

Nota metodol3gica

WebSurvCa: estimaci3n vfa web de las probabilidades de fallecimiento y de supervivencia de una cohorte



Ramon Cl3eries^{a,b,*}, Alberto Ameijide^c, Maria Bux3^d, Mireia Vilardell^e, Jos3 Miguel Martfnez^f, Francisco Alarc3n^g, David Cordero^g, Ana Dfiez-Villanueva^g, Yutaka Yasui^h, Rafael Marcos-Grageraⁱ, Maria Loreto Vilardellⁱ, Mari3 Carulla^c, Jaume Galceran^c, 3ngel Izquierdo^{i,j}, Vfctor Moreno^{g,b} y Josep M. Borr3s^{a,b}

^a Pla Director d'Oncologia, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Espa3a

^b Departament de Ci3ncies Clfiques, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espa3a

^c Registre de C3ncer de Tarragona, Fundaci3 per la Prevenci3 del C3ncer (FUNCA), IISPV, Reus, Tarragona, Espa3a

^d Institut d'Investigaci3 Biom3dica de Girona, IDIBGI, Salt, Girona, Espa3a

^e Secci3n de Estadfstica, Departamento de Gen3tica, Microbiologfa y Estadfstica, Facultad de Biologfa, Universidad de Barcelona, Barcelona, Espa3a

^f Departamento de Investigaci3n y An3lisis de Prestaciones, MC MUTUAL, Barcelona, Espa3a

^g Programa de Prevenci3 del C3ncer, Unidad de Biomarcadores y Susceptibilidad, Institut Catal3 de Oncologia, IDIBELL, Barcelona, Espa3a

^h Department of Epidemiology and Cancer Control, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, Estados Unidos

ⁱ Registre de C3ncer de Girona, Unitat d'Epidemiologia, Pla Director d'Oncologia, Institut Catal3 d'Oncologia, Grup d'Epidemiologia Descriptiva, Gen3tica i Prevenci3 del C3ncer de Girona-IDIBGI, Girona, Espa3a

^j Departament d'Oncologia M3dica, Institut Catal3 d'Oncologia, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, Espa3a

INFORMACI3N DEL ARTfCULO

Historia del artfculo:

Recibido el 29 de junio de 2017

Aceptado el 25 de octubre de 2017

On-line el 19 de enero de 2018

Palabras clave:

C3ncer de mama

Supervivencia neta

Supervivencia relativa

Exceso de mortalidad

Riesgos competitivos

Keywords:

Breast cancer

Net survival

Relative survival

Excess mortality

Competing risk

R E S U M E N

La supervivencia relativa se ha utilizado habitualmente como medida de la evoluci3n temporal del exceso de riesgo de mortalidad en cohortes de pacientes diagnosticados de c3ncer, teniendo en cuenta la mortalidad de una poblaci3n de referencia. Una vez estimado el exceso de riesgo de mortalidad pueden calcularse tres probabilidades acumuladas a un tiempo T: 1) la probabilidad de fallecer asociada a la causa de diagn3stico inicial (enfermedad en estudio), 2) la probabilidad de fallecer asociada a otras causas, y 3) la probabilidad de supervivencia absoluta en la cohorte a un tiempo T. Este trabajo presenta la aplicaci3n *WebSurvCa* (<https://shiny.snpstats.net/WebSurvCa/>), mediante la cual los registros de c3ncer de base hospitalaria y poblacional, y los registros de otras enfermedades, estiman dichas probabilidades en sus cohortes seleccionando como poblaci3n de referencia la mortalidad de la comunidad aut3noma que consideren.

© 2017 SESPAS. Publicado por Elsevier Espa3a, S.L.U. Este es un artfculo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

WebSurvCa: web-based estimation of death and survival probabilities in a cohort

A B S T R A C T

Relative survival has been used as a measure of the temporal evolution of the excess risk of death of a cohort of patients diagnosed with cancer, taking into account the mortality of a reference population. Once the excess risk of death has been estimated, three probabilities can be computed at time T: 1) the crude probability of death associated with the cause of initial diagnosis (disease under study), 2) the crude probability of death associated with other causes, and 3) the probability of absolute survival in the cohort at time T. This paper presents the *WebSurvCa* application (<https://shiny.snpstats.net/WebSurvCa/>), whereby hospital-based and population-based cancer registries and registries of other diseases can estimate such probabilities in their cohorts by selecting the mortality of the relevant region (reference population).

© 2017 SESPAS. Published by Elsevier Espa3a, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electr3nico: r.cleries@iconcologia.net (R. Cl3eries).

Introducción

Los datos de los registros poblacionales de enfermedades permiten estudiar el pronóstico y la supervivencia neta a una enfermedad (considerando las muertes por otras causas) de pacientes con ese diagnóstico durante un periodo de tiempo dado, siendo un ejemplo de ello los registros de cáncer^{1,2}. Clásicamente se ha empleado la supervivencia relativa (SR) como un estimador de la supervivencia neta al cáncer de dichas/os pacientes^{2,3}. La SR se calcula mediante el cociente entre la supervivencia absoluta (observada) (S) y la supervivencia esperada (S_E) de la cohorte en función de la mortalidad de la población general (referencia) a la que pertenecen^{2,3}. La SR supone que las/los pacientes tienen un exceso de riesgo de muerte debido a la enfermedad³, asumiendo que el/la paciente puede fallecer únicamente por la enfermedad en estudio sin tener en cuenta las otras causas de mortalidad en competición².

Utilizando la teoría de riesgos competitivos^{1,3–5} se ha sugerido reportar como resultado de un estudio de supervivencia en una cohorte tres probabilidades acumuladas a un tiempo T: 1) la probabilidad de fallecer por la enfermedad en estudio (PCd), 2) la probabilidad de fallecer por otras causas (POc), y como complementaria a estas, 3) la supervivencia absoluta en la cohorte (S). La utilidad clínica de la estimación de dichas probabilidades, por ejemplo, se ha visto en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadio regional, ya que permite identificar el efecto de la edad en el momento del diagnóstico en la evolución temporal de la POc y la PCd^{3,5}.

El cálculo de estas probabilidades se ha implementado en la aplicación *WebSurvCa* que se presenta a continuación y que permite analizar los datos de una cohorte utilizando la mortalidad de la población española.

Método

La teoría para estimar la supervivencia neta es amplia, pero resumiremos aquí los aspectos más relevantes. Definiremos $\lambda(t)$ como la tasa de mortalidad por cualquier causa en una cohorte en el instante t , y $\lambda_E(t)$ como la tasa de mortalidad esperada en la cohorte según la mortalidad de una población de referencia en dicho instante. La tasa $\lambda_E(t)$ se calcula aplicando a cada individuo de la cohorte las tasas de mortalidad de la población de referencia^{2,3}. El exceso de riesgo de mortalidad en el instante t es $\lambda_X(t)$, que corresponde a la enfermedad en estudio y se define como $\lambda_X(t) = \lambda(t) - \lambda_E(t)$. Por lo tanto,

$$\lambda(t) = \lambda_X(t) + \lambda_E(t) \quad (1)$$

Teniendo en cuenta (1) y que $P(t \leq T)$, la probabilidad de haber fallecido por cualquier causa antes del tiempo T, se puede calcular

mediante $P(t \leq T) = \int_0^T S(t)\lambda(t)dt$ ¹, se puede demostrar fácilmente

que, si $\lambda_X(t) \geq 0$, $P(t \leq T)$ es la suma de dos probabilidades^{3–5}:

$$\begin{aligned} P(t \leq T) &= \int_0^T S(t)[\lambda_X(t) + \lambda_E(t)]dt = \int_0^T S(t)\lambda_X(t)dt + \int_0^T S(t)\lambda_E(t)dt \\ &= PCd(t \leq T) + POc(t \leq T) \end{aligned} \quad (2)$$

Finalmente, cabe notar que $S(t > T) + P(t \leq T) = S(t > T) + PCd(t \leq T) + POc(t \leq T) = 1$.

Además, a partir de $\lambda_X(t)$ se puede obtener la SR acumulada a tiempo T,

$$SR(T) = \exp \left[- \int_0^T \lambda_X(t)dt \right] = \frac{S(T)}{S_E(T)} \quad (3)$$

A partir de la SR podemos estimar la SR a intervalos anuales (SRI), que es un indicador de “curabilidad”: si a partir de un intervalo de tiempo anual T^* la SRI se mantiene en 1, es decir $\lambda_X(t) = 0$ para $t \geq T^*$, esto indica que no hay un exceso de riesgo de mortalidad respecto a la población de referencia⁵. La SRI se puede estimar mediante:

$$\begin{aligned} SRI(1) &= \exp \left[- \int_0^1 \lambda_X(t)dt \right], SRI(2) = \exp \left[- \int_1^2 \lambda_X(t)dt \right], \dots, \\ &= SRI(T) \exp \left[- \int_{T-1}^T \lambda_X(t)dt \right] \end{aligned}$$

Los indicadores PCd, POc, SR(T) y SRI(T) han sido implementados en la aplicación *WebSurvCa*.

Implementación de WebSurvCa

En la estimación de la SR, la $S(T)$ se ha calculado mediante el método de Kaplan-Meier, mientras que la $S_E(T)$ se calcula con el método de Ederer II⁶. Mediante dicho método, a cada paciente de la cohorte se le aplica la tasa de mortalidad que le correspondería a lo largo del tiempo en que se encuentra en riesgo, ya sea hasta su fallecimiento o censura, teniendo en cuenta que dicha tasa varía según el periodo del calendario, la edad y el área geográfica de procedencia. En *WebSurvCa* puede estimarse $S_E(T)$ teniendo en cuenta la mortalidad de la comunidad autónoma (población de referencia) durante el periodo 1980-2012. Dicha mortalidad se ha obtenido mediante los resultados nacionales, autonómicos y provinciales que provee el Instituto Nacional de Estadística. La aplicación, además, permite obtener una estimación de la SRI (T). Las ecuaciones 1 a 3 se han implementado en R utilizando las librerías “*realsurv*”⁷ y “*survival*”, mientras que para la aplicación web se ha utilizado la librería “*shiny*”⁸.

Ejemplo

Supongamos una cohorte de $N = 646$ pacientes diagnosticadas antes de los 49 años de cáncer de mama en Girona y Tarragona durante el periodo 1990-1994 y con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2013. Para llevar a cabo los cálculos anteriormente mencionados en una cohorte de pacientes, el usuario debe preparar un fichero en formato texto (véase un ejemplo en la [Tabla I de Material suplementario](#)) con las 10 columnas (C) siguientes: C1) identificador de paciente (con código numérico libre, lo decide el usuario); C2) edad en el momento del diagnóstico (años); C3, C4 y C5) día, mes y año de diagnóstico de la enfermedad; C6, C7 y C8) día, mes y año del último seguimiento de la paciente; C9) estado vital de la paciente (fecha de último seguimiento); y C10) sexo.

La aplicación *WebSurvCa* se encuentra disponible en <https://shiny.snppstats.net/WebSurvCa/>. Una vez cargada la base de datos en la aplicación e introducida la dirección de correo electrónico adonde se enviarán los resultados, se procede al análisis. Se obtendrá una tabla con los datos de supervivencia absoluta y relativa, y las correspondientes probabilidades (fig. 1, pestaña Tabla Resultados).

WebSurvCa

WebSurvCa: Probabilidades de supervivencia y fallecimiento por causa específica y otras causas en una cohorte

Introducción Tabla Resultados Gráfico y envío de Tabla de Resultados por e-mail

Esta aplicación permite llevar a cabo la estimación de las probabilidades de sobrevivir y fallecer de una cohorte. La aplicación permite estimar la probabilidad cruda de fallecer por la causa de diagnóstico (PCd), la probabilidad de fallecer por otras causas (POc) y la probabilidad de supervivencia absoluta (SupAbs). Además esta aplicación permite la estimación de la Supervivencia Relativa (SR) a lo largo del periodo y a intervalos anuales (SRI).

Para dichos cálculos se utiliza la supervivencia observada en la cohorte y la supervivencia esperada (SE) en dicha cohorte, siendo la SE calculada a partir de la mortalidad de la población (región) a la que pertenecen los individuos de la cohorte. A partir de la SE se determina el exceso de riesgo de fallecer, exceso de mortalidad (EM) en la cohorte mediante el método de Ederer II. Combinando la SupAbs y el EM se obtienen PCd y POc (Clèries et al 2016) mientras que la SRI es un indicador de "curabilidad": si a partir de un intervalo de tiempo anual T* la SRI se mantiene en 1, es decir EM=0, ello puede ser un indicador de curabilidad de la enfermedad.

Ref: Clèries R, Buxó M, Yasui Y, Marcos-Gragera R, Martínez JM, Ameijide A, Galceran J, Borràs JM, Izquierdo Á. Estimating long-term crude probability of death among young breast cancer patients: a Bayesian approach. *Tumori*. 2016 Sep 20;0. doi: 10.5301/1j.5000545.

La mortalidad en España (y comunidades autónomas) está disponible a partir de 1985. Dicha mortalidad ha sido obtenida a partir de los datos de la Web del Instituto nacional de Estadística www.ine.es

Ver "<http://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?tipo=pcaxis&path=%2F120%2Fp319a%2Fserie%2Fp02&file=pcaxis&dh=0&capsel=1>"

Figura 1. Página web donde se realiza la solicitud de cálculo de las probabilidades de supervivencia y fallecimiento por causa específica y otras causas. Disponible en: <https://shiny.snpstats.net/WebSurvCa>

Tabla 1
Fichero resultante de la utilización de WebSurvCa con los datos de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 50 años en Girona y Tarragona (N = 646) durante el periodo 1990-1994, utilizando la mortalidad de Cataluña para el cálculo de la supervivencia esperada

T	Riesgo	SupAbs	SupAbsLI	SupAbsLS	SR	SR.SRLI	SR.SRLS	SRI	Prob.Cd	Prob.OC
0	646	1	1	1	1	1	1	1	0	0
1	627	0.971	0.958	0.984	0.972	0.959	0.985	0.972	0.028	0.001
2	601	0.930	0.911	0.950	0.933	0.913	0.952	0.960	0.067	0.003
3	573	0.885	0.861	0.910	0.889	0.864	0.914	0.953	0.111	0.004
4	544	0.841	0.813	0.869	0.845	0.817	0.874	0.951	0.154	0.005
5	523	0.807	0.777	0.838	0.812	0.782	0.843	0.961	0.187	0.006
6	504	0.779	0.747	0.811	0.785	0.753	0.818	0.967	0.213	0.008
7	495	0.765	0.733	0.798	0.772	0.740	0.805	0.983	0.227	0.008
8	474	0.732	0.699	0.767	0.741	0.707	0.776	0.960	0.257	0.011
9	465	0.718	0.684	0.754	0.728	0.694	0.764	0.983	0.270	0.012
10	459	0.709	0.675	0.745	0.720	0.685	0.756	0.989	0.278	0.014
11	446	0.689	0.654	0.725	0.701	0.666	0.738	0.974	0.296	0.015
12	437	0.675	0.640	0.712	0.688	0.653	0.726	0.982	0.308	0.017
13	431	0.666	0.630	0.703	0.681	0.644	0.719	0.989	0.316	0.018
14	422	0.652	0.616	0.689	0.668	0.631	0.707	0.982	0.328	0.020
15	409	0.632	0.595	0.670	0.649	0.612	0.688	0.971	0.347	0.021
16	403	0.622	0.586	0.661	0.641	0.604	0.681	0.988	0.354	0.024
17	396	0.611	0.575	0.650	0.632	0.595	0.672	0.986	0.363	0.026
18	389	0.601	0.564	0.640	0.623	0.585	0.664	0.986	0.372	0.028
19	386	0.596	0.559	0.635	0.620	0.582	0.661	0.995	0.375	0.030
20	339	0.593	0.556	0.632	0.620	0.581	0.660	0.999	0.375	0.032
21	244	0.581	0.544	0.621	0.610	0.571	0.652	0.985	0.384	0.035
22	160	0.566	0.528	0.607	0.597	0.557	0.640	0.978	0.397	0.037
23	81	0.558	0.519	0.600	0.591	0.550	0.636	0.990	0.403	0.040
24	18	0.523	0.475	0.576	0.557	0.506	0.613	0.942	0.435	0.042

T: intervalo anual, donde 0 hace referencia a la supervivencia en el año correspondiente. 0: inicio del estudio; 1 año: supervivencia al año; etc.; Riesgo: número de individuos en riesgo al inicio del intervalo; SupAbs: supervivencia absoluta; SupAbsLI: límite inferior del intervalo de confianza del 95% de la supervivencia absoluta; SupAbsLS: límite superior del intervalo de confianza del 95% de la supervivencia absoluta; SR: supervivencia relativa; SR.SRLI: límite inferior del intervalo de confianza del 95% de la supervivencia relativa; SR.SRLS: límite superior del intervalo de confianza del 95% de la supervivencia relativa; SRI: supervivencia relativa en el intervalo anual; Prob.Ca: probabilidad de fallecer por la causa de diagnóstico; Prob.OC: probabilidad de fallecer por otras causas.

Interpretación de los resultados

La **tabla 1** muestra los resultados. Como ejemplo, al final del primer año de seguimiento, T = 1, tenemos N = 627 pacientes a riesgo, la supervivencia absoluta (columna SupAbs) es del 97,1% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 95,8–98,4%), la SR es del 97,2% (IC95%: 95,9–98,5%), la SRI es del 97,2%, la PCd acumulada (columna Prob.Cd, probabilidad de haber fallecido por cáncer durante el primer año

de seguimiento) es del 2,8%, y la POc acumulada (columna Prob.OC, probabilidad de haber fallecido por otras causas durante el primer año de seguimiento) es del 0,1%. A los 20 años de seguimiento, T = 20, tenemos N = 339 pacientes a riesgo, siendo la supervivencia absoluta del 59,3% (IC95%: 55,6–63,2%), la PCd acumulada del 37,5% y la POc acumulada del 3,2%. Destacamos que la SRI no alcanza el valor 1 («curabilidad») a lo largo del seguimiento. Estos resultados se envían por correo electrónico y se representan gráficamente en

la pestaña *Gráfico y envío de Tabla de Resultados por e-mail* (véase [fig. 1 de Material suplementario](#)).

Discusión

Hemos presentado la aplicación web *WebSurvCa* que permite estimar en una cohorte las probabilidades crudas asociadas a fallecer por la enfermedad en estudio, y por otras causas, cuando no se dispone de la causa específica de mortalidad en dicha cohorte.

La aplicación *WebSurvCa*, a diferencia de la aplicación *WAERS*, que permite calcular la SR mediante el método de Hakulinen^{9,10}, aporta tres indicadores nuevos, PCd, POc y SRI, calculados a partir del método de Ederer II. Se ha demostrado empíricamente que este método puede dar una estimación más precisa de la probabilidad de supervivencia a largo plazo en comparación con las estimaciones obtenidas mediante los métodos de Ederer I y Hakulinen^{10,11}, e incluso se ha verificado cuando la cohorte de pacientes es relativamente «pequeña» (menos de 500 pacientes a riesgo)¹⁰ y bajo el supuesto de cohortes de pacientes cuyo seguimiento a largo plazo, más de 10 años, pueda tener sentido en función de la esperanza de vida de la población^{10,11}. El método Ederer II, además, es el utilizado en las últimas revisiones del proyecto internacional EUROCARE¹², que compara la supervivencia de los pacientes de cáncer entre diferentes países europeos.

Finalmente, cabe indicar que, dada la dependencia de la probabilidad de fallecer con la edad del diagnóstico, la estimación de dicha probabilidad aplicando *WebSurvCa* si la cohorte en estudio incluye pacientes de edades jóvenes y avanzadas sería una mezcla de probabilidades de fallecer entre diferentes edades⁵. En esta situación, la utilización de Ederer II puede llegar a sobreestimar la supervivencia a largo plazo¹¹. Por ello, sería recomendable dividir la cohorte en ficheros con rangos de edad adecuados en función de las características de la enfermedad^{11,12}, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento potencial de la cohorte (5 a 10 o más años) y la esperanza de vida de la población de referencia¹¹. En cáncer, por ejemplo, se han propuesto cinco grupos de edad, asignando pesos diferentes a cada uno de ellos en función del tumor en estudio (véase [Material suplementario](#))¹². Para otras enfermedades, se debe investigar en este sentido.

Conclusiones

En los estudios en que no se puede determinar claramente la causa de fallecimiento, ya sea porque no está disponible, porque la calidad de los certificados de defunción es baja o porque no es posible saber la contribución de la enfermedad (tumor) a la muerte del paciente, *WebSurvCa* puede estimar la PCd, la POc y la supervivencia absoluta (observada) de la cohorte. La aplicación *WebSurvCa* se ha desarrollado para que pueda ser utilizada por registros de cáncer y otras enfermedades en España, ya que incorpora la mortalidad nacional y por comunidades autónomas.

Editora responsable del artículo

María-Victoria Zunzunegui.

Contribuciones de autoría

Este estudio forma parte de un proyecto multidisciplinario en cuya concepción han participado estadísticos, informáticos y

epidemiólogos de diferentes centros de investigación con el objetivo de desarrollar una aplicación web que facilite el cálculo de la supervivencia a investigadores de diversa formación. La necesidad de que dicha aplicación pueda ser utilizada en este sentido ha requerido la participación de todos los autores, tanto en la interpretación de los resultados que se derivan de un análisis estadístico llevado a cabo con dicha aplicación como en su facilidad de uso en cuanto a la preparación de los datos. La concepción del artículo es de todos los autores. Los párrafos correspondientes a la metodología y diseño web han sido redactados por R. Clèries, M. Buxó, A. Ameijide, M. Vilardell, V. Moreno y J.M. Martínez. La implementación informática se ha llevado a cabo por R. Clèries, F. Alarcón, D. Cordero y A. Díez. Los demás autores han contribuido conjuntamente a los otros apartados del trabajo. La versión final se basa en las aportaciones de todos los autores.

Financiación

Esta aplicación web forma parte de los objetivos del estudio que ha sido subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III mediante el proyecto PI14/01041 (cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional/Fondo Social Europeo. “Una manera de hacer Europa” / “El FSE invierte en tu futuro”).

Conflicto de intereses

Ninguno.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gaceta.2017.10.015](https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.10.015)

Bibliografía

1. Prentice RL, Kalbeisch JD, Peterson AV, et al. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics*. 1978;34:541–54.
2. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Nat Can Inst Monograph*. 1961;6:101–21.
3. Cronin KA, Feuer EJ. Cumulative cause-specific mortality for cancer patients in the presence of other causes: a crude analogue of relative survival. *Stat Med*. 2000;19:1729–40.
4. Lambert PC, Dickman PW, Nelson CP, et al. Estimating the crude probability of death due to cancer and other causes using relative survival models. *Stat Med*. 2010;29:885–95.
5. Clèries R, Buxó M, Yasui Y, et al. Estimating long-term crude probability of death among young breast cancer patients: a Bayesian approach. *Tumori*. 2016;102:555–61.
6. Ederer F, Heise H. Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations. Methodological Note No. 10, End Results Evaluation Section, National Cancer Institute, Bethesda, MD; 1959.
7. Pohar M, Stare J. Relative survival analysis in R. *Comput Methods Programs Biomed*. 2006;81:272–8.
8. Chang W, Cheng J, Allaire JJ, et al. shiny: Web Application Framework for R. R package version 1.0.0. 2017. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>.
9. Clèries R, Ribes J, Gálvez J, et al. Cálculo automatizado de la supervivencia relativa vía web, El proyecto WAERS del Instituto Catalán de Oncología. *Gac Sanit*. 2005;19:71–5.
10. Seppä K, Hakulinen T, Läärä E, et al. Comparing net survival estimators of cancer patients. *Stat Med*. 2016;35:1866–79.
11. Pohar-Perme M, Estève J, Rachet B. Analysing population-based cancer survival – settling the controversies. *BMC Cancer*. 2016;16:933.
12. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al., EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23–34.