Estimation de la Survie Nette

Modèles Régressifs de Survie Nette sur Données Individuelles

Pr Roch Giorgi

@ roch.giorgi@univ-amu.fr

SESSTIM UMR 912, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, Marseille, France

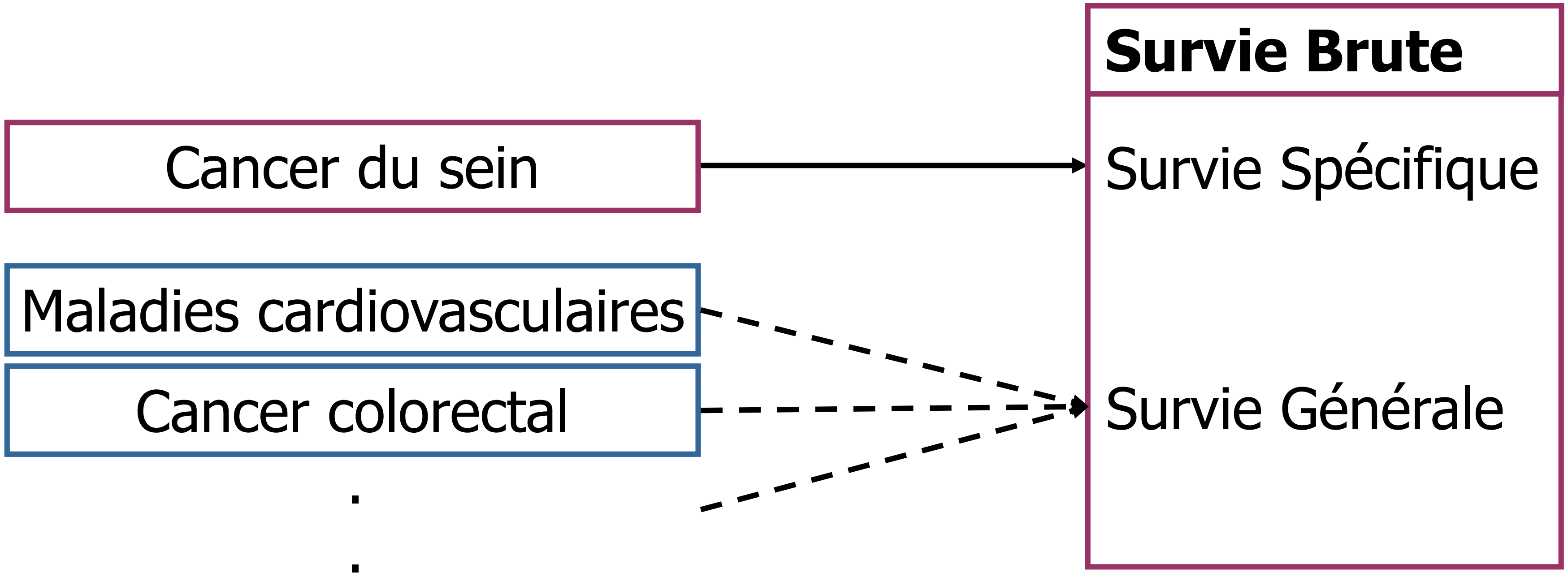
http://sesstim.univ-amu.fr/

Questions ?

- La survie du cancer du sein est-elle plus mauvaise chez les jeunes femmes ?
- Les femmes survivent-elles mieux au cancer du colon que les hommes ?
- L'âge est-il un facteur pronostique dans le cancer de la prostate ?
- Peut-on considérer que le cancer larynx est guéri après 5 ans de survie ?

Concept de Survie (1)

- Survie brute (*ou survie globale*)
  - Survie des patients pour une cause donnée en présence des autres causes de décès auxquelles nous sommes tous exposés



Concept de Survie (2)

- Survie nette

  - Survie des patients pour une cause donnée lorsque toutes les autres causes de décès ont été éliminées (monde hypothétique)

    - Survie Spécifique
    - Estimateur de la Survie Nette
      - Pohar-Perme
        (Pohar-Perme *et coll.*, *Biometrics* 2012)

Survie Relative (1)

- Définition

$$S_R(t) = \frac{S_O(t)}{S_e(t)}$$

S_O : survie observée

S_P : survie attendue

- Hypothèses
  - Le collectif étudié et la population générale se ressemblent en ce qui concerne les différents facteurs pouvant influer sur la survie au début de la période d'observation, excepté pour la maladie étudiée
  - Le risque spécifique étudié est faible par rapport à l'ensemble des autres causes de mortalité

Survie Relative (2)

- Méthode de calcule qui
  - ne nécessite pas la connaissance de la cause exacte de décès
  - prend en compte l'évolution naturelle de la mortalité
  - permet de faire des comparaisons entre pays, …
- Permet de séparer l'impact des facteurs pronostiques sur la mortalité spécifique de leurs effets sur les autres causes de décès
- Au niveau individuel, estime la survie nette

$$S_{E,i}(t) = \frac{S_{O,i}(t)}{S_{P,i}(t)}$$

Table de Mortalité

- Cohorte fictive de 100 000 personnes à laquelle est appliquée la force de mortalité du moment de la population d'étude

- Adaptée au calcul de la survie attendue d'une cohorte contemporaine d'âge hétérogène

Table de Mortalité : années 2001-2003

Age	Homme			Femme		
x	S(x)	q(x)	E(x)	S(x)	q(x)	E(x)
0	100 000	471	75,70	100 000	374	82,95
1	99 529	37	75,06	99 626	32	82,26
2	99 492	27	74,09	99 594	21	81,29
3	99 465	22	73,11	99 574	15	80,31
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
90	14 702	18 522	3,83	32 817	13 994	4,53
91	11 979	20 362	3,59	28 225	15 804	4,19
92	9 540	22 240	3,38	23 764	17 790	3,88
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
104	138	46 030	2,57	464	45 465	1,69

S(x) : Survivants à l'âge x *Source INED*

q(x) : probabilité (/100 000) pour les vivants l'âge x de décéder avant l'âge x+1

E(x) : Espérance de vie à l'âge x

Survie Attendue

- Nombre de survivants qu'on observerait dans la cohorte après t années de suivi si les patients décédaient comme les personnes de la population dont ils sont issus

- Différentes méthodes de calcul ont été proposées

- Certaines permettent de tenir compte de la déformation du collectif

Modèle Régressif de Survie Nette (1)

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda(u)\,du\right)$$

(Estève *et coll.*, *Stat in Med* 1990)

$$\boxed{\lambda_O(t, x, \mathbf{z}) = \lambda_P(x+t, z_s) + \lambda_E(t, \mathbf{z})}$$

avec

λ_P taux de mortalité par âge attendue dans la population générale (z_s = sexe)
(= -log(1 – q(x)))

$$\lambda_E(t, \mathbf{z}) = \lambda_{E,b}(t)\exp\left(\sum_{i=1}^{p} \beta_i z_i\right)$$

$$\lambda_{E,b}(t) = \sum_{k=1}^{r} \tau_k I_k(t), \quad I_k(t) = 1 \text{ si } t_{k-1} < t < t_k \quad (\mathbf{z} = 0)$$

$\exp(\beta_i)$: Taux relatif de mortalité en excès

Modèle Régressif de Survie Nette (2)

- Log-vraisemblance
  - $$L(\boldsymbol{\beta},\boldsymbol{\tau}) = -\sum_{i=1}^{n} \Lambda_E(t_i, z_i) + \sum_{i=1}^{n} \theta_i \ln\left[\lambda_E(t_i, z_i) + \lambda_P(x_i + t_i, z_{si})\right]$$

- Dérivées premières $\rightarrow$ estimation paramètres
  - $$\frac{\partial L}{\partial \beta} \qquad \frac{\partial L}{\partial \tau}$$

- Dérivées secondes $\rightarrow$ estimation matrice varcov
  - $$\frac{\partial^2 L}{\partial \beta_j \partial \beta_l} \qquad \frac{\partial^2 L}{\partial \tau_k^2} \qquad \frac{\partial^2 L}{\partial \beta \partial \tau_k}$$

Modèle Régressif de Survie Nette (4)

- Estimation des paramètres
  - Maximum de vraisemblance

- Tests des paramètres ($H_0 : \theta = \theta^{(0)}$ contre $H_1 : \theta \neq \theta^{(0)}$)
  - Test du rapport de vraisemblance
  - Test de Wald
  - Test du score

Exemple : Cancer du Colon (1)

(Giorgi *et coll.*, *Stat Med* 2003)

- 2 075 cas (1976 – 1990)
- 1 334 décès à 5 ans (36 % de censures)
- Covariables
  - Sexe
  - Localisation tumorale (colon droit ou colon gauche)
- Taux de base : 1, 6, 12, 24, 36, 48, 60 mois

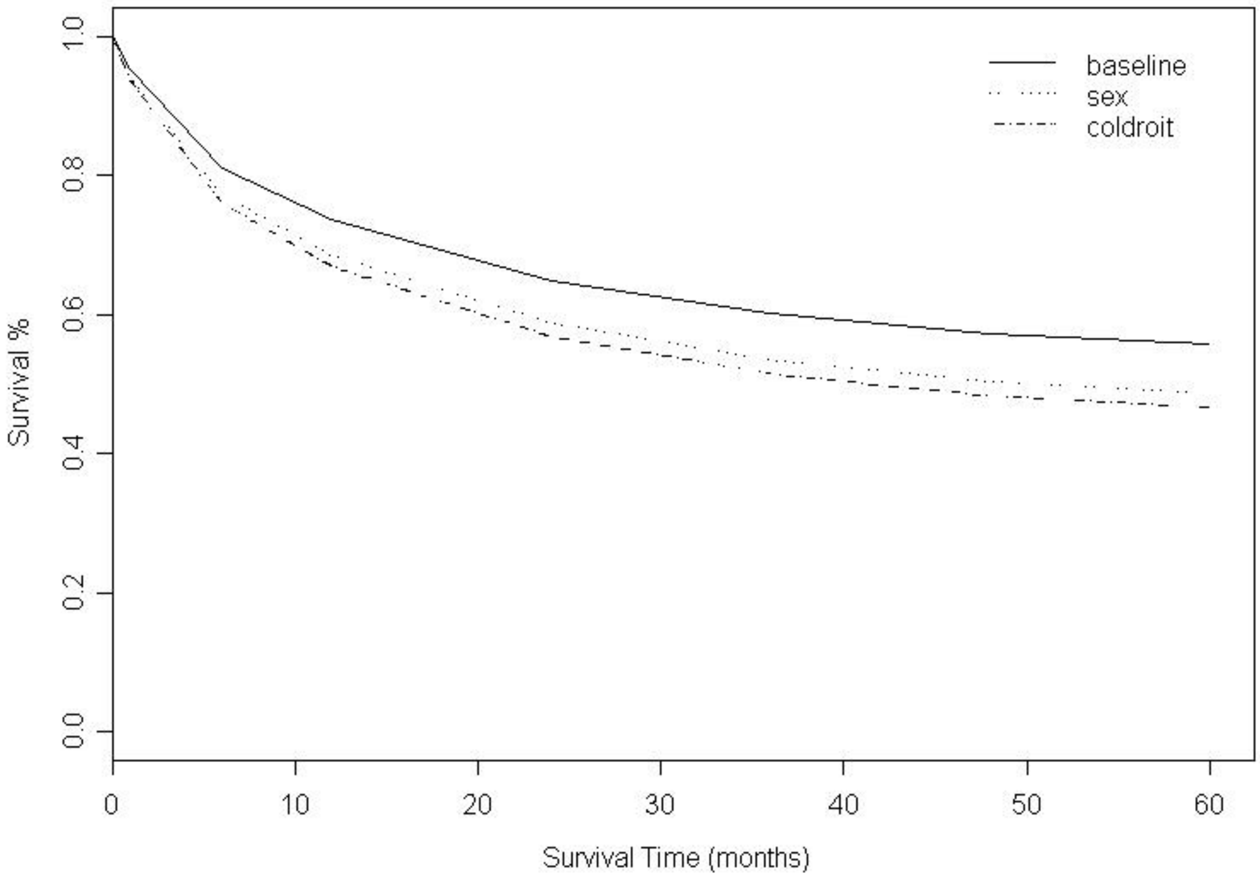
Exemple : Cancer du Colon (2)

```
              coef  se(coef)  0.95LCI  0.95LCU     z        p
    femme   0.2099  0.07284   0.0671   0.3526   2.88  4.0e-003
 coldroit   0.2682  0.07257   0.1260   0.4104   3.70  2.2e-004
    [0-1[   0.5991  0.06706   0.4677   0.7306   8.93  0.0e+000
    [1-6[   0.3824  0.03120   0.3213   0.4435  12.26  0.0e+000
   [6-12[   0.1957  0.01975   0.1570   0.2344   9.91  0.0e+000
  [12-24[   0.1249  0.01265   0.1001   0.1497   9.87  0.0e+000
  [24-36[   0.0770  0.01045   0.0565   0.0975   7.37  1.7e-013
  [36-48[   0.0486  0.00962   0.0297   0.0674   5.05  4.4e-007
  [48-60[   0.0273  0.00783   0.0119   0.0426   3.48  5.0e-004

Log Vraisemblance initiale = -2394
Log Vraisemblance finale   = -2384

Likelihood ratio test=20.2  on 2 df, p=0.0000411
```

Exemple : Cancer du Colon (3)



Exemple : Cancer du Colon (4)

	Estève			Cox		
	Coef	se(coef)	p	coef	se(coef)	p
Femme	0.209	0.07	4.10^{-3}	0.027	0.05	0.64
coldroit	0.268	0.07	$2.2.10^{-4}$	0.245	0.05	$2.4.10^{-4}$

Proportionnalité des Taux en Excès (1)

$$\boxed{\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \lambda_{E,b}(t)\exp\left(\sum_{i=1}^{p}\beta_i z_i\right)}$$

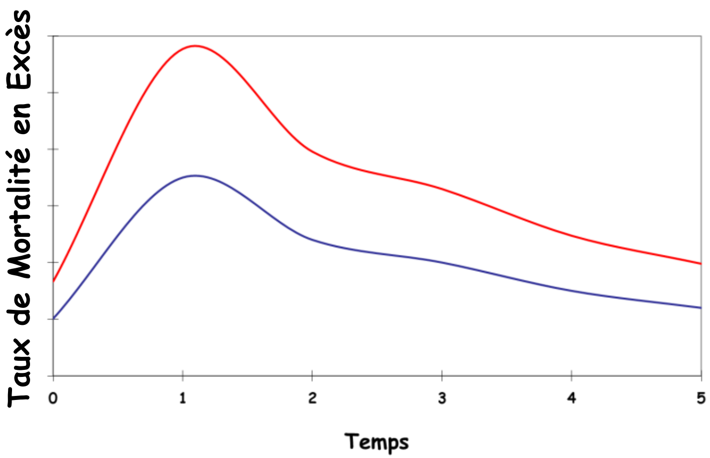
Exemple : $z = \begin{cases} 1, \text{ femme} \\ 0, \text{ homme} \end{cases}$

- Taux de mortalité chez les hommes : $\lambda_E(t, z=0) = \lambda_{E,b}(t)$
- Taux de mortalité chez les femmes : $\lambda_E(t, z=1) = \lambda_{E,b}(t)\exp(\beta)$
- Taux relatif de mortalité des femmes r/r hommes : $\exp(\beta)$

▸ Hypothèse de proportionnalité des taux (HPT) ◂

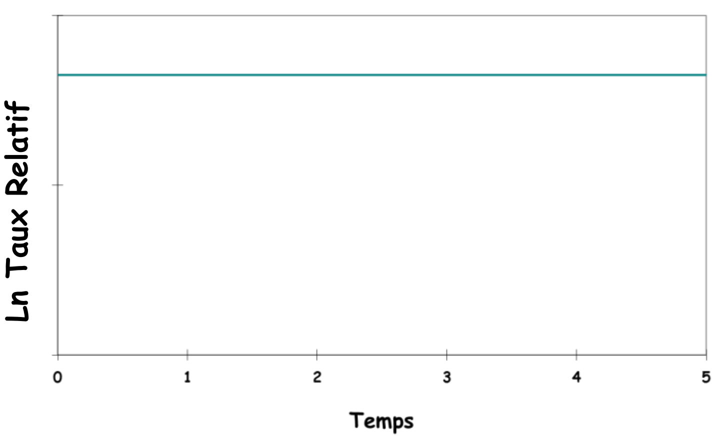
Proportionnalité des Taux en Excès (2)

Modèle : $\lambda_E(t,z) = \lambda_{E,b}(t)exp(\beta z)$



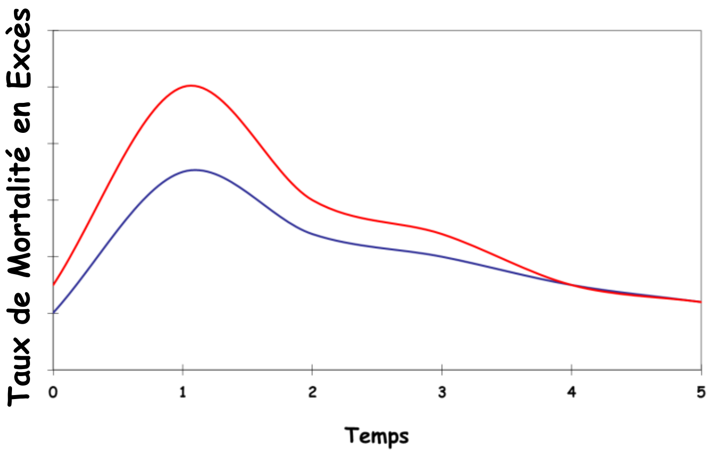
$\lambda_E(t, z = 1)$

$\lambda_E(t, z = 0) = \lambda_{E,b}(t)$



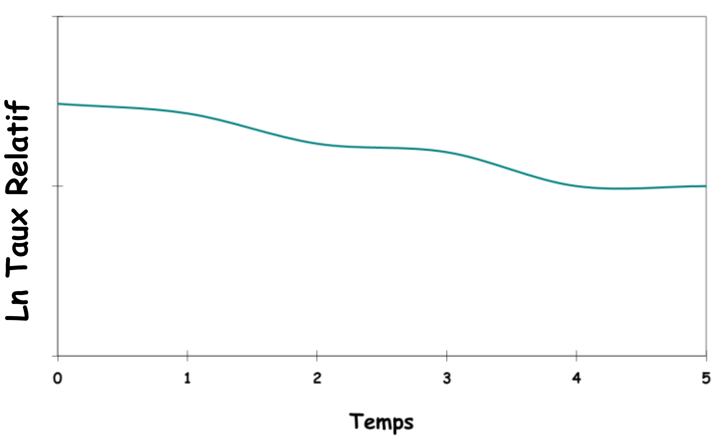
$$\text{HR}(t) = \frac{\lambda_E(t, z = 1)}{\lambda_E(t, z = 0)} = \beta$$

Non Proportionnalité des Taux en Excès



$$\lambda_E(t, z = 1)$$

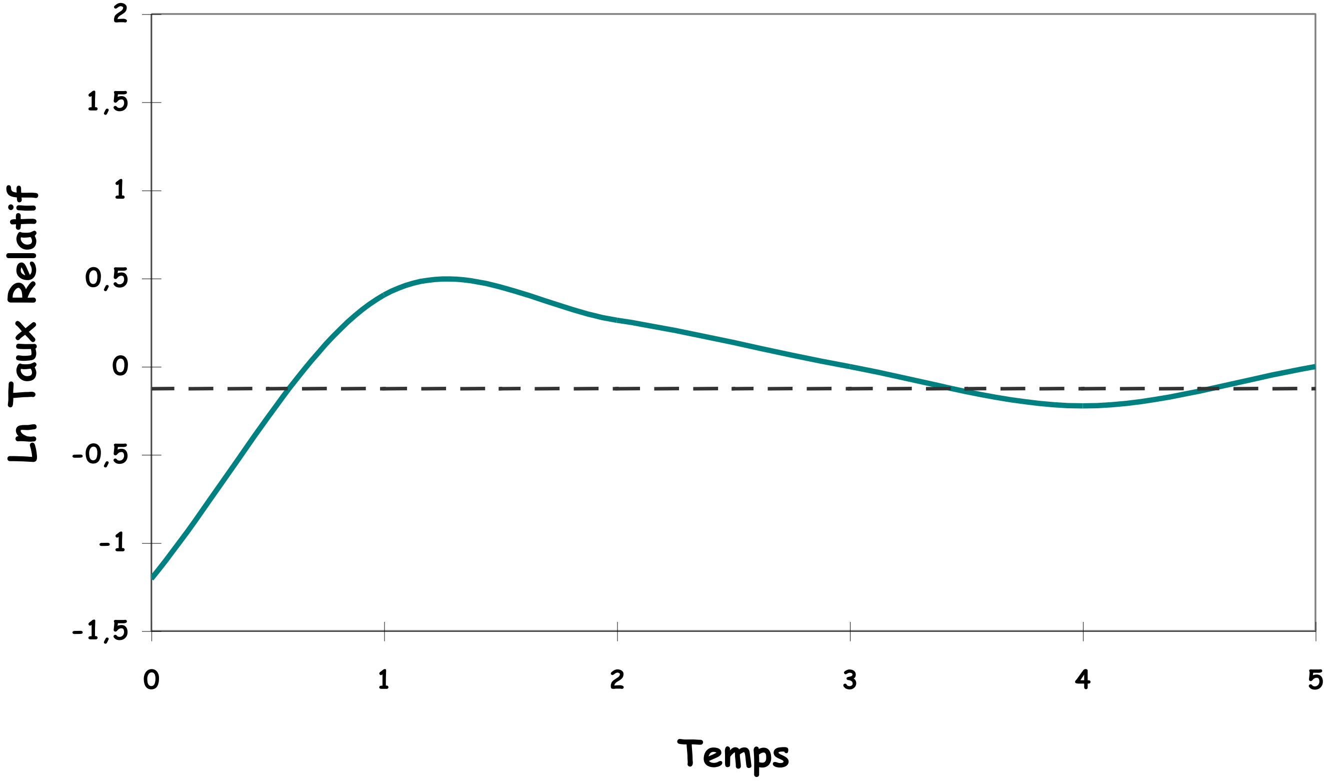
$$\lambda_E(t, z = 0) = \lambda_{E,b}(t)$$



$$\mathrm{HR}(t) = \frac{\lambda_E(t, z = 1)}{\lambda_E(t, z = 0)} = \beta(t)$$

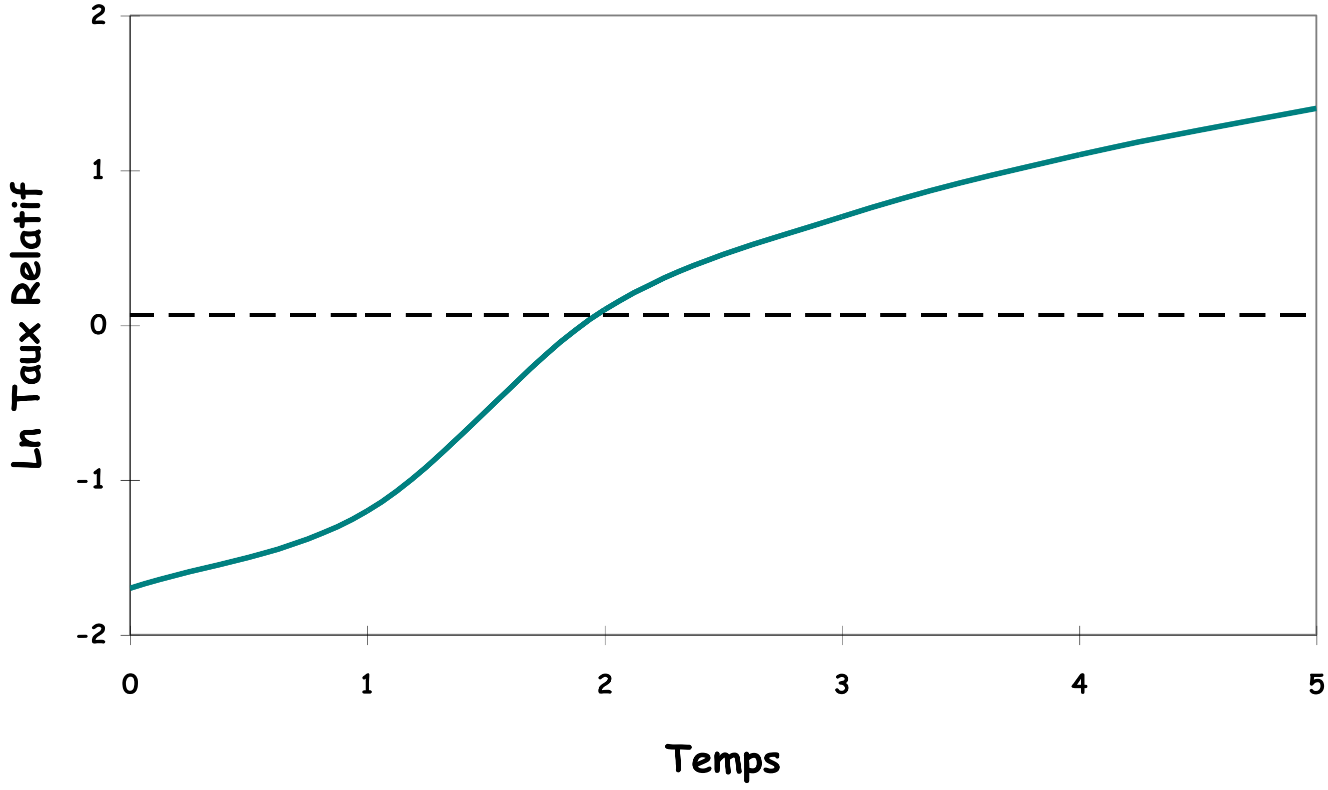
$$\lambda_E(t, z) = \lambda_{E,b}(t) exp\left(\beta(t)\right)$$

Estimation avec HPT *vs* non HPT (1)



Estimation d'un effet moyen

Estimation avec HPT *vs* non HPT (2)



Conclusion à tort à l'absence d'effet

Rapport des Taux de Mortalité Dépendant du Temps

$$\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \lambda_{E,b}(t)\exp\left(\sum_{i=1}^{p}\beta_i(t)z_i\right)$$

- Adaptation de méthodes utilisées dans le cadre du modèle de Cox
  - Interaction entre une covariable et le temps (Cox, 1972)
  - Modèle à taux proportionnels par intervalles (Moreau, 1985)
  - Fonctions splines cubiques restreintes (Hess, 1994)
  - Fonctions B-splines (Abrahamowicz, 1996)

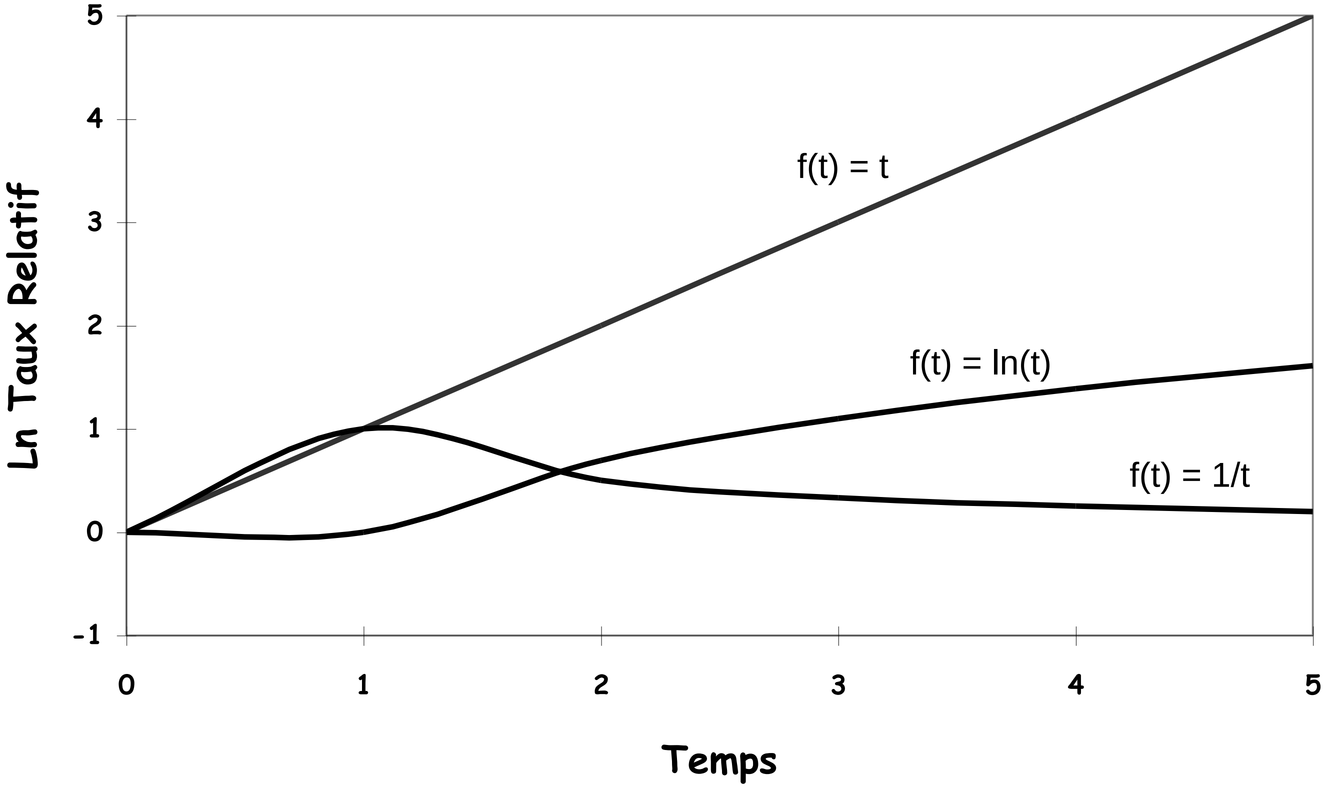
Interaction Covariable×Temps (1)

(Bolard *et coll.*, *J Clin Epidemiol* 2001)

$$\boxed{\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \exp\left(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z} + \beta_2 f(t) z_2\right) \sum_{k=1}^{r} \tau_k I_k(t)}$$

- La fonction $f(t)$ est définie *a priori* :
  - $f(t) = t$: interaction linéaire
  - $f(t) = t^2$: interaction quadratique
  - $f(t) = \ln(t)$
  - ...
- On teste *a posteriori* celle qui s'adapte le mieux aux données utilisées

Interaction Covariable×Temps (2)



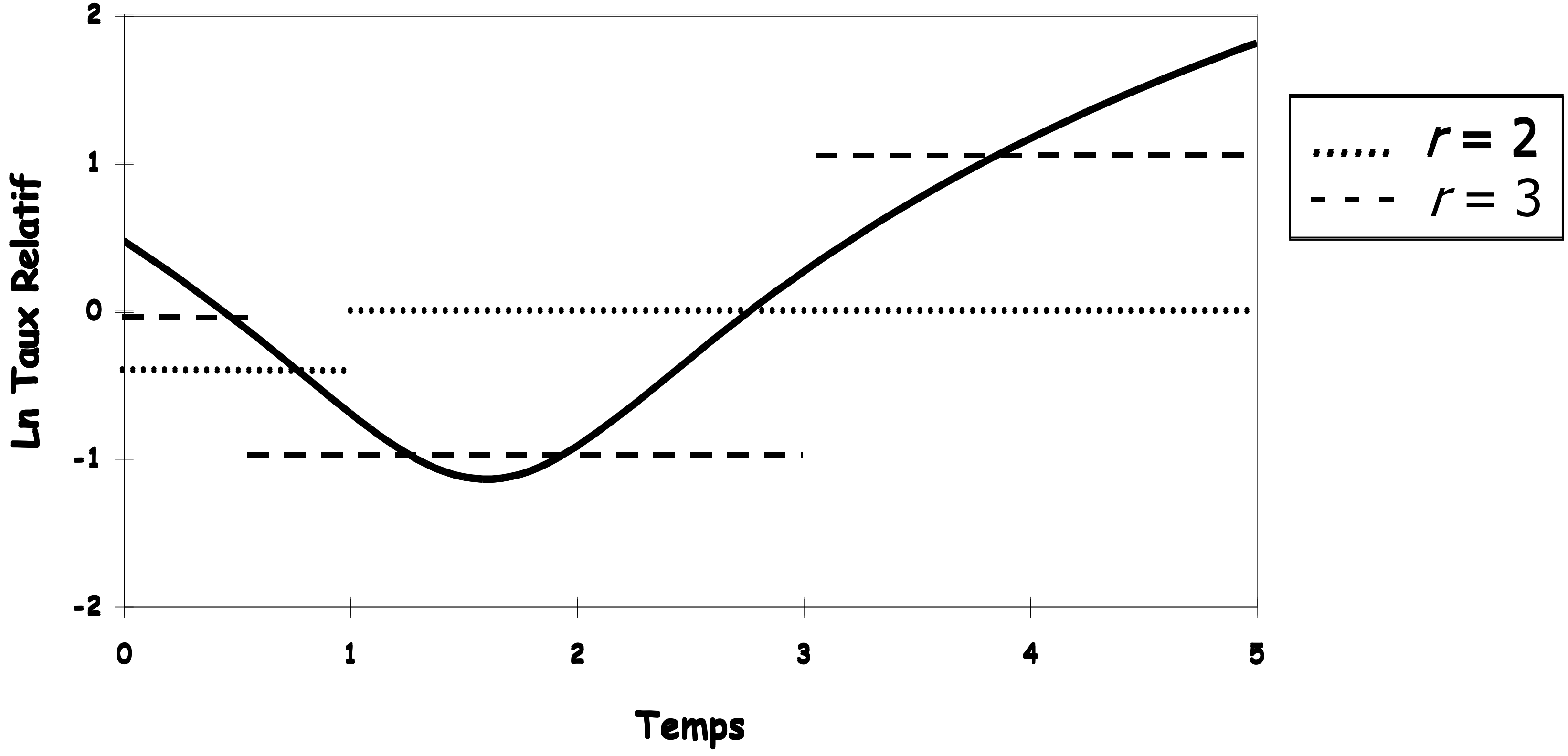
Découpage du Temps de Suivi (1)

(Bolard *et coll.*, *J Clin Epidemiol* 2001)

$$\boxed{\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \sum_{k=1}^{r} \exp(\beta_k \mathbf{z})\, \tau_k I_k(t)}$$

- Découpage *a priori* du temps de suivi en *r* intervalles de temps (égaux ou non)
- Hypothèse : les taux relatifs sont constants sur chacun des intervalles ; ils peuvent être différents d'un intervalle à l'autre

Découpage du Temps de Suivi (2)



Fonctions Splines Cubiques Restreintes (1)

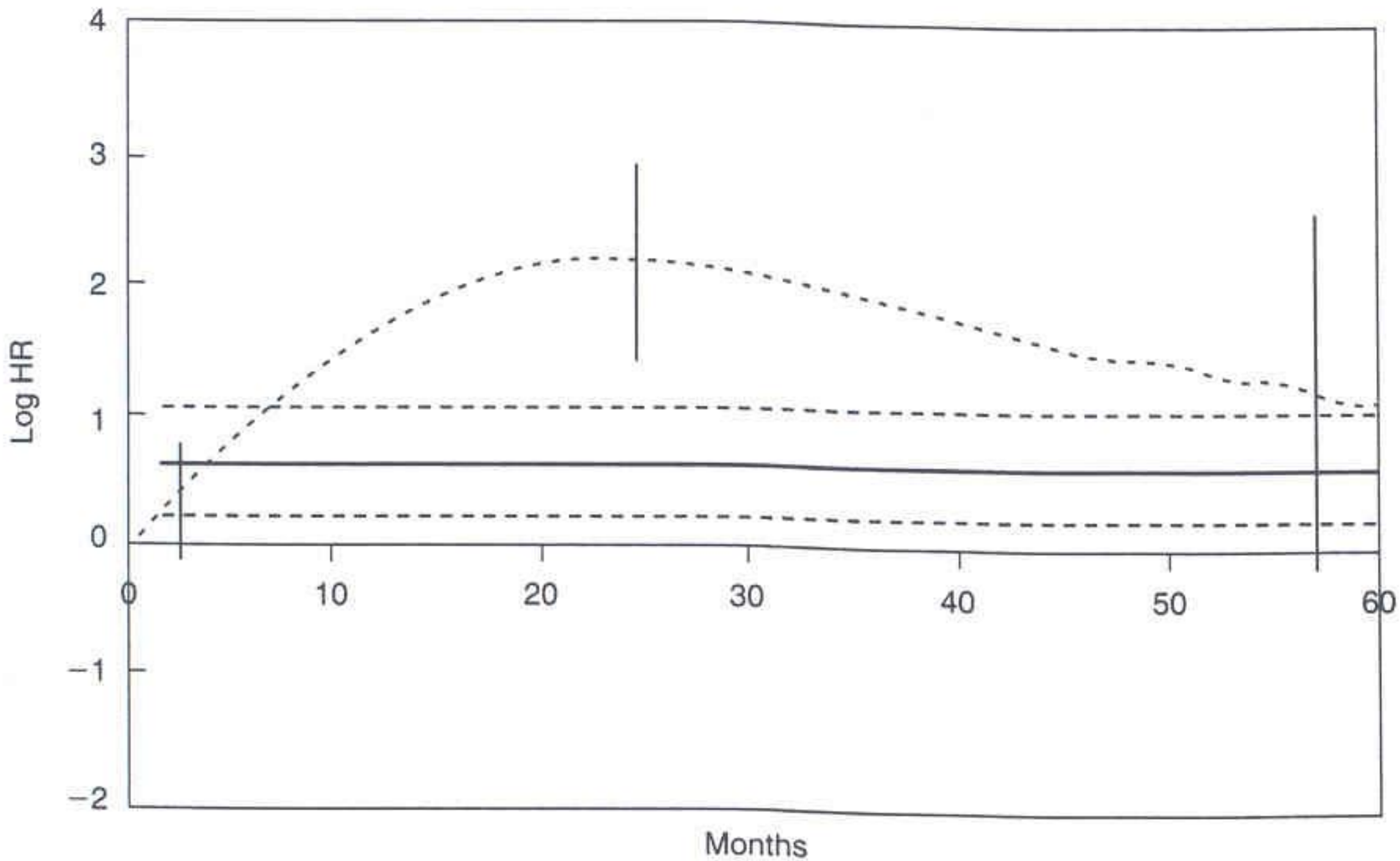
(Bolard *et coll.*, *J Cancer Epidemiol Prev* 2002)

$$\boxed{\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \sum_{k=1}^{r}\left[a(k)\exp\left(\sum_{i=1}^{p}\beta_i(k)z_i\right)I_k(t)\right]}$$

- $a(k)$ et $\beta_i(k)$: fonctions splines cubiques restreintes (3 nœuds intérieurs) pour le taux de base et les covariables
- Temps de suivi découpé en r intervalles de temps (1 mois)
- Contraintes :
  - fonctions linéaires dans les queues de distribution (inhérent aux fonctions SCR)
  - fonctions discontinues dans le temps (implémentation)

Fonctions Splines Cubiques Restreintes (2)

(Bolard *et coll.*, *J Cancer Epidemiol Prev* 2002)



(Cancers du colon stade IV)

Synthèse

- Contraintes
  - Détermination *a priori* d'une fonction dépendante du temps
  - Choix *a priori* du nombre et de la longueur des intervalles de temps
  - Souplesse limitée

- Besoins
  - Modélisation souple et flexible des variations
  - Estimation non plus basée sur des *a priori* mais sur la modélisation des données observées

▸ Fonctions B-splines ◂

Fonctions B-splines (1)

Début de la période du suivi — nœuds intérieurs — Dernier temps observable

$$t_{-(q-1)}, \ldots, t_{-1} = t_0 \quad t_1 \quad t_2 \quad \text{-----------} \quad t_{m-1} \quad t_m \quad t_{m+1} = t_{m+2}, \ldots, t_{m+q}$$

m : nombre de nœuds intérieurs

q : ordre de la fonction spline

$$\boxed{B_{j,q}(t) = \frac{t - t_j}{t_{j+q-1} - t_j} B_{j,q-1}(t) + \frac{t_{j+q} - t}{t_{j+q} - t_{j+1}} B_{j+1,q-1}(t)}$$

$$j = -(q-1), \ldots, m$$

$$B_{j,1}(t) = \begin{cases} 1 \text{ si } t \in \left[t_j, t_{j+1}\right[\\ 0 \text{ sinon} \end{cases}$$

Fonctions B-splines (2)

$$B_{j,q}(t) = \frac{t - t_j}{t_{j+q-1} - t_j} B_{j,q-1}(t) + \frac{t_{j+q} - t}{t_{j+q} - t_{j+1}} B_{j+1,q-1}(t) \qquad j = -(q-1),\ldots,m$$

m = 2 nœuds intérieurs   q = fonction spline d'ordre 3

Avec $j = -2$ et $q = 3$:

$$B_{-2,3}(t) = \cancel{\frac{t - t_{-2}}{t_{-2+3-1} - t_{-2}}}\, \cancel{B_{-2,3-1}(t)} + \frac{t_{-2+3} - t}{t_{-2+3} - t_{-2+1}} B_{-2+1,3-1}(t)$$

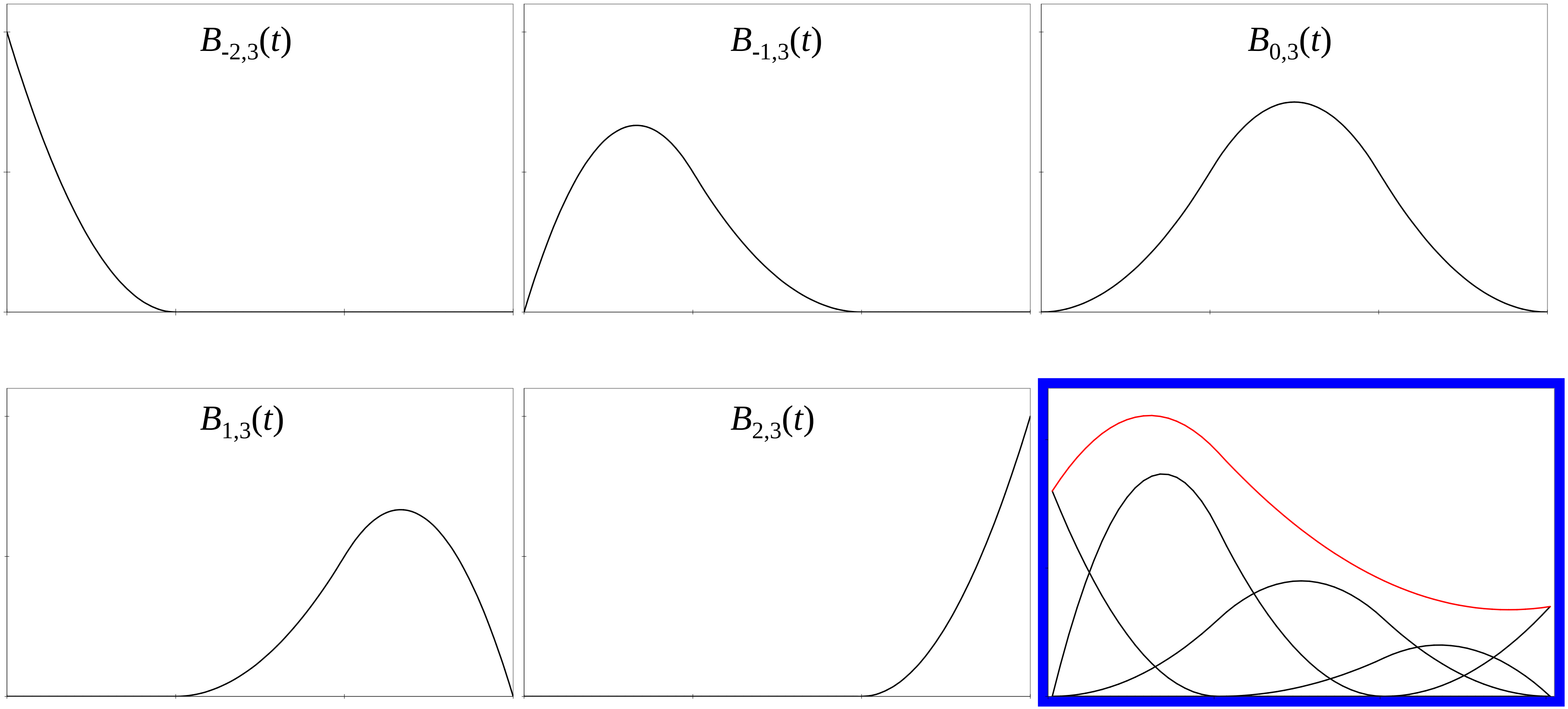
$$B_{-2,2}(t) = \cancel{\frac{t - t_{-2}}{t_{-1} - t_{-2}}} B_{-2,1}(t) + \cancel{\frac{t_0 - t}{t_0 - t_{-1}}} B_{-1,1}(t)$$

$$B_{-1,2}(t) = \cancel{\frac{t - t_{-1}}{t_0 - t_{-1}}} B_{-1,1}(t) + \frac{t_1 - t}{t_1 - t_0} B_{0,1}(t)$$

$$B_{-2,3}(t) = \frac{t_1 - t}{t_1 - t_{-1}} \times \frac{t_1 - t}{t_1 - t_0} B_{0,1}(t)$$

$$B_{-2,3}(t) = 1 - \frac{2}{t_1} t + \frac{1}{t_1^2} t^2 \text{ si } t \in [t_0, t_1[,\ 0 \text{ sinon}$$

Fonctions B-splines (3)



$$\beta(t) = \sum_{j=-(q-1)}^{m} \alpha_j B_{j,q}(t), \qquad t \in (t_0, t_{m+1})$$

Fonctions B-splines (4)

$$\beta_i(t) = \sum_{j=-(q-1)}^{m} \alpha_{i,j} B_{j,q}(t) \qquad i = 1, \ldots, p$$

- Fonctions B-splines quadratiques (ordre $q = 3$)
- Deux nœuds intérieurs ($m = 2$)
  - Localisation basée sur les quantiles de la distribution des temps de décès observés
- 5 fonctions de bases pour l'espace de régression des splines
  - 5p paramètres à estimer

Modèle Régressif de Survie Nette NP (1)

(Giorgi *et coll., Stat Med 2003*)

$$\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \exp\left(\sum_{i=1}^{p} \beta_i z_i\right) \lambda_{E,b}(t)$$

$$\boxed{\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \exp\left(\sum_{i=1}^{p} \sum_{j=-2}^{2} \alpha_{ij} B_{j,3}(t)\, z_i\right) \sum_{j=-2}^{2} v_j B_{j,3}(t)}$$

Modèle Régressif de Survie Nette NP (2)

- Estimation des paramètres
  - Maximum de vraisemblance
- Test des paramètres
  - Tests du rapport de vraisemblance

Tests du Rapport de Vraisemblance (TRV)

(Abrahamowicz *et coll.*, *JASA* 1996)

- Pas d'association :

$\beta_i(t) = 0$ TRV avec $(q + m)p$ ddl

- Proportionnalité des taux :

$\beta_i(t) = C$ TRV avec $((q + m) - 1)p$ ddl

Modèle Régressif de Survie Nette NP (3)

(Giorgi *et coll.*, *Stat Med* 2003)

$$\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \exp\left(\underline{\sum_{i=1}^{p} \beta_i z_i}\right)\lambda_{E,b}(t)$$

$$\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \exp\left(\underline{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=-2}^{2} \alpha_{ij} B_{j,3}(t) z_i}\right)\sum_{j=-2}^{2} \nu_j B_{j,3}(t)$$

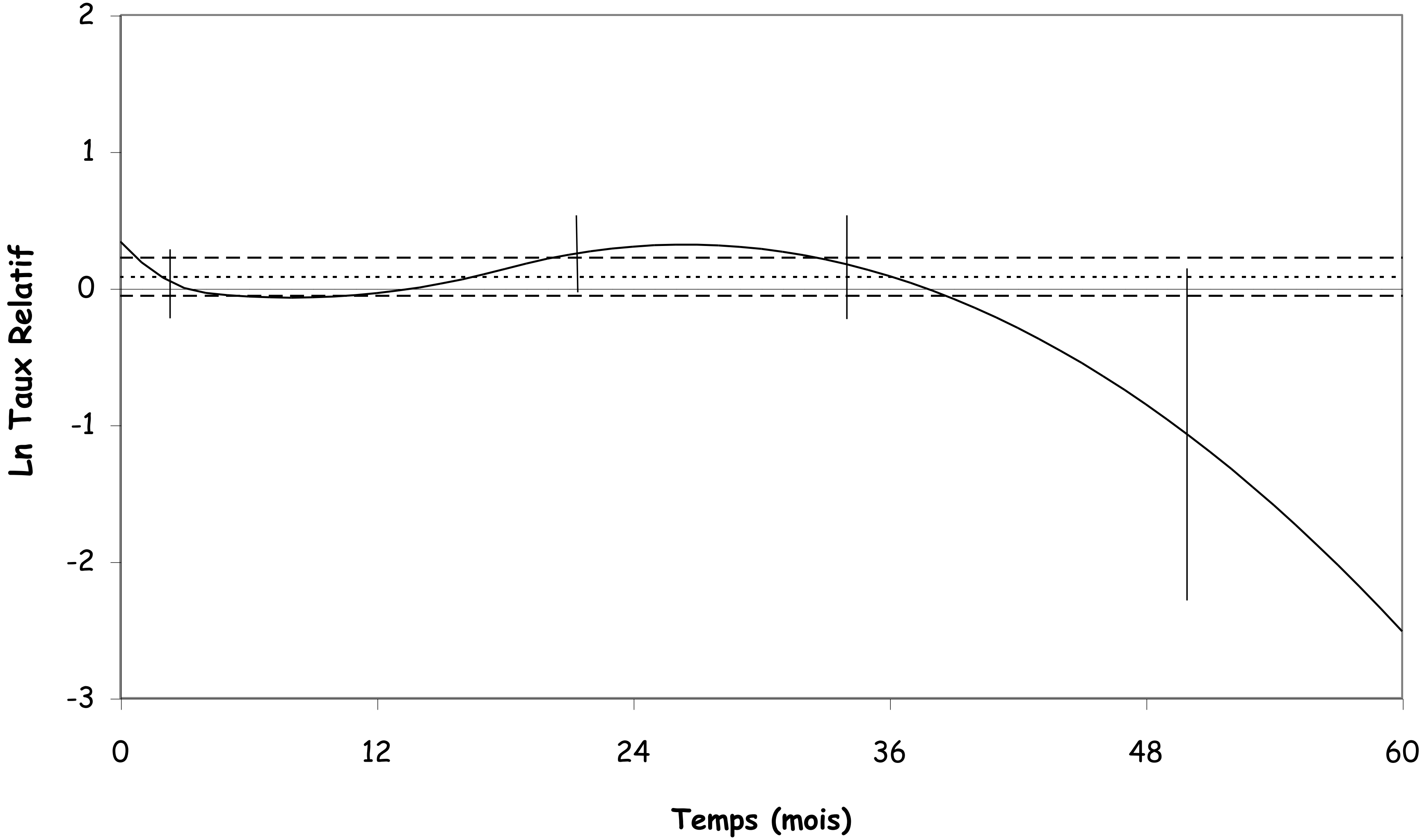
$$\boxed{\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \exp\left[\left(\underline{\sum_{i=1}^{p-l}\sum_{j=-2}^{2} \alpha_{ij} B_{j,3}(t) z_i}\right) + \left(\underline{\sum_{h=p-l+1}^{p} \beta z_h}\right)\right]\sum_{j=-2}^{2} \nu_j B_{j,3}(t)}$$

Application : Cancer du Colon

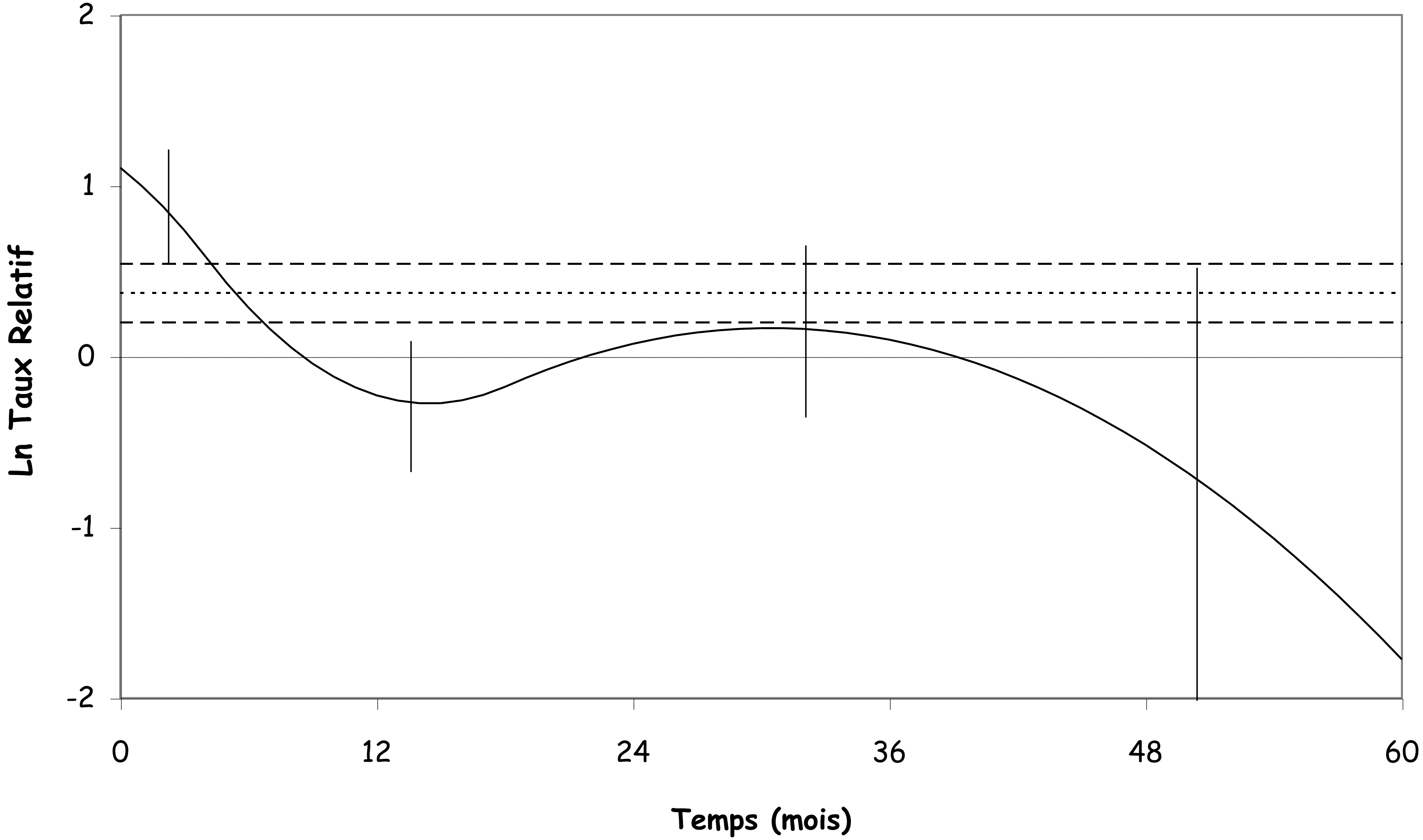
(Giorgi *et coll.*, *Stat Med* 2003)

- 2 075 cas (1976 – 1990)
- 1 334 décès à 5 ans (36 % de censures)
- Taux de mortalités dépendant du temps
  - Âge (≤ 64 ans, 65 – 74 ans, ≥ 75 ans)
  - Période du diagnostic (1976-78, 79-81, 82-84, 85-87, 88-90)
  - Stade tumoral au moment du diagnostic (I, II, IIIa, IIIb, IV)
- Taux de mortalité proportionnels
  - Sexe
  - Localisation tumorale (colon droit ou colon gauche)

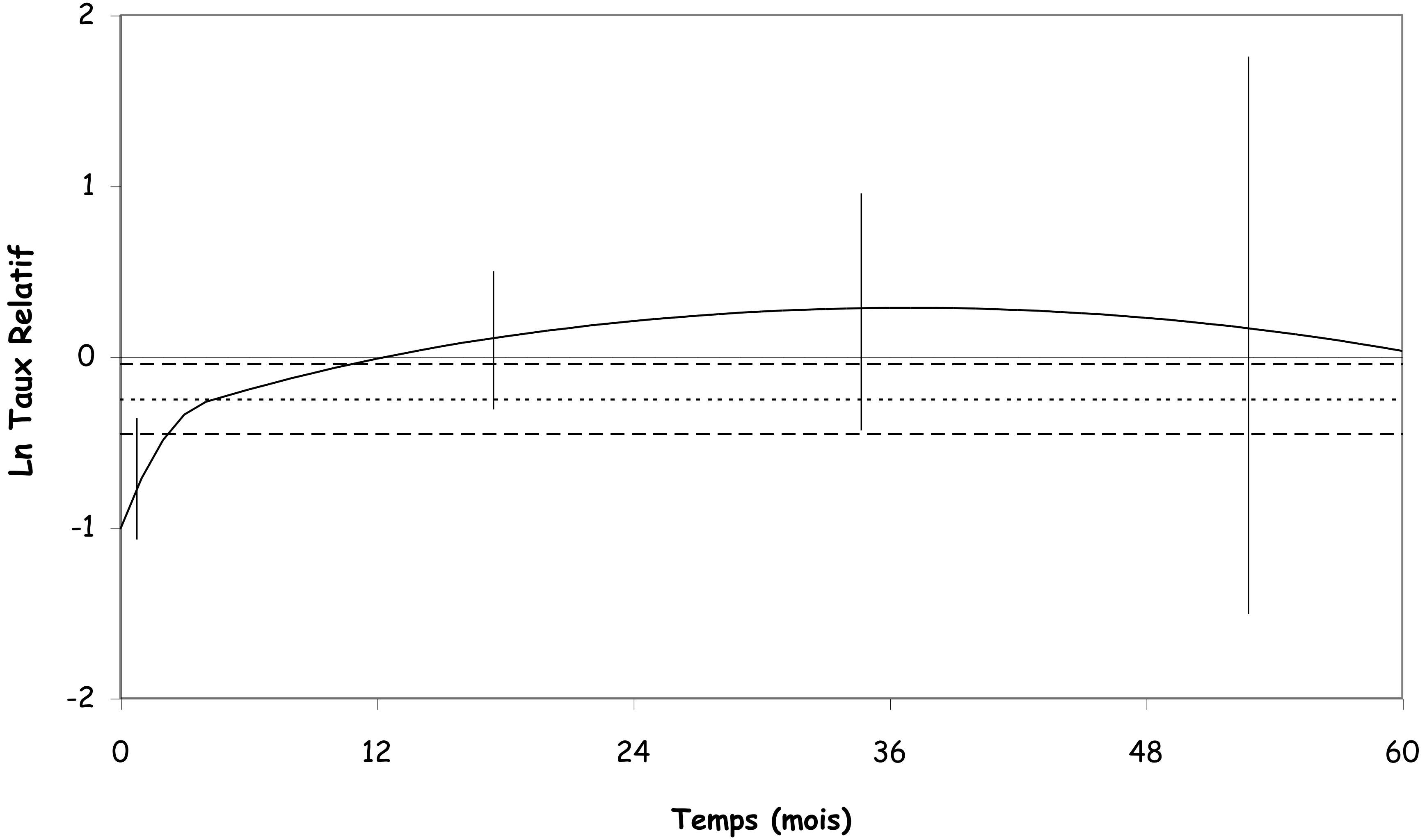
Application : Féminin *vs* Masculin



Application : ≥ 75 ans *vs* ≤ 64 ans



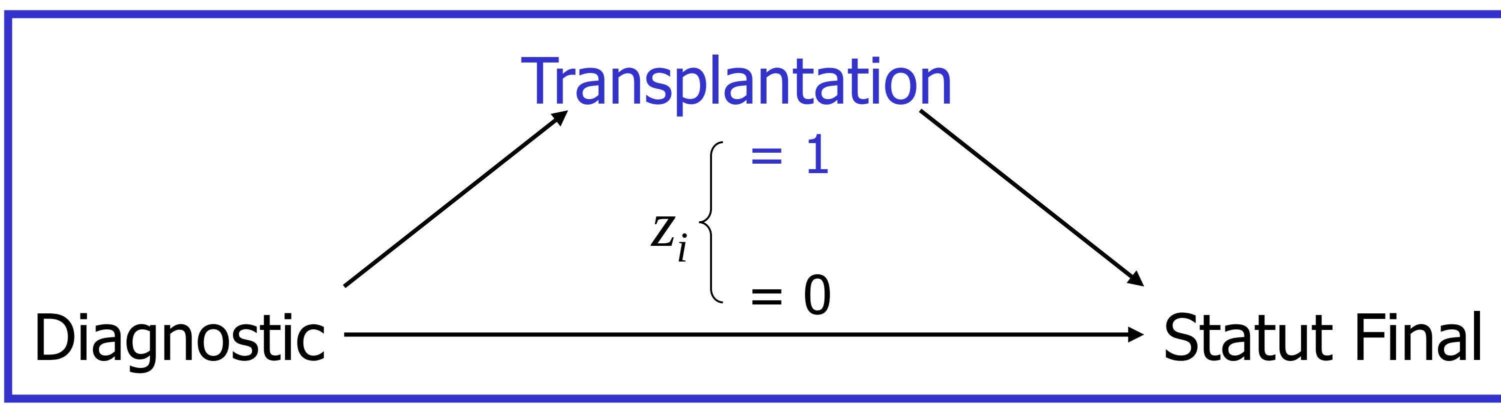
Application : 1985 - 87 vs 1976 - 78



Covariable Dépendante du Temps

(Giorgi *et coll.*, *Stat Med* 2005)

$$\lambda_E(t,\mathbf{z}) = \sum_{k=1}^{r} \tau_k I_k(t) \exp\left(\sum_{i=1}^{p} \beta_i z_i(t) \right)$$



Processus de Comptage (Principe)

(Therneau-Grambsch, Springer-Verlag 2000)

- Considère chaque individu comme étant une observation d'un lent processus de Poisson
- Les censures ne sont pas considérées comme étant des données incomplètes (le compteur est toujours à 0)
- Les covariables dépendantes du temps modifient le taux pour les événements à venir, peut dépendre des observations précédentes
- Mise en œuvre informatique simple et attractive

Processus de Comptage (Fichier de Données)

(Therneau-Grambsch, Springer-Verlag 2000)

Remplacer

	Temps	Statut	$z(t)$	z_1	z_2

par

]Start	Stop]	Statut	$z(t)$	z_1	z_2

Exemple :

Id	]Start	Stop]	Statut	Transplant	Age<45	Chir. ant.
12	0	26	1	0	1	0
16	0	2	0	0	1	1
16	2	43	0	1	1	1

Application : Stanford Heart Transplant (1)

(Kalbfleisch-Prentice, Wiley 1980)

- 103 hommes ayant une insuffisance cardiaque
- 69 ont eu une transplantation cardiaque
- 16 ont eu une chirurgie antérieure
- 75 décès à 5 ans (27 % de censures)

Application : Stanford Heart Transplant (2)

(Kalbfleisch-Prentice, Wiley 1980)

Facteurs		Transplantation DT RR	IC 95 %	p	Transplantation fixe RR	IC 95 %	p
Age	< 48	1	-		1	-	
	≥ 48	1,61	[1,00 – 2,58]	0,05	2,64	[1,52 – 4,60]	$<10^{-3}$
Chir. antérieure	non	1	-		1	-	
	oui	0,42	[0,21 – 0,85]	0,01	0,58	[0,28 – 1,21]	0,15
Transplantation	non	1	-		1	-	
	oui	0,73	[0,40 – 1,32]	0,30	0,15	[0,08 – 0,28]	$<10^{-4}$

Références

- Abrahamowicz M, MacKenzie T, Esdaile JM. Time-dependent hazard ratio: modeling and hypothesis testing with application in lupus nephritis*. J Am Stat Assoc* 1996; 91: 1432-1439.
- Bolard P, Quantin, C, Esteve J, Faivre J, Abrahamowicz M. Modelling time-dependent hazard ratios in relative survival. Application to colon cancer. *J Clinical Epidemiol* 2001; 54: 986-96.
- Bolard P, Quantin C, Abrahamowicz M, Esteve J, Giorgi R, Chadha-Boreham H, Binquet C, Faivre J. Assessing time-by-covariate interactions in relative survival models using restrictive cubic spline functions: application to colon cancer. *J Cancer Epidemiol Prev* 2002;7(3):113-22.
- Cox DR. Regression models and life tables. *JRSS B* 1972; 34: 187-220.
- Giorgi R, Abrahamowicz M, Quantin C, Bolard P, Esteve J, Gouvernet J, Faivre J. A relative survival regression model using B-splines functions. *Stat Med* 2003; 22:2767-84.
- Giorgi R, Gouvernet J. Analysis of Time-Dependent Covariates in a Regressive Relative Survival Model. *Statistics in Medicine* 2005;24(24):3863-3870.
- Giorgi R, Armanet A, Gouvernet J, Bonnier P, Fieschi M. Revue comparative des méthodes d'estimation de la survie brute et de la survie nette. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2005; 53(4):409-417.
- 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.
- Hess K. Assessing time-by-covariate interactions in proportional hazards regression models using cubic spline functions*. Stat Med* 1994; 13: 1045-1062.
- Kalbfleisch, J.D. and Prentice R.L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* New York: Wiley 1980.
- Pohar-Perme M, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. Biometrics 2012;68(1):113-20.
- Moreau T, O'Quigley J, Mesbah M. A global goodness of fit statistic for the proportional hazards model*. Applied in Statistics* 1985; 45: 212-218.
- Therneau T, Grambsch PM. *Modeling survival data: Extending the Cox model.* New York: Springer-Verlag 2000.

RSurv

Fonction pour l'Analyse de la Survie Relative sous R / S-Plus

RSurv

(Giorgi *et coll.*, *Comput Methods Programs Biomed* 2005)

- Fonction utilisable avec les logiciels R et S-Plus
- Permet l'analyse de
  - Survie nette à taux de mortalité proportionnels
  - Survie nette à taux de mortalité non proportionnels (B-splines)
  - Covariable dépendante du temps
- Utilisation similaire à la fonction `coxph` (R/S-Plus)
- Code ouvert libre d'accès
- Bénéficie des potentiels de R et S-Plus

http://cybertim.timone.univ-mrs.fr/recherche/projets-recherche/medus

`RSurv` : Arguments

- formule :
  - `Surv(temps, status) ~ x1 + x2 + x3`
  - `Surv(start, stop, status) ~ x1 + x2 + x3`
- `data` : nom du fichier de données
- `ratedata` : nom de la table des taux de hasards
- `bsplines` : si survie relative NP (valeurs logiques)
  - `bsplines` = c(T, T, F)
- `interval` : vecteur indiquant les intervalles
  - `interval` = c(0, 6, 12, 60)
- `covtest` = test sur les covariables (valeurs logiques)
  - `covtest` = c(T, F, F)

`RSurv` : Survie Nette à TP

Modèle d'Estève *et col.*

```
RSurv(Surv(temps,statut)~var1+var2+var3,
   interval=c(0,12,24,36,48,60),
   data=MyData,ratedata=MyMortal)
```

Test de l'effet de var2 et var3

```
RSurv(Surv(temps,statut)~var1+var2+var3,
   interval=c(0,12,24,36,48,60),covtest=c(F,T,T),
   data=MyData,ratedata=MyMortal)
```

Covariable dépendante du temps

```
RSurv(Surv(start,stop,statut)~var1+var2+var3,
   interval=c(0,12,24,36,48,60),
   data=MyData,ratedata=MyMortal)
```

`RSurv` : Survie Nette à TNP

var1, var2, var3 : TNP

```
RSurv(Surv(temps,statut)~var1+var2+var3,
   bsplines=c(T,T,T),
   interval=c(0,NA,NA,60),
   data=MyData,ratedata=MyMortal)
```

Test de la proportionnalité des taux pour var3

```
RSurv(Surv(temps,statut)~var1+var2+var3,
   bsplines=c(T,T,T),
   interval=c(0,NA,NA,60),
   covtest=c(F,F,T),
   data=MyData,ratedata=MyMortal)
```

var1 et var2 : TNP ; var3 : TP

```
RSurv(Surv(temps,statut)~var1+var2+var3,
   bsplines=c(T,T,F),
   interval=c(0,NA,NA,60),
   data=MyData,ratedata=MyMortal)
```

Référence

- Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. Wiley, Ney York, 1980.
- Therneau T, Grambsch PM. Modeling survival data: Extending the Cox model. New York: Springer-Verlag 2000.
- Giorgi R, Gouvernet J. Analysis of Time-Dependent Covariates in a Regressive Relative Survival Model. *Statistics in Medicine* 2005;24(24):3863-3870.
- Giorgi R, Payan J, Gouvernet J. RSurv: a function to perform relative survival analysis with S-PLUS or R. *Comput Methods Programs Biomed* 2005;78:175-8.