

Raum-zeitliche Analyse von Kindern mit Leukämie in Deutschland, 1987-2007

Sven Schmiedel^{1,2}, Maria Blettner², Peter Kaatsch³, Joachim Schüz¹

1 Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Kopenhagen, Dänemark

2 Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland

3 Deutsches Kinderkrebsregisters am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland

Seit Jahrzehnten wird diskutiert, ob räumliche Clusterung charakteristisch für Leukämie bei Kindern ist. Anfang des letzten Jahrhunderts wurde angenommen, dass Leukämie eine Infektionskrankheit ist und bestehende Cluster wurden als Bestätigung für diese Hypothese gesehen. Inzwischen wird untersucht, ob Infektionen ein Risikofaktor für die Entstehung von Leukämie sind.

Im Rahmen eines PhDs werden die Daten von Leukämie bei Kindern aggregiert auf Gemeindeebene ausgewertet. Es soll überprüft werden, ob ein allgemeiner Trend zur Clusterung existiert oder, ob Cluster bestehen.

Hierzu stehen Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zur Verfügung. Die nach der International Classification of Childhood Cancer dritter Version kodierte 11.946 Kinder aus den Jahren 1987-2007 (seit 1991 inklusive der Neuen Länder) umfassen die Altersjahre 0-14.

Die im Vortrag vorgestellte Analyse basiert hauptsächlich auf dem Modell von Potthoff-Whittinghill (1966a, b) welches im Artikel von Muirhead (2006) ausführlich beschrieben wird. Den beobachteten Fällen wird eine Poissonverteilung unterstellt, dessen Intensitätsparameter wiederum Gammaverteilt ist. In diese Gammaverteilung fließt die Anzahl der Personen(jahre) pro Gemeinde ein. Potthoff-Whittinghill haben gezeigt, dass die gemeinsame Verteilung der beobachteten Fälle der Gemeinden gemischt-Dirichlet verteilt ist und somit wird ein Score Test formulierbar. Der Test wird auch in morphologischen Subgruppen (akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie), in verschiedenen Altersgruppen (0-4, 5-9, 10-14) und Studienzeiträumen (1987-1997, 1998-2007) durchgeführt.

Da dieser Ansatz die räumliche Beziehung zwischen den Gemeinden vernachlässigt, wird mittels der spatial scan Statistik nach Kulldorff (1997) überprüft, ob räumliche bzw. raum-zeitliche Cluster bestehen. Zusätzlich wird - passend zum Tutorium von Håvard Rue - mittels der R-Bibliothek INLA ein räumlich geglättetes Modell beruhend auf dem Ansatz von Besag-York-Mollié (1991) angepasst.

Literatur

Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity. I. The binomial and multinomial distribution. *Biometrika*. 1966a;53:167-182.

Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity. II. The Poisson distribution. *Biometrika* 1966b;53:183-190.

Muirhead CR. Methods for detecting disease clustering, with consideration of childhood leukaemia. *Stat Methods Med Res*. 2006,15(4):363-383.

Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Statist Theory Meth*. 1997,26(6):1481-1496.

Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*. 1991, 43(1):1-20.

Space-time analysis of children with leukemia in Germany, 1987-2007

Sven Schmiedel^{1,2}, Maria Blettner², Peter Kaatsch³, Joachim Schüz¹

1 Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark

2 Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology und Informatics (IMBEI), University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Germany

3 German Childhood Cancer Registry at the Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology und Informatics (IMBEI), University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Germany

Since decades it is discussed if spatial clustering is a characteristic for children with leukemia. In the beginning of the last century it was assumed that leukemia is an infectious disease and existing clusters were seen as a confirmation of this hypothesis. Meanwhile it is studied, if infections are an etiological factor for leukemia.

Within the framework of a PhD data on children with leukemia aggregated on municipality level are analyzed. It should be investigated if a trend for clustering exists or if clusters are existent.

Therefore, data from the German Childhood Cancer Registry at the Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz is available. The 11,946 children of the period 1987-2007 are aged 0-14 years and are coded after the International Classification of Childhood Cancer, third version (since 1991 the former German Democratic Republic is included).

The analysis that will be presented is mainly based on the model of Potthoff-Whittinghill (1966a, b) which is described in detail in the article by Muirhead (2006). For the observed cases a Poisson distribution is assumed whose intensity parameter follows a Gamma distribution. The Gamma distribution incorporates the person years of each municipality. Potthoff-Whittinghill showed that the joint distribution of the observed cases of the municipalities is a mixed-Dirichlet and therefore a score test can be formulated. The test will additionally used in morphological subgroups (acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia), in different age groups (0-4, 5-9, 10-14) and study periods (1987-1997, 1998-2007).

As this approach disregards the spatial relation between the municipalities, the spatial scan statistic by Kulldorff (1997) is used in order to check if spatial or space-time clusters are existent. Additionally, fitting the tutorial by Håvard Rue a spatially smoothed model will be used based on the approach of Besag-York-Mollié (1991) by employing the R library INLA.

Literature

Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity. I. The binomial and multinomial distribution. *Biometrika*. 1966a;53:167-182.

Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity. II. The Poisson distribution. *Biometrika* 1966b;53:183-190.

Muirhead CR. Methods for detecting disease clustering, with consideration of childhood leukaemia. *Stat Methods Med Res*. 2006,15(4):363-383.

Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Statist Theory Meth*. 1997,26(6):1481-1496.

Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*. 1991, 43(1):1-20.