

COLABORACIÓN ESPECIAL**ANÁLISIS DE CONGLOMERADOS DE CÁNCER. EL CASO DEL BARRIO DE CAMPDORÀ, GIRONA (*)**

Aitana Lertxundi-Manterola (1), Marc Saez (1), Rafael Marcos-Gragera (2), Àngel Izquierdo (2), Nuri Pibernat (3), Ester Sala (4) y Neus Camps (5)

(1) Grup de Recerca en Estadística, Economia Aplicada i Salut (GRECS), Universitat de Girona.

(2) Unitat d'Epidemiologia i Registre del Càncer de Girona - ICO

(3) Centro de Atención Primaria Celrà, Institut Català de la Salut (ICS)

(4) Centro de Atención Primaria Sarrià de Ter, Institut Català de la Salut (ICS)

(5) Secció d'Epidemiologia, Delegació Territorial a Girona, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

(*) Este trabajo se benefició parcialmente de la Beca Bayer de Investigación en Economía de la Salud, Asociación de Economía de la Salud 2004, «Influencia de la privación sobre la distribución geográfica de la incidencia del cáncer en la Región Sanitaria Girona» concedida a Aitana Lertxundi-Manterola y a Marc Saez.

RESUMEN

Un conglomerado de casos puede definirse como la aparición de un número de casos de una enfermedad en una cantidad superior a la que se esperaría para un determinado grupo de población, un área geográfica y un período de tiempo determinado. En el caso del cáncer el estudio de conglomerados presenta una serie de características específicas respecto a otras agrupaciones de enfermedades. El objetivo de este trabajo es proponer un protocolo que permita desarrollar el estudio de conglomerados de cáncer en el tiempo y/o en el espacio. Ilustramos la nota con una aplicación práctica en el caso del barrio de Campdorà, Girona. Tras proponer un protocolo para el estudio de conglomerados, describimos varios instrumentos estadísticos que permiten contrastar la existencia de agrupaciones temporales, así como el riesgo asociado. Durante el período considerado, 1994-2002, no pareció haber ocurrido de forma estadísticamente significativa, un exceso de casos de cáncer en el barrio de Campdorà de Girona.

Palabras clave: Cáncer, Análisis por conglomerados. Cáncer.

ABSTRACT**Cancer Cluster Analysis. the Case of the Campdorà District in Girona, Spain**

A conglomerate of cases may be defined as the onset of a number of cases of a disease larger than would be expected for a certain population group, geographical area or a certain timeframe. In the case of cancer, the study of conglomerates entails a number of specific characteristics as compared to other groups of diseases. This work is aimed at proposing a protocol affording the possibility of conducting the study of cancer conglomerates in time and/or space. This article is illustrated with a practical application in the case of the Campdorà District in Girona. Following a proposed protocol for the study of conglomerates, a description is provided of several statistical tools making it possible to draw a comparison among the existence of time-related groupings, as well as the related risk.

During the period studied (1994-2002), no excessive statistically significant number of cancer cases seemed to have occurred in the Campdorà District in Girona.

Key words: Cluster. Cluster analysis. Cancer.

Correspondencia:

Marc Saez, PhD, CStat

Grup de Recerca en Estadística, Economia Aplicada i Salut (GRECS)

Universitat de Girona

Campus de Montilivi, 17071 Girona

Correo electrónico: marc.saez@udg.es

ANTECEDENTES TEÓRICOS DEL ESTUDIO DE CONGLOMERADOS DE CÁNCER

Un conglomerado (*cluster* en inglés) se puede definir como la aparición de un número de casos de una enfermedad en una cantidad superior a la que se esperaría para un determinado grupo de población, un área geográfica y un período de tiempo determinado^{1,2}.

El incremento de casos puede ser percibido y/o real. Mediante la aplicación del método epidemiológico y de instrumentos estadísticos adecuados se pueden establecer diferencias entre ambas situaciones¹. Los conglomerados se encuentran sobre todo de forma pasiva, es decir una fuente primaria informa de su presunta existencia, y a veces también de forma activa después de una investigación exhaustiva y organizada de información³.

La gran mayoría de los conglomerados que se informan, sin embargo, no suelen ser excesivamente relevantes (según los *Centres for Disease Control* (CDC) de los Estados Unidos, sólo un 1% acaban siendo demostrables²). Muchos de los conglomerados no incluyen el suficiente número de casos para llegar a ninguna conclusión desde el punto de vista epidemiológico. Pero incluso cuando el número de casos detectado es suficiente podría no descartarse que la acumulación de casos fuese debida al azar. Por último, a veces se encuentra un exceso de casos estadísticamente significativo sin que sea posible identificar o demostrar una causa etiológica¹.

Por lo que se refiere al estudio de conglomerados, el cáncer presenta una serie de características especiales respecto a otras enfermedades. En primer lugar, el cáncer no es una única enfermedad, sino un término genérico para definir un gran número de enfermedades diferentes relacionadas entre sí por algunas de sus características. En

segundo lugar, existen diferentes factores de riesgo conocidos o de sospecha para diferentes tipos de cáncer. Diversos estudios epidemiológicos relacionan factores ambientales con la ocurrencia del cáncer, siendo los más relevantes los campos magnéticos^{4,5} y los productos procedentes de las incineradoras⁶⁻⁹ entre otros. Cabe destacar también los trabajos que investigan la ocurrencia del cáncer en vecindades a la zona donde se ha observado el posible conglomerado, y que miden, entre muchos otros, el efecto de la distancia^{6,10-11}. Un ejemplo en nuestro país lo proporciona el de González et al.¹⁰, en el que se investigan casos de leucemia en una escuela. En tercer lugar, el cáncer no es contagioso. Los tumores malignos se producen por una combinación de factores que interactúan de diferentes formas, de los cuales no todos están científicamente delimitados en el momento actual. Finalmente, la carcinogénesis tiene origen en una serie de cambios celulares que habitualmente se producen a lo largo de muchos años, lo que dificulta la identificación de los factores de riesgo que hubiesen podido actuar en el pasado¹.

No obstante, en ciertos estudios epidemiológicos se han detectado determinadas circunstancias que pueden hacer sospechar la existencia de una fuente o mecanismo común de carcinogénesis y, por tanto, aumentan la probabilidad de que el conglomerado percibido sea real¹. En esta nota metodológica pretendemos proponer un protocolo que permita desarrollar el estudio de conglomerados de cáncer en el tiempo y/o en el espacio. Ilustramos la nota con una aplicación práctica del caso del barrio de Campdorà, Girona.

PROTOCOLO PARA EL ESTUDIO DE CONGLOMERADOS DE CÁNCER

Ante la notificación de sospecha de un conglomerado de casos de cáncer proponemos el cumplimiento de las siguientes etapas¹:

1. Contacto con las fuentes primarias que han informado de la presunta existencia del conglomerado. Se pretende conocer el número y características de los casos en los que se basa la sospecha.

2. Definición de la unidad espacial y temporal: localización y secuencia cronológica en las que se circunscriben los datos para el estudio epidemiológico.

3. Recuento de los casos identificados en la unidad espacial y temporal.

4. Confirmación de los casos. Verificación del diagnóstico de todos los casos, obteniendo toda la información clínica relevante y disponible de cada uno de ellos.

5. Delimitación de una población diana que sirva como denominador para calcular las tasas observadas de incidencia.

6. Delimitación de una población de referencia que permita comparar las tasas observadas con las esperadas si se cumplieren las condiciones de la población estándar.

7. Comparación de la tasa observada con la tasa esperada, utilizando técnicas estadísticas adecuadas que permitan descartar el efecto del azar en la distribución de casos.

8. Comprobación de la existencia de un mecanismo común de carcinogénesis, para lo cual debe cumplirse:

- Todos los tumores deben ser del mismo tipo, y/o
- Debe tratarse de un tipo de cáncer poco frecuente, y/o
- Los casos deben aparecer en un grupo de edad que no se vea afectado habitualmente por estos tipos de cáncer y/o
- Los casos deben aparecer en un área de poca densidad de población¹².

9. Establecimiento de conclusiones preliminares, de las que se derivarán las actuaciones oportunas:

- Si no se identifica un exceso de casos puede detenerse la investigación, excepto por un interés determinado en el estudio independiente del ámbito epidemiológico.
- Si se identifica un exceso de casos (estadísticamente significativo) se tiene que continuar la investigación mediante un estudio etiológico.

10. Diseño del estudio etiológico. La confirmación epidemiológica de la existencia del conglomerado no implica por sí misma que exista una asociación entre el posible factor de riesgo y la enfermedad. Para la confirmación de esta relación, y siempre que haya indicios de exposición a algún factor de riesgo común entre los casos, se debe plantear una investigación causal o etiológica¹.

La investigación etiológica debe iniciarse con una revisión bibliográfica, que puede ser ampliada con una consulta a expertos, tanto de las características clínicas de la enfermedad bajo estudio como de los posibles factores de exposición. El objetivo de esta fase es plantear las diferentes hipótesis etiológicas que puedan explicar la aparición del conglomerado. Una vez valorada la factibilidad del estudio de cada hipótesis etiológica concreta se puede proceder a la realización de las investigaciones etiológicas pertinentes, aplicando los criterios de causalidad. De dichas investigaciones se pueden derivar inferencias de sugerencia o de falta de relación causa-efecto entre la exposición y la enfermedad que darán lugar a las recomendaciones pertinentes.

11. La última fase de la investigación debe ser la garantía de **vigilancia en la aplicación** de las medidas recomendadas y, en caso necesario, **reevaluación**¹.

ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL CASO DEL BARRIO DE CAMPDORÀ, GIRONA

3.1. Contacto con la fuente primaria

Una vecina del barrio de Campdorà, Girona, afectada por un cáncer, notificó a los profesionales sanitarios del Área Básica de Salud a la que estaba adscrita la sospecha de una posible relación entre los agentes medioambientales que presumiblemente afectaban a su barrio (la presencia de una incineradora) y el aparente aumento de casos de cáncer.

3.2. Definición de la unidad espacial y temporal

El barrio de Campdorà ocupa una superficie de 5,76 km², siendo probablemente el mayor en extensión del municipio de Girona y, paradójicamente, el menor en población. Está situado en la parte interior del meandro que forma el río Ter entre los municipios de Sarrià de Ter y de Sant Julià de Ramis (figura 1). El río Ter lo separa del municipio de Sarrià de Ter en el norte y en el noroeste, mientras que en el sudoeste sirve de frontera con el barrio de Pont Major, Girona. Por el sur, Campdorà limita con los barrios de Montjuïc y de Sant Daniel, también de Girona. La vía del ferrocarril y la carretera de Girona a Palamós (C-255) cruzan el término del barrio. La carretera de Madrid a Francia, N-II, rodea el barrio por el oeste¹³⁻¹⁴.

El primer caso de cáncer en un residente de Campdorà se diagnosticó en 1990 y el último en 2002. Sin embargo, el estudio se limitó al período comprendido entre 1994 y 2002 (9 años), puesto que no se dispuso de la población de referencia ni de la información para calcularla con anterioridad a 1994 para comparar los casos observados.

3.3. Recuento y confirmación de los casos

Los casos se obtuvieron a partir de:

- Notificación por parte de un médico de cabecera del Área Básica de Salud de Celrà (Campdorà perteneció al municipio de Celrà hasta 1974).
- Base de datos del sistema de atención primaria (E-CAP) de las Áreas Básicas de Salud de Celrà y de Sarrià de Ter.
- Base de datos del Registro de Cáncer de Girona (RCG)¹⁵.

Para la confirmación de los diagnósticos se revisaron las historias clínicas de los hospitales donde habían sido diagnosticados estos pacientes, siendo posteriormente contrastada la información de los casos con la base de datos del RCG.

De los 13 casos notificados inicialmente se confirmó el diagnóstico de neoplasia maligna en 10. Todos los casos confirmados de cáncer correspondían a diferentes localizaciones: piel (melanoma), tejidos blandos (liposarcoma), colon, linfoma de células B, próstata, hígado (hepatocarcinoma), laringe, vesícula biliar, mama femenina y un tumor de origen desconocido (carcinoma de células grandes).

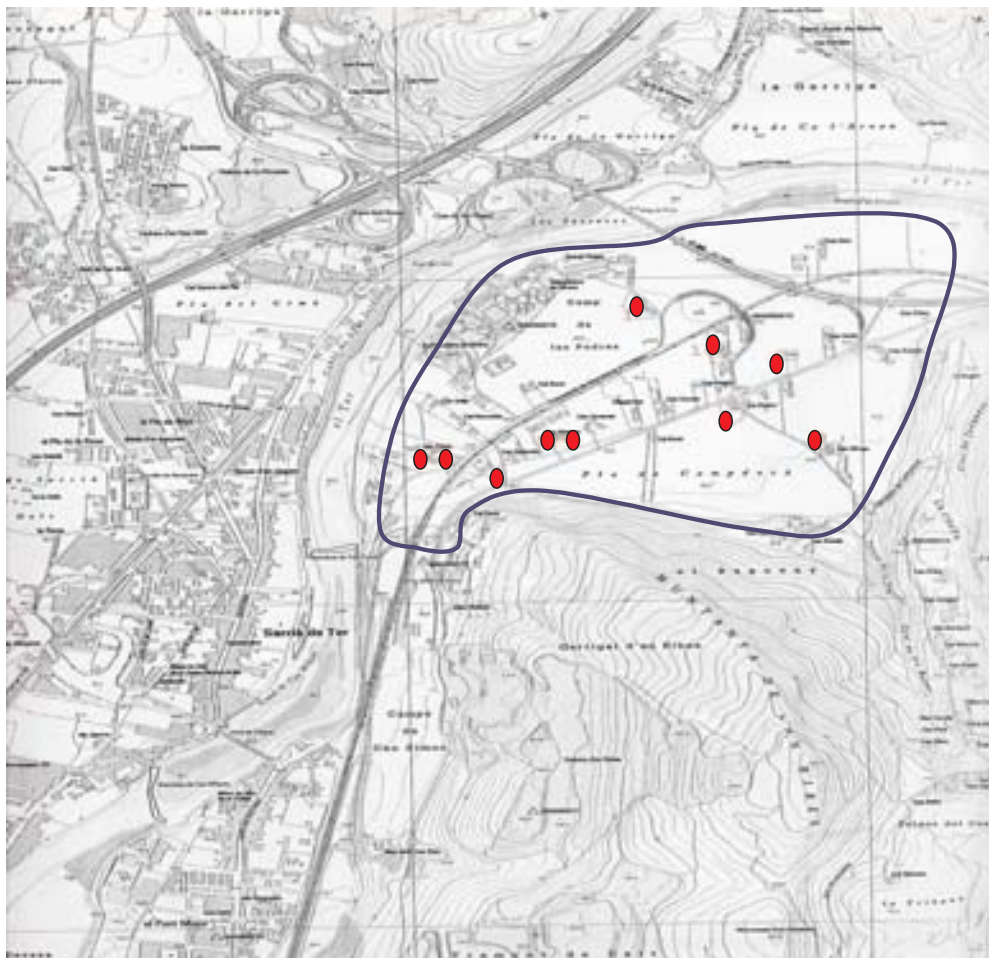
La media de edad para los hombres fue de 66 años (inferior 56 y superior 79) y 64,5 años en las mujeres (inferior 54 y superior 76). La distribución de los casos dentro de estos rangos de edad fue bastante simétrica. La distribución geográfica de los casos dentro del barrio fue bastante dispersa (figura 1).

3.4. Delimitación de las poblaciones diana y de referencia

Como se comentó anteriormente (y se puede ver en la figura 1), aunque Campdorà

Figura 1

Barrio de Campdorà, Girona y localización de los casos



● CASO OBSERVADO

pertenece administrativamente a Girona es limítrofe con Sarrià de Ter. Por este motivo, se construyó un municipio ficticio como referencia, Girona-Sarrià de Ter, sin más que agregar los dos existentes (tabla 1).

El número de casos esperado para el sexo l (l = hombres, mujeres), y utilizando como población de referencia la del «municipio» Girona-Sarrià de Ter, E_l , se calcula como:

$$E_l = \sum_{kl} N_{kl} p_{kl}$$

donde kl denota un grupo de edad-sexo (l = hombres, mujeres; k =50-54; 55-59; 60-65; ...; 80-84; 85-89; 90-94; ≥ 95); N_{kl} es el número de habitantes del sexo l y grupo de edad k en Campdorà; y p_{kl} es la probabilidad que un individuo de sexo l y grupo de edad k en la población de referencia, Girona-Sarrià

Tabla 1

Incidencia observada y esperada de cáncer por sexo y año. Población de referencia: Girona-Sarrià de Ter

Año	Observada		Esperada ¹	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
1994 ²	0	0	1,12182	0,49359
1995	1	0	0,76570	0,65524
1996	0	0	1,14723	0,46719
1997	0	0	1,15037	0,58739
1998	0	0	1,00553	0,56091
1999	0	1	1,26846	0,51296
2000	1	0	0,80395	0,51065
2001	1	2	0,79451	0,48483
2002	1	1	0,79451	0,48483
1999-2002	3	4	3,66143	1,99327
TOTAL	4	4	8,85208	4,75759

¹ Para individuos de 50 o más años de edad.² Información anterior no disponible

de Ter, haya desarrollado cáncer en un período de tiempo determinado, siendo:

$$P_{kl} = \frac{\sum O_{kl}}{\sum N_{kl}}$$

La probabilidad de ocurrencia se calculó únicamente para los tipos de cáncer siguientes: piel (melanoma), tejidos blandos (liposarcoma), colon, linfoma de células B, próstata, hígado (hepatocarcinoma), laringe, vesícula biliar, mama femenina y un tumor de origen desconocido (carcinoma de células grandes).

Debido a que el RCG no dispuso entonces de información sobre casos incidentes para los años 2001 y 2002, ni para Girona ni para Sarrià de Ter, supusimos que la probabilidad

de ocurrencia de cáncer en estos municipios (por sexo y grupo de edad) se mantuvo constante desde el año 2000.

3.5. Comparación de las incidencias observadas y esperadas

En primer lugar, y con el fin de investigar la existencia de conglomerados en el tiempo, utilizamos dos estadísticos alternativos: a) el estadístico *scan*¹⁶ y; b) el índice de Tango¹⁷.

Supongamos que ocurren N casos en el intervalo $(0, T]$ (es importante señalar que las unidades pueden medirse en el tiempo o en el espacio). Estamos interesados en contrastar la hipótesis nula de que los casos ocurren aleatoriamente en el intervalo $(0, T]$ (distribución uniforme), contra la alternativa de

que existe un conglomerado en el tiempo dentro del mismo intervalo.

a) *Estadístico scan*, S_w

El estadístico *scan* cuenta el número máximo de casos en cualquier intervalo, fijo y predeterminado, del tiempo. Definiendo w , una ventana temporal (en nuestro caso) y denotando por $Y_{t,t+w}$ el número de casos en la ventana $(t,t+w]$, el estadístico *scan* se calcula como el máximo del número de casos en esa ventana:

$$S_w = \max_{0 \leq t \leq l-w} Y_{t,t+w}$$

Se rechazará la hipótesis nula si (dado un valor crítico k) la probabilidad que el estadístico sea mayor que el valor crítico es mayor que el nivel de significación.

$$\Pr(S_w \geq k) \geq \alpha ; \text{ donde } \alpha \text{ es el nivel de significación.}$$

Un problema es que la distribución del estadístico bajo la hipótesis nula no es conocida y debe calcularse por simulación¹⁸.

a) *Índice de Tango*, C

El índice de Tango se calcula como:

$$C = r'Ar$$

donde $r=(r_1, \dots, r_T)$ es el vector multinomial de frecuencias relativas en T períodos sucesivos; y A es una matriz $T \times T$, con elemento a_{ij} , fijo y arbitrario, que mide la proximidad entre i y j ($i, j=1, 2, \dots, T$) por ejemplo¹⁹:

$$a_{ij} = e^{-|i-j|}$$

$$a_{ii} = 1$$

$$a_{ij} = a_{ji} \quad \forall i, j$$

Se rechazará la hipótesis nula si, dado un valor crítico k , $\Pr(C \geq k) \geq \alpha$; donde es el nivel de significación.

La distribución del estadístico bajo la hipótesis nula es asintóticamente normal¹⁹.

Como se observa en la tabla 2 los resultados difieren entre ambos estadísticos. De hecho, cuando la aglomeración de casos se produce cerca de los límites inferior o superior del intervalo, como en nuestro caso, el estadístico *scan* es más potente que el índice Tango. Contrariamente, el índice de Tango es más potente que el estadístico *scan* cuando, bajo la hipótesis alternativa, existe una aglomeración de frecuencias en medio del intervalo estudiado o cuando existe una tendencia (creciente o decreciente) en las frecuencias a lo largo del intervalo¹⁹.

En cualquier caso, tal y como muestran los resultados (tabla 2), podría existir una agrupación no aleatoria de casos observados en el período 2000-2001 o 2001-2002 en los hombres; y en el período 2000-2001 en las mujeres. Sin embargo, la agrupación de casos observados de cáncer podría haberse producido en el período 1999-2002, con un total de 3 casos en los hombres y 4 casos en las mujeres.

Dada la estructura de población por sexo y edad en el barrio, el número de casos observados, sin embargo, podría no haber diferido en realidad del número esperado.

Según los datos más recientes del RCG¹⁵, la incidencia de cáncer para la Región Sanitaria Girona para el período 1995-99 fue de 536, 6 casos de cáncer cada 100.000 habitantes y año en los hombres y de 357, 2 casos de cáncer por 100.000 habitantes y año en las mujeres²⁰.

Para comparar el riesgo utilizamos la Razón de Incidencia Estandarizada (RIE), que expresa la relación entre los casos observados y esperados,

$$RIE_l = \frac{O_l}{E_l}$$

donde O_l son los casos observados para el sexo l en Campdorà y E_l son los casos espe-

Tabla 2

Resultados de los contrastes de existencia de conglomerados en el tiempo

Estadístico *scan*, S_w

Ventana temporal (w)	Valor crítico (k)	p-valor
1 año	2	0,1975
2 años	2*	0,0078
	3	0,5703
3 años	2	1,0000
	3	1,0000

* Hombres 2000-2001 y 2001-2002; y Mujeres 2000-2001

Índice de Tango, C

Período temporal (T)	Hombres		Mujeres	
	Índice C	p-valor	Índice C	p-valor
1994-2002	0,5259096	0,6046	0,3750000	0,4474
1999-2002	0,5785863	0,6528	0,3750000	0,5932
2000-2001	0,6839397	0,7603	1,0000000	0,2398
2001-2002	0,6839397	0,7603	0,7190575	0,6812

rados para el mismo sexo utilizando la población de referencia Girona-Sarrià de Ter. Una RIE mayor que la unidad indicaría que el número de casos observados es mayor que lo que se esperaría.

Dado que el número de casos observados es inferior a 50 (y superior a 0), para comprobar la significación estadística de las RIE, construimos su intervalo de confianza (al 95%), utilizando la aproximación exacta propuesta por Greenland y Robin²¹ (y anteriormente por Rothman y Boice²²).

Como puede observarse en la tabla 3 las RIE no son, en general, significativas,

excepto para los hombres en el período 1994-2002, con una RIE inferior a la unidad. Así pues, ni siquiera cuando se consideró la posible agrupación temporal del período 1999-2002 a la que nos referimos anteriormente, el número observado fue mayor que el esperado.

3.6. Existencia de un mecanismo común de carcinogénesis

Desde el punto de vista epidemiológico creemos que los resultados obtenidos eran esperables puesto que, sobre todo, los tumo-

Tabla 3

Razones de Incidencia Estandarizadas (RIE) e intervalo de confianza

Población de referencia Girona-Sarrià de Ter								
Período	Hombre				Mujeres			
	Observados	Esperados ¹	RIE	IC95%	Observados	Esperados ¹	RIE	IC95%
1994-2002	4	8,85208	0,452	[0,226-0,926]	4	4,75759	0,841	[0,420-1,724]
1999-2002	3	3,66143	0,819	[0,587-1,052]	4	1,99327	2,007	[0,953-2,784]

res observados se correspondieron a localizaciones tumorales diferentes. Además, los casos se distribuyeron simétricamente en un rango de edad afectado habitualmente por estos tipos de cáncer.

3.7. Conclusiones preliminares

Teniendo en cuenta la estructura por edades y sexo de la población considerada en relación a las poblaciones de referencia (las correspondientes a los municipios más próximos) no se puede rechazar la hipótesis nula, es decir, no existe diferencia entre casos observados y esperados. Concluyendo, no parece que durante el período considerado, 1994-2002, se haya producido un exceso de casos de cáncer estadísticamente significativo en el barrio de Campdorà, Girona.

Las inferencias realizadas en este estudio, sin embargo, hasta cierto punto podrían depender del hecho de que no se conozca la incidencia real del cáncer en el barrio Campdorà. El Registro de Cáncer de Girona, del que provienen la mayor parte de los datos disponibles, recoge información del municipio de residencia de los pacientes, pero no de agrupaciones de población más pequeñas, como podría ser la del barrio de Campdorà.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la vecina de Campdorà, Girona, haber dado origen a este estudio. Este trabajo tuvo como base la tesina titulada 'Estudi de conglomerats de càncer. El cas de Campdorà, Girona', realizada por Nuri Pibernat y Ester Sala bajo la tutela del Dr. Pasqual Solanas y presentada al postgrado Enfermería de Salud Comunitaria. Agradecemos también los comentarios de los revisores anónimos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Junta de Castilla y León. Informe epidemiológico de investigación del conglomerado de casos de cáncer infantil en el colegio «García Quintana» de Valladolid (19-XI-2001). Disponible en: <http://alice.jcyl.es/jcyl/csbs/informecgq.htm> (citado el 17/III/2004).
2. Centers for Disease Control. Guidelines for investigating cluster of health events. *MMWR* 1990; 39:1-23.
3. Kheifets LI. Cluster analysis: a perspective. *Stat Med* 1993; 12:1755-56.
4. Kliukiene J, Tynes T and Andersen A. Residential and Occupational Exposures to 50-Hz Magnetic Fields and Breast Cancer in Women: A Population based Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:852-861.
5. Michelozzi P, Capon A, Kitchmayer U, Forastiere F, Biggeri A, Barca A, Perucci C. Adult and childhood leukemia near a high power radio station in Rome, Italy. *Am J Epidemiol* 2002; 155:1096-1103.
6. Comba P, Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Gatti L, Ricci P, Tieghi A. Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes. *Occup Environ Med* 2003; 60:680-683.
7. Floret Natalie, Mauny Frederic, Challier Bruno, Arbués Patrick, Cahn Jean-Yves and Viel Jean-François. Dioxin Emissions from a Solid Waste Incinerator and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. *Epidemiology* 2003; 392-398.
8. Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft-tissue sarcoma and Non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000; 152(1):13-19.
9. Blais JM, Froese KL, Kimpe LE, Muir DC, Backus S, Comba M, Schindler DW. Assessment and characterization of polychlorinated biphenyls near a hazardous waste incinerator: analysis of vegetation, snow and sediments. *Environ Toxicol Chem* 2003; 22(1): 126-33.
10. González CA, Borràs JM, Luna P, Baixeras C, Mariano E, Pera G. Childhood leucemia in a residential town near Barcelona. *Arch Environ Health* 1997; 52:322-325.
11. Steward J, Gareth J. An ecological investigation of the incidence of cancer in Welsh children for the period 1985-1994 in relation to residence near the coastline. *J R Stat Soc [Ser A]* 2001; 164(1):29-43.

12. dos Santos Silva I. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
13. Gran Enciclopèdia Catalana. Vol. 6. Barcelona, 1992.
14. Adroher L. Girona i els seus barris. Girona: Ajuntament de Girona; 1983.
15. Registro de càncer de Girona. Disponible en: <http://www.iconcologia.catsalut.net/doctor+josep+truetta/unitat+depidemiologia+i/estadistiques.htm>
16. Naus J. The distribution of the size of the maximum cluster of points on a line. *J Am Stat Assoc* 1965; 60:532-538.
17. Tango T. The detection of disease clustering in time. *Biometrics* 1984; 40:15-26.
18. Disponible en <http://c3.biomath.mssm.edu/wscan.html>.
19. Rayens MK, Kryscio RJ. Properties of Tango's index for detecting clustering in time. *Stat Med* 1993; 12:1813-1827.
20. El càncer a Girona, 1994-1997. Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R, Vilardell L, Bosch FX, Moreno V, Borràs JM, Borràs J, Galceran J editores. Girona: Institut d'Assistència Sanitària (IAS); 2000.
21. Greenland S, Robin JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics* 1985; 41:55-68.
22. Rothman KJ, Boice JD. Epidemiologic analysis with a programmable calculator. NIH Publication, Vol. 79-1649. Washington DC: US Government Printing Office; 1979.