



Sciences Economiques & Sociales de la Santé  
& Traitement de l'Information Médicale

[www.sesstim-orspaca.org](http://www.sesstim-orspaca.org)

**Dr. Jérôme LAMBERT**

Service de Biostatistique et Information Médicale

Hôpital Saint Louis

Université Paris VII

*Mesures de discrimination adaptées aux données de survie*

février 2015



**Cliquez ici pour voir l'intégralité des ressources associées à ce document**

# Mesures de discrimination pour les données de survie

Jérôme Lambert

13 février 2015

# Plan

1. Introduction
2. Rappels sur les mesures de discrimination
3. Modèles de survie
  1. Mesures temps-dépendantes
  2. Mesures temps-indépendantes
4. Conclusion

# Introduction

- Evaluation des performances des biomarqueurs
- On dispose d'une information pour prédire un état inconnu
  - Déjà présent = diagnostic
  - A venir = pronostic

# Introduction

## Biomarqueurs

- Clinique (VEMS)
- Biologique (maladie résiduelle : valeurs du rapport des transcripts *WT1/ABL* (%))
- Clinico-biologique (score de défaillance d'organe)
- Structurels (élastométrie impulsionnelle)

# Introduction

« Performances » du biomarqueur  
= mesure de la qualité de la prédiction

- Performance globale
- Calibration
- Discrimination
- Reclassification
- Utilité clinique

## 2. Mesures de discrimination

# Modèles diagnostiques

- Critère de jugement binaire : cas (Malades) et témoins (Non malades)
- Existence d'un examen de référence pour définir l'état cas ou témoin
- Modélisation de la probabilité d'être un cas :  $\Pr(M = 1)$



# Discrimination

- Séparation des « cas » et des « témoins »
- Pour évaluer la prédiction :  
discrimination > calibration (un modèle peut être recalibré)

# Discrimination

Biomarqueur binaire Z

	Cas (M=1)	Témoin (M=0)
Test + (Z=1)	VP	FP
Test - (Z=0)	FN	VN

Sensibilité (True Positive Rate)

$$TPR = \Pr(Z = 1 | M = 1)$$

Spécificité (1- False Positive Rate)

$$FPR = \Pr(Z = 1 | M = 0)$$

# Discrimination

## Biomarqueur continu

	Cas (M=1)	Témoin (M=0)
Test + ( $Z > c$ )	VP	FP
Test - ( $Z \leq c$ )	FN	VN

Sensibilité (True Positive Rate)

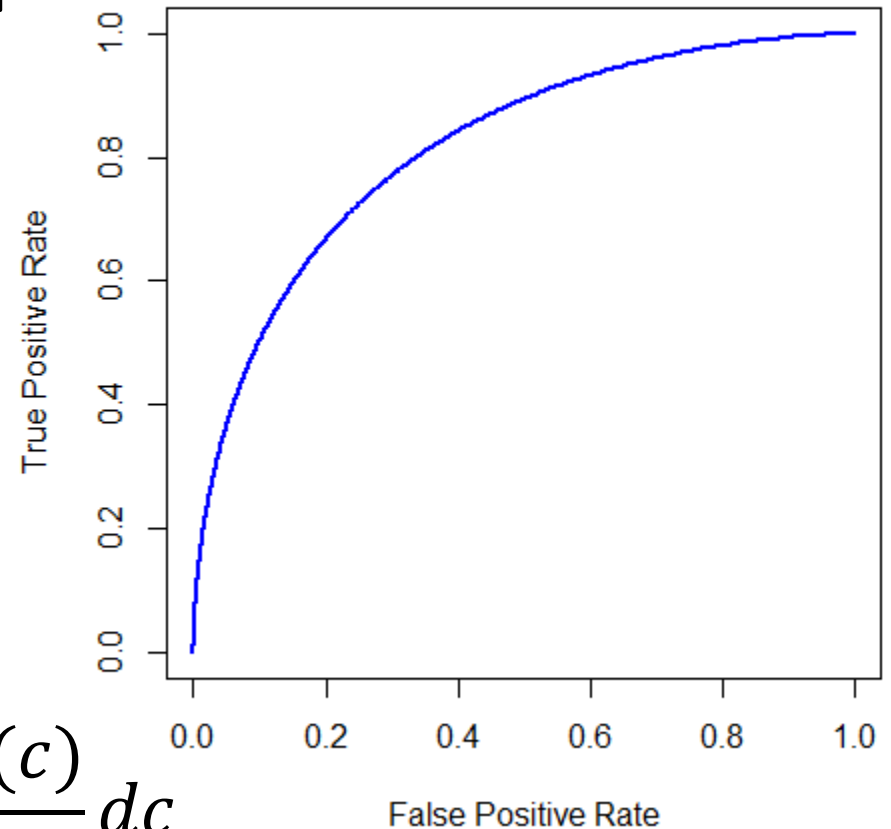
$$TPR = \Pr(Z > c | M = 1)$$

Spécificité (1- False Positive Rate)

$$FPR = \Pr(Z > c | M = 0)$$

# Courbe ROC

- Courbe ROC :  $TPR[FPR(c)]$

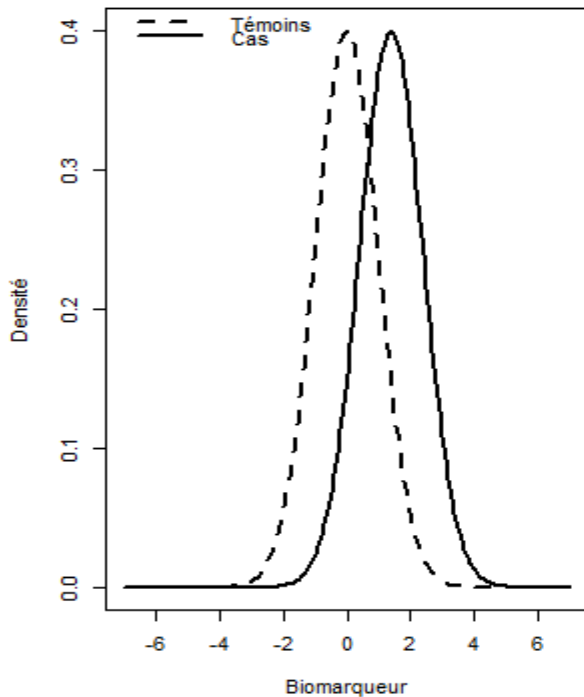


$$AUC = \int_{-\infty}^{\infty} TPR(c) \frac{\partial FPR(c)}{\partial c} dc$$

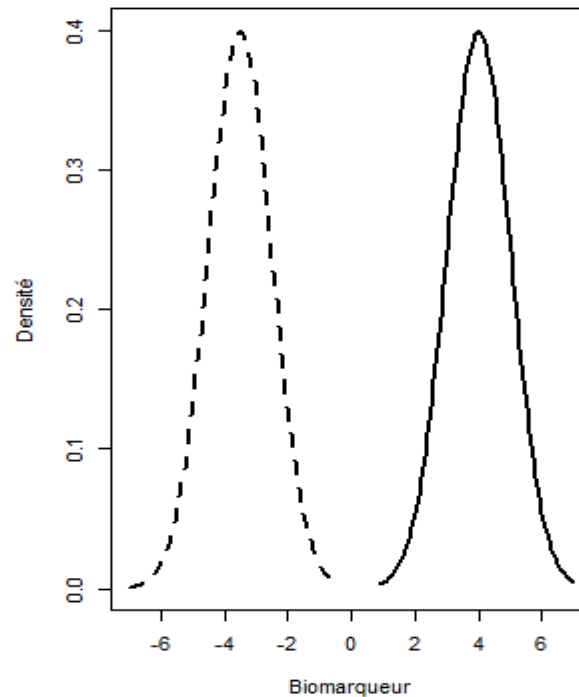
# Discrimination

$$\text{AUC} = p(Z_i > Z_j | M_i = 1, M_j = 0)$$

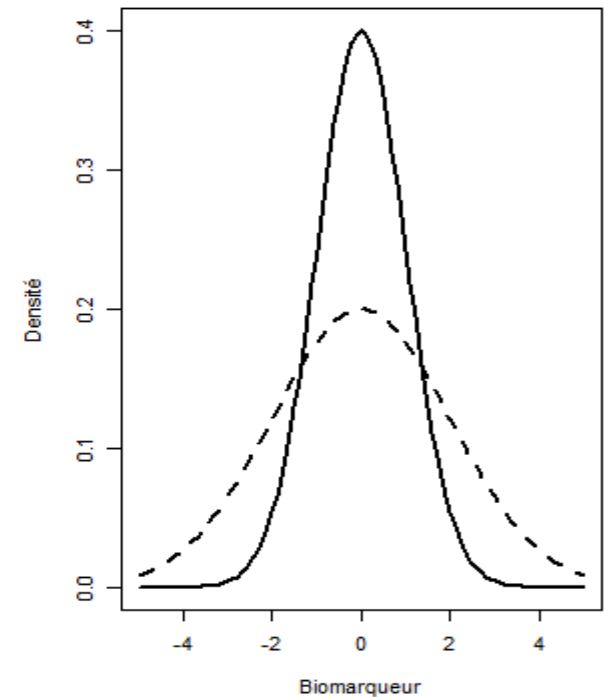
Exemple



Discrimination parfaite



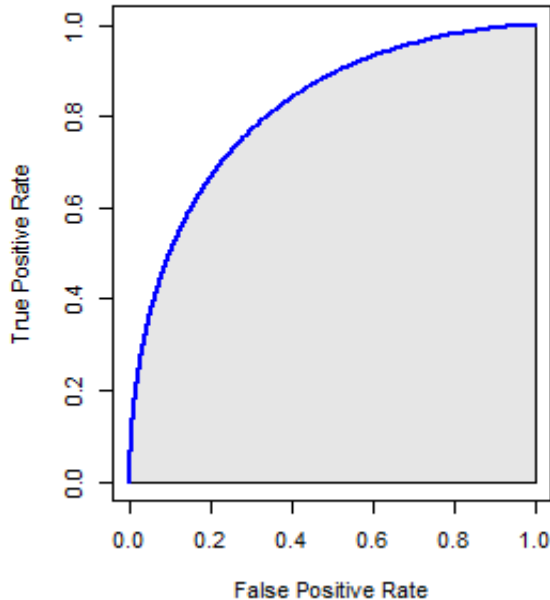
Discrimination nulle



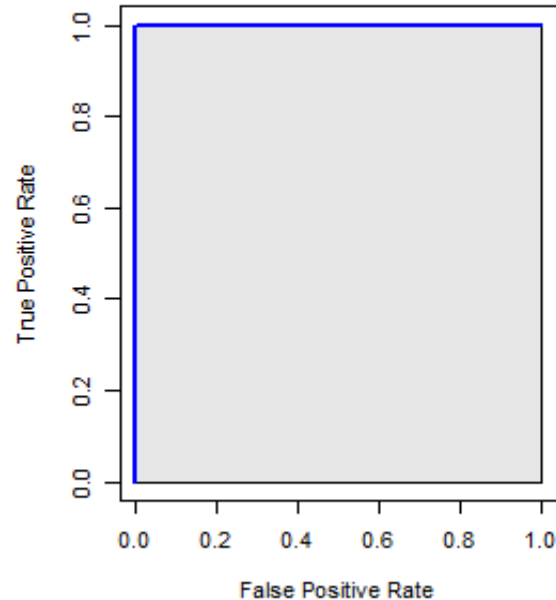
# Discrimination

$$\text{AUC} = p(Z_i > Z_j | M_i = 1, M_j = 0)$$

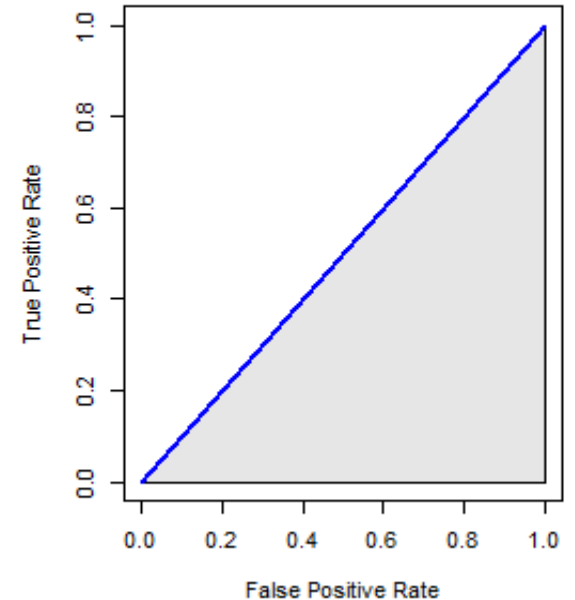
Exemple



Discrimination  
parfaite  
AUC = 1



Discrimination  
nulle  
AUC = 0.5



# AUC

$$AUC = \int_{-\infty}^{\infty} TPR(c) \frac{\partial FPR(c)}{\partial c} dc$$

$$AUC = p(Z_i > Z_j | M_i = 1, M_j = 0)$$

mesure de concordance de rangs

AUC=C-index

# 3. Modèles pronostiques et données de survie



# Contexte des données de survie

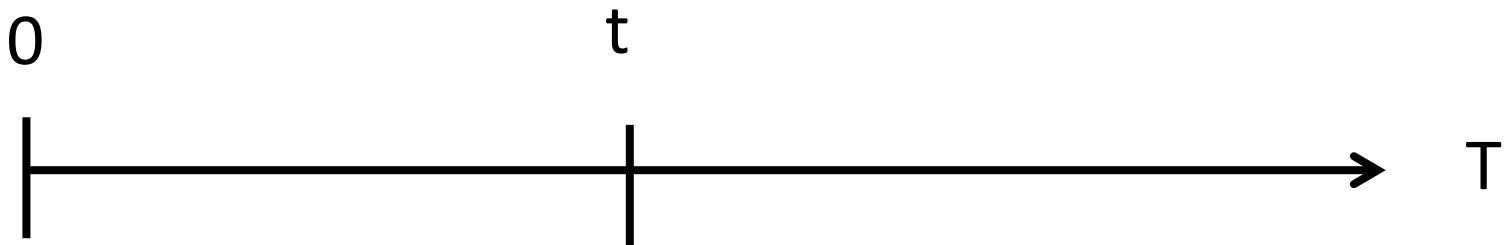
- Délai d'événement (T)
- Données censurées à droite :  $X = \min(T, C)$
- Biomarqueur évalué à  $t=0$
- Modélisation du risque instantané

$$h(t|Z) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t, Z)}{\Delta t}$$

# Discrimination

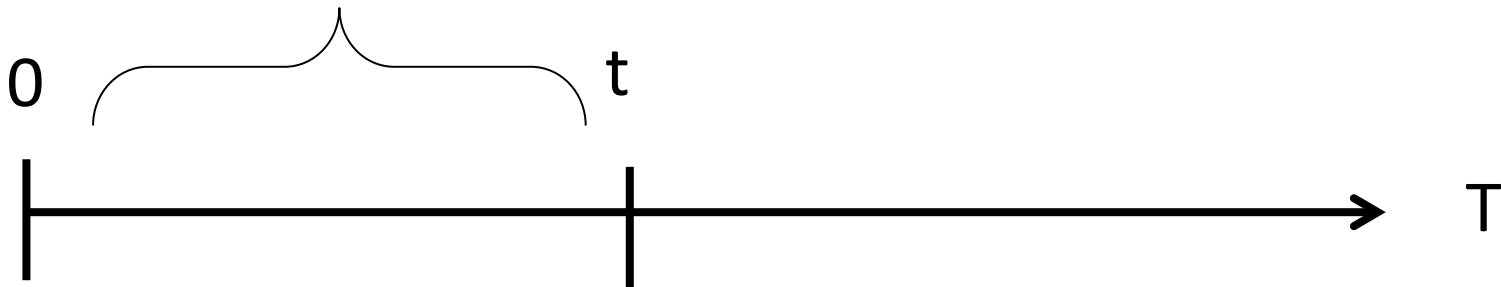
- Nécessité d'adapter les définitions de cas et témoins
- Statut dépendant du temps d'évaluation  $t$ 
  - $\text{TPR}(t)$
  - $\text{FPR}(t)$
  - $\text{ROC}(t)$
  - $\text{AUC}(t)$

# Définitions



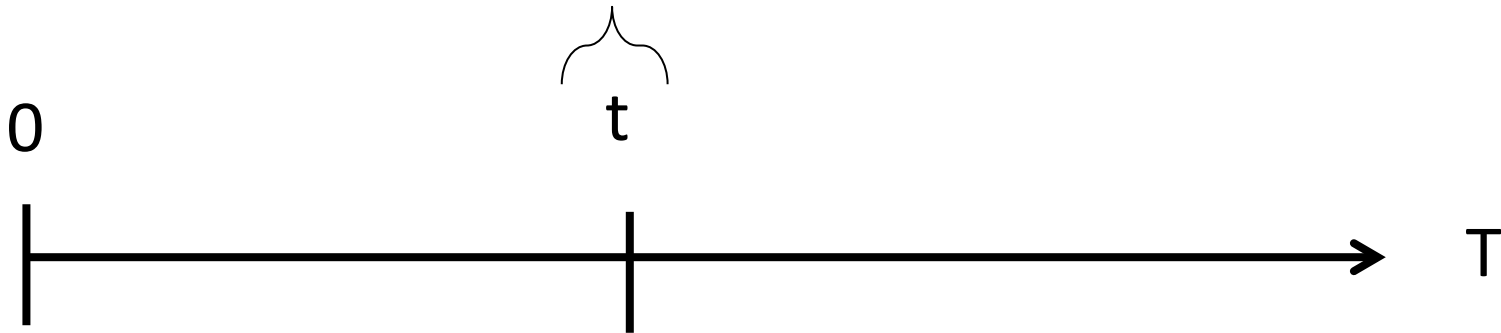
# Définitions

*Cas prévalents* :  $T \leq t$

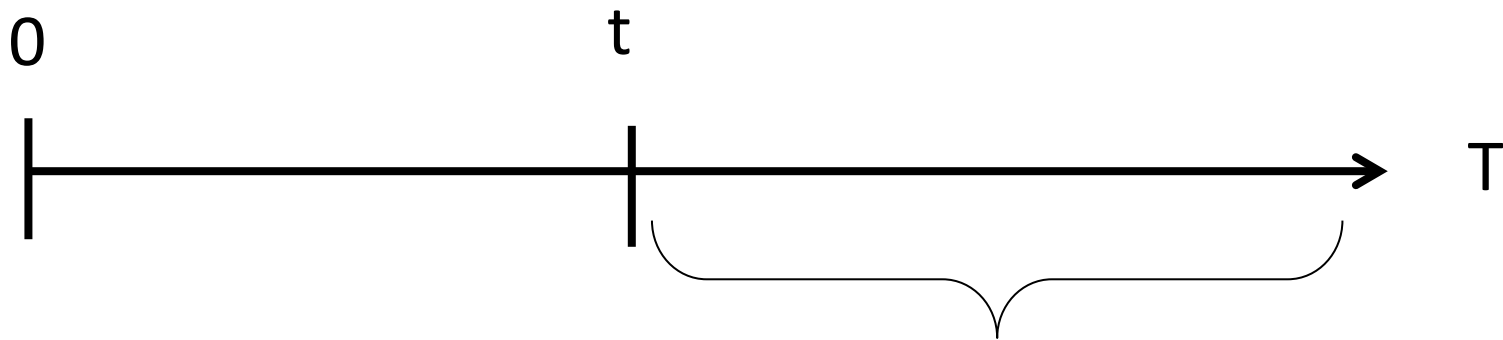


# Définitions

Cas incidents :  $T=t$

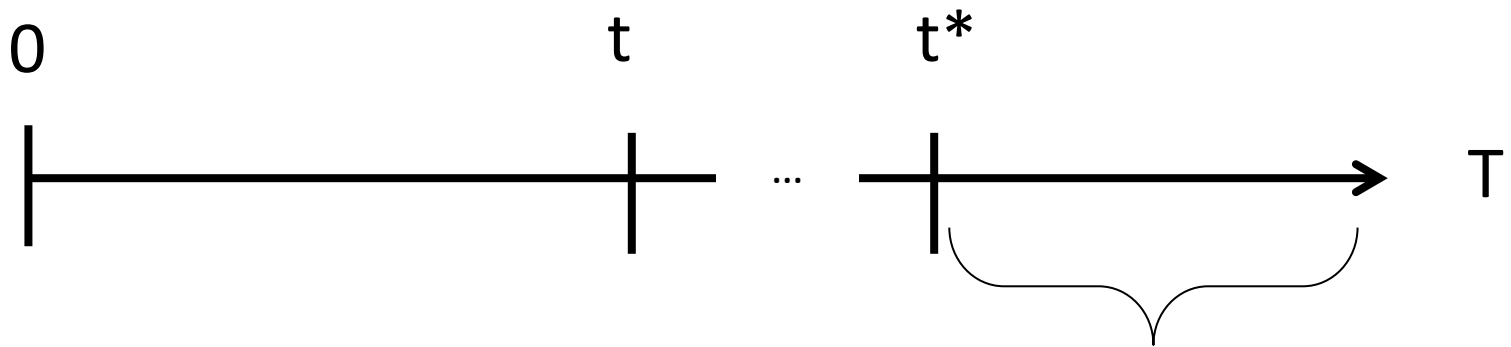


# Définitions



Témoins dynamiques :  $T > t$

# Définitions

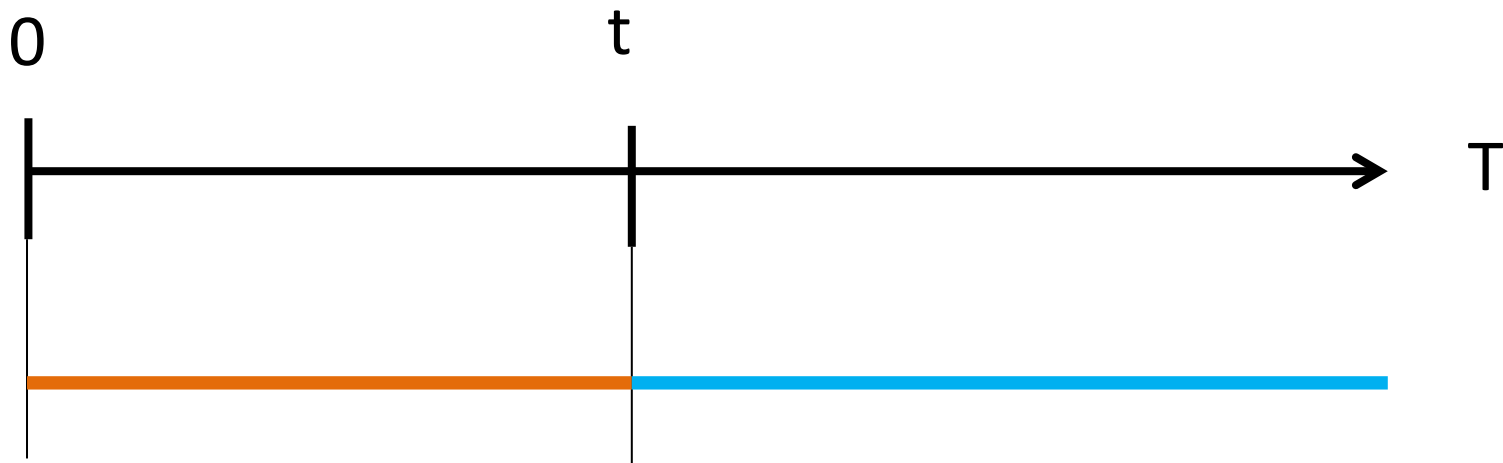


Témoins statiques :  $T > t^*$   
( $t^* \gg t$ )

# Définitions

AUC cumulée/dynamique :

$$\text{AUC}^{\text{C,D}}(t) = P(Z_i > Z_j \mid T_i \leq t, T_j > t)$$

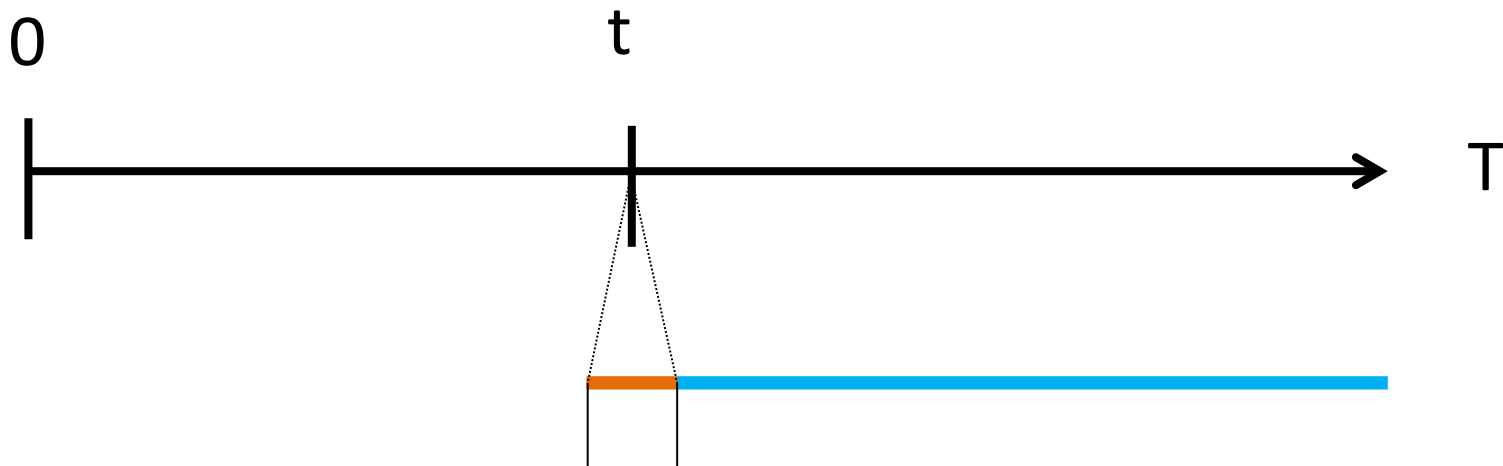




# Définitions

AUC incidente/dynamique

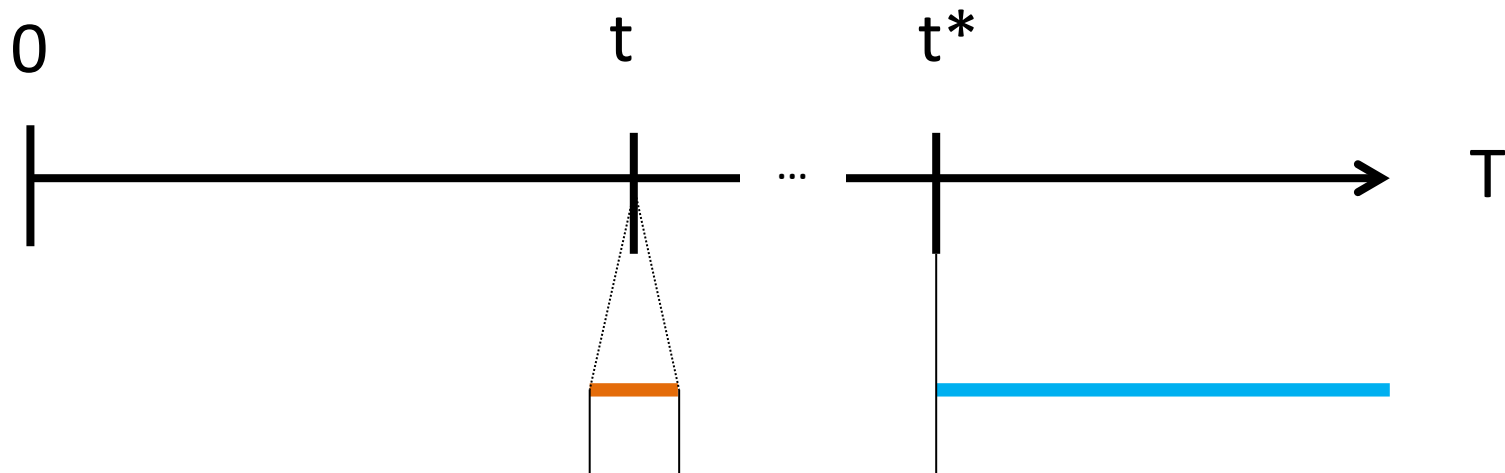
$$\text{AUC}^{I,D}(t) = P(Z_i > Z_j \mid T_i = t, T_j \geq t)$$



# Définitions

AUC incidente/statique

$$\text{AUC}^{I,S}(t) = P(Z_i > Z_j \mid T_i = t, T_j \geq t^*)$$



# Justifications

- $AUC^{C,D}(t)$

$$= P(Z_i > Z_j \mid T_i \leq t, T_j \geq t)$$

- $AUC^{I,D}(t)$

$$= P(Z_i > Z_j \mid T_i = t, T_j \geq t)$$

- $AUC^{I,S}(t)$

$$= P(Z_i > Z_j \mid T_i = t, T_j \geq t^*)$$

- Clinique

- Mathématique

- Epidémiologique

→ Quelle est l'importance du choix du temps d'évaluation dans la mesure de la discrimination temps-dépendante ?

## **Time Profile of Time-Dependent Area Under the ROC Curve for Survival Data**

J. Lambert<sup>1,2,\*</sup>, R. Porcher<sup>2</sup> and S. Chevret<sup>1,2</sup>

# Evolution en fonction du temps de $AUC^{C,D}(t)$ et $AUC^{I,D}(t)$

- Dans le cas d'un effet pronostique non dépendant du temps (HR fixe)
- Biomarqueur binaire : solution analytique
- Biomarqueur continu : intégration numérique

# Biomarqueur binaire, Z

- Limites en 0 :

$$\lim_{t \rightarrow 0} AUC^{C,D}(t) = \lim_{t \rightarrow 0} AUC^{I,D}(t) = 0.5 + 0.5 \frac{1-p}{1 + \frac{1}{p(HR-1)}}$$

Avec  $p = \Pr(Z=1)$

- Limites en  $\infty$  :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} AUC^{C,D}(t) = 0.5 + 0.5 \times p$$

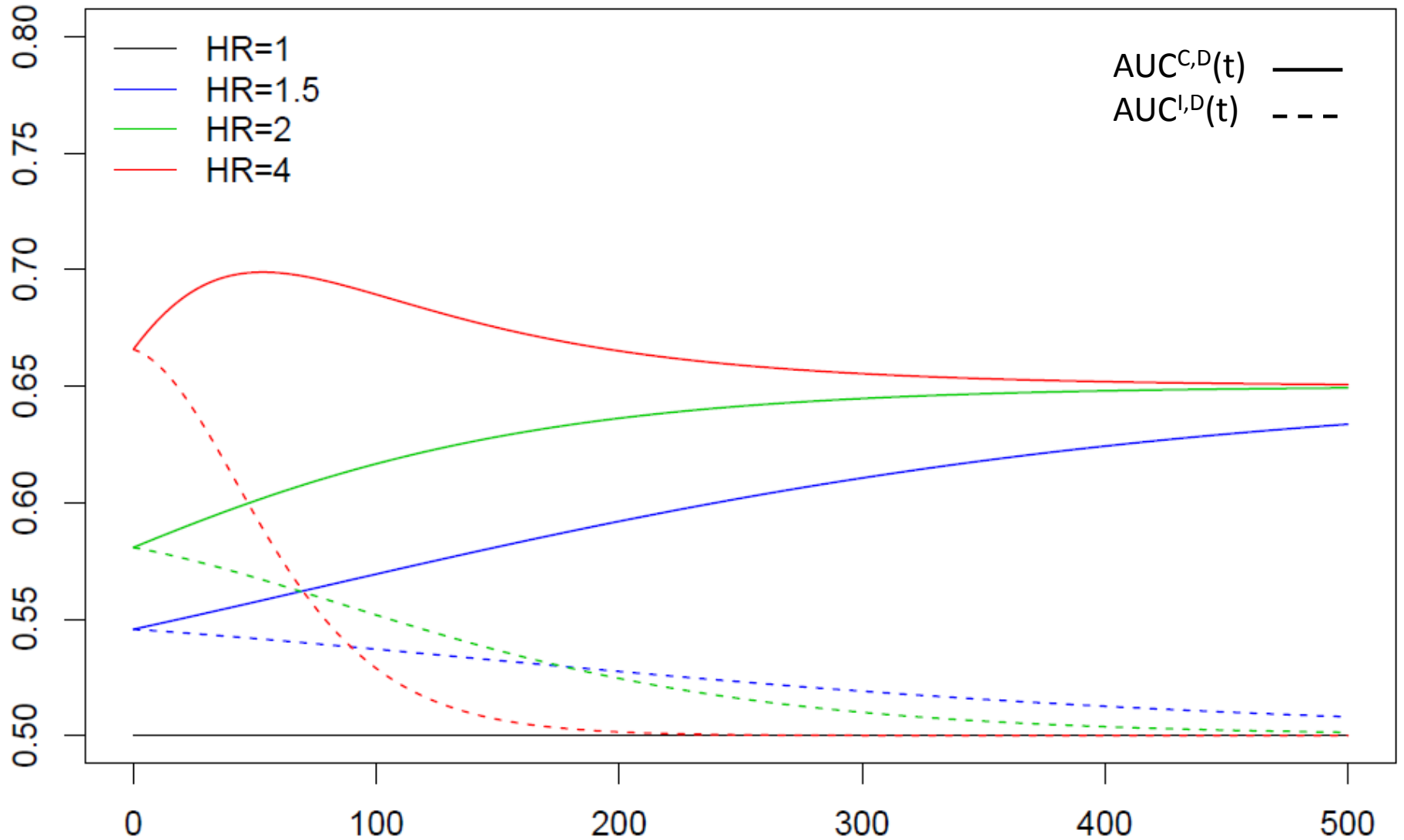
$$\lim_{t \rightarrow \infty} AUC^{I,D}(t) = 0.5$$

# Biomarqueur binaire

Monotonie (pour  $p = 0.5$ )

- $AUC^{C,D}(t)$  : dépend du HR
  - Si  $HR > 2$  : croissante puis décroissante
  - Si  $HR \leq 2$  : croissante
- $AUC^{I,D}(t)$  : croissante puis décroissante

# Biomarqueur binaire





# Biomarqueur continu

- Intégration numérique

- $AUC^{C,D}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} TPR^C(c, t) d[FPR^D(c, t)]$

- $AUC^{C,D}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_c^{\infty} \frac{F(t; X=x)[1-F(t; X=c)]}{[1-F(t)]F(t)} g(x)g(c) dx dc$

# Biomarqueur continu

- $AUC^{I,D}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} TPR^I(c, t) d[FPR^D(c, t)]$

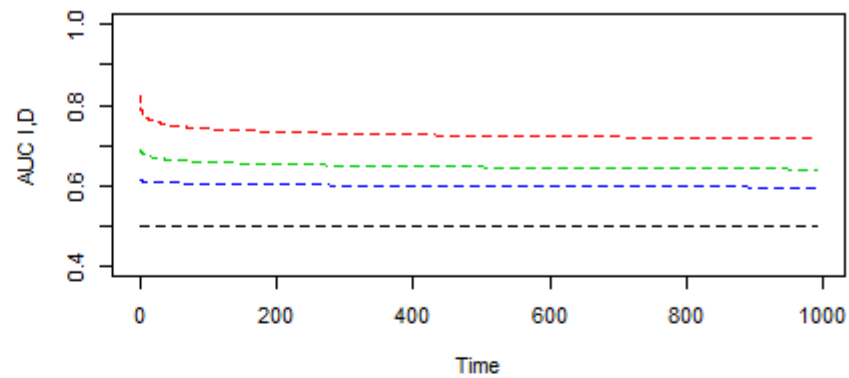
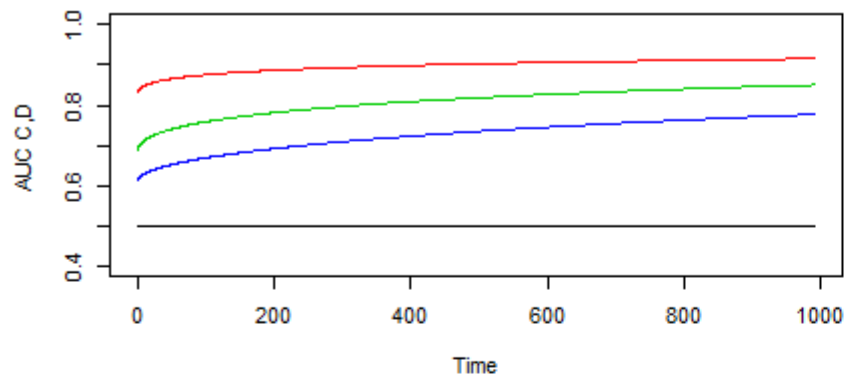
- $AUC^{I,D}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_c^{\infty} \frac{f(t; X=x)[1-F(t; X=c)]}{[1-F(t)]f(t)} g(x)g(c) dx dc$

# Biomarqueur continu

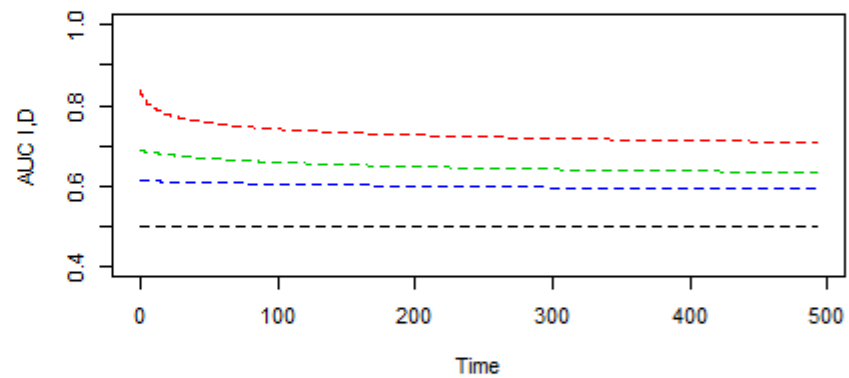
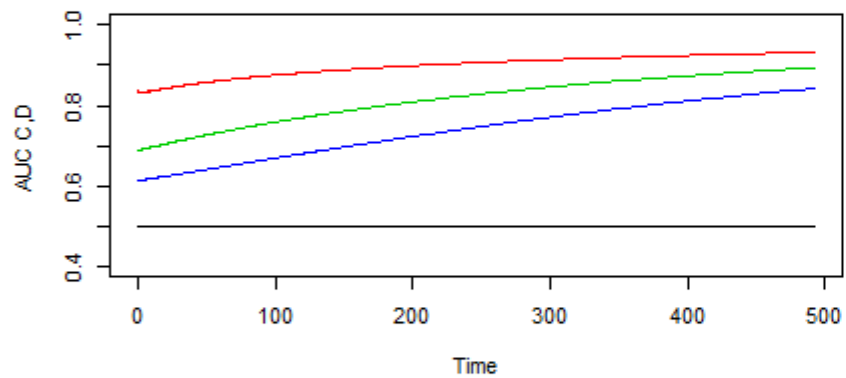
## Exemple

- Z : distribution normale
- T : distribution Weibull (hazard décroissant/constant/croissant)
- Force d'association variable (HR=1, 1.5, 2, 4)

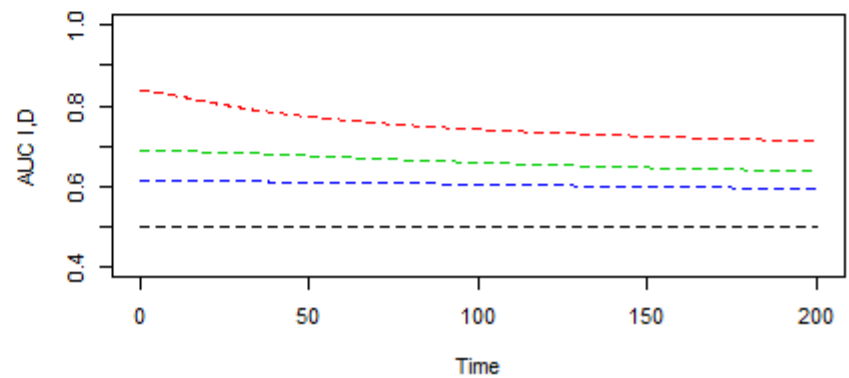
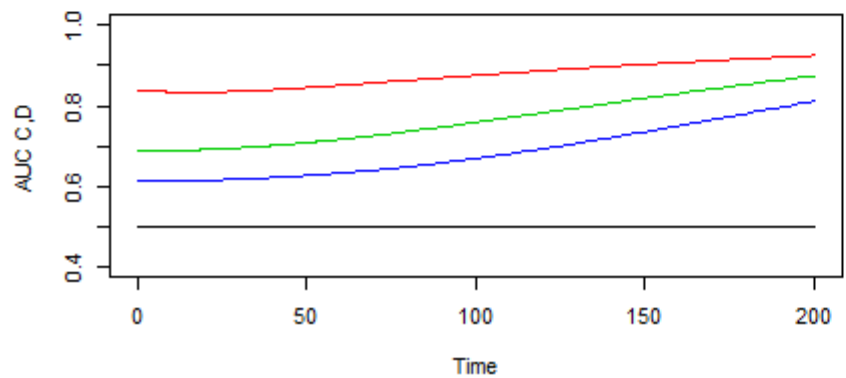
**Decreasing hazard**



**Constant hazard**



**Increasing hazard**



# Biomarqueur continu

- $AUC^{C,D}(t)$  : croissante
- $AUC^{I,D}(t)$  : décroissante
- À chaque temps : Rang des courbes = Rang des HR

# Résultats

- Variabilité des profils temporels
- Même pour une association (HR) constante
- Importance du choix du temps d'évaluation
- Ou choix d'une mesure temps-indépendante

# Discrimination temps-indépendante

- Dépendante de  $t$

- $AUC^{C,D}(t) = P(Z_i > Z_j \mid T_i \leq t, T_j \geq t)$

- $AUC^{I,D}(t) = P(Z_i > Z_j \mid T_i = t, T_j \geq t)$

- $AUC^{I,S}(t) = P(Z_i > Z_j \mid T_i = t, T_j \geq t^*)$

- Indépendante de  $t$

$$P(Z_i > Z_j \mid T_i < T_j)$$

# Discrimination temps-indépendante

- Quelle quantité d'intérêt ?
- C-index =  $P(Z_i > Z_j | T_i < T_j)$
- CPE =  $P(T_i < T_j | Z_i > Z_j)$
- Si T et Z continus, alors C-index = CPE



# Estimation de $P(Z_i > Z_j | T_i < T_j)$

- Estimation non paramétrique :

$$\widehat{C\text{-index}} = \frac{\text{\#paires concordantes}}{\text{\#paires informatives}}$$

- Estime  $P(Z_i > Z_j | T_i < T_j, T_i < \min(C_i, C_j))$
- Biais lié à la distribution des temps de censure

# Estimation de $P(Z_i > Z_j | T_i < T_j)$

Prise en compte de la censure

1. IPCW

2. moyenne pondérée des  $AUC^{I,D}(t)$

$$\begin{aligned} P(Z_i > Z_j | T_i < T_j) &= E_T[AUC^{I,D}(t) \times 2 \times S(t)] \\ &= \int_0^\infty AUC^{I,D}(t) \times 2 \times S(t) \times f(t) \times dt \end{aligned}$$

---

1. Uno et al. (2007) *JASA* ; 102 (478) : 527-537

2. Heagerty et al.(2005) *Biometrics* ; 61(1) : 92-105

→ Quelle mesure de discrimination temps indépendante proposer ?

*Original Article*

**Summary measure of  
discrimination in survival models  
based on cumulative/dynamic  
time-dependent ROC curves**

Jérôme Lambert<sup>1</sup> and Sylvie Chevret<sup>1,2,3</sup>



Statistical Methods in Medical Research  
0(0) 1–15

© The Author(s) 2013

Reprints and permissions:

[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

DOI: 10.1177/0962280213515571

[smm.sagepub.com](http://smm.sagepub.com)



# Nouvelle mesure temps-indépendante :

$$E_T(AUC^{C,D}(t))$$

- $E_T[AUC^{C,D}(t)] = \int_0^{\infty} AUC^{C,D}(t) \times f(t) \times dt$

- Restreinte sur  $[\tau_1, \tau_2]$

$$= \int_{\tau_1}^{\tau_2} AUC^{C,D}(t) \times \frac{f(t)}{\int_{\tau_1}^{\tau_2} f(t)} \times dt$$

# Estimation de $E_T(\text{AUC}^{C,D}(t))$

$$E_T(\widehat{\text{AUC}}^{C,D}(t)) = \frac{1}{\hat{S}(\tau_1) - \hat{S}(\tau_2)} \left\{ \sum_{\tau_1 \leq t^{(i)} \leq \tau_2} \widehat{\text{AUC}}^{C,D}(t^{(i)}) \left( \hat{S}(t^{(i)}) - \hat{S}(t^{(i-1)}) \right) \right\}$$

Estimation de la variance :

→ Pas de solution analytique (corrélation des  $\text{AUC}^{C,D}(t)$ )

→ Bootstrap

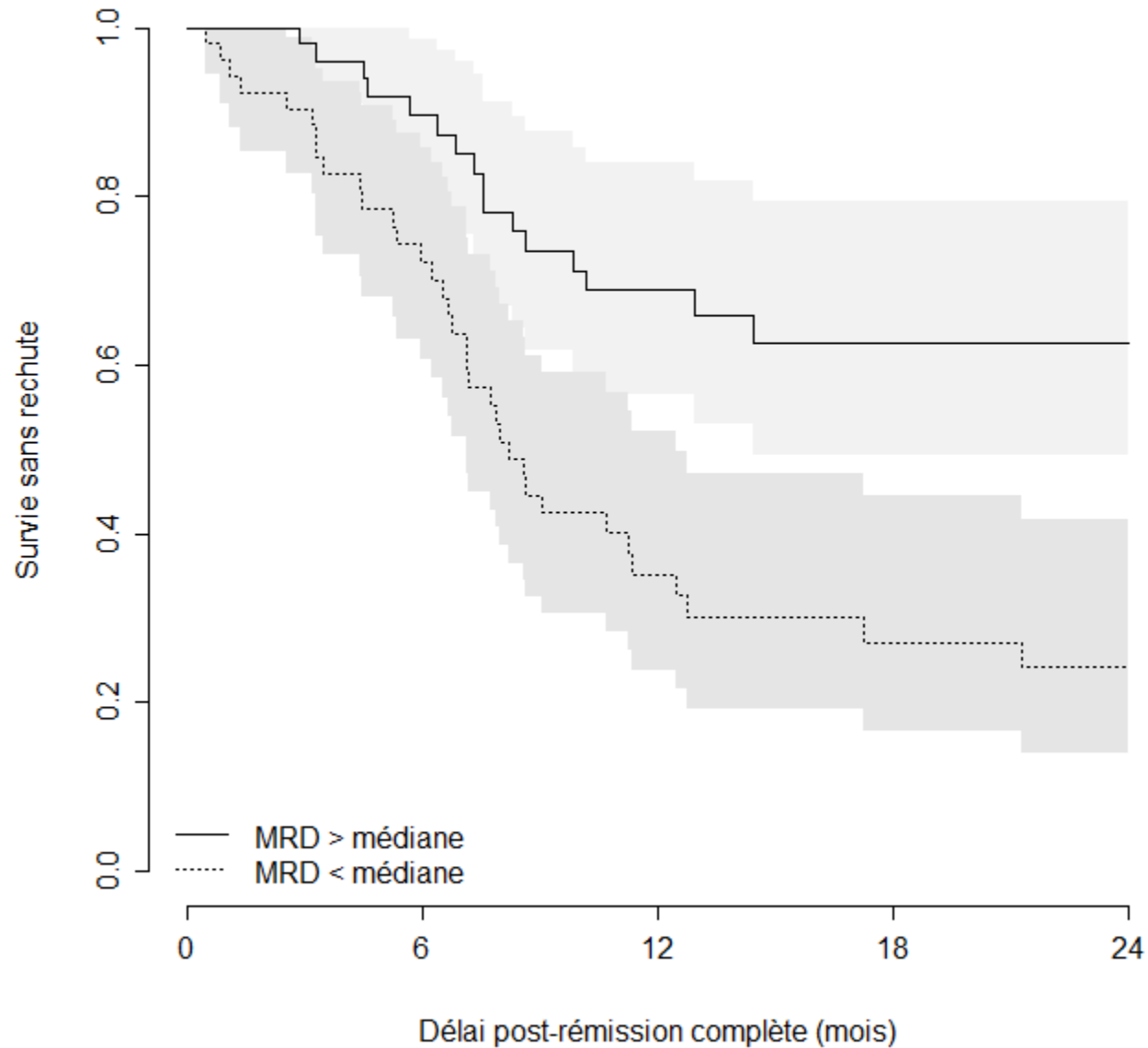
$$E_T(\text{AUC}^{C,D}(t))$$

Représentation graphique : Volume sous la surface ROC (VUS)

# Exemple clinique

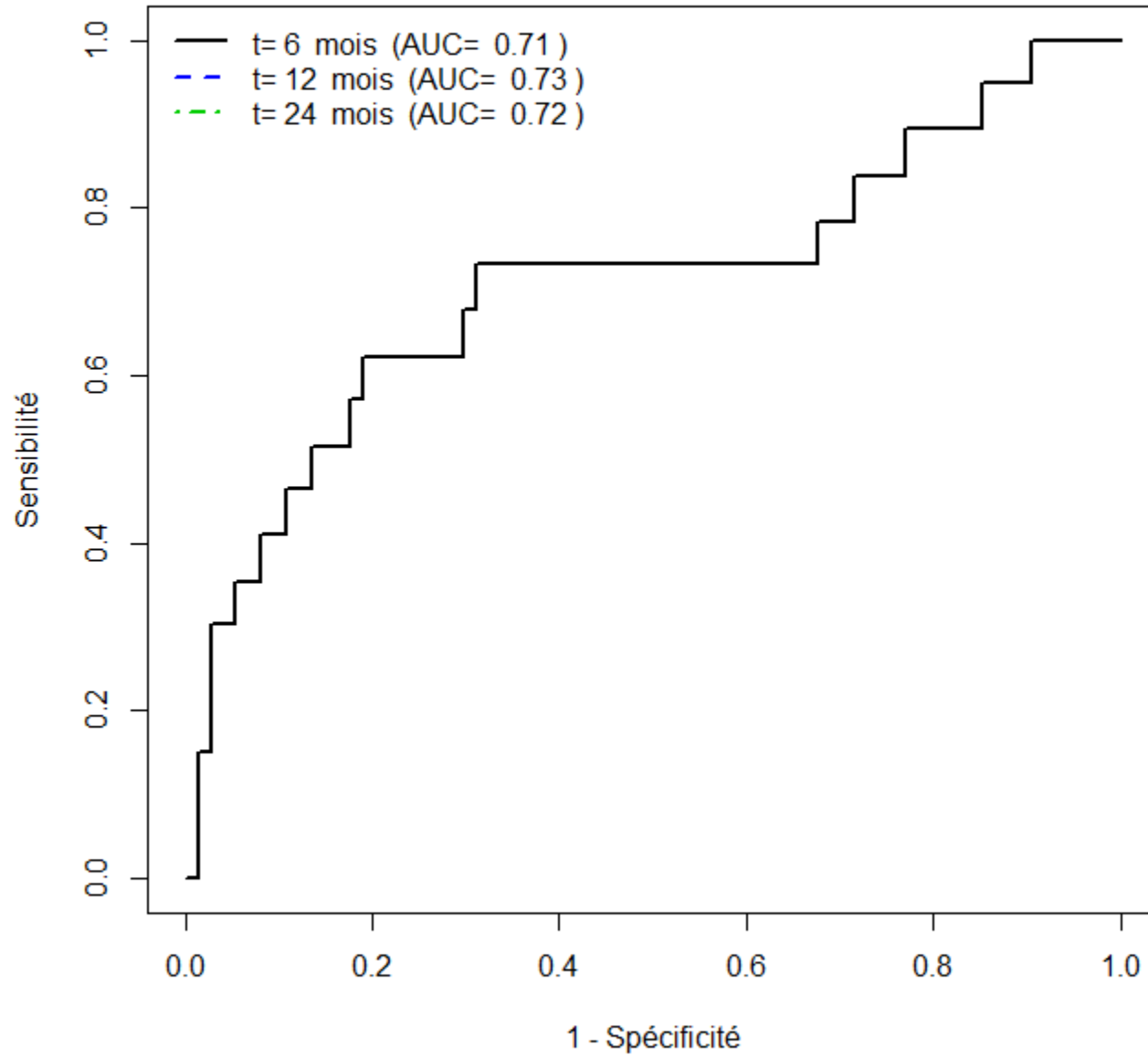
- Rôle pronostique de la MRD dans la leucémie myeloïde aigue
- 278 patients (Essai ALFA-0701)
  - 50 – 70 ans, LAM de novo
  - ETR : traitement standard vs standard + mylotarg
  - 104 patients en RC avec dosage de MRD
  - MRD : surexpression du gène *WT1*

# Exemple MRD

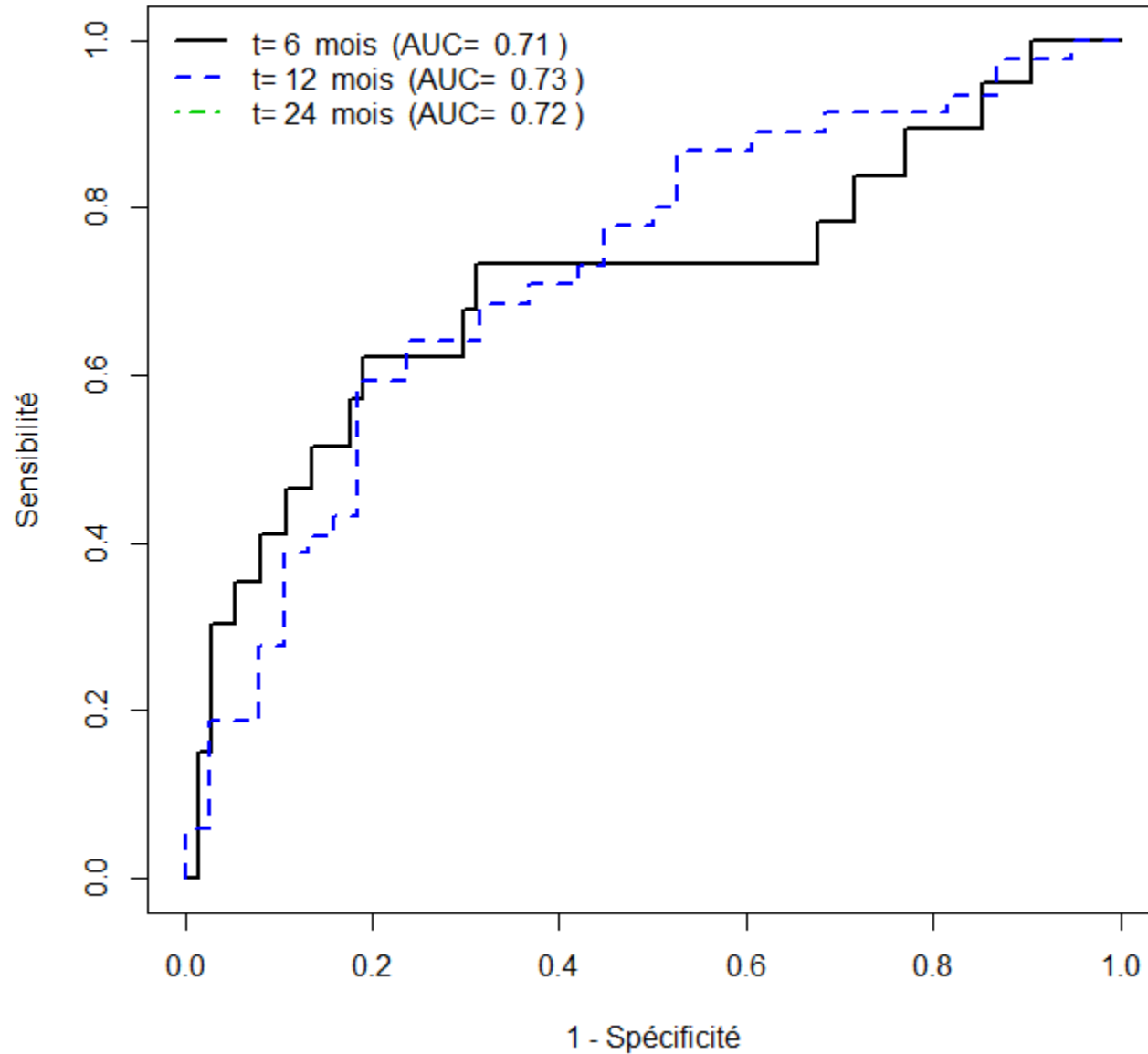




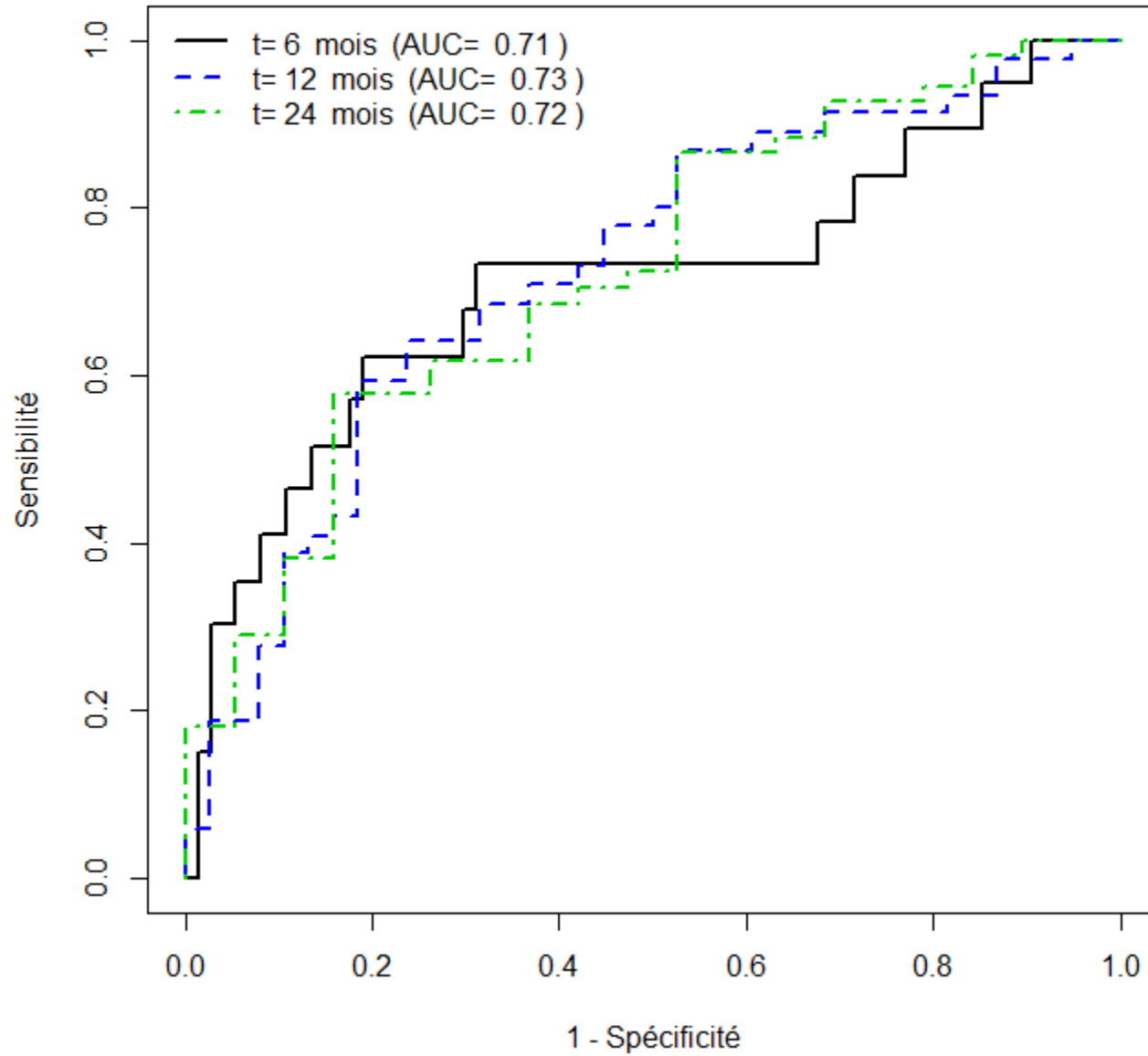
# AUC<sup>C,D</sup>(t)



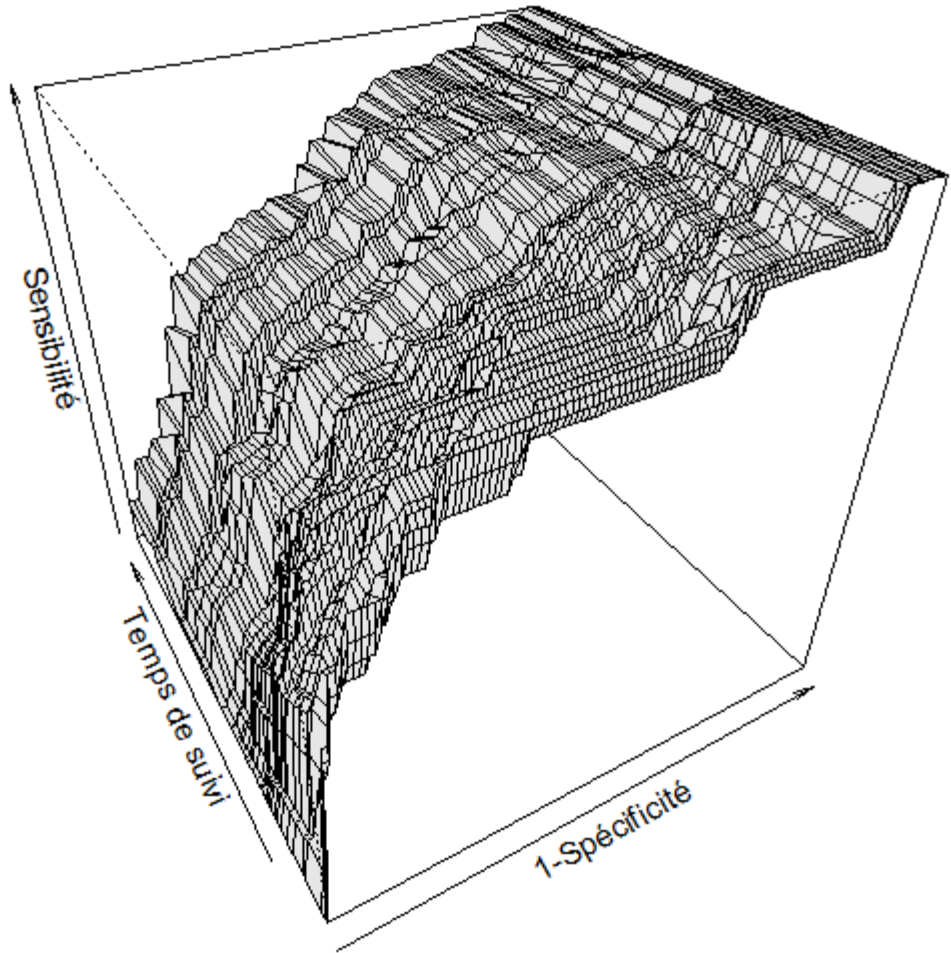
# AUC<sup>C,D</sup>(t)



# AUC<sup>C,D</sup>(t)



# Volume sous la surface ROC



Restreint entre 4 et 18 mois :

$$E_T(\text{AUC}^{C,D}(t)) = 0.74 \text{ (IC95\% [0.62 – 0.86])}$$

$$E_T(\text{AUC}^{C,D}(t))$$

- Avantages :
  - Temps indépendante
  - Basée sur  $\text{AUC}^{C,D}$
  - Interprétation
  - Représentation graphique (VUS)
- Inconvénients :
  - Pas un C-index

# Conclusion

- Plusieurs mesures de discrimination adaptées aux analyses de survie
- Interprétations différentes
- Importance du choix de la mesure et du temps d'évaluation
- Capacités de prédiction ne peuvent se résumer par une seule mesure