

## Datengrundlage, Methoden und Ergebnisdarstellung

### Rechtliche Grundlagen und Finanzierung des Registers

Das Deutsche Kinderkrebsregister wird auf der Basis der geltenden Datenschutzgesetze ohne eigene gesetzliche Grundlage geführt. Das bedeutet, dass von den betroffenen Patienten oder deren Sorgeberechtigten eine spezielle Einwilligung gegeben werden muss. Aufgrund des großen Engagements der Familien liegt der Anteil der nicht gegebenen Einwilligungen bei ca. 1%, weitere rund 1% der Einwilligungen fehlen aus anderen Gründen. Im Falle einer fehlenden Einwilligung erfolgt eine anonyme Minimal-Erfassung, um diese Patienten zumindest mit ihrer Verdachtsdiagnose bei den allgemeinen Inzidenzberechnungen mitzählen zu können. Spätere Datenprüfungen, Ergänzungen, Nachbeobachtung und direktes Ansprechen der Betroffenen sind dann nicht möglich.

Die behandelnden Ärzte melden unentgeltlich und auf freiwilliger Basis. Aufgrund dieser Voraussetzungen war durch das Inkrafttreten des Krebsregistergesetzes des Bundes (1.1.1995) und der diversen Landeskrebsregistergesetze eine Änderung in der Verfahrensweise zur systematischen Erfassung der Erkrankungsfälle nicht erforderlich.

Die Förderung des Registers erfolgt zu je einem Drittel durch das Bundesministerium für Gesundheit, das Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Familie und Frauen des Landes Rheinland-Pfalz und die Gesundheitsministerien der Länder.

### Charakterisierung des Registers

Das Register ist seit dem Beginn 1980 am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) (vormals Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (IMSD)) der Universitätsmedizin Mainz der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angesiedelt und kooperiert mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und den behandelnden Kliniken. Es ist dadurch charakterisiert, dass es neben den üblichen, in einem bevölkerungsbezogenen Krebsregister erfassten Daten auch eine ganze Reihe klinischer Informationen (z. B. Stadium, Grading, immunologische Subtypen) erfasst (1). Dieser klinische Bezug ist gewährleistet durch die enge Kooperation mit den etwa 25 pädiatrisch-onkologischen Therapieoptimierungsstudien (klinische Studien) der GPOH. Da der Anteil der in eine der klinischen Studien aufgenommenen Patienten mit über 90% sehr hoch ist, kommt diesem Aspekt der integrierten Dokumentation eine ganz wesentliche Bedeutung zu.

Ein weiteres Charakteristikum des Kinderkrebsregisters ist die Realisierung einer aktiven, zeitlich unbefristeten Langzeitnachbeobachtung. Damit stellt das Register die

## Basis of Registration, Methods and Presentation

### Legal basis and financial support

The German Childhood Cancer Registry (GCCR) operates without any specific legal basis in accordance with existing legislation on data privacy and security. Patients or their guardians are required to give their consent to registration. The families are committed to the cause, so only about 1% do not give their consent, another about 1% are missing for other reasons. When the consent is missing, the cases are registered anonymously with some minimum information, so the cases can be counted in for the incidence rate estimates. Any later validation, completion, follow-up or direct patient contact are not possible for these cases.

The treating physicians report patients for free and voluntarily. Because of this a change of procedure was not necessary when the federal cancer registry law (1.1.1995) and the state registry laws came into effect.

The funding is guaranteed by the Federal Ministry of Health, the Ministry of Labour, Social Affairs, Health, Families and Women of Rheinland-Palatinate and the Ministries of Health of all 16 federal states to a third each.

### Characterization of the registry

The registry was established at the Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) (previously Institute for Medical Statistics and Documentation (IMSD)) of the Universitätsmedizin Mainz at the Johannes Gutenberg-University Mainz. It cooperates with the scientific society for paediatric oncology and haematology (GPOH) and the treating hospitals. The registry is a population based registry combined with some features of a clinical registry, registering also clinical details such as staging, grading, and immunological subtypes (1). The clinical information is based on the integrated information exchange and data flow between the ca. 25 GPOH organized therapy optimization trials and the GCCR. This is of special importance because more than 90% of all patients are included in these trials.

The registry is also characterized by an active open end long-term follow-up of all registered patients. This is the basis for research on late effects and second neoplasms.

Grundlage für die Erforschung von Spätfolgen und Zweitneoplasien bereit.

### Dokumentationsablauf und Datenfluss

Von den kooperierenden Kliniken wird jeweils bei Auftreten einer Neuerkrankung ein kurzer Meldebogen an das Register geschickt (DKKR-Erstmeldung). Er enthält u.a. die Verdachtsdiagnose, wesentliche Identifikationsmerkmale, die Bestätigung der Einwilligung zu der Meldung durch Patient und/oder Sorgeberechtigte und die Information, ob und an welcher klinischen Therapieoptimierungsstudie der Patient teilnimmt. Daraufhin wird vom Register an die Klinik ein diagnosespezifischer Erhebungsbogen verschickt. Mit diesen mit den Leitern der Therapieoptimierungsstudien abgestimmten Bögen werden Einzelheiten der klinischen Diagnose und der Therapie erfasst. Im Fall einer Studienteilnahme werden die ausgefüllten Bögen von der Klinik direkt an die Studienleitung geschickt. Die Weiterleitung entsprechend validierter diagnostischer Detail-Informationen von der Therapiestudienleitung an das Deutsche Kinderkrebsregister erfolgt anschließend, meist elektronisch, in regelmäßigen Intervallen. Bis auf vereinzelte Ausnahmen sind alle Diagnosen histologisch oder immunologisch verifiziert.

Bis zum Abschluss der primären Therapiephase und im Verlauf der Nachsorge erfolgt normalerweise eine regelmäßige Nachbeobachtung durch die Therapie-Studienleitung. Anschließend erfolgt dies durch das Deutsche Kinderkrebsregister, wobei diese die Daten jeweils untereinander austauschen. Das Kinderkrebsregister erhält Nachbeobachtungs-Informationen aus mehreren Quellen: der Klinik (solange der Patient noch in der Nachsorge ist), Einwohnermeldeämtern (im Rahmen von Adressrecherchen), gegebenenfalls Landeskrebsregistern und nicht zuletzt in zunehmendem Maße von den Patienten selbst. Der Dokumentationsablauf und die Synergieeffekte zwischen Therapieoptimierungsstudien und Kinderkrebsregister sind in (2,3) beschrieben. Die Langzeitnachbeobachtung ist in (4, 5) publiziert.

### Datengrundlage

Das Register nahm 1980 seine Arbeit auf. Die Registerpopulation im engeren Sinne umfasst die Kinder, die vor Vollendung ihres 15. Lebensjahrs an einer malignen Erkrankung (einschließlich der histologisch nicht bösartigen ZNS-Tumoren (Tumoren des Zentralen Nervensystems)) erkranken und zur deutschen Wohnbevölkerung gehören. Seit 1991 sind auch die neuen Bundesländer mit einbezogen. Seit 2009 läuft eine Testphase der Erweiterung des Registers auf bis unter 18-Jährige, die ab 2010 regelhaft eingeführt wird.

Die Klassifizierung der Erkrankungen erfolgt nach der International Classification of Childhood Cancer 3<sup>rd</sup> edition (ICCC-3) (7). Sie basiert auf einer Zusammenfassung

### Documentation and flow of information

After admission of a newly diseased individual to one of the co-operating hospitals, a notification form is sent to the registry. This contains patient identification data, a confirmation of consent to the registration, a tentative diagnosis and information on whether this patient will be included in one of the ongoing therapy optimization trials. In response to this notification, the registry sends a set of tumour-specific basic documentation forms to the cooperating clinician. For patients included in the therapy optimization trials, this basic documentation is to be returned directly to the relevant trial centre. The centres regularly provide the GCCR with validated diagnostic information, usually annually in electronic form. With few exceptions all diagnoses are histologically or immunologically verified.

Tumour-specific follow-up information is usually provided until the end of the first clinical treatment phase and during clinical follow-up. After this, further follow-up is conducted by the GCCR, regularly exchanging this information with the therapy trials. The GCCR collects data from various sources, such as the hospitals, state cancer registries, municipalities, and last but not least the patients themselves. This flow of information is described in (2, 3), the follow-up procedures are published in (4, 5).

### Data basis

In 1980, the GCCR was initiated by the GPOH. It is intended to include all children with malignant disease (or - no matter what behaviour code - any form of tumours of the central nervous system (=CNS tumours)) diagnosed at an age younger than 15 years and resident in Germany at diagnosis. Since 1991, cases from the area of the former German Democratic Republic (GDR) are included. Since 2009 we have been testing including cases under 18, which is formally introduced from 2010 onwards.

Classification of diseases is based on the International Classification of Childhood Cancer 3<sup>rd</sup> edition (ICCC-3) (7). The ICC-3 is an aggregation of morphology and

entsprechender Morphologien und Topographien, codiert jeweils nach der ICD-O-3 (6), und ist am Ende des Berichts wiedergegeben. Damit ist auch festgelegt, welche Erkrankungen bei Kindern - gemäß internationaler Konvention - in einem epidemiologischen Krebsregister systematisch zu erfassen sind.

Der Vollzähligkeitsgrad der Erfassung beträgt seit 1987 über 95%. Er entspricht damit den internationalen Anforderungen an epidemiologische Krebsregister.

Neben den in der ICC-3 definierten Diagnosen werden am Deutschen Kinderkrebsregister einige weitere Diagnosegruppen systematisch erfasst (Tabellen 3, 4). Seit 2009 wurden entsprechend den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses noch einige wenige weitere nicht-maligne Diagnosen hinzugenommen (8). Für einige dieser Diagnosen existieren eigene Therapieoptimierungsstudien der Fachgesellschaft GPOH.

### Maßzahlen und deren Berechnung

Die Gesamtzahl der Fälle bezieht sich auf die Fälle mit Diagnosealter < 15 Jahre (ab 2010 < 18 Jahre), mit Hauptwohnsitz zum Zeitpunkt der Diagnose in Deutschland, nach Diagnose, Altersgruppe, Geschlecht und den jeweilig angegebenen Zeitraum. Alle Angaben sind für die letzten 10 Jahre des Berichtszeitraums, soweit nicht anders angegeben. Dabei zählen wir Fälle, nicht Patienten. Der Anteil der an Therapieoptimierungsstudien der GPOH teilnehmenden Fälle schließt alle Patienten ein, von denen eine Studienleitung in irgendeiner Form Kenntnis hat. Das heißt, in diesem Anteil sind auch Patienten enthalten, die nicht zur Gruppe der Studienteilnehmer im engen Sinne zu zählen sind.

Die Inzidenzrate (Neuerkrankungsrate) bezieht die Anzahl der Fälle in einem bestimmten Gebiet und Zeitraum auf die zugehörige Wohnbevölkerung im entsprechenden Alter. Alle Inzidenzraten in diesem Bericht sind Durchschnittsangaben für den jeweiligen Zeitraum und werden als Rate pro 1000000 (Million) Personenjahre dargestellt.

Die altersspezifische Inzidenzrate  $I_{ij}$  für die Altersgruppe  $j$  im Zeitraum  $i$  errechnet sich als

$$I_{ij} = \frac{N_{ij}}{B_{ij}} * 1000000$$

mit  $N_{ij}$  Anzahl der Neuerkrankungen im Alter  $j$  im Zeitraum  $i$  und  $B_{ij}$  Bevölkerung im Alter  $j$  im Zeitraum  $i$ . In der Regel werden in diesem Bericht altersspezifische Inzidenzraten für die unter 1-jährigen ( $j=1$ ), die 1- bis 4-jährigen ( $j=2$ ), die 5- bis 9-jährigen ( $j=3$ ) und die 10- bis 14-jährigen Kinder ( $j=4$ ) berechnet, ab 2010 auch für die 15-17-jährigen ( $j=5$ ). Die (direkt) altersstandardisierte

topography codes based on ICD-O-3 (6), included at the end of the report. This also defines internationally which diagnoses in childhood are recorded mandatory in an epidemiologic cancer registry.

The completeness of registration is more than 95% since 1987. This complies with international requirements for an epidemiologic cancer registry.

Besides the diagnoses defined in ICC-3, the GCCR records a number of further diagnoses systematically (Tables 3, 4). Since 2009 we added a few more rare non-malignant diagnoses. For some of these diagnoses, there exist therapy optimization trials within the GPOH.

### Descriptive Measures

The total number of cases refers to the cases diagnosed at age < 15 years (from 2010 onwards < 18 years), resident in Germany at the time of diagnosis, broken down by diagnosis, age group, sex and time periods. All figures are given for the most recent 10 years of the reporting period, unless otherwise stated. We count cases, not patients. The relative frequency of trial cases includes all patients the trial centre is informed of. This also includes patients who may not be treated according to protocol.

The incidence rate relates the number of cases in a certain area and period to the resident population in the relevant age group. All incidence rates in this report are averages for the relevant period and are given as rates per 1000000 (million) person years.

The age-specific incidence rate  $I_{ij}$  for the age group  $j$  in the time period  $i$  is calculated as

$$I_{ij} = \frac{N_{ij}}{B_{ij}} * 1000000$$

with  $N_{ij}$  the number of new cases at age  $j$  in time period  $i$  and  $B_{ij}$  the population at age  $j$  in time period  $i$ . This report usually gives age-specific incidence rates for children under age 1 ( $j=1$ ), ages 1-4 ( $j=2$ ), ages 5-9 ( $j=3$ ), and ages 10-14 ( $j=4$ ). From 2010 onwards we also include ages 15-17 ( $j=5$ ). The directly standardized incidence rate for cases under 15 is calculated using the weights  $w_j$  of

Inzidenzrate für unter 15-Jährige errechnet sich mit Hilfe der Gewichte  $w_j$  des von Segi erarbeiteten WHO-Welt-Standards (9) (Tabelle M.1) als

$$D_i = \sum_{j=1}^4 w_j I_{ij} .$$

Die altersstandardisierte Inzidenzrate  $D_i$  gibt die Neuerkrankungsrate im Zeitraum  $i$  an, die man in der untersuchten Population erwarten würde, wenn die Altersstruktur mit der Standardbevölkerung übereinstimmen würde.

the Segi WHO world standard (9) (Table M.1):

$$D_i = \sum_{j=1}^4 w_j I_{ij} .$$

The age standardized incidence rate  $D_i$  gives the incidence rate in period  $i$ , which would be expected if the age structure in the report area were identical to the standard population.

Tabelle / Table M. 1:

Zusammensetzung der Segi Weltbevölkerung für Kinder unter 15 Jahren im Vergleich zur durchschnittlichen deutschen Wohnbevölkerung 1999-2008

Composition of the Segi world standard for children under 15 years compared to the german population 1999-2008

Age-groups (years)	World standard population	German population 1999-2008	
	Weights	Absolute	Relative
0	0.08	718,140	0.06
1-4	0.31	3,002,352	0.25
5-9	0.32	4,004,880	0.33
10-14	0.29	4,398,240	0.36
Total	1.00	12,123,612	1.00

Die kumulative Inzidenz bis 15 Jahre errechnet sich als Summe der altersspezifischen Inzidenzraten,

$$C_i = \sum_j I_{ij} ,$$

wobei hier gewöhnlich 15 Einzelaltersjahresklassen verwendet werden ( $j=1, \dots, 15$ ). Sie kann interpretiert werden als das Risiko (die Wahrscheinlichkeit) eines neugeborenen Kindes, bis zum Alter von 15 Jahren an einer Krebserkrankung zu erkranken.

Die in pädiatrisch onkologischen Publikationen gern verwendete Darstellung der Inzidenzrate oder der kumulativen Inzidenz als  $1/K_i$  Kinder ergibt sich über die Umrechnungen

$$K_i = \frac{1000000}{D_i} \text{ oder } K_i = \frac{1000000}{C_i} .$$

The cumulative incidence until age 15 is estimated as the sum of the age-specific incidence rates,

$$C_i = \sum_j I_{ij} ,$$

usually using 15 single-year age classes ( $j=1, \dots, 15$ ). It can be interpreted as the risk (the probability) of a newborn to become a cancer case until his/her 15<sup>th</sup> birthday.

Paediatric-oncology publications like to present incidence rates or the cumulative incidence in an alternative form, namely as  $1/K_i$  children. This can be derived by

$$K_i = \frac{1000000}{D_i} \text{ or } K_i = \frac{1000000}{C_i} .$$

Innerhalb des Zeitraums bis unter 15 Jahren sind die Hälfte der Patienten bei Diagnose jünger und die andere Hälfte älter als das mediane Alter bei Diagnose (angegeben in Monaten).

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgt nach der von Brenner und Spix vorgeschlagenen Modifikation des Sterbetafel-Verfahrens (10). Die Werte sind mit der Schätzung nach Kaplan-Meier (11) vergleichbar, jedoch erlaubt dieses Verfahren auch für die erst in den letzten Jahren Erkrankten a) eine Hochrechnung für einen darüber hinausgehenden Zeitraum und b) eine stabilere Abschätzung des Langzeitüberlebens.

Die graphische Darstellung präsentiert die Überlebenszeitkurven nur bis zum tatsächlichen Beobachtungsende. Dargestellt werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Diagnosejahren für die erste Dekade, die zweite Dekade, und für die erste und zweite Hälfte der dritten Dekade. Bei einigen Diagnosen liegen noch keine ausreichend vollständigen Nachbeobachtungsdaten aus den letzten Jahren vor, die entsprechende Kurve wird dann nicht dargestellt.

Die Berechnung der Mortalitätsrate und der kumulativen Mortalität erfolgt analog zur Inzidenzrate und kumulativen Inzidenz. Es werden die Todesfälle der ersten 10 Jahre nach Diagnose betrachtet bezogen auf einen entsprechend um 10 Jahre zurückverlegten Diagnosezeitraum.

Die Berechnung der kumulativen Inzidenz der innerhalb von 20 Jahren nach Diagnose aufgetretenen zweiten Krebserkrankungen (SN - second neoplasms) bezieht sich nur auf in der ICCC-3 definierte Krebserkrankungen. Gutartige weitere Erkrankungen (außer den in der ICCC-3 eingeschlossenen ZNS-Tumoren) werden hier nicht mitgezählt. Die Bezugsbevölkerung für die Berechnung der kumulativen Inzidenz der zweiten Krebserkrankungen ist die Gruppe aller Patienten mit einer ersten Krebserkrankung (nach ICCC-3) im Alter von unter 15 Jahren in der deutschen Wohnbevölkerung. Die Angabe der kumulativen Inzidenz erfolgt pro 100 Personen unter Risiko (%). Wegen der relativ hohen Zahl an Todesfällen wird zur Berechnung der kumulativen Inzidenz mit dem Aalen-Johansen-Schätzer (12) eine Variante des Kaplan-Meier-Verfahrens (11) angewendet, das diesen Umstand als konkurrierendes Risiko berücksichtigt. Angegeben wird die kumulative Inzidenz einer zweiten Krebserkrankung nach der jeweils dargestellten Ersterkrankung, sowie umgekehrt die jeweils betrachtete Krebserkrankung ihrerseits als zweite Erkrankung nach einer beliebigen vorangegangenen Krebserkrankung.

Until the 15<sup>th</sup> birthday half of the patients are younger than the median age at diagnosis, and the other half are older (presented in months).

Survival probabilities were computed using the life table method extension proposed by Brenner and Spix (10). These estimates can be directly compared to the more commonly used estimates by Kaplan-Meier (11), but also permit making statements for more recently diagnosed cases regarding a) extrapolated long-term survival and b) more stable short-term survival estimates.

The graphical presentation cuts the survival curves at the observed maximum observation time. We present the survival curves for the first and second decade and the first and second half of the third decade. For some diagnoses follow-up data for more recently diagnosed cases is still rather incomplete, then we do not present this most recent curve.

The mortality rate and the cumulative mortality are computed in analogy to the incidence rate and the cumulative incidence. We include only deaths within a 10 year follow-up after diagnosis referring to the diagnosis period from 10 years earlier.

The cumulative incidence of second neoplasias (SN) within 20 years of diagnosis includes only ICCC-3 defined cases. Non-malignant diseases (unless they are non-malignant CNS-tumours included in ICCC-3) are not counted here. The population base for these calculations are all cases with a primary disease (as defined in ICCC-3) at age < 15, resident in Germany. The cumulative incidence is given per 100 persons under risk (%). As the number of deaths is relatively high, we estimate the cumulative incidence by the Aalen-Johansen-estimator (12), an extension of the Kaplan-Meier-procedure (1), which accounts for competing risks. We present the cumulative incidence of a second neoplasm after the respective primary neoplasm and then the respective diagnosis as SN after any primary neoplasm.

Lesehilfe am Beispiel der Akuten Myeloischen Leukämie (ICCC-3 I (b), siehe unten): Bei den in den Jahren 1980-2008 mit einer AML unter 15 Jahren als erster Krebserkrankung diagnostizierten Patienten wurden in den folgenden bis zu 20 Jahren 24 zweite Krebserkrankungen diagnostiziert. Das sind 3,7% von allen 647 innerhalb von 20 Jahren nach Diagnose an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten zweiten Krebserkrankungen. Bei 2,5% aller AML Patienten wird innerhalb von 20 Jahren nach Erstdiagnose eine weitere Krebserkrankung diagnostiziert.

Nach einer ersten Krebserkrankung beliebigen Typs im Alter von unter 15 in den Jahren 1980-2008 wurde bei 117 Patienten anschließend in den nächsten 20 Jahren eine AML diagnostiziert. 18,1% aller 647 dem Deutschen Kinderkrebsregister innerhalb von 20 Jahren nach Diagnose gemeldeten zweiten Krebserkrankungen sind AML. Bei 0,4% aller kindlichen Krebspatienten wird innerhalb von 20 Jahren nach Erstdiagnose eine AML als zweite Krebserkrankung diagnostiziert.

The tables should be read as follows, using acute myeloid leukaemia (ICCC-3 I (b)) as an example (see below): Within 20 years of diagnosis 24 second neoplasms were diagnosed out of the cases of AML reported at age < 15 in the years 1980-2008. These are 3.7% of all 647 recorded second Neoplasms within 20 years of diagnosis at the GCCR. 2.5% of all AML cases are diagnosed with a second neoplasm within 20 years of diagnosis.

After any primary neoplasm at age under 15 in 1980-2008, 117 patients were diagnosed with AML as second neoplasms within 20 years of diagnosis. 18.1% of all 647 second neoplasms within 20 years of diagnosis of the primary.

**Second neoplasms (SN) within 20 yrs. of diagnosis (1980-2008):**

I (b) Acute myeloid leukaemias

N	SN after I (b)		N	I (b) as SN after any primary	
	% of all 647 SN	Cumulative incidence		% of all 647 SN	Cumulative incidence
24	3.7 %	2.5 %	117	18.1 %	0.4 %

Die kartographische Darstellung präsentiert standardisierte Inzidenzraten unter 15 Jahren auf Kreisebene in 7 Gruppen, die jeweils 5%, 10%, 15%, 40%, 15%, 10% und 5% der Kreise (Landkreise und kreisfreie Städte) von der niedrigsten bis zur höchsten Inzidenzrate umfassen. Bei seltenen Diagnosen werden in mehr als 5% (bzw. 15% usw.) der Kreise keine Fälle beobachtet und diese werden entsprechend zusammengefasst. Bei sehr seltenen Diagnosen ist eine kartographische Darstellung nicht mehr sinnvoll.

Bei den Auswertungen zur regionalen Verteilung von Neuerkrankungshäufigkeiten (Tabelle 6) wird neben den altersstandardisierten Inzidenzraten auch das standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR - Standardized Incidence Ratio) angegeben. Dieses ergibt sich aus dem Quotienten von beobachteter und erwarteter Erkrankungszahl. Die beobachtete Anzahl  $N_{ir}$  ist die Zahl aller Fälle unter 15 Jahren an der fraglichen Diagnose im Zeitraum i in der Region r. Der erwartete Wert berechnet sich aus der Zahl der Einwohner in den einzelnen Altersgruppen j in der untersuchten Region r im Zeitraum i ( $B_{ijr}$ ) und den bundesweiten, altersspezifischen Inzidenzraten  $I_{ij}$  im gleichen Zeitraum i.

The map presentation shows the standardized incidence rates for ages under 15 in 7 classes, each covering 5%, 10%, 15%, 40%, 15%, 10% and 5% of all „Kreise“ (counties), ordered from the smallest to the largest incidence rate. For rare diagnoses, a number of Kreise do not observe a single case and the lower classes have to be aggregated. For very rare diagnoses map presentations are not useful.

In table 6 we present some tabulated data on regional standardized incidence rates. It includes the Standardized Incidence Ratio (SIR), which is computed as the ratio of the observed and expected number of cases. The observed number  $N_{ir}$  is the number of all cases under 15 years with the diagnosis in question in time period i in the region r. The expected number is calculated using the number of inhabitants per age-group j in region r in period i ( $B_{ijr}$ ) and the German age-specific incidence rates  $I_{ij}$  in the same time period i.

$$SIR_{ir} = \frac{N_{ir}}{\sum_{j=1}^4 B_{ijr} I_{ij} / 1000000}$$

$$SIR_{ir} = \frac{N_{ir}}{\sum_{j=1}^4 B_{ijr} I_{ij} / 1000000}$$

SIR-Werte über dem Referenzwert von 1 bedeuten, dass in der untersuchten Region mehr Erkrankungsfälle beobachtet wurden als im Vergleich mit der Inzidenzrate aus der gesamten Bundesrepublik zu erwarten wären und umgekehrt. Zur Beurteilung des SIR werden 95%-Konfidenzintervalle (95%-CI), die auf der Poisson-Verteilung beruhen, berechnet. Ein SIR gilt als statistisch unauffällig, wenn das zugehörige Konfidenzintervall den Wert 1 einschließt. Ein 95%-CI jenseits von 1 bedeutet, dass es sich nur mit 5%-iger Wahrscheinlichkeit um eine zufällige Abweichung der regionalen Inzidenzrate von der bundesweiten Inzidenzrate handelt. Dies bedeutet auch, dass in ca. 5% aller Regionen rein zufällig entsprechend auffallend hohe oder niedrige Inzidenzraten erwartet werden, ohne dass dies von besonderer Bedeutung ist. Bei 413 Kreisen wären also zufällig etwa 21 Kreise mit ungewöhnlich hohen oder niedrigen Inzidenzen zu erwarten, tatsächlich sind es beispielsweise für alle ICC3-Diagnosen für den Zeitraum 1999-2008 18 Kreise.

SIR values above the reference value 1 mean that in the region in question more new cases were observed than expected based on the nation wide incidence rate and vice versa. To assess the SIR, we compute 95%-confidence intervals (95%-CI). The SIR is statistically non significant when the CI includes 1. A 95%-CI beyond 1 means that there is only a 5% probability that the deviation from the nation wide incidence rate is random. However, we must expect about 5% of all regions to be randomly significant this way, without this being relevant. For the currently 413 Kreise we would thus randomly expect about 21 with unusual incidences. For the time period 1999-2008 for all ICC3 diagnoses we do actually observe 18.

## Literatur/References

1. *Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J.* Childhood malignancies in Germany - methods and results of a nationwide registry. *Eur J Cancer* 31A (1995) 993-999.
2. *Michaelis J, Kaatsch P.* Use of information from clinical trials for an integrated cancer registry. *Methods Inf Med* 29 (1990) 92-98.
3. *Kaatsch P.* Das Deutsche Kinderkrebsregister im Umfeld günstiger Rahmenbedingungen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 47, 437-443, 2004.
4. *Debling D, Spix C, Blettner M, Michaelis J, Kaatsch P.* The cohort of long-term survivors at the German Childhood Cancer Registry. *Klin Padiatr* 220: 371-377, 2008.
5. *Kaatsch P, Blettner M, Spix C, Jürgens H.* Das Langzeit-Follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie als Basis für die Durchführung von Studien mit Langzeitüberlebenden. *Klinische Pädiatrie* 2005;217:169-75.
6. *Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S (editors).* International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition. Geneva, World Health Organisation, 2000.
7. *Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P.* International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 103, 1457-1467, 2005.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. „Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie)“; [http://www.kinderkrebsinfo.de/e2260/e13266/e13870/Vereinbarung\\_Onkologie-2006-05-16\\_ger.pdf](http://www.kinderkrebsinfo.de/e2260/e13266/e13870/Vereinbarung_Onkologie-2006-05-16_ger.pdf); Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006; Inkrafttreten am 01. Januar 2007.
9. *Segi M* (1960) *Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950–57)*. Sendai, Japan: Tohoku University of Medicine.
10. *Brenner H, Spix C.* Combining cohort and period methods for retrospective time trend analyses of long-term cancer patient survival rates. *Br J Cancer* 89, 1260-1265, 2003.
11. *Kaplan EL, Meier P.* Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA* 53 (1958) 457-481.
12. *Aalen OO, Johansen S.* An empirical transition matrix for nonhomogeneous Markov chains based on censored observations, *Scan. J. Stat.* 5, 141-150, 1978.