

Extensions du test du logrank aux données censurées par intervalle

Fanny Leroy, Ludovic Trinquart

► **To cite this version:**

Fanny Leroy, Ludovic Trinquart. Extensions du test du logrank aux données censurées par intervalle. 42èmes Journées de Statistique, 2010, Marseille, France, France. 2010. <inria-00494727>

HAL Id: inria-00494727

<https://hal.inria.fr/inria-00494727>

Submitted on 24 Jun 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

EXTENSIONS DU TEST DU LOGRANK AUX DONNÉES CENSURÉES PAR INTERVALLE

Fanny Leroy^{1,2} & Ludovic Trinquart³

¹ *INSERM, CESP Centre for research in Epidemiology and Population Health, U1018, Biostatistics Team, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, F-94807, Villejuif, France*

² *Université Paris Sud 11, UMRS 1018, F-94807, Villejuif, France*
fanny.leroy@inserm.fr

³ *INSERM CIC-EC4, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc 75015 Paris*
ludovic.trinquart@egp.aphp.fr

Résumé : Lorsque les données sont censurées par intervalle (type II), la fonction de survie est couramment estimée par la méthode non paramétrique de Peto-Turnbull ou par celle de Groeneboom & Wellner. Ces méthodes sont basées sur une partition de l'axe des temps puis sur la maximisation de la vraisemblance via un algorithme itératif. La méthode de Peto-Turnbull suppose qu'en dehors de certains intervalles fermés de la partition l'estimation de la fonction de survie est constante. La méthode de Groeneboom & Wellner relaxe cette hypothèse mais requiert l'estimation d'un plus grand nombre de paramètres.

Après un rappel sur ces méthodes, nous nous intéressons à la comparaison des fonctions de survie entre deux groupes. Nous rappelons l'extension du test du logrank aux données censurées par intervalle basée sur la méthode de Groeneboom & Wellner, déjà décrite dans la littérature. Puis nous proposons l'extension du test du logrank basée sur la méthode de Peto-Turnbull. Dans les deux cas, la statistique de test repose sur les estimations du nombre d'événements et du nombre de sujets à risque. Dans le cas de la généralisation via la méthode de Groeneboom & Wellner, on estime ces quantités à chaque pseudo-temps d'événement. Dans le cas de la généralisation via la méthode de Peto-Turnbull, on les estime pour chaque intervalle fermé de la partition de l'axe des temps sur lequel la fonction de survie n'est pas constante.

Ces méthodes sont appliquées à des données issues d'un essai contrôlé randomisé en neurologie vasculaire.

Abstract : In cases of type II interval censoring, the survival function is frequently estimated by the non parametric estimation of Peto-Turnbull or that of Groeneboom & Wellner. These methods are based upon drawing a partition of the time axis and on maximizing the likelihood using an iterative algorithm. In Peto-Turnbull method, the non parametric maximum likelihood estimation (NPMLE) is assumed to be steady outside some closed intervals of the partition. On the contrary, in Groeneboom & Wellner method, this hypothesis is not necessary but more parameters are to be estimated.

After a reminder of these methods, we focus on the comparison of survival functions between two groups. We consider the generalization of the logrank test based upon the NPMLE from Groeneboom & Wellner. Then we develop the generalization of the logrank test based upon the

NPMLE from Peto-Turnbull. In both cases, the test statistic relies upon the estimations of numbers of failures and of patients at risk. For the generalization via the NPMLE of Groeneboom & Wellner, these numbers are estimated at each pseudo failure time. For the generalization via the NPMLE of Peto-Turnbull, these numbers are estimated for each closed interval of the partition where the survival function is not steady.

These methods are illustrated using a real dataset from a randomized controlled trial in vascular neurology.

Mots-clés : Biostatistique; Données de survie et données censurées

1 Introduction

Les données de survie censurées par intervalle sont fréquentes en recherche biomédicale. Elles surviennent dans les essais cliniques ou les études longitudinales lorsque les patients sont suivis de manière périodique. Deux des enjeux de l'analyse des données de survie sont l'estimation de la fonction de survie et la comparaison des fonctions de survie entre deux groupes. Dans une première partie, nous rappelons deux méthodes non paramétriques fréquemment utilisées pour estimer la fonction de survie, celle proposée par Peto-Turnbull et celle proposée par Groeneboom & Wellner. Dans une deuxième partie, nous nous intéressons à la comparaison des fonctions de survie entre deux groupes. Nous rappelons l'extension du test du logrank aux données censurées par intervalle basée sur la méthode de Groeneboom & Wellner. Puis nous proposons l'extension du test du logrank basée sur la méthode de Peto-Turnbull. Enfin, ces méthodes sont appliquées à des données issues d'un essai contrôlé randomisé en neurologie vasculaire.

2 Méthodes

2.1 Estimation de la fonction de survie

Les estimations non paramétriques de la fonction de survie de Peto-Turnbull et de Groeneboom & Wellner sont obtenues par maximisation de la vraisemblance. Soit n le nombre de patients et $\{[L_i, R_i]\}_{i=1 \dots n}$ les intervalles de censure observés. La vraisemblance de l'échantillon s'écrit

$$\prod_{i=1}^n [S(L_i) - S(R_i)]$$

2.1.1 Estimateur du maximum de vraisemblance de Peto-Turnbull

Soit l'échantillon de taille $2n+1$ constitué des éléments $\{0, L_i, R_i; i = 1 \dots n\}$. Soit $\{s_j\}_{j=0 \dots m}$ le sous-échantillon de $\{0, L_i, R_i; i = 1 \dots n\}$ dont tous les éléments sont ordonnés et uniques. L'ensemble des intervalles de la forme $]s_j, s_{j+1}]$ constitue une partition de l'axe des temps. Soit

$\{0 \leq q_1 \leq p_1 < q_2 \leq p_2 < \dots < q_r \leq p_r \leq \infty\}$ le sous-échantillon de $\{0, L_i, R_i; i = 1 \dots n\}$ où chaque $q_j \in \{L_i\}_{\{i=1 \dots n\}}, j = 1 \dots r$ et $p_j \in \{R_i\}_{\{i=1 \dots n\}}, j = 1 \dots r$ et où chaque intervalle $[q_j, p_j]$ - qui est un élément de la partition - ne contient aucun autre élément de $\{0, L_i, R_i; i = 1 \dots n\}$ (Figure 1).

D'une part, Peto (1973) a montré que l'estimateur du maximum de vraisemblance est une fonction de survie constante en dehors des intervalles $[q_j, p_j]$. D'autre part, pour chaque intervalle $[q_j, p_j]$, la vraisemblance dépend uniquement de la valeur de la fonction de survie aux points $\{q_j, p_j\}$ et non du comportement de la fonction de survie à l'intérieur de cet intervalle. Par conséquent l'estimateur non paramétrique du maximum de vraisemblance n'est pas défini à l'intérieur de ces intervalles et l'estimation de la fonction de survie se réduit à l'estimation de la fonction de survie aux points $\{q_j, p_j\}_{\{j=1 \dots r\}}$. La vraisemblance de l'échantillon s'écrit donc

$$\prod_{i=1}^n [S(L_i) - S(R_i)] = \prod_{i=1}^n \sum_{j=1}^r \beta_{ij} [S(q_j) - S(p_j)], \text{ avec } \beta_{ij} = \mathbb{1}_{[L_i, R_i]}(p_j)$$

La maximisation de la vraisemblance se réduit à la maximisation de la vraisemblance en $2r$ paramètres $\{S(q_j), S(p_j)\}_{\{j=1 \dots r\}}$. Pour cette maximisation, Turnbull (1976) a proposé le "Self-Consistent algorithm", qui est un cas particulier de l'algorithme EM (Dempster, Laird et Rubin (1977)).

2.1.2 Estimateur du maximum de vraisemblance de Groeneboom & Wellner

Groeneboom & Wellner (1992), contrairement à Peto et Turnbull, ne supposent pas qu'en dehors de certains intervalles fermés de la partition, l'estimation de la fonction de survie est constante. Mais ils supposent que l'estimation est constante par morceaux et que les sauts de l'estimation coïncident avec les temps d'observations $\{s_j\}_{\{j=0 \dots m\}}$ (Figure 2).

La maximisation de la vraisemblance se réduit à la maximisation de la vraisemblance en m paramètres $\{S(s_j)\}_{\{j=0 \dots m\}}$. Pour cette maximisation, Groeneboom & Wellner ont proposé le "Iterative Convex Minorant algorithm", mais on peut utiliser également le "Self-Consistent algorithm" de Turnbull (1976).

2.2 Comparaison des fonctions de survie dans deux groupes : Généralisation du test du logrank

2.2.1 Généralisation via l'estimation de la fonction de survie de Groeneboom & Wellner

Cette généralisation a été proposée par Zhaoh et Sun (2004). Lorsque les données sont censurées à droite, le test du logrank s'écrit comme une somme, sur l'ensemble des temps d'événement observés, des écarts au carré entre le nombre d'événements observés et le nombre d'événements attendus. En présence de données censurées par intervalle, on n'observe pas les temps d'événement

exacts. Pour généraliser le test, les temps de sauts de l'estimation, $\{s_j\}_{\{j=0 \dots m\}}$, sont considérés comme des pseudo-temps d'événement.

Soit \hat{S}_0 l'estimation non paramétrique du maximum de vraisemblance de la fonction de survie obtenue par la méthode de Groeneboom & Wellner. On considère désormais $s_{m+1} > s_m$ tel que $\hat{S}_0(t) = 0$ pour tout $t \geq s_{m+1}$. Soit $\delta_i = I(R_i \leq s_m)$, $\{i = 1 \dots n\}$; $\rho_{ij} = I(\delta_i = 0, L_i \geq s_j)$, $\{i = 1 \dots n\}$, $\{j = 1 \dots m\}$; $\gamma_{ij} = \mathbb{1}_{]L_i, R_i]}(s_j)$, $\{i = 1 \dots n\}$, $\{j = 1 \dots m + 1\}$.

Alors sous l'hypothèse nulle d'égalité des fonctions de survie, les estimations d_j du nombre d'événements et n_j du nombre de patients à risque au pseudo-temps d'événement s_j sont :

$$d_j = \sum_{i=1}^n \delta_i \frac{\gamma_{ij}[\hat{S}_0(s_{j-}) - \hat{S}_0(s_j)]}{\sum_{u=1}^{m+1} \gamma_{iu}[\hat{S}_0(s_{u-}) - \hat{S}_0(s_u)]}, \quad n_j = \sum_{r=j}^{m+1} \sum_{i=1}^n \delta_i \frac{\gamma_{ir}[\hat{S}_0(s_{r-}) - \hat{S}_0(s_r)]}{\sum_{u=1}^{m+1} \gamma_{iu}[\hat{S}_0(s_{u-}) - \hat{S}_0(s_u)]} + \sum_{i=1}^n \rho_{ij}$$

On écrit de la même manière dans chaque groupe de traitement l , les estimations n_{jl} du nombre d'événements et d_{jl} du nombre de patients à risque au pseudo-temps d'événement s_j .

La statistique de test s'écrit alors $U = (U_1, U_2)'$ où $U_l = \sum_{j=1}^m (d_{jl} - \frac{n_{jl}d_j}{n_j})$.

Pour l'estimation de la matrice de covariance, Zhao et Sun (2004) ont proposé une méthode d'imputation multiple. Soit M un entier fixé et b un indice entier décrivant l'intervalle $[1, M]$. Pour chaque b , on répète les étapes suivantes :

Etape 1 : Pour tout patient i , si $\delta_i = 0$, on pose $T_i^{(b)} = L_i$ et $\delta_i^{(b)} = 0$ et si $\delta_i = 1$, on génère la variable aléatoire $T_i^{(b)}$ selon la loi de probabilité suivante :

$$f_i(s) = P(T_i^{(b)} = s) = \frac{\hat{S}_0(s-) - \hat{S}_0(s)}{\hat{S}_0(L_i) - \hat{S}_0(R_i)},$$

pour tous les s_j appartenant à l'intervalle $]L_i, R_i]$ et on pose $\delta_i^{(b)} = 1$.

On génère ainsi un jeu de données censurées à droite $\{(T_i^{(b)}, \delta_i^{(b)} = 1), i = 1 \dots n\}$ avec la même variable indicatrice des données censurées que pour le jeu de données censurées par intervalle.

Etape 2 : On calcule alors la statistique du logrank $U^{(b)}$ et l'estimation de la matrice de covariance de la statistique du logrank pour ce jeu de données censurées à droite.

Pour cela, soit $d_j^{(b)}$, $n_j^{(b)}$, $d_{jl}^{(b)}$ et $n_{jl}^{(b)}$ les estimations du nombre d'événements et du nombre de patients à risque pour chaque temps s_j et pour chaque groupe de traitement. L'estimation de la matrice de covariance s'écrit alors $V^{(b)} = V_1^{(b)} + \dots + V_m^{(b)}$ où $V_j^{(b)}$ est une matrice (2x2) d'éléments

$$(V_j^{(b)})_{ll} = \frac{n_{jl}^{(b)}(n_j^{(b)} - n_{jl}^{(b)})d_j^{(b)}(n_j^{(b)} - d_j^{(b)})}{(n_j^{(b)})^2(n_j^{(b)} - 1)}, \quad l = 1, 2, \quad (V_j^{(b)})_{l_1 l_2} = -\frac{n_{j l_1}^{(b)} n_{j l_2}^{(b)} d_j^{(b)}(n_j^{(b)} - d_j^{(b)})}{(n_j^{(b)})^2(n_j^{(b)} - 1)}, \quad 1 \leq l_1 \neq l_2 \leq 2$$

Etape 3 : Après avoir répété les étapes 1 et 2 pour tout b allant de 1 à M , on obtient alors l'estimation de la matrice de covariance de notre statistique U en prenant $\hat{V} = \hat{V}_1 + \hat{V}_2$ où

$$\hat{V}_1 = \frac{1}{M} \sum_{b=1}^M V^{(b)}, \hat{V}_2 = \left(1 + \frac{1}{M}\right) \frac{\sum_{b=1}^M [U^{(b)} - \bar{U}][U^{(b)} - \bar{U}]'}{M-1} \text{ où } \bar{U} = \frac{1}{M} \sum_{b=1}^M U^{(b)}$$

Soit \hat{V}^- l'inverse généralisée de \hat{V} . On teste l'hypothèse nulle d'égalité des fonctions de survie avec la statistique de test standardisée $U^* = U' \hat{V}^- U$ dont la distribution asymptotique est une loi du χ^2 à 1 degré de liberté.

2.2.2 Généralisation via l'estimation de la fonction de survie de Peto-Turnbull

Pour cette généralisation, on considère comme pseudo-temps d'événement les intervalles $[q_j, p_j]_{\{j=1 \dots r\}}$ où la fonction de survie décroît. La statistique de test est la même que pour la généralisation basée sur l'estimation de Groeneboom & Wellner. Ce sont les estimateurs du nombre d'événements et du nombre de patients à risque qui sont modifiés.

Soit \hat{S}_0 l'estimation non paramétrique du maximum de vraisemblance de la fonction de survie de Peto-Turnbull. On considère désormais $q_{r+1} > p_r$ tel que $\hat{S}_0(t) = 0$ pour tout $t \geq q_{r+1}$. Soit $\delta_i = I(R_i = +\infty), \{i = 1 \dots n\}$; $\rho_{ij} = I(\delta_i = 0, L_i \geq q_j), \{i = 1 \dots n\}, \{j = 1 \dots r\}$; $\gamma_{ij} = \mathbb{1}_{[L_i, R_i]}([q_j, p_j]), \{i = 1 \dots n\}, \{j = 1 \dots r+1\}$.

Alors sous l'hypothèse nulle d'égalité des fonctions de survie, les estimations d_j du nombre d'événements et n_j du nombre de patients à risque dans l'intervalle $[q_j, p_j]$ sont :

$$d_j = \sum_{i=1}^n \delta_i \frac{\gamma_{ij} [\hat{S}_0(q_j) - \hat{S}_0(p_j)]}{\sum_{u=1}^{r+1} \gamma_{iu} [\hat{S}_0(q_u) - \hat{S}_0(p_u)]}, n_j = \sum_{k=j}^{r+1} \sum_{i=1}^n \delta_i \frac{\gamma_{ik} [\hat{S}_0(q_k) - \hat{S}_0(p_k)]}{\sum_{u=1}^{r+1} \gamma_{iu} [\hat{S}_0(q_u) - \hat{S}_0(p_u)]} + \sum_{i=1}^n \rho_{ij}$$

On écrit de la même manière dans chaque groupe de traitement l les estimations d_{jl} du nombre d'événements et n_{jl} du nombre de patients à risque dans l'intervalle $[q_j, p_j]$.

Enfin, nous avons développé des programmes SAS pour mettre en oeuvre ces quatre méthodes, disponibles auprès des auteurs sur demande.

3 Résultats : Application aux données d'un essai clinique

L'essai EVA-3S était un essai clinique de non-infériorité contrôlé randomisé comparant l'angioplastie carotidienne à la chirurgie dans la revascularisation des sténoses carotidiennes serrées (Mas, Chatellier et al (2006), Mas, Trinquart et al (2008)). Notre analyse concerne la comparaison de la survie sans resténose carotidienne entre les deux groupes après un suivi maximum de 36 mois. La détection d'une resténose carotidienne se fait à l'aide d'un suivi échographique périodique.

Par conséquent, le délai jusque la resténose carotidienne était soumis à une censure par intervalle. Le tableau 1 présente les estimations de la fonction de survie et leurs intervalles de confiance à 95% pour la méthode d'estimation de Peto-Turnbull et la méthode de Groeneboom & Wellner. La variance des estimations est estimée par inversion de la matrice d'information de Fisher. Il fallait estimer respectivement dans chaque groupe 12 et 21 paramètres pour la méthode de Peto-Turnbull contre 192 et 178 pour la méthode de Groeneboom & Wellner. Dans ce dernier cas, la matrice d'information de Fisher était singulière donc non inversible. Par conséquent la variance des estimations n'était pas estimable et leurs intervalles de confiance non plus. Le tableau 2 présente la valeur de la statistique de test et le degré de significativité associé pour les deux généralisations du test du logrank. Ces résultats montrent que le risque de resténose est plus élevé dans le groupe traité par angioplastie que dans le groupe chirurgical (Via Peto-Turnbull, le risque de resténose $>50\%$ à 36 mois est de 10,41% dans le groupe traité par angioplastie et 4,95% dans le groupe chirurgical). Les deux méthodes d'estimation conduisent à des taux d'événements similaires. Cette différence entre les groupes angioplastie et chirurgie est statistiquement significative ($p=0,0077$). De plus, les deux généralisations du test du logrank conduisent au même résultat.

4 Discussion

Nous avons proposé une généralisation du test du logrank basée sur la méthode d'estimation de la fonction de survie de Peto-Turnbull. Cette généralisation avait été suggérée par Lindsey et Ryan (1998) mais n'avait jamais été développée. Elle diffère de la généralisation basée sur la méthode de Groeneboom & Wellner en deux points : on considère les intervalles fermés $[q_j, p_j]$ comme les pseudo-temps d'événement et non les sauts $\{s_j\}$ et par ailleurs nous avons adapté la méthode d'imputation multiple pour estimer la matrice de covariance. En présence de données censurées à droite, i.e dans le cas où $L_i = R_i$, ces généralisations se ramènent au test du logrank classique.

Un exemple d'application a montré que les méthodes conduisaient à des résultats similaires. Le choix entre ces deux généralisations peut être conduit par la cohérence entre la méthode d'estimation de la fonction de survie et le test de comparaison des fonctions de survie mis en oeuvre. En particulier, la méthode de Groeneboom & Wellner nécessitant l'estimation d'un grand nombre de paramètres, il est parfois impossible d'inverser la matrice d'information de Fisher et donc d'estimer la variance de l'estimation de la survie. On doit donc utiliser dans ce cas la méthode de Peto-Turnbull et il paraît plus cohérent d'utiliser la généralisation que nous proposons.

Enfin, il existe d'autres tests pour comparer des fonctions de survie entre deux groupes : les tests dérivés de la théorie des tests linéaires de rang pour la régression (Self et Grossman (1986), Fay (1996)), les généralisations des tests du logrank pondéré (Wilcoxon, Gehan, Peto-Prentice) (Mantel (1967)) ou encore les tests Integrated Weighted Difference (Petroni et Wolfe (1994), Fang, Sun et Lee (2002)).

Dans cet article, nous nous sommes limités à une étude empirique. Cependant, une étude de simulations à la Monte-Carlo est en cours pour la comparaison des deux généralisations. Remarquons également que nous nous sommes restreints au cas où la survenue des événements est indépendante de la survenue des visites périodiques donc de la censure. C'est la situation la plus fréquente en recherche clinique bien qu'il existe des cas où cette hypothèse ne soit pas vérifiée.

Figure 1 : Construction des intervalles $[q_j, p_j]$ dans la méthode de Peto-Turnbull

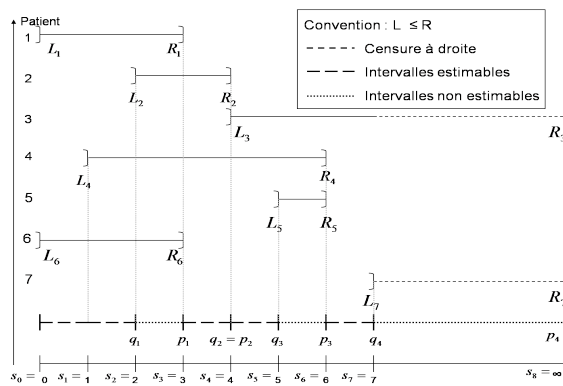


Figure 2 : Construction des temps de sauts de l'estimation de Groeneboom & Wellner

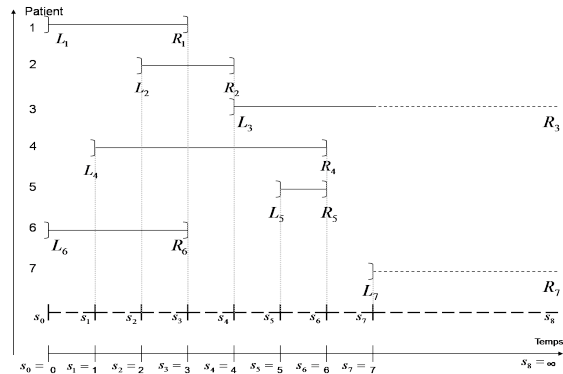


Tableau 1 : Survie sans resténose $> 50\%$ dans un essai contrôlé randomisé comparant angioplastie et chirurgie

| Délai depuis la revascu- larisation en mois | Méthodes | | | | | | | |
|--|---------------|---------------|--------------|---------------|-----------------------|------|--------------|------|
| | Peto-Turnbull | | | | Groeneboom et Wellner | | | |
| | Chirurgie | | Angioplastie | | Chirurgie | | Angioplastie | |
| | Estimation | [IC] | Estimation | [IC] | Estimation | [IC] | Estimation | [IC] |
| 6 | 96,57 | [89,88-100,0] | 98,82 | [96,55-100,0] | 96,55 | NA | 98,83 | NA |
| 12 | NA | NA | 94,09 | [85,57-100,0] | 96,55 | NA | 94,06 | NA |
| 18 | NA | NA | 89,59 | [81,18-98,00] | 95,05 | NA | 89,59 | NA |
| 24 | 95,05 | [87,73-100,0] | 89,59 | [76,54-100,0] | 95,05 | NA | 89,59 | NA |
| 30 | 95,05 | [87,86-100,0] | 89,59 | [76,54-100,0] | 95,05 | NA | 89,59 | NA |
| 36 | 95,05 | [87,90-100,0] | 89,59 | [73,06-100,0] | 95,05 | NA | 86,97 | NA |

NA = Non estimable IC = Intervalle de Confiance

Tableau 2 : Statistiques de test et degrés de significativité associés

| Méthode | Statistique de test | Degré de significativité |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------|
| Généralisation via G&W | 7,1033 | 0,0077 |
| Généralisation via Turnbull | 7,1094 | 0,0077 |

Bibliographie

- [1] Peto, R. (1973) Experimental survival curves for interval-censored data. *Applied Statistics*, 22, 86–91.
- [2] Turnbull, BW. (1976) The empirical distribution function with arbitrarily grouped, censored and truncated data. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 38, 290–295.
- [3] Dempster, AP. Laird, NM. et Rubin, DB. (1977) Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 39, 1–38.
- [4] Groeneboom, P. et Wellner, JA. (1992) *Information bounds and Non-parametric Maximum Likelihood Estimation*, Birkhauser, Boston.
- [5] Zhaoh, Q. et Sun, J. (2004) Generalized log-rank test for mixed interval-censored failure time data. *Statistics in Medicine*, 23, 1621–1629.
- [6] Mas, JL. Chatellier, G. et al. (2006) Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 355, 1660–1671.
- [7] Mas, JL. Trinquart, L. et al. (2008) Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurology*, 7(10), 885–892.
- [8] Lindsey, JC. et Ryan, LM. (1998) Tutorial in Biostatistics : Methods for interval-censored data. *Statistics in Medicine*, 17, 219–238.
- [9] Self, SG. et Grossman, EA. (1986) Linear rank tests for interval-censored data with application to PCB levels in adipose tissue of transformer repair workers. *Biometrics*, 42, 521–530.
- [10] Fay, MP. (1996) Rank invariant tests for interval-censored data under grouped continuous model. *Biometrics*, 52, 811–822.

- [11] Mantel, N. (1967) Ranking procedures for arbitrarily restricted observations. *Biometrics*, 23, 65–78.
- [12] Petroni, GR. et Wolfe, RA. (1994) A two-sample test for stochastic ordering with interval-censored data. *Biometrics*, 50, 77–87.
- [13] Fang, HB. Sun, J. et Lee, MLT. (2002) Nonparametric survival comparisons for interval-censored continuous data. *Statistica Sinica*, 12, 1073–1083.