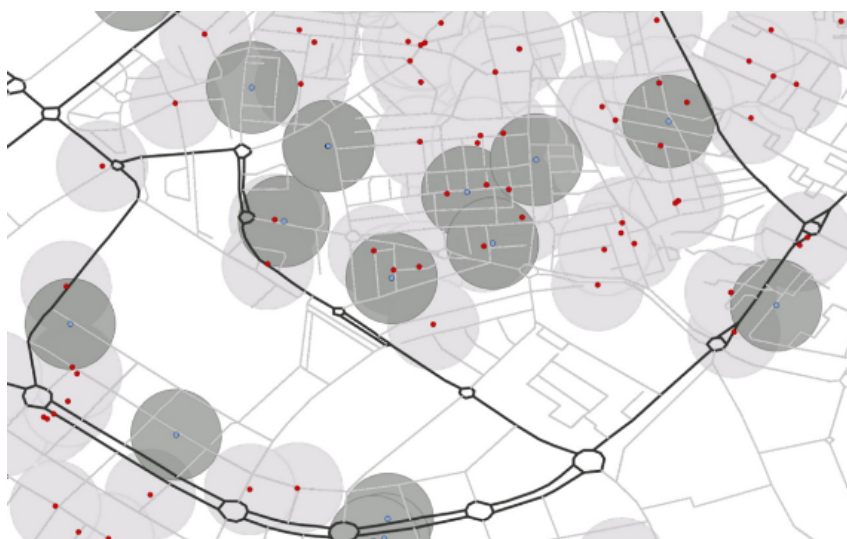
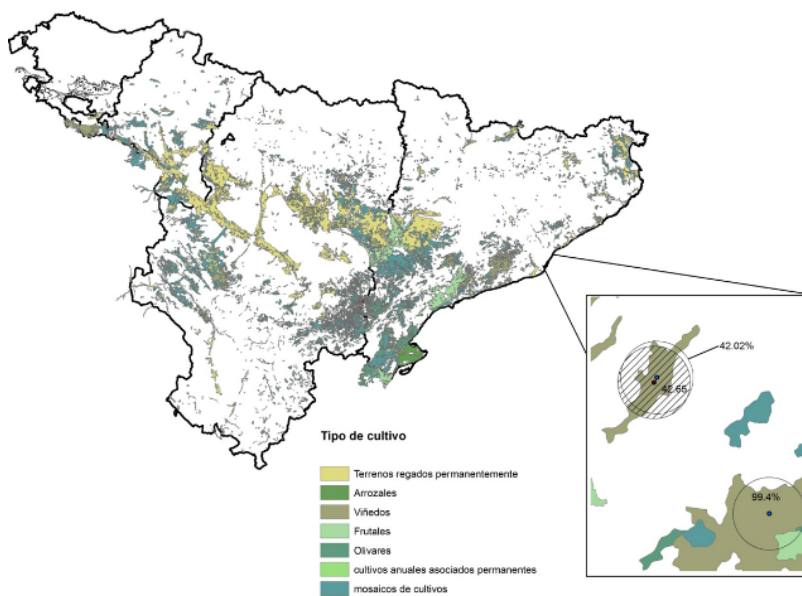


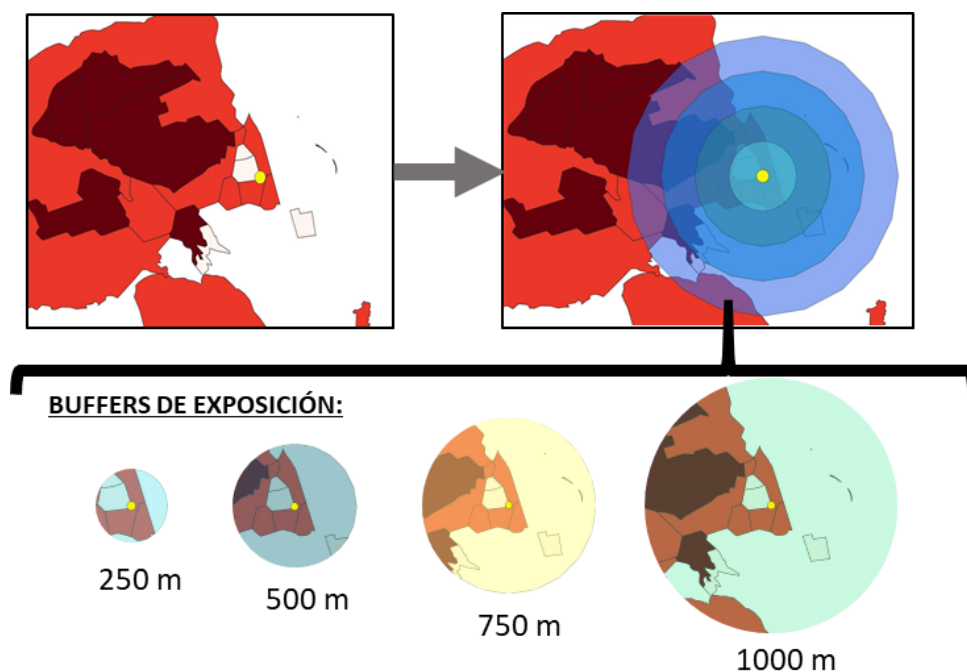
Figura 6. Distribución espacial de cultivos en las CCAA de País Vasco, Navarra, Aragón y Cataluña (22).



5. Índice socioeconómico. Los datos socioeconómicos son extraídos de las variables incluidas en el Censo de Población 2011. A cada niño se le asigna el nivel socioeconómico correspondiente a la sección censal de residencia (23).

6. Cercanía a espacios verdes urbanos. Para estimar esta exposición se sigue la metodología presentada en el artículo de Ojeda Sánchez et al. (24). Este método utiliza los datos del Sistema de Información sobre Ocupación del Suelo de España (SIOSE) obtenidas del centro de descargas del Centro Nacional de Información Geográfica, perteneciente al Instituto Geográfico Nacional (IGN) que contiene información sobre cobertura y usos del suelo en el territorio español. Para construir la variable de exposición se seleccionan aquellas superficies de terreno definidas como EPU (parque urbano) y ZAU (zona verde de arbolado), luego se crea un círculo (buffer) de 250m, 500m, 750m y 1km respecto del domicilio de los participantes del estudio y se calcula el porcentaje de ZAU (ver Figura 7).

Figura 7. Ejemplo de selección de espacio verde urbano a las distintas distancias.



## Análisis

El análisis se centra en conocer si la distribución espacial de los casos de cáncer infantil es distinta a la de los controles sanos, y si guarda alguna relación con las exposiciones.

Se usan modelos mixtos de regresión logística no condicional para calcular los Odds Ratios y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Los modelos se ajustan por los potenciales confusores medio ambientales descritos en el apartado anterior. Se incluyen como términos fijos las variables medio ambientales y como término aleatorio, la CA de residencia. Para explorar la posible naturaleza no lineal del efecto se vuelven a ajustar los modelos usando variables categóricas. Se realizan análisis de sensibilidad con el grupo de casos para los cuales se identifica la misma dirección al diagnóstico y al nacimiento mediante el cruce de bases de datos.



## Discusión

Este proyecto de investigación se ha puesto en marcha porque, a pesar de la falta de datos directos de exposición individual, es muy importante investigar sobre las causas del cáncer infantil. Los resultados obtenidos sobre el efecto de la exposición a factores de riesgo medio ambientales sobre la incidencia se tienen que tomar con cautela, dado el carácter ecológico de las variables de exposición, pero el gran tamaño de la muestra nos permite avanzar en la etiología de este grupo de enfermedades.

El estudio cuenta con la mejor fuente de datos de casos de cáncer infantil existente en España. El RETI-SEHOP lleva funcionando desde 1980 y su cobertura a partir del año 2000 es cercana al 90%, mejorando año a año. En lo referente al grupo control, el disponer de las cohortes de nacimiento a nivel nacional confiere mucha potencia a los resultados al proporcionar una imagen realista de la distribución geográfica de la población infantil en España.

Como todos los estudios epidemiológicos, este estudio también presenta limitaciones. Una limitación importante es que, como acabamos de comentar, el RETI-SEHOP no tiene el 100% de los casos, pero sí tiene un porcentaje superior al 90%, por lo que no creemos que esto suponga un sesgo de selección en las estimaciones de los efectos, puesto que no consideramos que la distribución espacial de los casos faltantes esté relacionada con los factores de riesgo estimados.

Por otro lado, cuando la prevalencia de la exposición y la incidencia de la enfermedad son bajas, como es el caso de este estudio, una alta especificidad es crítica. Si incluso unas pocas personas no expuestas se clasifican como "expuestas", esto puede sesgar considerablemente la estimación del riesgo hacia el valor nulo. La baja sensibilidad no afecta tanto la estimación del riesgo, aunque sí afecta el poder estadístico al reducir el tamaño del grupo "expuesto". Por lo tanto, la ausencia de información sobre otras fuentes de exposición a los factores medio ambientales estudiados, como exposición residencial y exposiciones fuera del hogar no debería sesgar materialmente nuestros resultados, aunque podría afectar la potencia.

El método de aproximación de las exposiciones se puede considerar como otra limitación. El uso de la residencia de nacimiento como referencia geográfica constante, unido al uso de las distancias como nivel de exposición implica hacer asunciones de relevancia, pero el gran volumen de datos (>8 millones) con los que trabajamos maximiza el potencial de los resultados de encontrar asociaciones verdaderas, puesto que los errores en las aproximaciones van a ir a favor de la hipótesis nula de no asociación y no a favor de asociaciones espurias, como se comenta en el párrafo anterior.

La última limitación importante es el carácter ecológico de las variables de exposición. A falta de mediciones directas tomadas en los participantes del estudio, nosotros usamos estimaciones ecológicas. Esto plantea el inconveniente de la falacia ecológica y, por lo tanto, no se podrán hacer interpretaciones individualizadas de los resultados del estudio, pero esto no supone ningún problema con las conclusiones porque los resultados se interpretan desde una perspectiva ecológica.

## Conclusión

La existencia de registros y bases de datos públicas, unida a las técnicas de análisis espacial y a las herramientas SIG, permiten realizar estudios sobre factores de riesgo medio ambientales en el cáncer infantil.

La falta de información individual sobre factores de riesgo medio ambientales no debe impedir el estudio de patologías potencialmente asociadas con los mismos.

## Bibliografía

1. Peris-Bonet, R., Pardo Romaguera, E., Muñoz López, A., Sayas Sánchez, S., and Valero Poveda, S. (2021). Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020 (Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València).
2. Marcos-Gragera, R., Galceran, J., Martos, C., de Munain, A.L., Vicente-Raneda, M., Navarro, C., Quirós-García, J.R., Sánchez, M.-J., Ardanaz, E., Ramos, M., et al. (2017). Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clin Transl Oncol* 19, 301-316.
3. Ross, J.A., and Swensen, A.R. (2000). Prenatal epidemiology of pediatric tumors. *Curr Oncol Rep* 2, 234-241.
4. Spector, L.G., Pankratz, N., and Marcotte, E.L. (2015). Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr. Clin. North Am.* 62, 11-25.
5. Infante-Rivard, C. (2008). Chemical risk factors and childhood leukaemia: a review of recent studies. *Radiat Prot Dosimetry* 132, 220-227.
6. Castaño-Vinyals G, Sadetzki S, Vermeulen R, Momoli F, et al. Wireless phone use in childhood and adolescence and neuroepithelial brain tumours: Results from the international MOBI-Kids study. *Environ Int.* 2022 Feb;160:107069
7. Pogoda, J.M., Preston-Martin, S., Howe, G., Lubin, F., Mueller, B.A., Holly, E.A., Filippini, G., Peris-Bonet, R., McCredie, M.R.E., Cordier, S., et al. (2009). An international case-control study of maternal diet during pregnancy and childhood brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann Epidemiol* 19, 148-160.
8. Ferreira, J.D., Couto, A.C., Pombo-de-Oliveira, M.S., Koifman, S., and Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia (2013). In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. *Environ. Health Perspect.* 121, 269-275.
9. Wang Y, Gao P, Liang G, Zhang N, Wang C, Wang Y, Nie L, Lv X, Li W, Guo Q, Jiang X, Lu J. Maternal prenatal exposure to environmental factors and risk of childhood acute lymphocytic leukemia: A hospital-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol.* 2019 Feb;58:146-152.
10. Vinson, F., Merhi, M., Baldi, I., Raynal, H., and Gamet-Payrastre, L. (2011). Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med* 68, 694-702.
11. Shim YK, Mlynarek SP, van Wijngaarden E. Parental exposure to pesticides and childhood brain cancer: U.S. Atlantic coast childhood brain cancer study. *Environ Health Perspect.* 2009 Jun;117(6):1002-6
12. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Bérubé A, Yang Q, Liu S, Krewski D. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008 May;11(5-6):373-517.
13. Heck, J.E., Park, A.S., Qiu, J., Cockburn, M., and Ritz, B. (2013a). An exploratory study of ambient air toxics exposure in pregnancy and the risk of neuroblastoma in offspring. *Environ. Res.* 127, 1-6.
14. Au, W.W. (2002). Susceptibility of children to environmental toxic substances. *Int J Hyg Environ Health* 205, 501-503.
15. García-Pérez J, Boldo E, Ramis R, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G. Description of industrial pollution in Spain. *BMC Public Health.* 2007 Mar 21;7:40. doi: [10.1186/1471-2458-7-40](https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-40). PMID: 17376231; PMCID: PMC1847682.
16. Boldo E, Linares C, Aragonés N, Lumberras J, Borge R, de la Paz D, Pérez-Gómez B, Fernández-Navarro P, García-Pérez J, Pollán M, Ramis R, Moreno T, Karanasiou A, López-Abente G. Air quality modeling and mortality impact of fine particles reduction policies in Spain. *Environ Res.* 2014 Jan;128:15-26. doi: [10.1016/j.envres.2013.10.009](https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.10.009).
17. Asenjo S, Nuñez O, Segú-Tell J, Pardo Romaguera E, Cañete Nieto A, Martín-Méndez I, Bel-Lan A, García-Pérez J, Cárceles-Álvarez A, Ortega-García JA, Ramis R. Cadmium (Cd) and Lead (Pb) topsoil levels and incidence of childhood leukemias. *Environ Geochem Health.* 2021 Jul 20. doi: [10.1007/s10653-021-01030-w](https://doi.org/10.1007/s10653-021-01030-w). Epub ahead of print. PMID: 34286388.

18. García-Pérez J, Gómez-Barroso D, Tamayo-Uría I, Ramis R. Methodological approaches to the study of cancer risk in the vicinity of pollution sources: the experience of a population-based case-control study of childhood cancer. *Int J Health Geogr.* 2019 May 28;18(1):12. doi: [10.1186/s12942-019-0176-x](https://doi.org/10.1186/s12942-019-0176-x). PMID: 31138300; PMCID: PMC6537179.
19. Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L.A.G., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F., Hesselting, P., Shin, H.Y., Stillier, C.A., IICC-3 contributors, 2017. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9).
20. García-Pérez, J., López-Abente, G., Gómez-Barroso, D., Morales-Piga, A., Romaguera, E.P., Tamayo, I., Fernández-Navarro, P., and Ramis, R. (2015). Childhood leukemia and residential proximity to industrial and urban sites. *Environ. Res.* 140, 542-553.
21. Tamayo-Uría, I., Boldo, E., García-Pérez, J., Gómez-Barroso, D., Romaguera, E.P., Cirach, M., and Ramis, R. (2018). Childhood leukaemia risk and residential proximity to busy roads. *Environ Int* 121, 332-339.
22. Gómez-Barroso, D., García-Pérez, J., López-Abente, G., Tamayo-Uría, I., Morales-Piga, A., Pardo Romaguera, E., and Ramis, R. (2016). Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case-control study in Spain. *Int J Health Geogr* 15, 18.
23. Ramis, R., Tamayo-Uría, I., Gómez-Barroso, D., López-Abente, G., Morales-Piga, A., Pardo Romaguera, E., Aragonés, N., and García-Pérez, J. (2017). Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a case-control study. *PLoS ONE* 12, e0171881.
24. Ojeda Sánchez C, Segú-Tell J, Gomez-Barroso D, Pardo Romaguera E, Ortega-García JA, Ramis R. Urban green spaces and childhood leukemia incidence: A population-based case-control study in Madrid. *Environ Res.* 2021 Nov;202:111723. doi: [10.1016/j.envres.2021.111723](https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111723). Epub 2021 Jul 19. PMID: 34293306.