

2

Méthodologie

L'objectif de ce chapitre est de présenter la méthode retenue pour le calcul d'estimations de l'excès de risque de mortalité annuel lié au cancer lui-même, à distance du diagnostic, c'est-à-dire après avoir survécu un certain temps. Cette méthode a été retenue car elle s'est en effet avérée être immédiatement applicable de façon transversale à toutes les localisations en utilisant les données de l'étude européenne de référence, l'étude Eurocare.

Pour certaines localisations cancéreuses, des données sur les facteurs pronostiques sont disponibles et viennent compléter la présentation des estimations de risque issues de l'étude Eurocare.

Sources d'informations pour calculer l'excès de risque annuel

Les données utilisées proviennent de l'étude Eurocare 3. Ces données ainsi que les publications sont accessibles sous forme électronique et téléchargeables sur le site <http://www.eurocare.it>. Les indicateurs disponibles sont : la survie observée, la survie attendue et la survie relative pour chaque année suivant le diagnostic, par pays et pour l'Europe (22 pays), la période de diagnostic, la localisation, le sexe et la classe d'âges au diagnostic. Par ailleurs, cette base de données rend possible le calcul de certains indicateurs spécifiques aux objectifs de l'expertise puisqu'elle fournit les effectifs de patients, le nombre annuel de décès et de perdus de vue.

Pays retenus pour l'exploitation des données

Dans le cadre de cette expertise, les données françaises ont été enrichies avec d'autres données issues de pays européens afin de fournir des estimations plus précises de la surmortalité annuelle à long terme.

Les sept pays sélectionnés pour la qualité de leurs données ainsi que pour leur similarité avec les données françaises sont : l'Espagne, l'Italie, les Pays-Bas, la Suisse, la Suède, la Finlande et la Norvège.

Les données retenues concernent les patients âgés de moins de 75 ans au moment du diagnostic. Pour le cancer de la prostate, la limite d'âge au diagnostic a été prolongée jusqu'à 84 ans.

Localisations cancéreuses étudiées

Dans le cadre de cette expertise, 22 localisations cancéreuses chez l'adulte et 9 localisations chez l'enfant ont été retenues. Les tableaux 2.I et 2.II présentent ces localisations chez l'adulte et l'enfant.

D'autres localisations sont également disponibles dans Eurocare 3 mais n'ont pas été retenues dans le cadre de cette expertise.

Tableau 2.I : Présentation des localisations étudiées chez l'adulte

Gynécologie	ORL
Sein (femmes)	Larynx
Ovaires	Hypopharynx
Col utérin	Oropharynx
Corps utérin	Rhinopharynx
Digestif	Mélanome
Colon	Thyroïde
Rectum	Hémopathies malignes
Urologie	Leucémies aiguës lymphoïdes
Prostate	Leucémies aiguës myéloïdes
Testicule	Leucémies chroniques lymphoïdes
Rein	Leucémies chroniques myéloïdes
Poumon	Maladie de Hodgkin
	Lymphomes non hodgkiniens

Tableau 2.II : Présentation des localisations étudiées chez l'enfant

Hémopathies malignes
Leucémies aiguës lymphoïdes
Leucémies aiguës myéloïdes
Maladie de Hodgkin
Lymphomes non hodgkiniens
Tumeurs du système nerveux central
Neuroblastome
Néphroblastome
Tumeurs des tissus mous
Tumeurs osseuses

Données extraites d'Eurocare 3 pour estimer l'excès de risque annuel de mortalité

Pour les huit pays sélectionnés (y compris la France) et pour chaque localisation retenue, les données présentées dans le tableau 2.III ont été extraites de l'étude Eurocare pour le calcul de l'estimation de l'excès de risque annuel.

Tableau 2.III : Données extraites de l'étude Eurocare 3 pour estimer l'excès de risque annuel de mortalité

Cohorte de diagnostic (1983-1985 ; 1986-1988 ; 1989-1991 ; 1992-1994)
Sexe (hommes ; femmes)
Classe d'âges : 15-44 ; 45-54 ; 55-64 ; 65-74 (sauf pour la prostate : 15-54 ; 55-64 ; 65-74 ; 75-84)
Nombre d'années (1, 2, ..., 12) depuis le diagnostic, chaque année représente un intervalle de temps
Nombre total de cas diagnostiqués
Nombre de cas en vie au début de l'intervalle (<i>alive</i>)
Nombre de décès au cours de l'intervalle (<i>dead</i>)
Nombre de sujets perdus de vue au cours de l'intervalle (<i>lost</i>)
Estimation par la méthode d'Hakulinen (1982) de la survie attendue par intervalle d'un an (<i>esi</i>)

L'étude Eurocare 3 fournit des données groupées et non individuelles. Les estimations de la survie attendue par intervalle ne sont donc disponibles que pour certains groupes définis par la cohorte de diagnostic, le sexe ou la classe d'âges².

La période de diagnostic influence principalement la survie dans les premières années, et très peu l'excès de risque annuel à distance du diagnostic (Talback et coll., 2004) comme cela a pu être vérifié sur la plupart des données de l'étude Eurocare. Les données de toutes les périodes disponibles ont donc été regroupées afin d'estimer plus précisément la surmortalité à distance éloignée du diagnostic.

Méthode « analyse période »

La méthode appelée « analyse période » (Brenner, 2002) prend en compte, pour le calcul de la survie relative cumulée à long terme, la survie observée pendant les premières années suivant le diagnostic des périodes les plus récentes. Elle est utile pour estimer la survie relative cumulée à long terme car elle prend en compte les éventuelles améliorations de survie à court terme susceptibles de se produire au cours du temps. Cependant, cette méthode n'apporte pas d'information supplémentaire et donc de bénéfice pour estimer le risque annuel à distance du diagnostic. Ceci peut être illustré dans le tableau 2.IV.

2. Lors de l'extraction des données, certaines répliquations de lignes de données ont été constatées et corrigées pour les calculs. Les estimations de la survie dans le dernier intervalle de temps 12-13 ans pour chaque cohorte de diagnostic n'étant pas fiables, elles n'ont pas été prises en compte dans les calculs.

Tableau 2.IV : Présentation des excès de risque annuels selon la méthode de cohorte classique ou la méthode « analyse période »

Année du diagnostic	Année de suivi									
	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986
1977	0,61	0,81	0,91	0,96	0,95	0,90	0,95	1,00	0,98	0,97
1978		0,67	0,83	0,92	0,93	0,96	0,94	0,96	0,95	0,95
1979			0,67	0,79	0,90	0,94	0,95	0,94	0,92	0,96
1980				0,69	0,82	0,92	0,89	0,96	0,97	1,00
1981					0,77	0,78	0,90	0,88	0,94	0,94
1982						0,72	0,84	0,89	0,98	0,97
1983							0,73	0,82	0,92	0,91
1984								0,70	0,84	0,88
1985									0,74	0,81
1986										0,73

Survie relative par intervalle (Source : registre Finlandais-cancer du côlon)

	Méthode de cohorte classique (cohorte 1977)	Méthode « analyse période » (période 1986)
Survie à 5 ans	0,41 (0,61×0,81×0,91×0,96×0,95)	0,46 (0,73×0,81×0,88×0,91×0,97)
Survie à 5 ans après avoir survécu 5 ans	0,81 (0,90×0,95×1,00×0,98×0,97)	0,84 (0,94×1,00×0,96×0,95×0,97)
Survie à 10 ans	0,33 (0,61×0,81×0,91×0,96×0,95×0,90 ×0,95×1×0,98×0,97)	0,39 (0,73×0,81×0,88×0,91×0,97×0,94 ×1×0,96×0,95×0,97)

Par exemple, pour la cohorte des patients diagnostiqués en 1977, la survie à 5 ans qui s'obtient par le produit des survies au sein de chaque intervalle d'un an pour les cinq premières années de suivi est égale à 41 %. En comparaison, la survie à 5 ans en 1986, par la méthode période, est égale à 46 %. Elle s'obtient par le produit des survies par intervalle d'un an des cinq années de diagnostic précédent.

La méthode « analyse période » permet d'estimer la survie à long terme en utilisant les survies par intervalle correspondant aux années les plus récentes, ce qui a un fort impact sur la survie relative cumulée à 5 ans ou 10 ans, du fait des différences de survie dans les premières années après le diagnostic suivant que ce dernier se situe en 1977 ou 1986. Ce n'est plus le cas dès lors que l'on a survécu 5 ans. Au-delà de 5 ans, les survies par intervalle sont peu différentes que l'année de diagnostic soit ou non récente.

Il y a tout lieu de penser que les données de surmortalité à distance fournies par l'étude Eurocare conservent un intérêt en l'absence de données sur le stade initial de la maladie. Ce dernier a un impact majeur sur la surmortalité précoce, mais probablement beaucoup plus modéré, voire absent selon le site, sur la surmortalité tardive.

Principes des méthodes d'évaluation de la surmortalité

La survie nette, par exemple à 10 ans, d'un groupe de patients est la probabilité « nette » d'être en vie 10 ans après le diagnostic de cancer dans l'hypothèse où toutes les autres causes de décès seraient éliminées. Le complément à 1 de la probabilité nette de survie est la probabilité nette d'être décédé du « seul » fait du cancer avant 10 ans ; cette probabilité traduit donc l'excès de mortalité, équivalent de la surmortalité dans ce document, auquel est soumis le groupe de patients.

Dans la mesure où la probabilité nette de survie est difficile à estimer en raison de l'impossibilité de garantir l'indépendance de la mortalité par cancer des autres causes de décès, deux méthodes alternatives sont classiquement proposées pour approcher la probabilité de survie corrigée pour les autres causes de décès : la méthode de la survie spécifique et la méthode de la survie relative.

La méthode de la survie spécifique nécessite la connaissance de la cause de décès. En effet, cette méthode ne comptabilise que les décès liés au cancer dans le calcul de la survie et elle considère un décès d'une autre cause comme une censure, c'est-à-dire une observation s'arrêtant à la date de ce décès (date à laquelle le décès par cancer ne s'était donc pas encore produit). Dans le cadre d'études cliniques, au sein desquelles le recueil des données et le suivi des patients sont réalisés de façon précise et planifiée, la cause de décès peut être connue. Cette méthode est donc souvent utilisée dans de telles situations. Elle pose cependant deux questions majeures : la fiabilité de l'information relative à la cause de décès (qui semble être de meilleure qualité dans les années récentes) et la difficulté de prise en compte des décès indirectement liés au cancer (effets secondaires du traitement notamment). Quoiqu'il en soit, le recueil de cette information est impossible au niveau d'un registre de population.

C'est donc la méthode de la survie relative qui est habituellement retenue dans le cadre d'un registre de population et qui devrait être privilégiée en général dans la mesure où la survie spécifique souffre inévitablement d'un manque de comparabilité entre études et d'une grande part d'arbitraire dans l'attribution du décès lié au cancer ou à ses conséquences. Cette méthode ne nécessite pas la connaissance de la cause de décès. Une première approche pour calculer la survie relative consiste à faire le rapport, en un temps donné t , entre la probabilité de survie observée dans une population de sujets atteints de cancer et la probabilité de survie attendue dans une population générale de

sujets non atteints, de même sexe, de même groupe d'âge, d'une même région, et au même moment. On en déduit alors la surmortalité, complément à 1 de cette dernière mesure. L'étude Eurocare utilise cette première approche pour le calcul de la survie relative ; elle a été également utilisée pour réaliser les nouveaux calculs à partir des données Eurocare dans le cadre de cette expertise.

Il existe cependant une deuxième approche pour calculer la survie relative (Estève et coll., 1990 ; Estève et coll., 1993 ; Dickman et coll., 2004). Cette approche repose sur la modélisation statistique du taux de mortalité ajouté par la maladie. Elle se place conceptuellement dans le cadre de l'estimation des paramètres d'un modèle de survie et évite la question de la correction de l'hétérogénéité du groupe étudié pour les covariables influençant la survie, question se posant de façon récurrente avec l'approche précédente. C'est la méthode retenue pour l'analyse en cours des données du réseau français des registres de cancers (réseau Francim). Ces estimations à 5 ans seront disponibles en 2006. Il est nécessaire de souligner l'importance de telles estimations, qui pourront être réalisées à plus long terme ensuite, dans le cadre d'une mise à jour de cette expertise.

Dans ce document, la probabilité de décès par cancer a donc été calculée à partir des données Eurocare. Elle est appelée par la suite « surmortalité » et elle est exprimée en pourcentage. Elle a été déterminée de façon annuelle et s'interprète de la façon suivante : une surmortalité annuelle de 1 % entre 7 et 8 ans signifie qu'au temps $t = 7$ ans après le diagnostic, la probabilité de décéder du cancer ou de ses conséquences dans l'année qui suit est 0,01.

Il est sûrement utile de préciser ici que la probabilité de décès par cancer prend en compte l'ensemble des cofacteurs ayant influencé la survenue du cancer. Prenons l'exemple d'un cancer connu comme un cancer du fumeur : la survie observée dans la population des patients atteints de ce cancer résulte du fait d'avoir eu un cancer, mais aussi de la morbidité induite par le comportement tabagique. Si cette survie observée est corrigée par la survie attendue afin d'obtenir la survie relative, comme précisé précédemment, l'ensemble des facteurs (cancer et comorbidité induite par le tabac) seront pris en compte. Ainsi, il conviendra, dans toute évaluation du sur-risque de décès chez un patient, de ne pas intégrer à nouveau la notion de tabagisme dans le calcul car ce serait prendre en compte deux fois le même facteur de risque.

Pour information, les taux de mortalité annuelle par sexe et par âge de la population générale en France pour l'année 2002 sont présentés en annexe (source Insee).

Méthodes d'estimations de l'excès de risque de mortalité

Cette partie présente les méthodes utilisées pour évaluer les différents indicateurs nécessaires à l'estimation de l'excès de risque annuel de mortalité.

Survie observée

La première étape consiste à estimer la survie observée par intervalle sur le groupe de patients. Elle est notée osi_j , et pour l'intervalle j , est estimée de la façon suivante :

$$osi_j = 1 - \frac{dead_j}{arisk_j}$$

où $arisk_j = alive_j - \frac{lost_j}{2}$ représente l'effectif des sujets à risque au cours de l'intervalle j , (estimé par la méthode actuarielle) et $dead_j$ représente le nombre de décès au cours de l'intervalle j .

Survie attendue

Après l'estimation de la survie observée, il convient d'estimer la proportion de survie que l'on aurait observée pour la même période, dans le même pays, région ou département dans une population de même âge et de même sexe ; cette proportion est appelée survie attendue.

En ce qui concerne la survie attendue dans l'intervalle j (esi_j), elle a été construite comme une moyenne des estimations de chaque sous-groupe, pondérée par le nombre de patients en vie au début de chaque intervalle. Pour chaque intervalle de temps j et pour chaque sous-groupe k ($k=1, \dots, K$), nous disposons des estimations de la survie attendue (esi_{jk}). L'estimation globale (tout groupe confondu) de la survie attendue (esi_j) dans l'intervalle j est obtenue de la manière suivante :

$$esi_j = \frac{\sum_{k=1}^K alive_{jk} \times esi_{jk}}{\sum_{k=1}^K alive_{jk}}$$

Survie relative

Les deux estimations, survie observée et survie attendue, permettent alors de déduire une estimation de la survie relative pour chaque intervalle (rsi_j) qui représente la probabilité de survie dans le cas où le cancer en question est la seule cause possible de décès (Ederer et coll., 1961 ; Hakulinen et coll.,

1987). Elle se définit comme le rapport entre la survie observée et la survie attendue :

$$rsi_j = \frac{osi_j}{esi_j}$$

Survie cumulée

À partir des probabilités annuelles depuis la date de diagnostic jusqu'à la fin du suivi, les survies cumulées à J années sont définies comme le produit des survies par intervalle de un an, depuis le premier jusqu'à la J^e année. Elles sont respectivement symbolisées par osc_j (survie observée cumulée), esc_j (survie attendue cumulée) et rsc_j (survie relative cumulée) et définies par :

$$osc_J = \prod_{j=1}^J osi_j \quad esc_J = \prod_{j=1}^J esi_j \quad rsc_J = \prod_{j=1}^J rsi_j$$

Surmortalité

Le complément à 1 de la probabilité de survie relative représente la probabilité de décéder du cancer et traduit l'excès de risque de décéder par rapport à un individu n'ayant pas présenté de cancer. Cette probabilité, dénommée surmortalité (mri_j), est donnée pour chaque intervalle j par :

$$mri_j = 1 - rsi_j$$

Cet indicateur est approprié à l'objectif de l'expertise.

Écarts-types

Les écarts-types des survies observée et relative par intervalle et cumulés ont été calculés par la méthode de Greenwood (1926) de la façon suivante :

- $osei$: écart-type de la survie observée par intervalle

$$osei_j = osi_j \times \left(\frac{dead_j}{arisk_j(arisk_j - dead_j)} \right)^{\frac{1}{2}}$$

- $osec$: écart-type de la survie observée cumulée (jusqu'à la fin de l'intervalle J)

$$osec_J = osc_J \times \left(\sum_{j=i}^J \frac{dead_j}{arisk_j(arisk_j - dead_j)} \right)^{\frac{1}{2}}$$

- **rsei** : écart-type de la survie relative par intervalle et de la surmortalité

$$rsei_j = \frac{osei_j}{esi_j}$$

- **rsec** : écart-type de la survie relative cumulée (jusqu'à la fin de l'intervalle J)

$$rsec_J = \frac{osec_J}{esc_J}$$

L'estimation de l'écart-type des survies par intervalle fait intervenir le nombre de décès survenus durant l'intervalle. Or, si aucun décès n'est relevé (c'est-à-dire que la survie observée dans l'intervalle est de 100 %), l'écart-type des survies observée et relative par intervalle sera nul. Dans ce cas, l'écart-type obtenu pour l'intervalle précédent a été retenu.

Intervalle de confiance

L'intervalle de confiance à 95 % de la surmortalité dans chaque intervalle j a été construit symétriquement par :

$$IC_{95\%}(mri_j) = mri_j \pm 1,96 \times rsei_j$$

Présentation des résultats

Pour les huit pays regroupés (y compris la France) et pour chacune des localisations retenues, les estimations ont été calculées pour les regroupements suivants :

- tout sexe, tout âge et toute cohorte ;
- par sexe : tout âge et toute cohorte ;
- par classe d'âges : tout sexe et toute cohorte ;
- par cohorte de diagnostic : tout sexe et tout âge.

La surmortalité est présentée par des graphiques avec un intervalle de confiance à 95 %. Pour rendre les estimations de la surmortalité comparables entre toutes les localisations, l'échelle a été limitée de - 5 % à +15 %. Les valeurs supérieures à 15 % ne figurent donc pas sur les graphiques mais sont données dans les tableaux correspondants. Sur les graphiques, les points situés au centre de chaque intervalle, correspondent à l'estimation de la surmortalité annuelle moyenne. Ces points sont joints pour faire ressortir l'évolution de la surmortalité au cours du temps. La taille de l'intervalle de

confiance dépend de l'effectif au début de l'intervalle et donc varie fortement d'une localisation à l'autre. Les estimations de la surmortalité annuelle sont présentées dans les tableaux correspondants. Ces tableaux indiquent également le nombre de patients diagnostiqués dans chaque groupe.

Pour certaines localisations, des données de survie à très long terme (10, 15, 20 ans) ont été recensées dans la littérature. Elles ont alors été présentées en complément des données fournies par l'analyse Eurocare. Dans ce cas, la surmortalité annuelle à distance du diagnostic a été calculée en considérant les taux annuels comme constants sur chaque intervalle de 5 ans. Ces taux annuels ont ensuite permis de calculer des survies relatives par intervalle d'un an, et d'en déduire une surmortalité annuelle. Ce calcul, bien qu'approximatif, a permis le plus souvent de confirmer l'évolution de la surmortalité annuelle à distance du diagnostic mise en évidence avec les données Eurocare jusqu'à 10 ans. Dans le cas où les données sont issues de calculs selon la méthode « analyse période », nous attendons des résultats allant dans le même sens que ceux des études de cohortes.

Des données de survie relative ou de surmortalité annuelle (données SEER par exemple), lorsqu'elles sont disponibles, sont présentées selon le type histologique, le stade, le grade ou encore le traitement.

Le stade est établi à l'aide de la classification TNM de l'*International Union Against Cancer*³. Le principe du TNM consiste à décrire la tumeur en fonction de 3 dimensions : sa taille (T), l'existence d'un envahissement ganglionnaire (N) et l'existence de métastases (M). Ces trois éléments, complétés par un nombre, indiquent l'étendue du cancer (niveau 0 à 4 pour le T, 0 à 2 pour le N et 0 ou 1 pour le M). La classification pour une même tumeur peut être double : d'une part clinique, c'est ce que l'on appelle le cTNM, d'autre part anatomopathologique ou post-chirurgicale et désignée sous le nom de pTNM. Les informations du cTNM sont issues des examens cliniques et paracliniques du bilan initial et orientent les choix thérapeutiques. Les informations du pTNM proviennent de l'examen des pièces opératoires ; elles donnent des indications pronostiques et permettent le choix d'un traitement adjuvant. L'utilisation du système TNM permet une description à la fois précise et condensée de l'extension de la tumeur. Mais si cette présentation est parfaitement adaptée à la description d'un cas dans un dossier clinique, elle est trop détaillée pour décrire ou analyser l'évolution de groupes de malades. Un type de tumeur donné, décrit par 4 niveaux de T, 3 niveaux de N et 2 niveaux de M, se distribuera en 24 catégories TNM. Afin de pouvoir être utilisées pour la description des résultats dans des cohortes de taille moyenne, les catégories TNM (ou pTNM) peuvent être regroupées en stades (de I à IV). La définition des stades est déterminée

par des considérations pronostiques ; elle varie en fonction des localisations cancéreuses et évolue dans le temps. Il est fréquent que les registres de cancer utilisent une description encore plus simplifiée en 3 niveaux : le stade localisé (tumeur sans extension ganglionnaire ni métastase), le stade régional (atteinte ganglionnaire sans métastase, N+) et le stade à distance (tumeur métastatique, M+).

Par ailleurs, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire permet également de déterminer le grade histo-pronostique de la tumeur. Le grade se décline du grade I (tumeur bien différenciée avec peu de mitoses) au grade III (tumeur très proliférante avec de nombreuses atypies cellulaires).

Des évolutions dans la prise en charge thérapeutique, le développement de nouveaux marqueurs pronostiques et des dépistages précoces sont également signalés en tant qu'éléments susceptibles de réduire de manière importante la surmortalité annuelle pour certaines localisations dans les années à venir.

En conclusion, les estimations de surmortalité annuelle établies à partir des données disponibles Eurocare sont effectuées pour chacune des localisations étudiées tous stades confondus. Les estimations de la surmortalité annuelle à distance du diagnostic peuvent être considérées comme tout à fait pertinentes dans la mesure où il est constaté que la surmortalité annuelle à distance du diagnostic est peu influencée par le stade de la tumeur au moment du diagnostic. En revanche, les estimations de la surmortalité annuelle à proximité du diagnostic sont fortement dépendantes du stade de la tumeur au moment du diagnostic. Les données disponibles par stade ou pour des formes localisées peuvent donc permettre d'établir des estimations de surmortalité annuelle plus précises les premières années après le diagnostic pour certaines des localisations.

Par ailleurs, les études menées dans des séries hospitalières sont susceptibles d'apporter un éclairage sur certains facteurs influençant la survie (nouveaux traitements, impact de la chirurgie...).

Enfin, il faut préciser que les estimations présentées dans les chapitres ne sont pas exclusivement françaises. Elles sont issues de données européennes (incluant des données françaises) ou de données américaines et doivent donc être interprétées avec une certaine prudence.

BIBLIOGRAPHIE

BRENNER H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002, **360** : 1131-1135

DICKMAN P, SLOGGETT A, HILLS M, HAKULINEN T. Regression models for relative survival. *Stat Med* 2004, **23** : 51-64

EDERER F, AXTELL LM, CUTLER SJ. The relative survival rate: A statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961, **6** : 101-121

ESTEVE J, BENHAMOU E, CROASDALE M, RAYMOND L. Relative survival and the estimation of net survival: elements for further discussion. *Stat Med* 1990, **9** : 529-538

ESTÈVE J, BENHAMOU E, RAYMOND L. Techniques d'analyse de la survie. In : Méthode Statistiques en épidémiologie descriptive. Editions Inserm, Paris 1993

GREENWOOD M. The natural duration of cancer. Reports on Public Health and Medical Subjects. London, Her Majesty's Stationery Office, 1926, **33** : 1-26 p

HAKULINEN T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient with withdrawal. *Biometrics* 1982, **38** : 933-942

HAKULINEN T, TENKANEN L. Regression analysis of relative survival rates. *Appl Stat* 1987, **36** : 309-317

TALBACK M, STENBECK M, ROSEN M. Up-to-date long-term survival of cancer patients: an evaluation of period analysis on Swedish Cancer Registry data. *Eur J Cancer* 2004, **40** : 1361-1372