

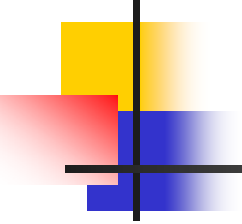
Evaluation des outils pronostiques



Combescure Christophe

Centre de recherche clinique, Université de Genève

Service d'épidémiologie clinique, HUG

- 
-
- Evaluation des outils diagnostiques
 - Particularité des données pronostiques
 - Lien entre sensibilité, spécificité et survie
 - Simulations
 - Exemple

Evaluation des outils diagnostiques

■ Données:

	Patients	Marqueur	Gold Standard
Seuil diagnostique	1	0.1	0
	2	0.8	0
	3	1.9	1
	4	2.3	0
	5	5.6	1
	6	7.4	1
	7	7.8	1

	GS=0	GS=1
Test -	2	0
Test +	1	4

$$Se = 4/4 = 1.00$$

$$Spe = 2/3 = 0.67$$



■ Données:

	Patients	Marqueur	Gold Standard
Seuil diagnostique	1	0.1	0
	2	0.8	0
	3	1.9	1
	4	2.3	0
	5	5.6	1
	6	7.4	1
	7	7.8	1



	GS=0	GS=1
Test -	2	1
Test +	1	3


$$Se = 3/4 = 0.75$$

$$Spe = 2/3 = 0.67$$



■ Données:

	Patients	Marqueur	Gold Standard
Seuil diagnostique	1	0.1	0
	2	0.8	0
	3	1.9	1
	4	2.3	0
	5	5.6	1
	6	7.4	1
	7	7.8	1

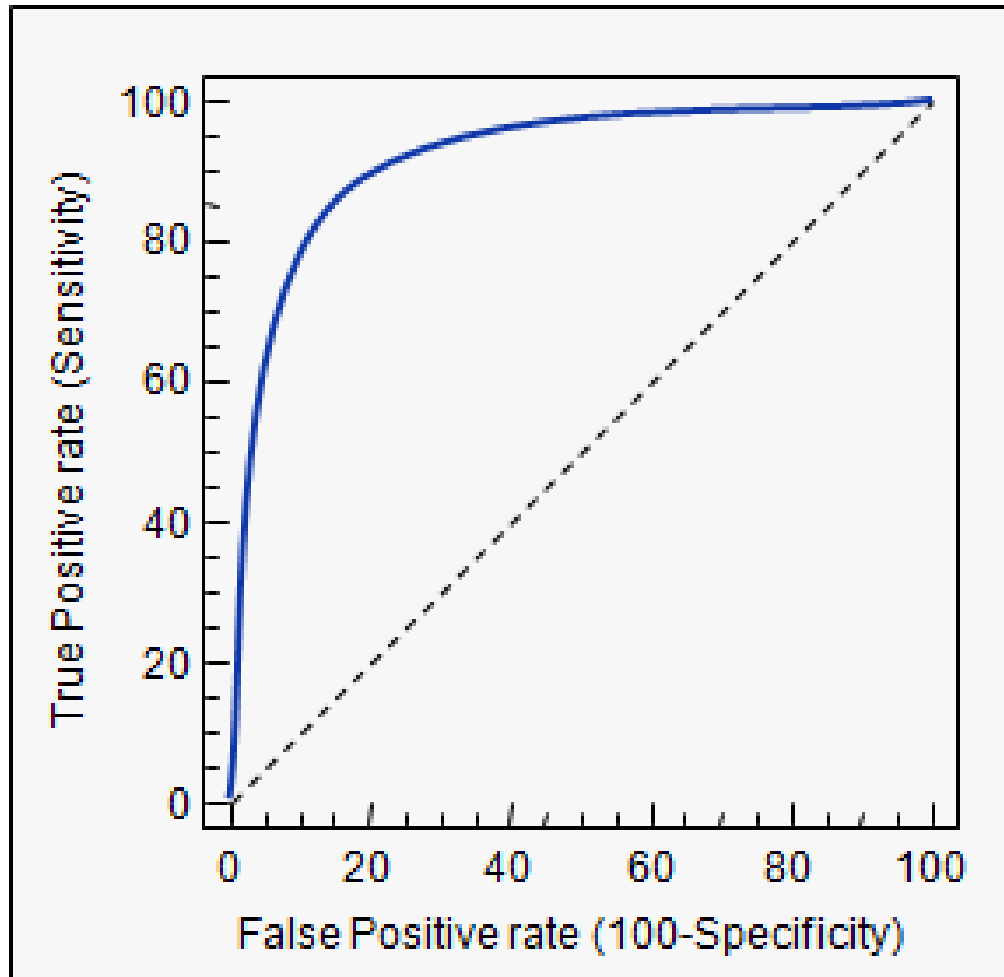


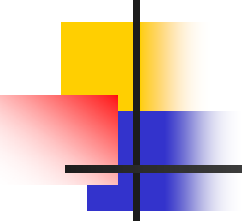
	GS=0	GS=1
Test -	3	1
Test +	0	3

$$Se = 3/4 = 0.75$$

$$Spe = 3/3 = 1.00$$

- La courbe ROC (receiver operating characteristic) est la courbe qui relie les points $(1-Spe; Se)$ lorsque le seuil varie



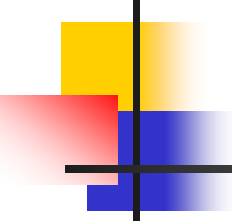
- 
-
- La courbe ROC est évaluée par son aire sous la courbe (AUC).
 - L'AUC représente la probabilité qu'un sujet non malade ait un marqueur plus bas qu'un sujet malade
 - On peut déterminer un seuil selon plusieurs critères:
 - Minimisation du nombre de mal classés (nombre de faux positifs + nombre de faux négatifs)
 - Seuil le plus élevé qui conduit à une VPN d'au moins 0.95
 - Seuil le plus bas qui conduit à une VPP d'au moins 0.95

Particularité des données pronostiques

- La notion de temps est essentielle:

Patients	Marqueur	Délai (mois)	Survenue évt
1	0.1	12	0
2	0.8	12	0
3	1.9	9	1
4	2.3	5	0
5	5.6	10	1
6	7.4	7	1
7	7.8	3	1

Suivi de 12 mois



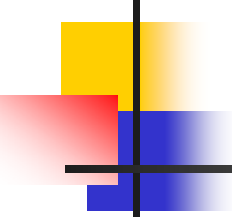
Pat.	Marq.	Délai (mois)	Surv. évt	Evt à 3 mois
1	0.1	12	0	0
2	0.8	12	0	0
3	1.9	9	1	0
4	2.3	5	0	0
5	5.6	10	1	0
6	7.4	7	1	0
7	7.8	3	1	1



	GS=0	GS=1
Test -	3	0
Test +	3	1

$$Se(3 \text{ mois}) = 1/1 = 1.00$$

$$Spé(3 \text{ mois}) = 3/6 = 0.50$$



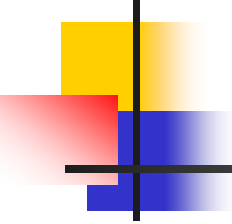
Pat.	Marq.	Délai (mois)	Surv. évt	Evt à 9 mois
1	0.1	12	0	0
2	0.8	12	0	0
3	1.9	9	1	1
4	2.3	5	0	?
5	5.6	10	1	0
6	7.4	7	1	1
7	7.8	3	1	1



	GS=0	GS=1
Test -	2	1
Test +	1	2

$$Se(9 \text{ mois}) = 2/3 = 0.67$$

$$Spé(9 \text{ mois}) = 2/3 = 0.67$$



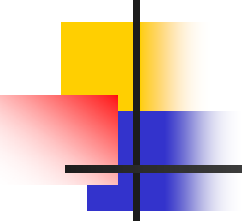
Pat.	Marq.	Délai (mois)	Surv. évt	Evt à 12 mois
1	0.1	12	0	0
2	0.8	12	0	0
3	1.9	9	1	1
4	2.3	5	0	?
5	5.6	10	1	1
6	7.4	7	1	1
7	7.8	3	1	1



	GS=0	GS=1
Test -	2	1
Test +	0	3

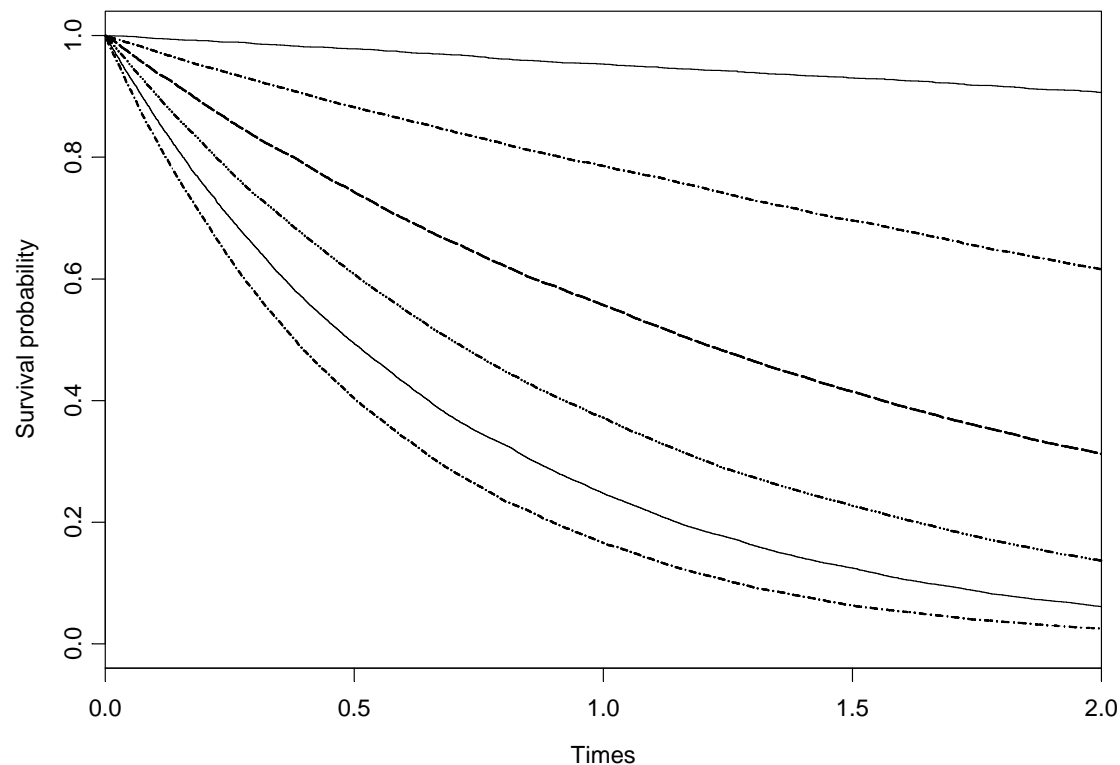
$$Se(9 \text{ mois}) = 3/4 = 0.75$$

$$Spé(9 \text{ mois}) = 2/2 = 1.00$$

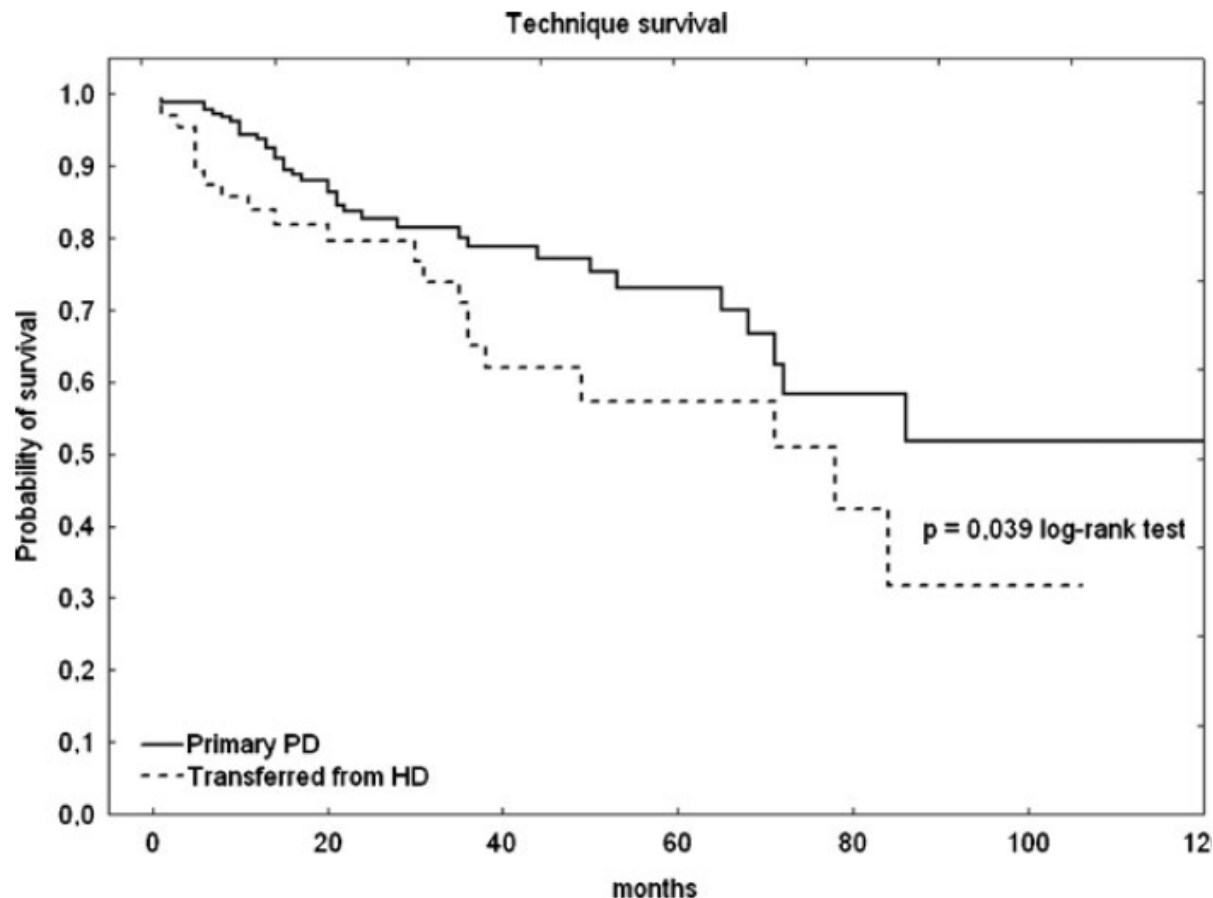
- 
-
- Les performances pronostiques dépendent de l'horizon temporel:
 - On peut estimer une courbe ROC par temps
 - Comment gérer les données censurées ?
 - Considérer un perdu de vue comme un non événement après sa date de censure est faux
 - Soustraire les perdus de vue des analyses est une perte d'information
 - Les données pronostiques mélangent deux types de données
 - Données diagnostiques
 - Données de survie

- 
- Un bon marqueur pronostique est un marqueur fortement relié à la survie:

Survival curves (KM) stratified by the value of the marker



- Attention, il faut que la discrimination soit très bonne. Un marqueur pronostique n'est pas seulement un facteur de risque



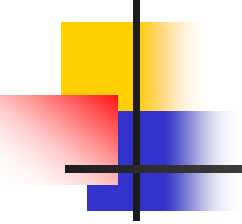
Lien entre sensibilité, spécificité et la survie

- Notations:

- $D(t)$: fonction indicatrice du décès au temps t
- X : marqueur pronostique mesuré à t_0

- Définition de la sensibilité et de la spécificité au seuil c et au temps t :

$$Se(c, t) = \Pr[X > c | D(t) = 1]$$
$$Spe(c, t) = \Pr[X \leq c | D(t) = 0]$$

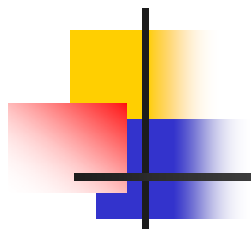


- La sensibilité au seuil c et au temps t s'exprime en fonction de :

- De la distribution du marqueur: $\Pr [X > c]$
- De la fonction de survie $S (t)$
- De la fonction de survie conditionnelle à la valeur c : $S (t | X > c)$

- 
- Lien mathématique entre la sensibilité au seuil c et au temps t et la fonction de survie:

$$\begin{aligned} Se(c, t) &= \Pr[X > c | D(t) = 1] \\ &= \frac{\Pr[X > c, D(t) = 1]}{\Pr[D(t) = 1]} \\ &= \frac{\Pr[D(t) = 1 | X > c] \Pr[X > c]}{\Pr[D(t) = 1]} \\ &= \frac{[1 - S(t | X > c)] \times \Pr[X > c]}{1 - S(t)} \end{aligned}$$

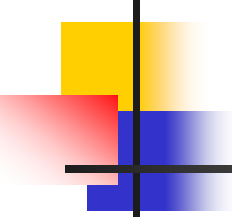


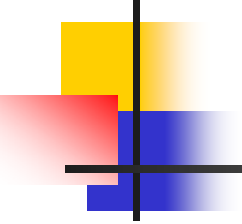
Probabilité de décès dans le groupe de sujets avec un marqueur plus grand que c

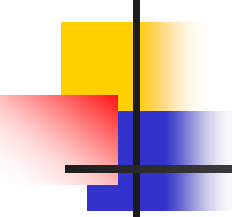
Proportion de sujets avec un marqueur plus grand que c

$$Se(c, t) = \frac{[1 - S(t|X > c)] \times \Pr[X > c]}{1 - S(t)}$$

Probabilité de décès dans l'ensemble de l'échantillon

- 
-
- Pour un seuil c extrêmement bas:
 - $\Pr[X > c]$ proche de 1
 - $S(t|X > c)$ proche de $S(t)$
 - Finalement: $Se(c, t)$ proche de 1
 - Pour un seuil c extrêmement élevé:
 - $S(t)$ inconnu mais supposé différent de 0
 - $S(t|X > c)$ inconnu mais supposé différent de 0
 - $\Pr[X > c]$ proche de 0
 - Finalement: $Se(c, t)$ proche de 0

- 
-
- Si X est un bon marqueur pronostique, alors quand c augmente (pour t fixé), la proba de décès dans le sous groupe $X > c$ augmente aussi, mais $\Pr[X > c]$ diminue (tend vers 0)
 - $Se(c, t)$ décroît de 1 (pour c minimal) à 0 (pour c maximal).

- 
-
- Ecriture similaire pour la spécificité.
 - Estimation:
 - $S(\cdot)$ est estimée par la méthode Kaplan-Meier
 - $S(\cdot | X > c)$ est estimée par la méthode de Kaplan-Meier dans le sous-groupe des patients avec $X > c$
 - $\Pr[X > c]$ est estimée par la proportion correspondante
 - Attention: cet estimateur ne garantit pas (pour un temps t donné) une sensibilité et une spécificité monotone en fonction de c (Il est possible de remédier à ce problème en utilisant la méthode des plus proches voisins: lissage des probabilités de survie).



- **Avantages:**

- Aucune hypothèse sur la distribution du marqueur pronostique
- Permet de tenir compte des données censurées:
 - estimation d'une courbe ROC à chaque temps t
 - possibilité d'obtenir l'AUC et sa variance par la méthode des trapèzes et par bootstrap

- **Inconvénient:**

- En utilisant Kaplan-Meier, la courbe ROC n'est pas nécessairement monotone



- Utilisations possibles des courbes ROC temps dépendantes:

- Performances d'un score au cours du temps:
 - Détermination d'un horizon temporel au-delà duquel l'outil pronostique n'est plus bon (peut aider à argumenter la périodicité d'un dépistage par exemple)
 - Information sur le mécanisme du pronostic



Simulations

■ Procédure de simulations

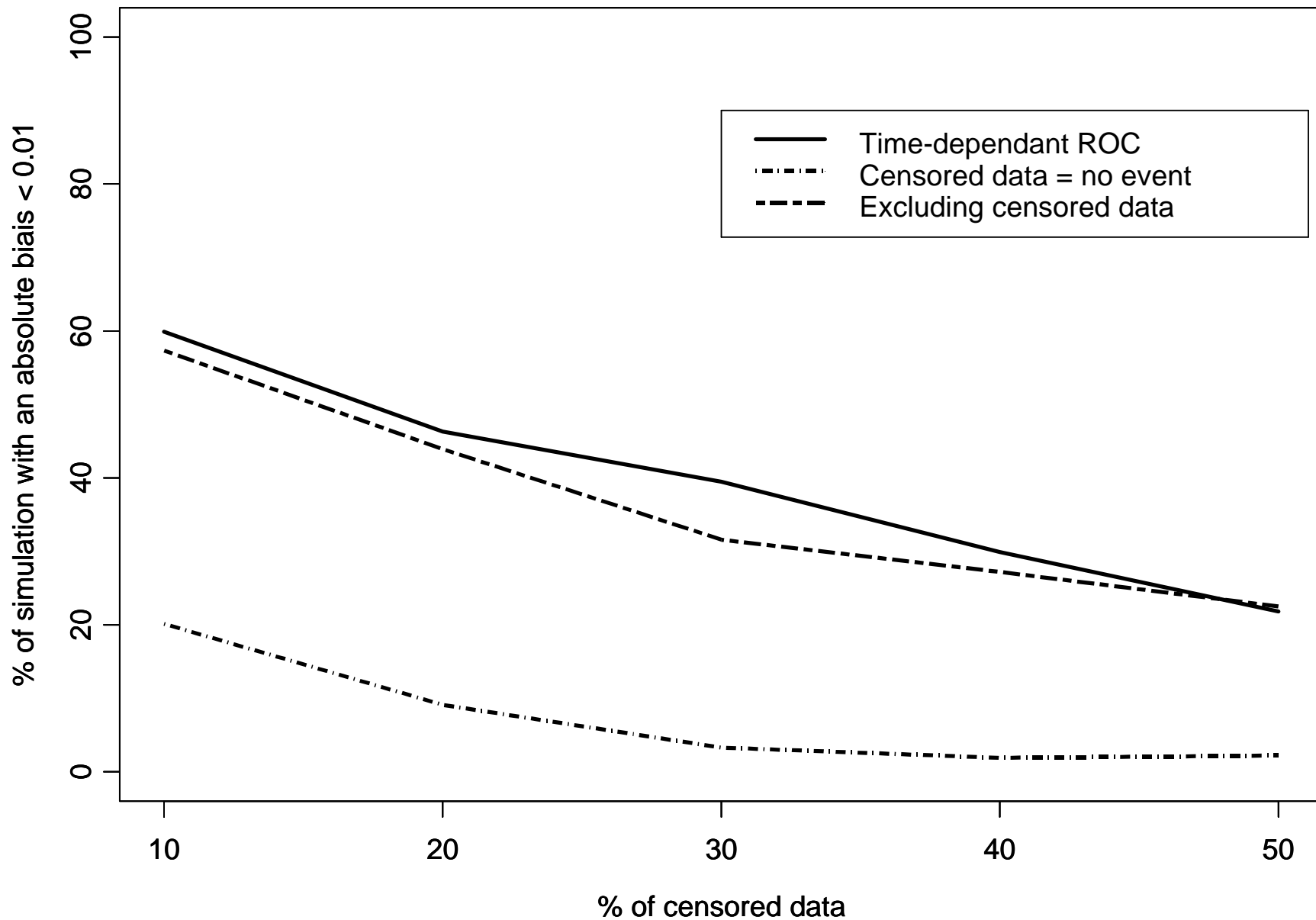
- N=200 patients
- Le marqueur est généré selon une loi uniforme entre 0 et 1
- Le délai de survenue de l'événement est généré selon une loi exponentielle de paramètre le marqueur
- Censure:
 - Le pourcentage de patients censurés est fixé à 10%, 20%, 30%, 40% et 50% (1000 simulations pour chaque %)
 - On détermine aléatoirement pour chaque patient s'il est censuré ou non (selon une binomiale de paramètre le % de censure)
 - Le délai de censure est alors généré chez les patients censurés selon une loi uniforme entre 0 et le délai de survenue de l'événement
 - Le délai observé est le minimum entre le délai de censure et le délai de survenu de l'événement

- 
-
- La censure ainsi générée est non informative

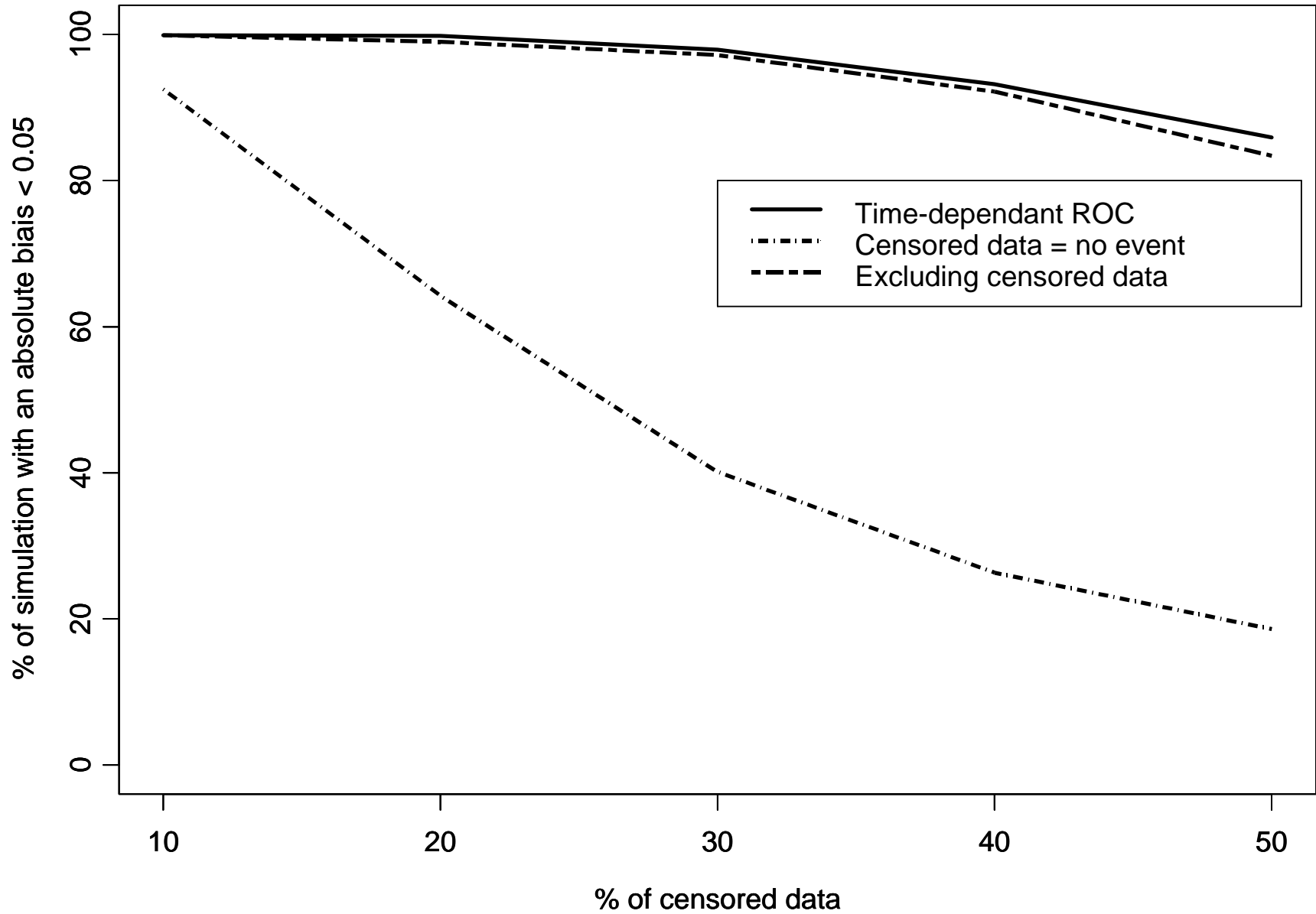
- Estimation:

- AUC de la courbe ROC à 1 an de suivi, par:
 - La méthode « Time-dependant ROC curve »
 - En considérant les perdus de vus comme des non événements
 - En excluant de l'analyse les patients censurés

Absolute bias of AUC



Absolute bias of AUC

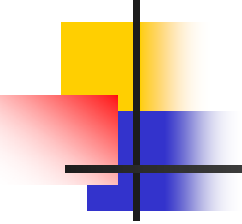




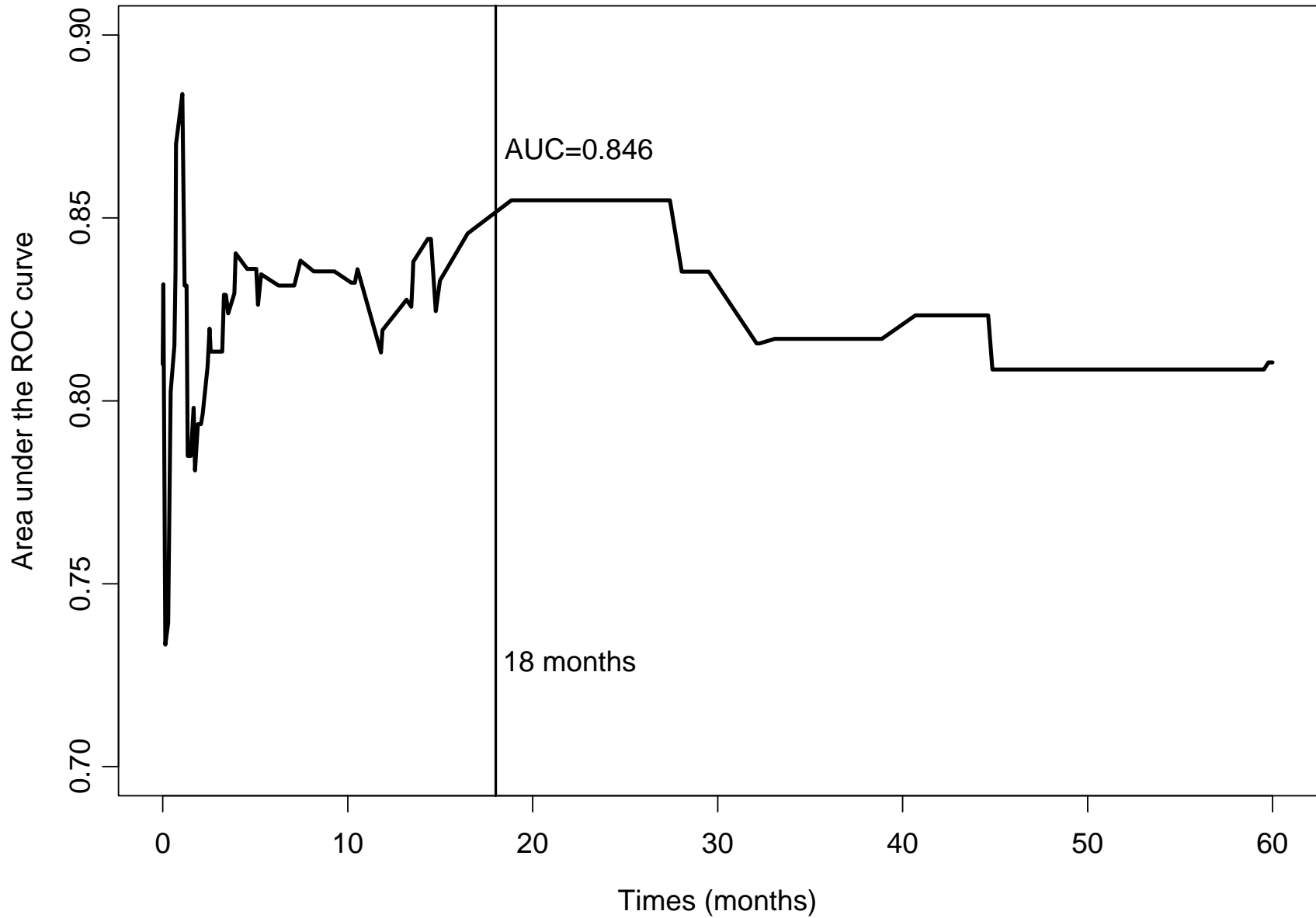
Exemple: création d'un score pronostique d'échec chez les patients VIH avec le syndrome de Kaposi

Dr E. Boffi

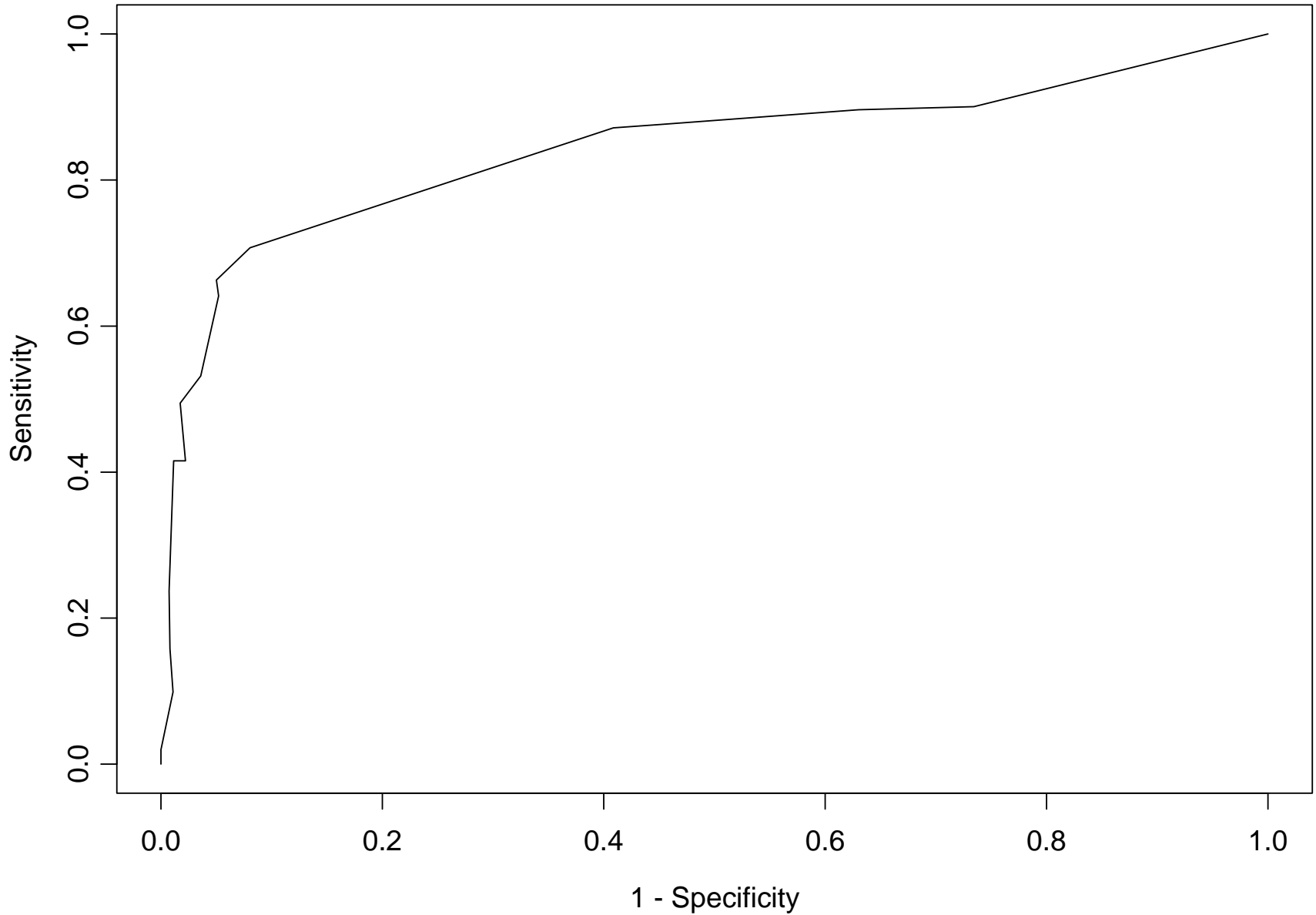
- Objectif: prédire les patients qui seront en échec thérapeutique (décès ou début de chimiothérapie)
- N=146 patients
- Marqueurs pronostiques considérés:
 - Stage (0 ou 1)
 - CD4
 - HHV8
- La très grande majorité des événements survient dans les 18 premiers mois
- A 18 mois:
 - Censure: N=21 (14%)
 - Taux d'échec: N=47 (32%)
 - 8 échecs après 18 mois

- 
- Création du score en utilisant un modèle de Cox:
 - combinant le stade, le CD4 et le HHV8
 - avec un horizon temporel de 18 mois
 - Résultats:

		Coef	HR
Stage A		1.7	5.4
CD4	≥50 and <100	0.0	1.0
	≥100 and <200	-1.0	0.4
	≥200	-1.6	0.2
HHV8	>0 and <2500	0.4	1.5
	≥ 2500	1.9	6.9



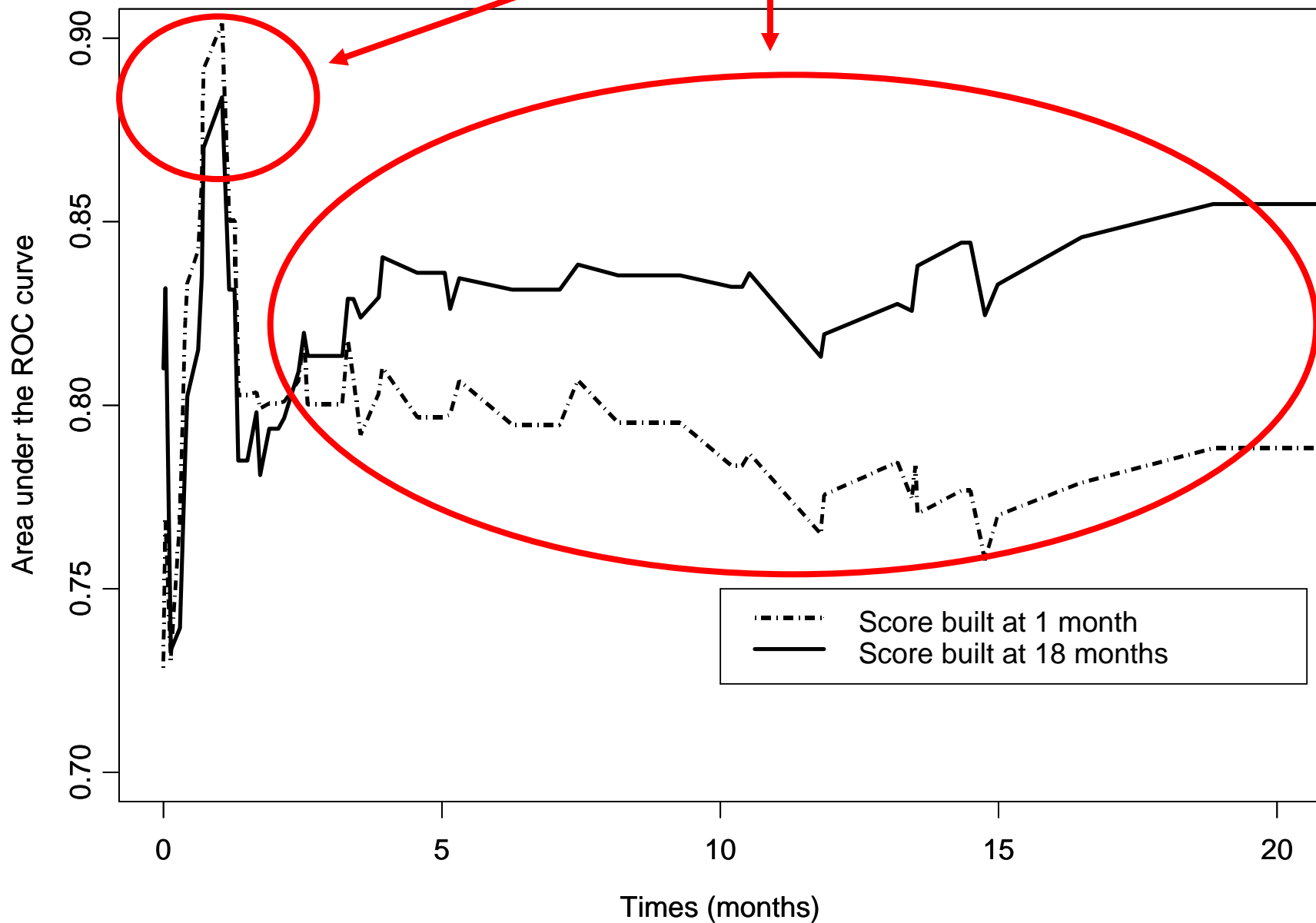
ROC curve 18 at months



Création d'un autre score par la même méthode mais avec un horizon temporel de 1 mois (14 échecs, pas de censure):

		18 mois		1 mois	
		Coef	HR	Coef	HR
Stage A		1.7	5.4	2.3	10.1
CD4	≥50 and <100	0.0	1.0	0.9	2.5
	≥100 and <200	-1.0	0.4	0.0	1.0
	≥200	-1.6	0.2	-2.3	0.1
HHV8	>0 and <2500	0.4	1.5	1.4	4.1
	≥ 2500	1.9	6.9	1.4	4.2

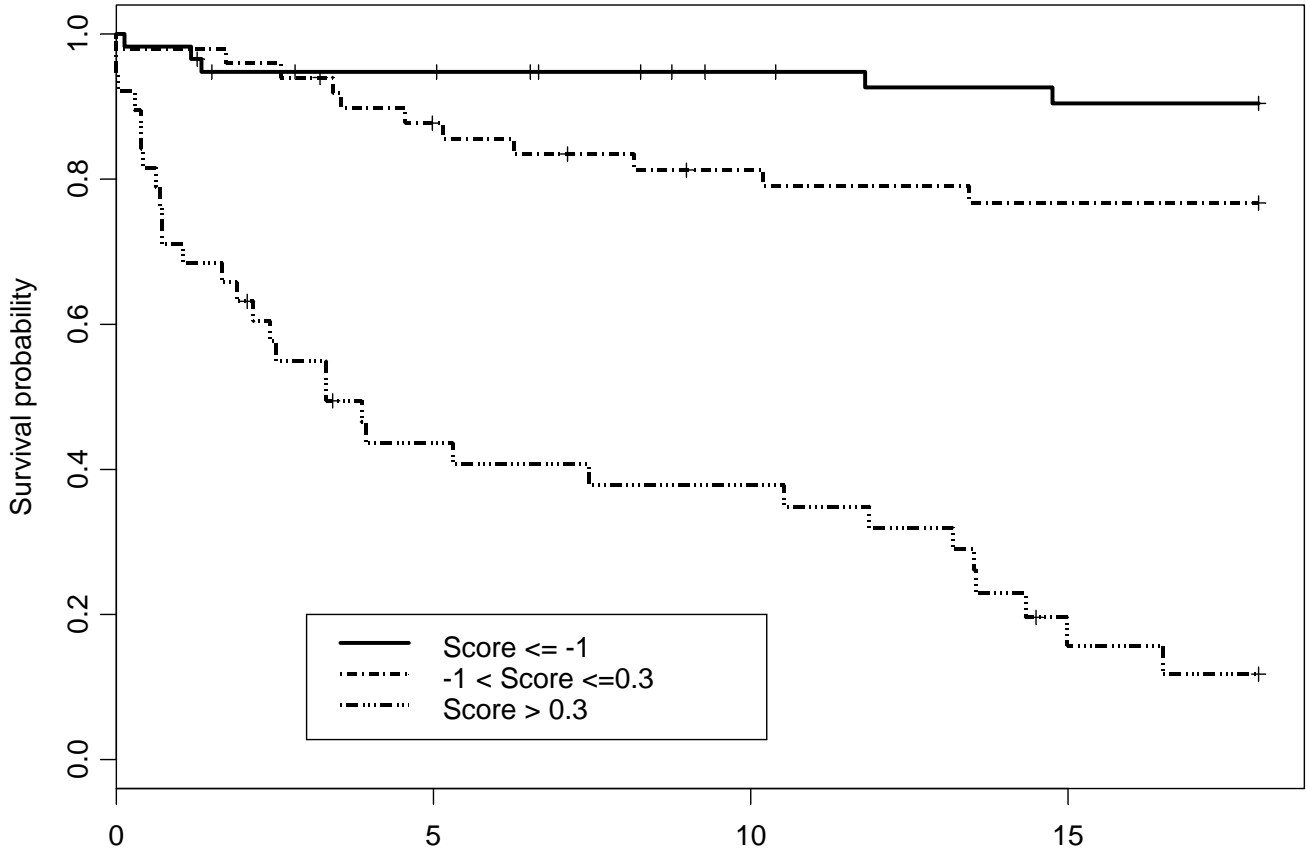
Le score créé à 1 mois est meilleur à 1 mois mais devient rapidement moins bon que celui créé à 18 mois

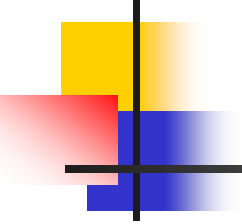


■ Définition de 3 groupes à partir du score à 18 mois:

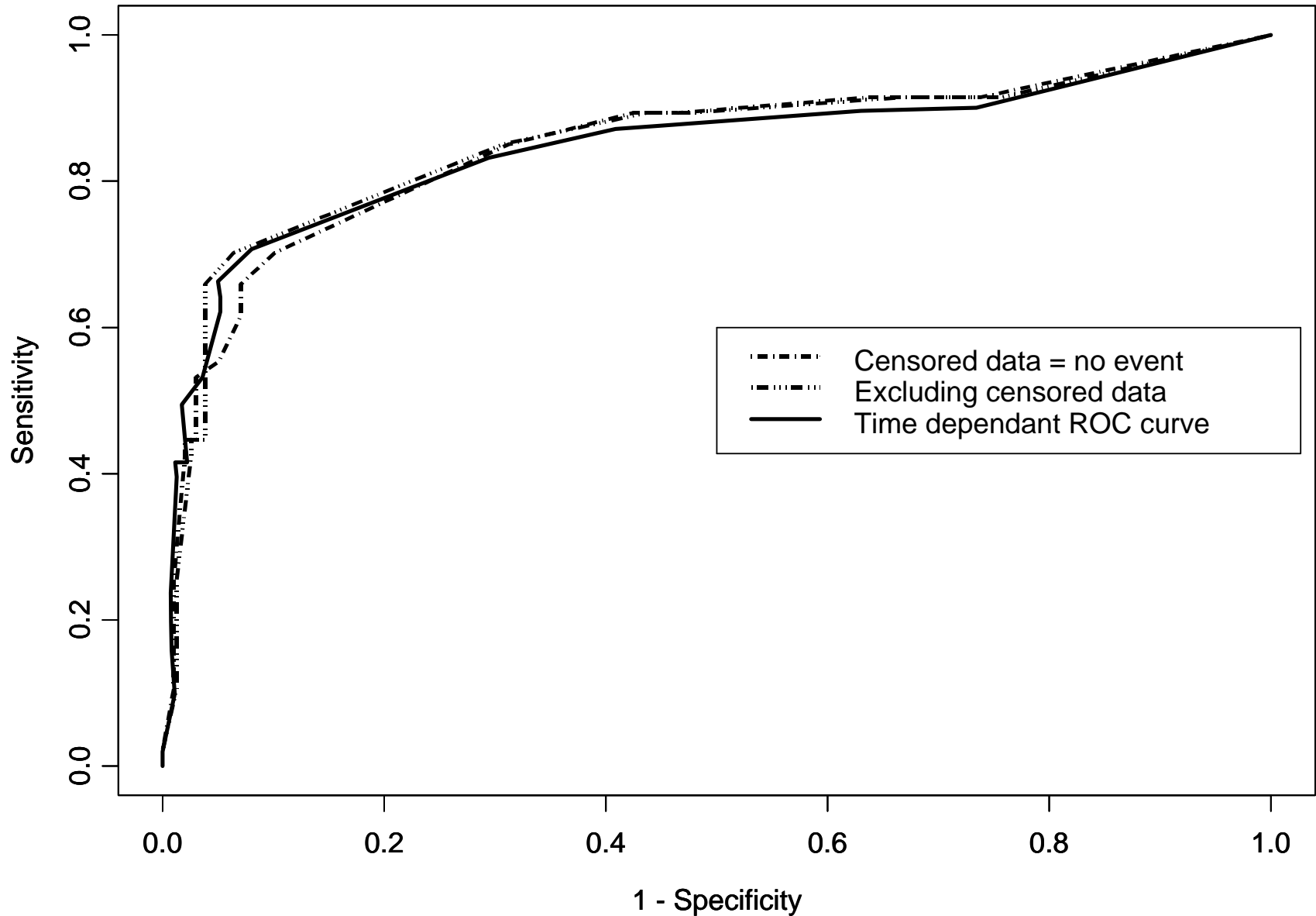
- Score > 0.3 : Haut risque (N=38); survie_{18 mois} = 11.8% [4.4-31.7]
- -1 < Score ≤ 0.3: Risque intermédiaire (N=50) ; survie_{18 mois} = 76.7% [65.6-89.8]
- Score ≤ -1 : Bas risque (N=58) ; survie_{18 mois} = 90.4% [82.7-98.9]

Survival curves (KM)



- 
-
- Courbes ROC du score à 18 mois par:
 - La méthode « Time-dependant ROC curve »
 - En considérant les perdus de vus comme des non événements
 - En excluant de l'analyse les patients censurés

ROC curves of the score 18 months





Axes de recherche

- Modèles de survie paramétriques pour étudier l'effet des covariables
- Procédure d'estimation pour créer des scores (association de variables) optimaux en terme d'AUC temps-dépendantes (à la place du modèle de Cox)
- Procédure d'estimation des seuils pronostiques optimaux
- Censure informative
- ...

Références bibliographiques



- Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. (2000). Time-Dependent ROC Curves for Censored Survival Data and a Diagnostic Marker. *Biometrics* 56 , 337-344
- Heagerty PJ, Zheng Y (2005). Survival Model Predictive Accuracy and ROC Curves. *Biometrics* 61, 92–105
- Chiang C-T and Huang S-Y (2009). Estimation for the optimal combination of markers without modeling the censoring distribution. *Biometrics*. *Biometrics* 65, 152–158