

Application des courbes ROC à l'analyse des facteurs pronostiques binaires

Combescore C (1), Perneger TV (1), Weber DC (2), Daurès J-P (3), Foucher Y (4)

- (1) Service d'épidémiologie clinique et Centre de Recherche clinique, Hôpitaux Universitaires de Genève et Université de Genève
- (2) Service de Radio-oncologie, Hôpitaux Universitaires de Genève
- (3) Laboratoire de Biostatistique, Institut Universitaire de Recherche Clinique, Université Montpellier I
- (4) Laboratoire de Biostatistique, recherche clinique et mesures subjective en santé. EA4275. Université de Nantes. ITERT, Inserm U643.

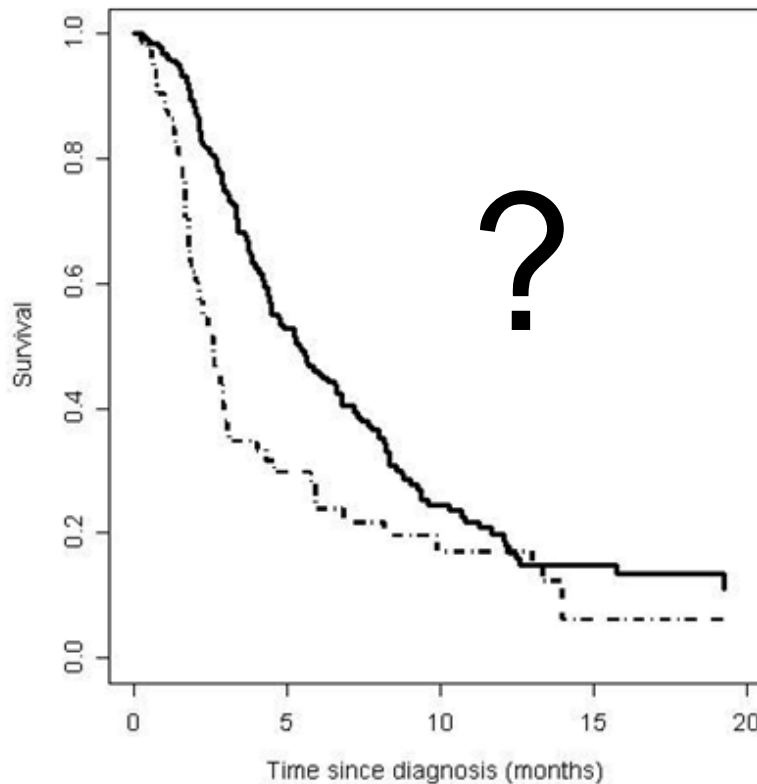
Plan

- Introduction
- Objectif
- Généralités sur les C-index
- Courbe ROC pronostique (PROC)
- Problème des survies tronquées
- Example: Prognostic performance of the Basic Score for Brain Metastases
- Conclusions
- Perspective

Introduction

- Evaluation des performances d'un facteur pronostique binaire:
 - Analyse statistique Kaplan-Meier, modèle de Cox
 - 2 groupes de sujets: absence/présence du facteur
- L'approche par Kaplan-Meier permet d'estimer les courbes de survie dans les 2 groupes et la comparaison se fait par un test du log-rank (détection d'une différence), mais ne permet pas de conclure sur la taille de l'effet
- Le modèle de Cox permet d'estimer l'effet du facteur sous la forme d'un hazard ratio (éventuellement ajusté sur des facteurs confondants)
- Nous nous focalisons sur le non paramétrique

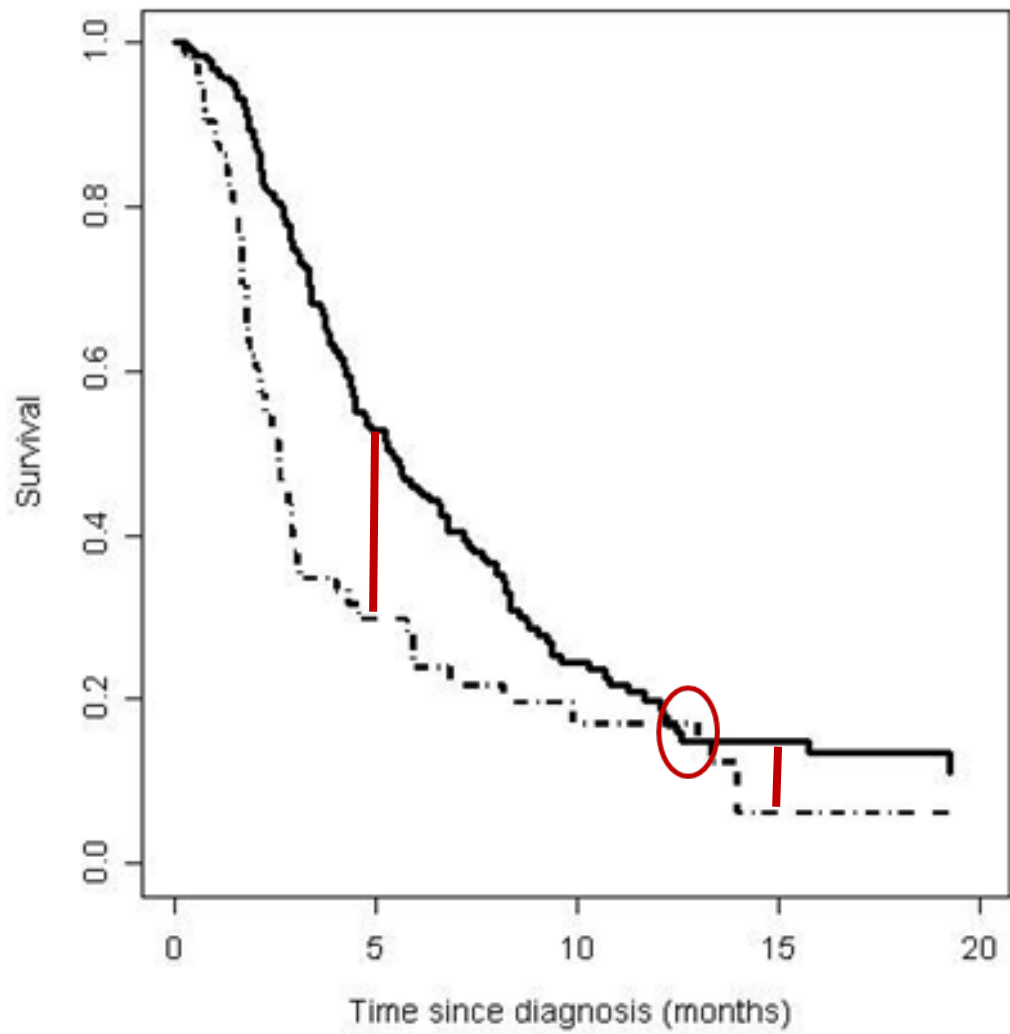
- Question: comment exprimer la taille de l'effet du facteur pronostique ?



- Pour interpréter la taille de l'effet, on peut:

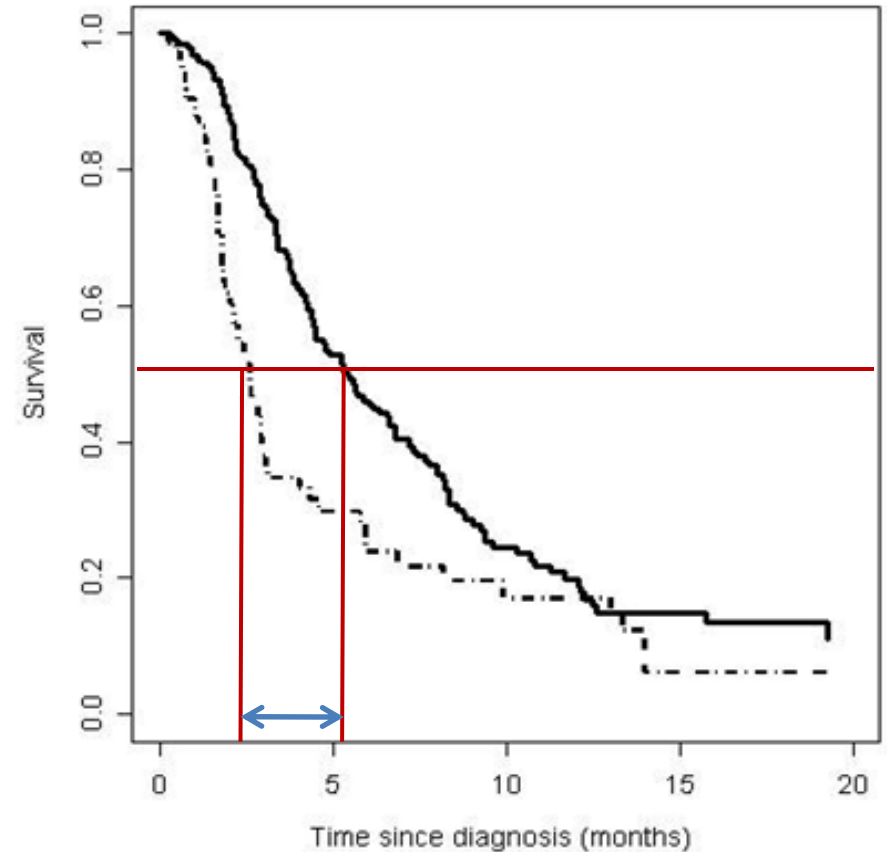
1) Estimer des indicateurs à un temps t donné:

- survie dans les deux groupes: $S_1(t)$ et $S_2(t)$
- number needed-to-treat : $NNT(t) = 1/[S_1(t) - S_2(t)]$
- La principale critique est qu'on choisit le temps t et que les résultats peuvent être très sensibles à ce choix
- Ces indicateurs sont pertinents si les courbes de survie sont stables après le temps t (guérison)

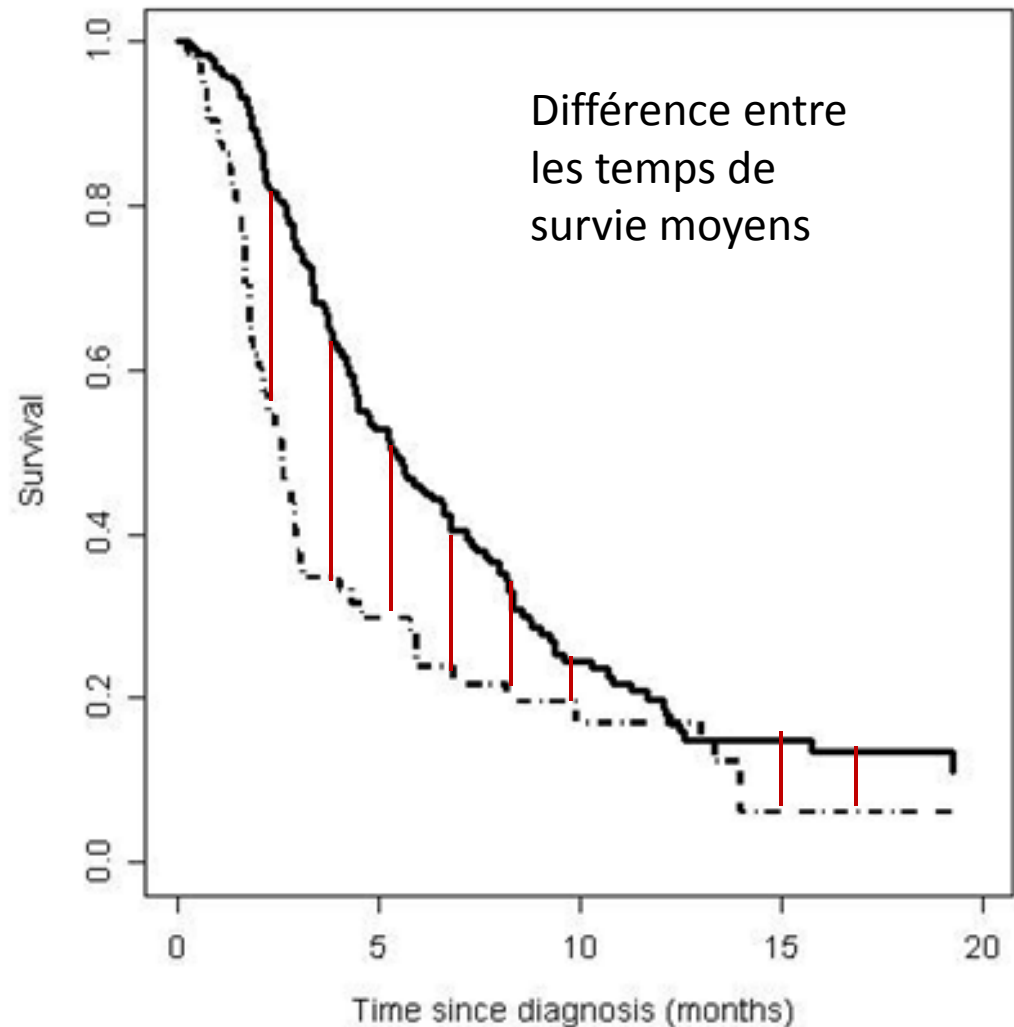


2) Résumer le temps de survie:

- temps médians de survie dans chaque groupe
 - Critique: résumé très partiel, résultat difficile à communiquer à un patient ou un clinicien non chercheur



- temps moyens de survie
 - Critique: la différence entre les temps moyens est un gain moyen.
 - Attention, une différence moyenne ne signifie pas que tous les patients vont bénéficier de ce gain. Certain patients avec le nouveau traitement auront une plus mauvaise survie, même si globalement le nouveau traitement améliore la survie.



Objectif

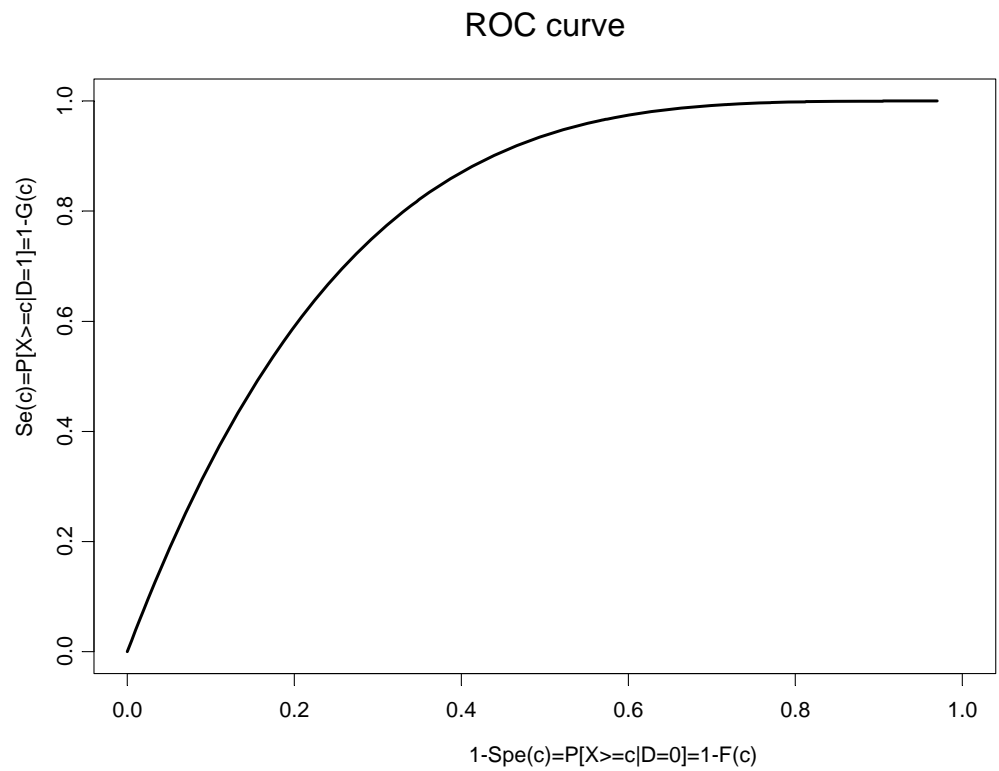
- Proposer un cadre pour l'estimation d'un indicateur captant la taille de l'effet: la **probabilité** que la survie soit améliorée dans le groupe 1 par rapport au groupe 2.
- Autrement dit: la probabilité que le temps de survenue de l'événement pour un patient dans le groupe 1 soit plus grand que le temps de survenue de l'événement pour un patient dans le groupe 2
- Cette probabilité est l'aire sous une courbe ROC, c'est un C-index
- Similarité avec une courbe ROC diagnostique: l'AUC est la probabilité que le marqueur diagnostique prenne une valeur plus grande chez un malade que chez un non malade
- Mais en survie, il y a des données censurées et en plus le suivi peut s'arrêter avant que tous les patients ne fassent l'événement.

Généralités sur les C-index

- Le terme « C-index » désigne l'estimateur d'une probabilité de concordance
- Il existe plusieurs C-index, à ne pas confondre:
 - Marqueur diagnostique continu (AUC-ROC=index C de Efron, 1963)
 - Marqueur pronostique continu (AUC d'une courbe ROC temps-dépendante, 2000)
 - Capacité prédictive d'un modèle de survie multivarié (index C de Harrell, 1982)

- Tests diagnostiques:

- X_D (X_{ND}) est le marqueur X chez les malades (non malades)
- L'aire sous la courbe ROC est une estimation de la probabilité de concordance $P[X_D > X_{ND}]$ (Efron C index)
- Si $C=0.5$, X est un marqueur non informatif



$F(c)$ est la cdf de X_{ND}
 $G(c)$ est la cdf de X_D

- Courbes ROC temps dépendantes:
 - La courbe ROC, notée $ROC(t)$ au temps t représente les sensibilités et les spécificités au temps t et aux différents seuils c : $Se = P[X \geq c | T \leq t]$ et $Spe(c, t) = P[X < c | T > t]$ (Heagerty 2000)
 - L'aire sous une courbe $ROC(t)$ est un estimateur de la probabilité de concordance : $AUC(t) = P[X_i > X_k | T_i \leq t, T_k > t]$

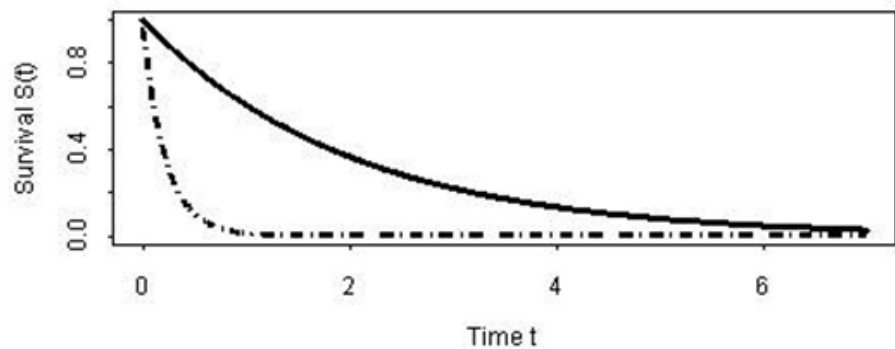
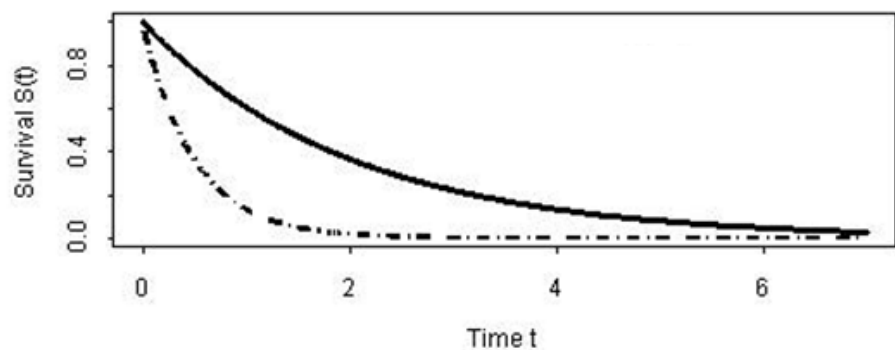
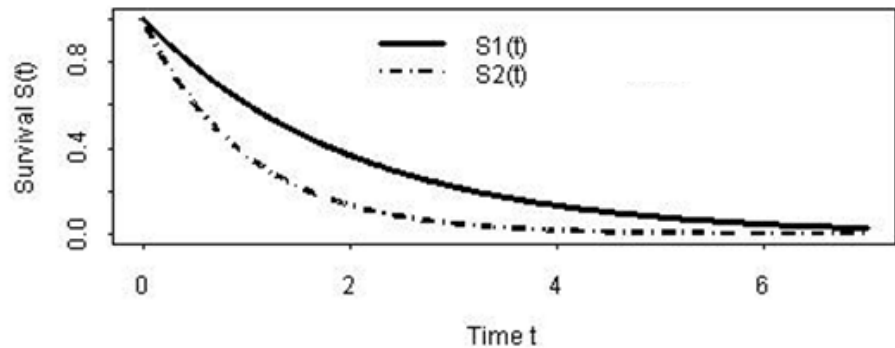
- Capacité prédictive d'un modèle de survie multivarié:
 - Probabilité de concordance entre 2 variables continues X et Y est définie par $C=P[X_i>X_k | Y_i>Y_k]$ où i et k désignent 2 patients aléatoirement choisis
 - Pour un modèle de survie, la probabilité de concordance C est entre:
 - La partie prédite du modèle $X=\beta Z$, Z étant le vecteur des covariables
 - Le temps de survenue de l'événement T
 - Ecriture de la probabilité de concordance C :
 - $C=P[X_i>X_k | T_i<T_k]$ où i et k désignent 2 patients aléatoirement choisis (Harrell 1982, 1996)
 - Le conditionnement se fait par rapport au temps, donc par rapport à l'événement
 - Définition de C « proche » des notions de sensibilité et spécificité
 - $C=P[T_i>T_k | X_i<X_k]$ où i et k désignent 2 patients aléatoirement choisis (Gonen 2005)
 - Le conditionnement se fait par rapport au facteur X
 - Définition de C proche des notions de valeurs prédictives, sens clinique intéressant

- Récemment, une autre utilisation du C a été encouragée (Kozioł 2009, Hess 2010):
 - C = mesure de la séparation entre 2 courbes de survie
 - $C = P[T_1 > T_2]$: probabilité que le temps de survenue de l'événement soit plus grand dans le groupe 1 que dans le groupe 2
 - Définition similaire mathématiquement à celle du C -index des études diagnostiques mais:
 - Le statut (malade/sain) est remplacé par le bras (1/2)
 - Le marqueur diagnostique X est remplacé par le temps T
 - Dans un essai randomisé, C est la probabilité que le traitement testé améliore la survie par rapport au bras de référence
 - Cet index C est un cas particulier de l'index C proposé par Gonen (2005)

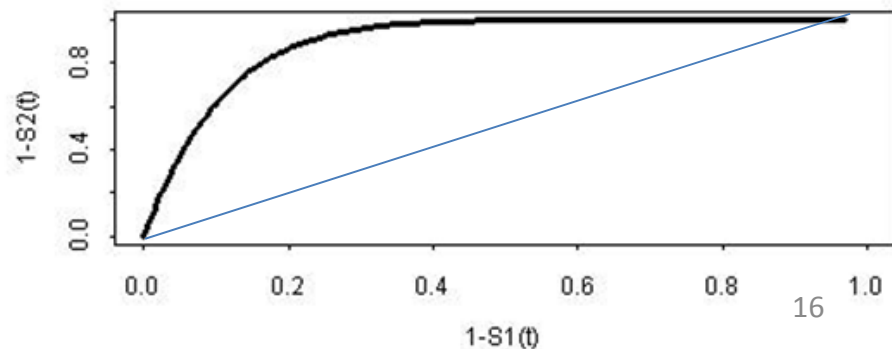
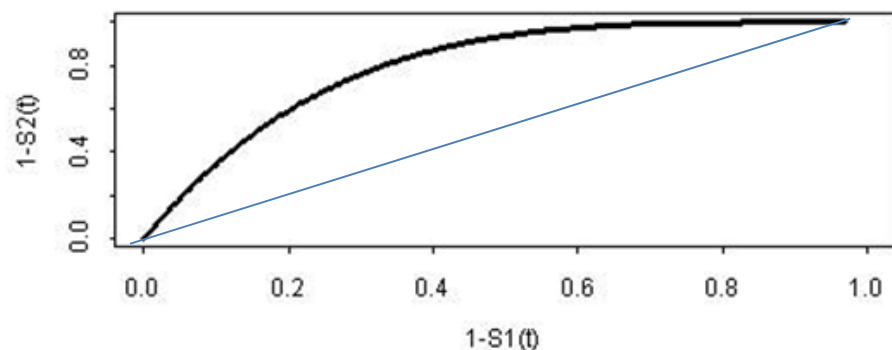
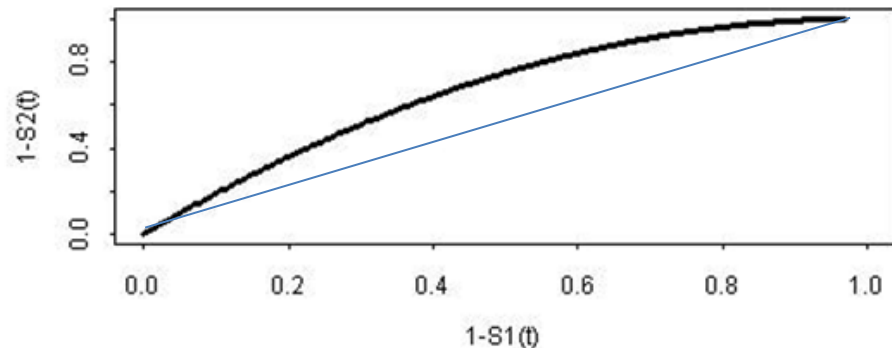
Courbe ROC pronostique (PROC)

- Définition:
 - On suppose que la survie est meilleure dans le groupe 1 pour avoir un C index plus grand que 0.5.
 - La courbe PROC est composée des points définis aux temps t :
 - En abscisse: $1 - S_1(t)$
 - En ordonnée: $1 - S_2(t)$
- Propriétés:
 - Au temps $t=0$, $PROC(0)=(0;0)$
 - Pour t assez grand, $PROC(t)=(1;1)$ (réaliste ?)
 - Si les 2 courbes de survie sont identiques, PROC est la bissectrice
 - Si tous les patients du groupe 2 décèdent avant ceux du groupe 1, alors il existe en temps t pour lequel $PROC(t)=(0;1)$
 - L'AUC de la PROC est $C=P[T_1>T_2]$

Survival curves



PROC curves

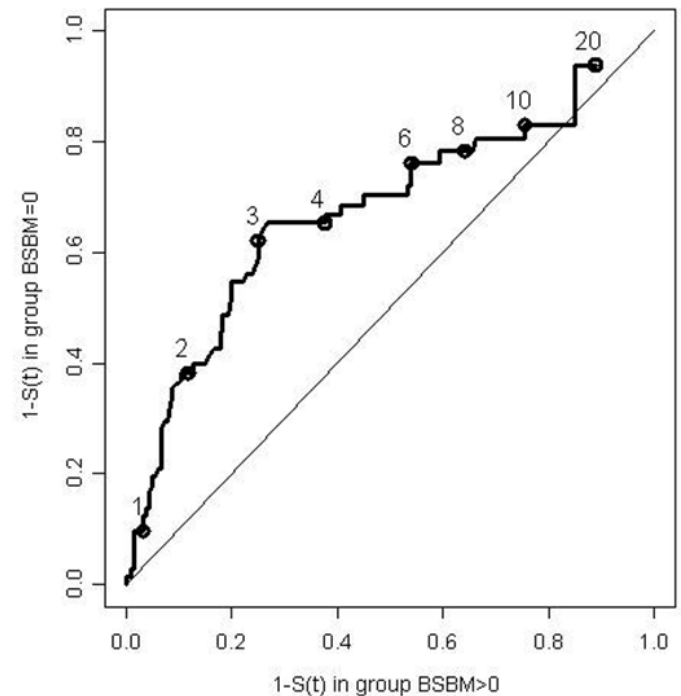
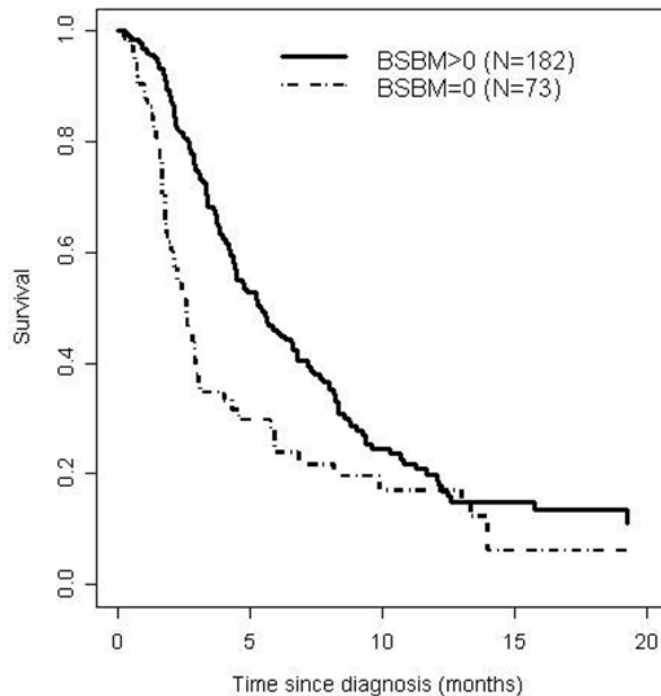


- L'interprétation d'une courbe PROC est similaire à celle d'une courbe ROC:
 - plus la courbe est proche du coin haut-gauche, meilleure est l'AUC
 - et meilleures sont les performances du facteur à discriminer les patients qui vont faire l'événement avant les autres patients.
- La courbe PROC peut être obtenue à partir de n'importe quel estimateur de la survie:
 - Non paramétrique: Kaplan-Meier (classique, stratifié sur un facteur confondant, pondéré pour corriger par rapport à une censure informative,...)
 - Paramétrique: modèle de survie à temps accéléré (Weibull, log-normal, log-logistique,...)
- L'AUC d'une courbe PROC peut être obtenue par la méthode des trapèzes
- Cette approche est très souple

- **Avantage par rapport aux résultats d'une analyse de survie classique**
 - L'information fournie par une courbe PROC est fondamentalement différente de celle fournie par des courbes de survie:
 - La surface entre deux courbes de survie représente la différence entre les temps de survie moyens
 - L'AUC d'une PROC est la probabilité que la survie soit améliorée dans le groupe 1 par rapport au groupe 2
 - Même si le nouveau traitement (par exemple) améliore en moyenne la survie, certains patients peuvent avoir une survie détériorée
 - Cette incertitude n'est pas clairement apparente sur des courbes de survie
 - La courbe PROC aide à capter la nature probabiliste de la différence entre deux courbes de survie

- Exemple:

- Log-rank: $p < 0.01$
- Médianes de survie (mois): 2.6 (IC95%: 2.0;3.1) vs 5.4 (IC95%: 4.5;6.8)
- Temps moyens de survie (mois): 5.1 (SE:0.7) vs 7.4 (SE:0.5)
- AUC de la PROC = 0.67 : un patient dans le groupe BSBM>0 à 67% de chance de vivre plus longtemps qu'un patient dans le groupe BSBM=0

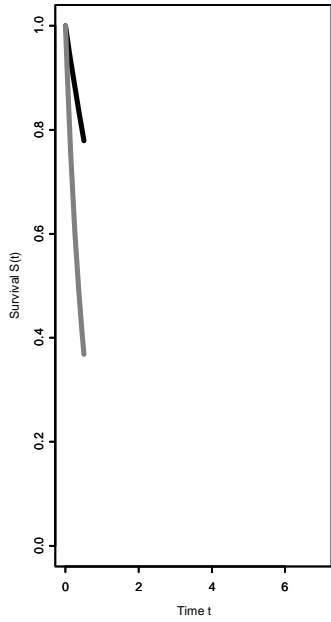


- **Une interpretation complémentaire: number needed to treat**
 - Un number needed to treat (NNT) peut être déduit du C index:
 $NNT=1/(C-0.5)$
 - Ce NNT représente le nombre de patients à traiter avec le nouveau traitement pour qu'un vive plus longtemps qu'avec le traitement de référence, au-delà du hasard.
 - Par exemple, si le C index vaut 0.6, sur 10 sujets traités avec le nouveau traitement, on s'attend à ce que 6 sujets vivent plus longtemps qu'avec le traitement de référence mais, même si le nouveau traitement n'a pas d'effet, 5 sujets devraient vivre plus longtemps. Finalement, 1 sujet devrait vivre plus longtemps au-delà de ce que le hasard pourrait expliquer.
 - Si $C=0.5$ (les 2 courbes de survie sont identiques), le NNT est infini et si $C=1$, alors $NNT=2$

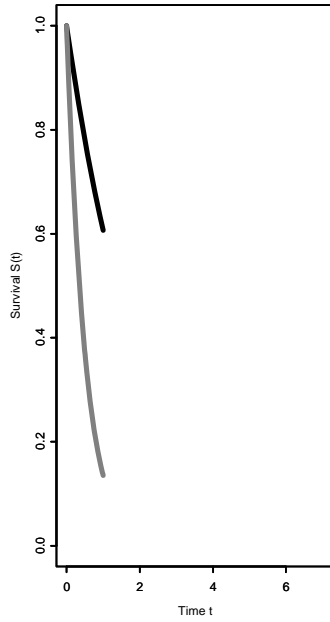
Problème des survies tronquées

- En général les courbes de survie sont tronquées (ie n'atteignent pas 0)
- Conséquences:
 - La courbe PROC est incomplète
 - La probabilité de concordance ne peut pas être estimée

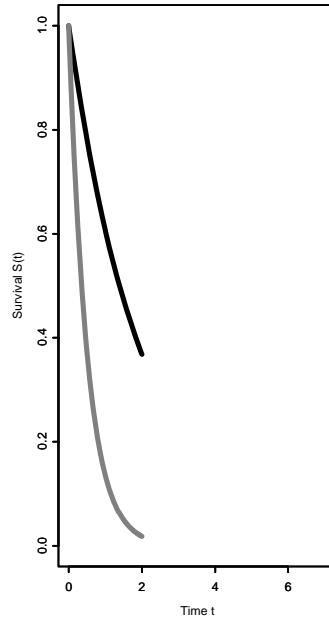
Survival functions



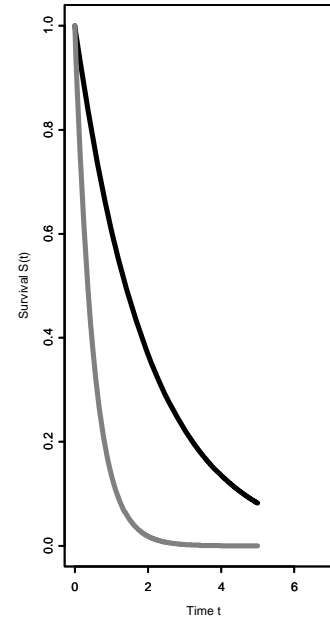
Survival functions



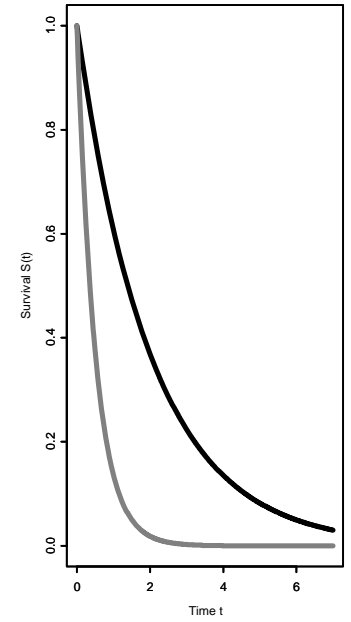
Survival functions



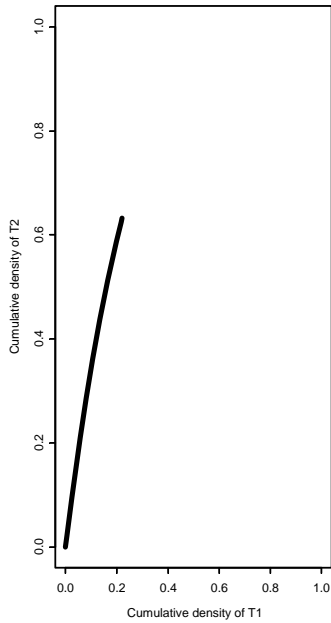
Survival functions



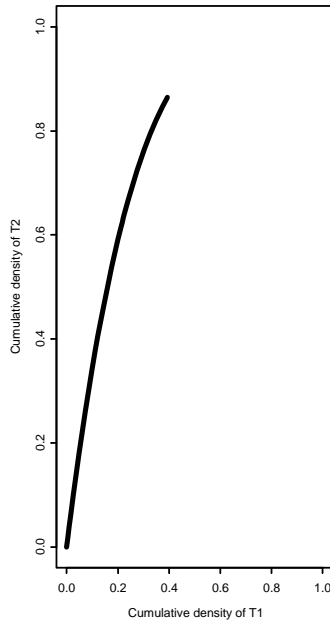
Survival functions



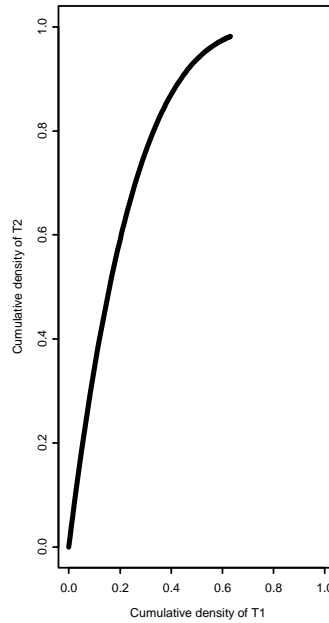
Prognostic ROC curve



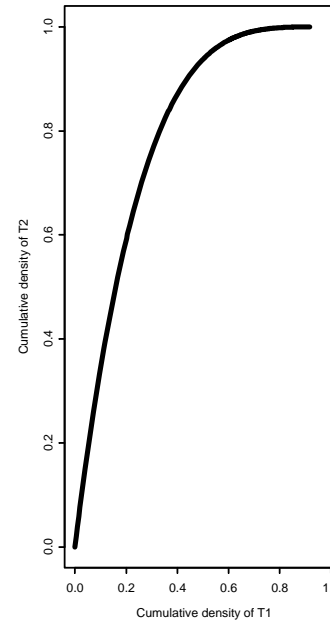
Prognostic ROC curve



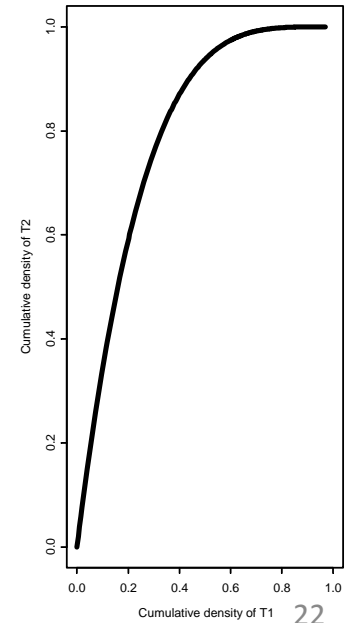
Prognostic ROC curve



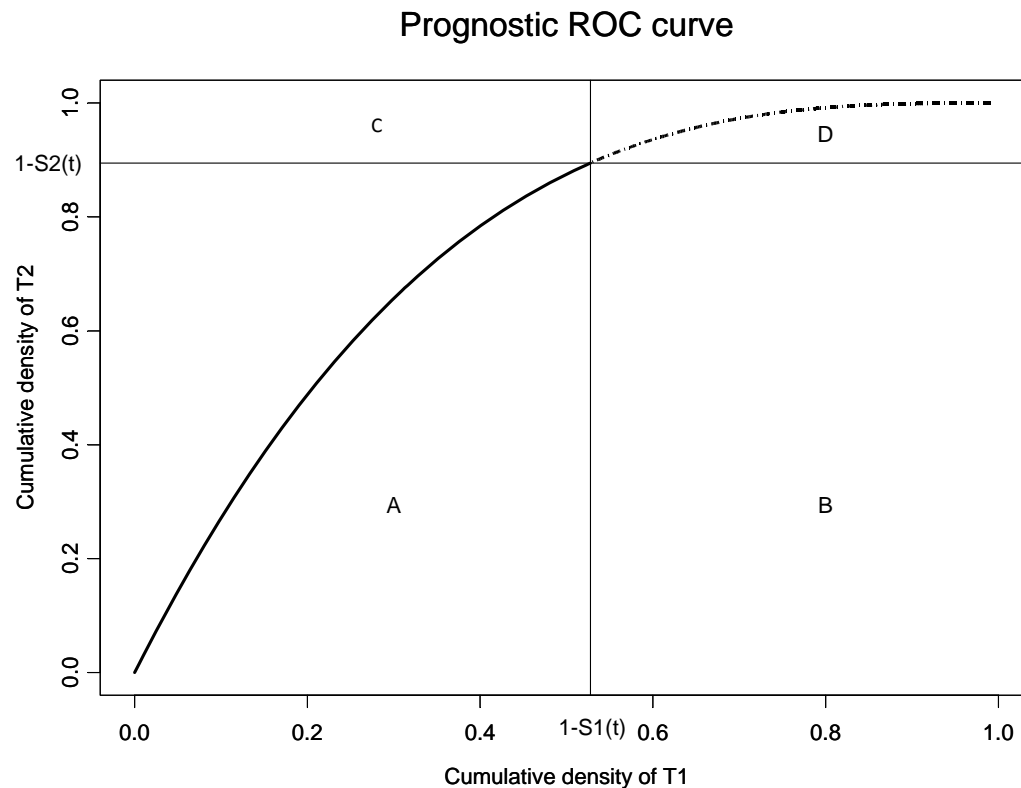
Prognostic ROC curve



Prognostic ROC curve

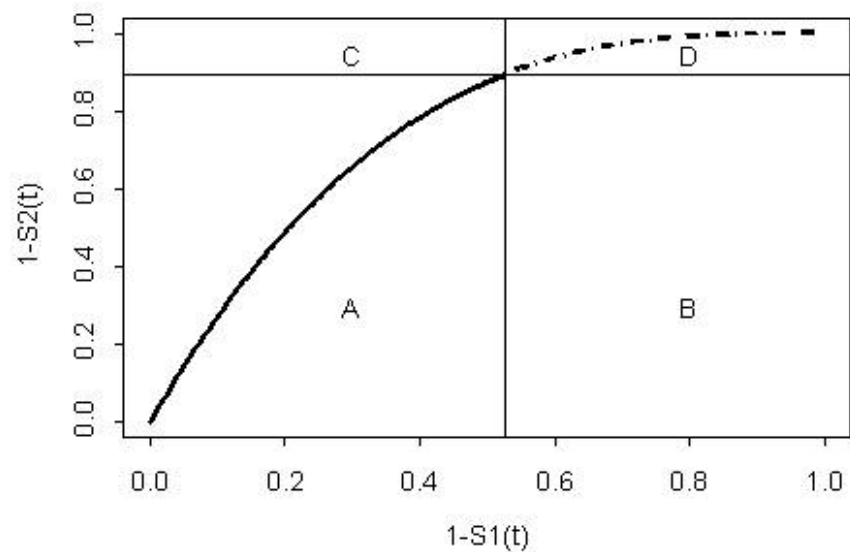


- On voit sur la courbe ROC pronostique qu'une partie de l'AUC est estimable:
 - La partie de A sous la PROC est estimable par la méthode des trapèzes
 - B est entièrement sous la courbe et son aire est $S_1(t) * [1 - S_2(t)]$
 - C est entièrement au-dessus de la courbe
- Seule la partie de D sous la PROC est inconnue, mais on sait que l'AUC dans D est comprise entre 0 et $S_1(t) * S_2(t)$

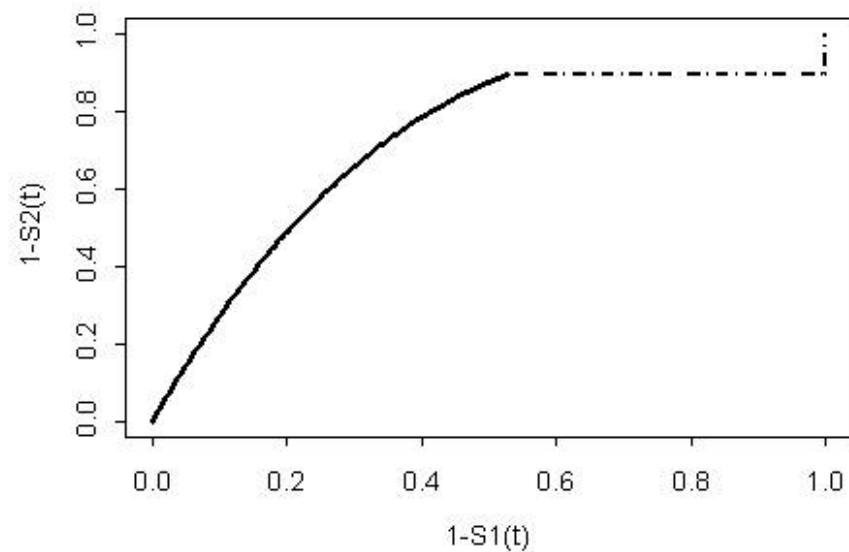


- On peut extrapoler la partie manquante de l'AUC de plusieurs manières (notée AUCm).
- 4 propositions:
 - Extrapolation pessimiste: $AUCm=0$
 - Extrapolation non-informative: $AUCm=0.5*S_1(t)*S_2(t)$
 - Extrapolation optimiste: $AUCm=S_1(t)*S_2(t)$
 - Séparation constante: $AUCm=AUC$ dans la partie A (en proportion)
- L'amplitude potentielle de l'extrapolation est $S_1(t)*S_2(t)$
- Si $S_1(t)$ ou $S_2(t)$ est proche de 0, alors l'extrapolation est faible

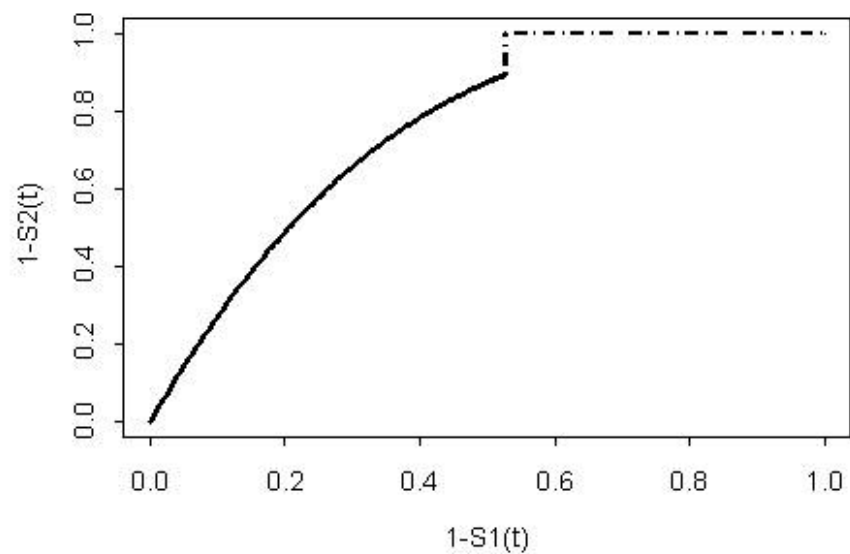
A - Prognostic ROC curve



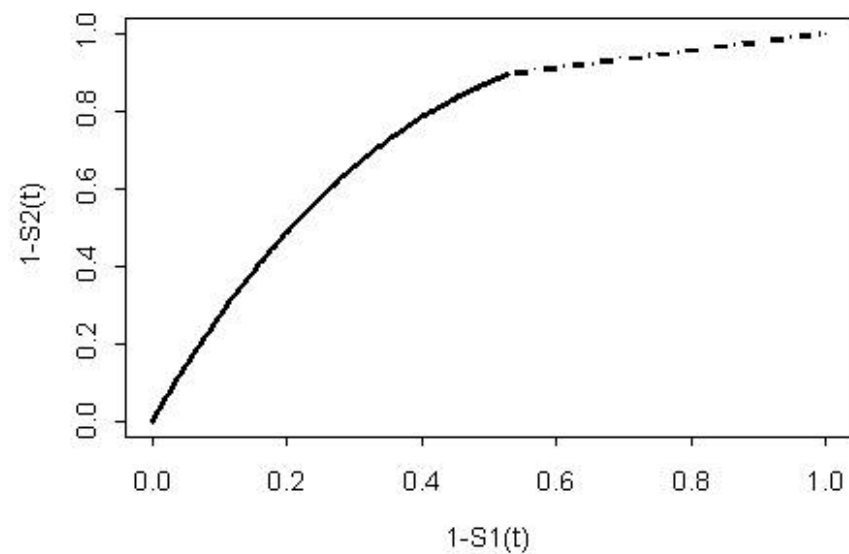
B - Pessimist extrapolation



C - Optimist extrapolation



D - Non informative extrapolation



- Ecriture mathématique de tout ça:
 - Décomposition de la probabilité de concordance C:

$$\begin{aligned}
 P[T_2 < T_1] &= P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 < t_f] P[T_1 < t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f]
 \end{aligned}$$

- Ecriture mathématique de tout ça:
 - Décomposition de la probabilité de concordance C:

$$\begin{aligned}
 P[T_2 < T_1] &= P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 < t_f] P[T_1 < t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f]
 \end{aligned}$$

Surface des 4 rectangles A, B, C et D

- Ecriture mathématique de tout ça:
 - Décomposition de la probabilité de concordance C:

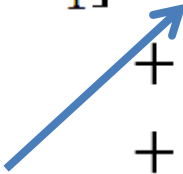
$$\begin{aligned}
 P[T_2 < T_1] = & P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 < t_f] P[T_1 < t_f, T_2 < t_f] \\
 & + P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] \\
 & + P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] \\
 & + P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f]
 \end{aligned}$$



Proportion de la surface du rectangle correspondant qui est sous la courbe

- Ecriture mathématique de tout ça:
 - Décomposition de la probabilité de concordance C:

$$\begin{aligned}
 P[T_2 < T_1] = & P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 < t_f] P[T_1 < t_f, T_2 < t_f] \\
 & + P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] \\
 & + P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] \\
 & + P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f]
 \end{aligned}$$

Partie A 

- Ecriture mathématique de tout ça:
 - Décomposition de la probabilité de concordance C:

$$\begin{aligned}
 P[T_2 < T_1] &= P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 < t_f] P[T_1 < t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f]
 \end{aligned}$$

Partie B: vaut 1

- Ecriture mathématique de tout ça:
 - Décomposition de la probabilité de concordance C:

$$\begin{aligned}
 P[T_2 < T_1] &= P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 < t_f] P[T_1 < t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f]
 \end{aligned}$$

Partie C: vaut 0



- Ecriture mathématique de tout ça:
 - Décomposition de la probabilité de concordance C:


$$\begin{aligned}
 P[T_2 < T_1] &= P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 < t_f] P[T_1 < t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f]
 \end{aligned}$$

Partie D: inconnue



- Ecriture mathématique de tout ça:
 - Décomposition de la probabilité de concordance C:

$$\begin{aligned}
 P[T_2 < T_1] &= P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 < t_f] P[T_1 < t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f]
 \end{aligned}$$



$$= S_1(t) * S_2(t)$$

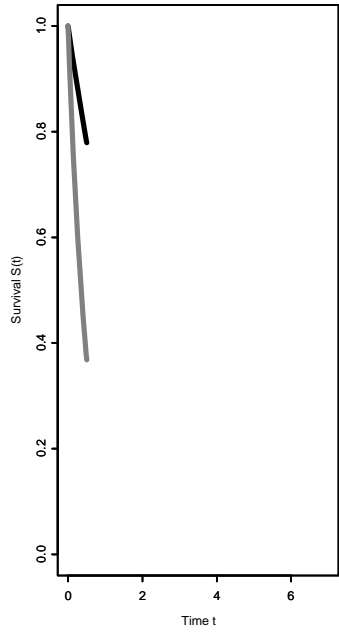
- Ecriture mathématique de tout ça:
 - Décomposition de la probabilité de concordance C:

$$\begin{aligned}
 P[T_2 < T_1] &= P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 < t_f] P[T_1 < t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 < t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 < t_f, T_2 \geq t_f] \\
 &+ P[T_2 < T_1 | T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f] P[T_1 \geq t_f, T_2 \geq t_f]
 \end{aligned}$$

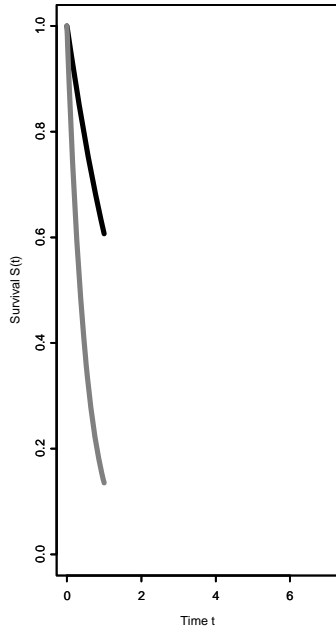
↑
inconnue mais varie entre 0 et $S_1(t_f) * S_2(t_f)$

- Potential magnitude of extrapolation (PME):
 - $100 * S_1(t_f) * S_2(t_f)$ (exprimé en %)
 - Si la survie à t_f est proche de 0 dans au moins un des 2 groupes, alors le PME est faible et l'estimation du C index est proche de l'estimateur de la probabilité de concordance

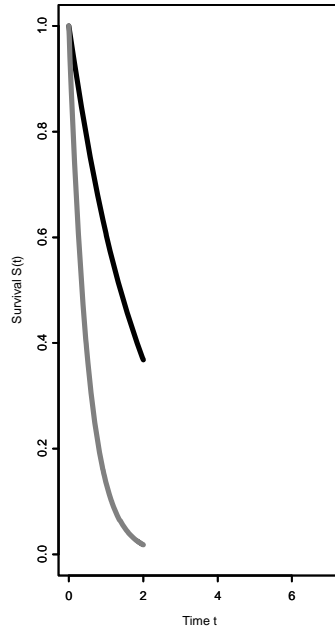
Survival functions



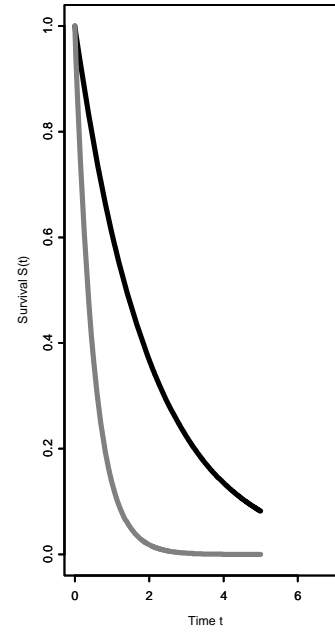
Survival functions



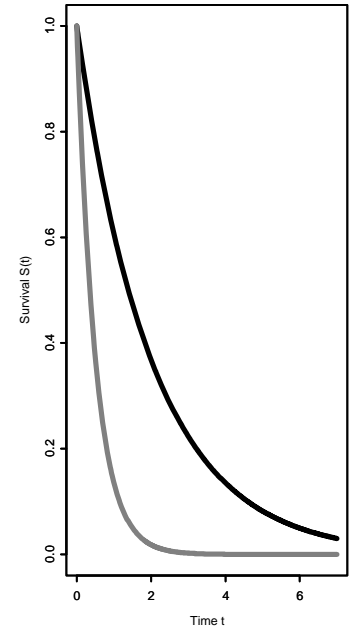
Survival functions



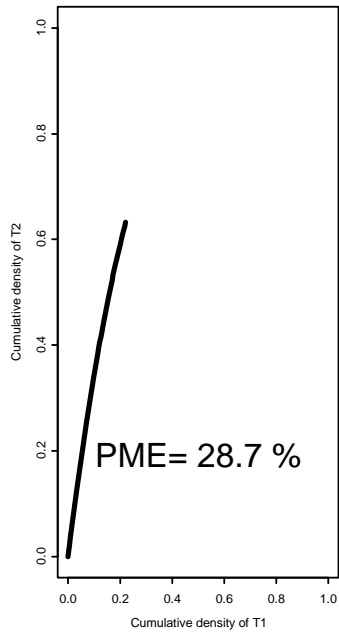
Survival functions



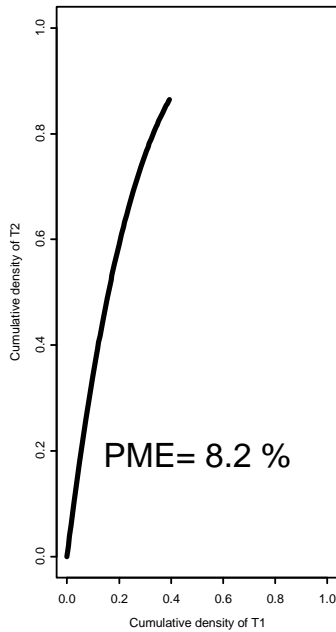
Survival functions



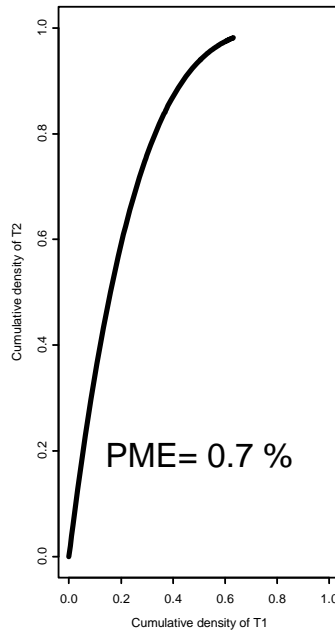
Prognostic ROC curve



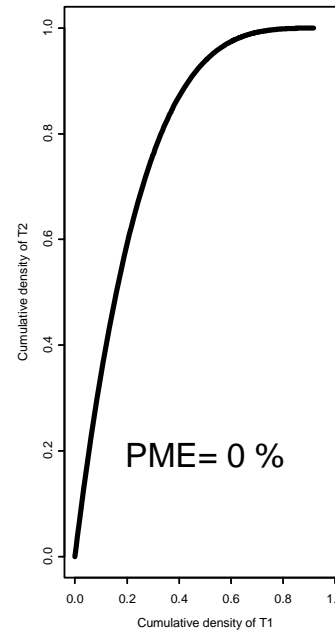
Prognostic ROC curve



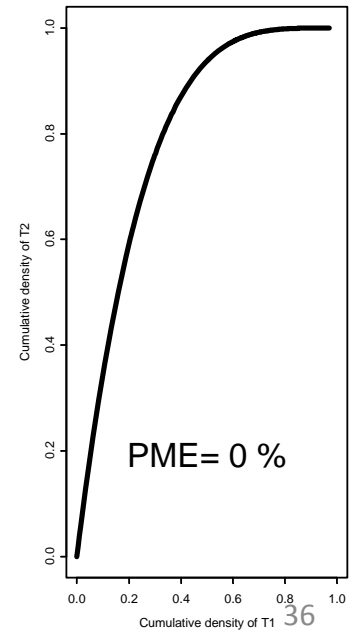
Prognostic ROC curve



Prognostic ROC curve



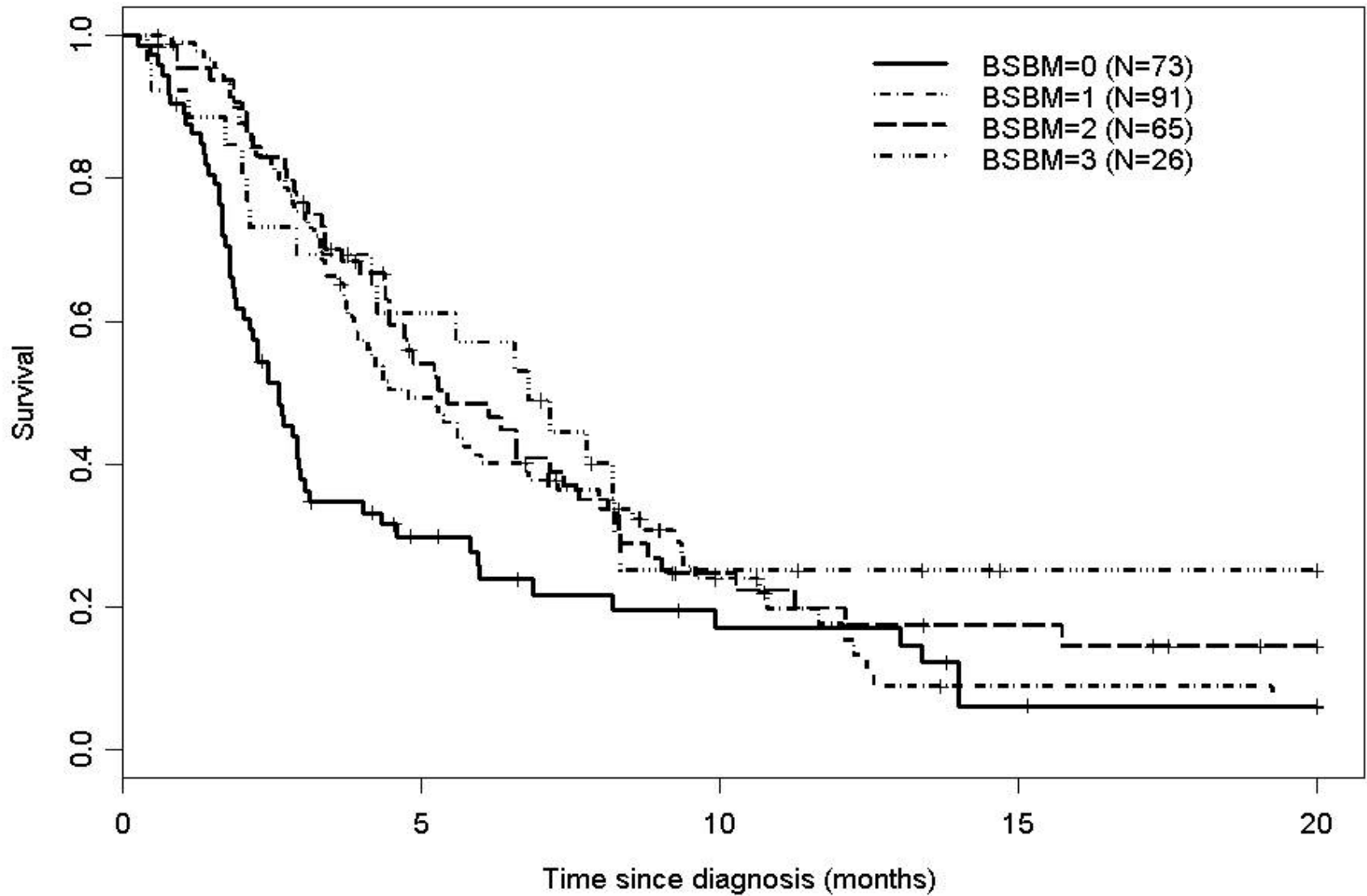
Prognostic ROC curve



Prognostic performance of the Basic Score for Brain Metastases

- We examine here the performance of the Basic Score for Brain Metastases (BSBM). This prognostic score is based on the Karnofsky index (a measure of functional status), the control of the primary tumor, and the presence of extracranial metastases.
- The BSBM is categorical score ranging from 0 to 3, and in theory, mortality decreases as the score increases. We analysed survival of 255 patients with cerebral metastases, followed at the University Hospitals of Geneva (N=69) and the University Hospital of Barcelona (N=186).
- In our data, the BSBM was calculated at the time of diagnosis:
 - BSBM=0: N=73, Survie(20 months)=6.1% [1.8;20.9], median=2.6 months
 - BSBM=1: N=91, Survie(20 months)=5.8% [1.8;19.1], median=4.8 months
 - BSBM=2: N=65, Survie(20 months)=14.4% [7.0;29.5] , median=5.5 months
 - BSBM=3: N=26, Survie(20 months)=25.0% [12.1;51.6] , median=6.8 months
- The survival were significantly different ($p < 0.001$, log-rank test), but $p = 0.60$ between BSBM=1, 2 and 3
- Fifty-four patients (21.1%) were censored before 20 months.

Patients survival curves since diagnosis according to the BSBM score. The survival curves were obtained using the Kaplan-Meier estimator.



Prognostic ROC curves for the 6 combinations of BSBM for a follow-up of 20 months. The circles represent a 6 months follow-up

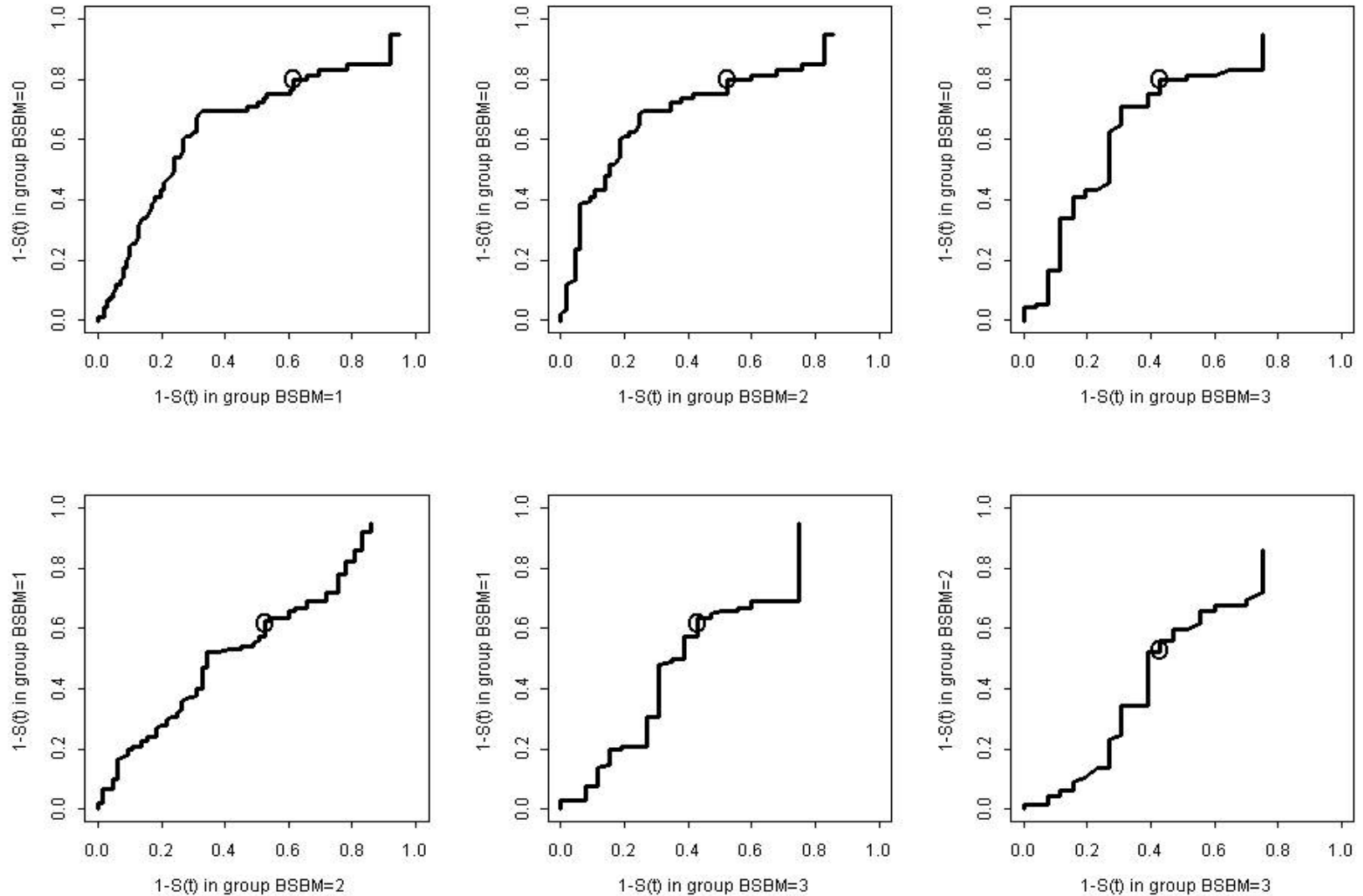
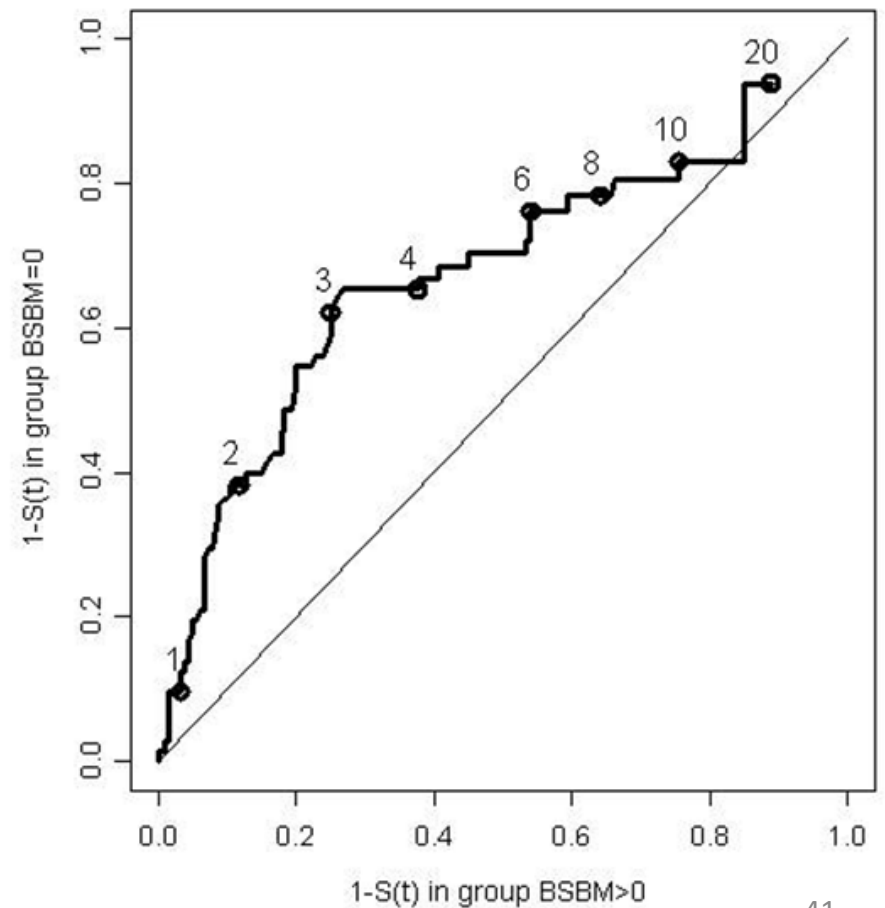
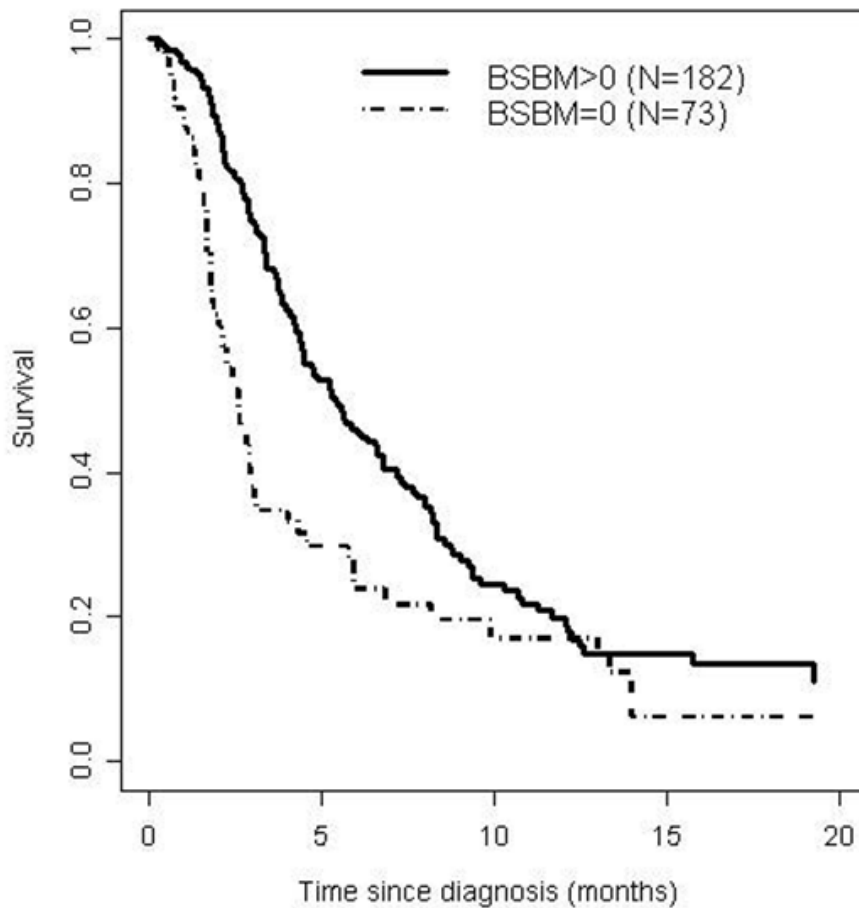


Table 1: Estimates of the pairwise C indexes for 20 and 6 months follow-up.
 The median survival times are expressed in months. PME is the potential magnitude of the extrapolation.

<u>Follow-up</u>	<u>BSBM</u>		<u>Median survival times</u>		<u>Log-rank</u>	<u>C indexes with various extrapolation assumptions</u>				
	<u>Group #1</u>	<u>Group #2</u>	<u>Group #1</u>	<u>Group #2</u>	<u>p</u>	<u>PME (%)</u>	<u>pessimist</u>	<u>non informative</u>	<u>optimist</u>	<u>equal separation</u>
<u>20 months</u>	0	1	2.6	4.8	0.01	0.4	0.66	0.67	0.67	0.67
	0	2	2.6	5.5	<0.01	0.9	0.69	0.69	0.69	0.69
	0	3	2.6	6.8	0.02	1.5	0.65	0.66	0.67	0.66
	1	2	4.8	5.5	0.50	0.8	0.53	0.53	0.54	0.53
	1	3	4.8	6.8	0.35	1.5	0.53	0.53	0.54	0.53
	2	3	5.5	6.8	0.66	3.6	0.49	0.51	0.53	0.50
<u>6 months</u>	0	1	2.6	4.8	<0.01	9.8	0.63	0.68	0.73	0.67
	0	2	2.6	5.5	<0.01	11.5	0.64	0.70	0.76	0.68
	0	3	2.6	NA*	<0.01	13.6	0.60	0.67	0.74	0.63
	1	2	4.8	5.5	0.38	19.9	0.44	0.54	0.64	0.47
	1	3	4.8	NA*	0.30	23.5	0.42	0.54	0.66	0.44
	2	3	5.5	NA*	0.69	27.6	0.35	0.49	0.63	0.39

*: the median survival was not reached before 6 months

Kaplan-Meier's survival curves and the corresponding prognostic ROC curve when the BSBM score is dichotomized (0 vs 1, 2, 3). The time-points (in months) are represented on the prognostic ROC curve by circles.



	BSBM		Median survival times		Log-rank	C indexes with various extrapolation assumptions				
<u>Follow-up</u>	Group #1	Group #2	Group #1	Group #2	p	PME (%)	<u>pessimist</u>	non informative	<u>optimist</u>	<u>equal separation</u>
<u>20 months</u>	BSBM≤0	BSBM≥1	2.6	5.4	<0.01	0.7	0.67	0.67	0.68	0.67
	BSBM≤1	BSBM≥2	3.8	6.2	0.02	0.9	0.59	0.60	0.60	0.60
	BSBM≤2	BSBM≥3	4.4	6.8	0.18	2.0	0.56	0.57	0.58	0.56
<u>6 months</u>	BSBM≤0	BSBM≥1	2.6	5.4	<0.01	11.0	0.63	0.69	0.74	0.66
	BSBM≤1	BSBM≥2	3.8	NA*	<0.01	17.2	0.52	0.61	0.69	0.55
	BSBM≤2	BSBM≥3	4.4	NA*	0.13	21.6	0.46	0.57	0.58	0.49

*: the median survival was not reached before 6 months

- **In conclusion:**

- In our illustrative example, the prognostic performance of the score BSBM was found to be moderate, even if the association between this score and the time-to-death is high.
- The potential magnitude of the extrapolation was low.
- A BSBM of 1, 2 or 3 did not discriminate the lifetime.
- Always using prognostic ROC curve, we found optimal binarization with the cut-off at 1: a patient with a BSM of 0 has 67% of chance to live longer than a patient with a BSBM of 1 or more.

Conclusion

- Les courbes ROC pronostiques apportent une information supplémentaire sur la différence entre 2 courbes de survie (aspect probabiliste)
- Outil souple car on peut utiliser n'importe quel estimateur de la survie
- L'AUC sous une PROC ne doit pas être confondue avec les autres C-index. C'est une valeur prédictive.
- Attention: si les courbes de survie sont incomplètes, il faut calculer le PME
- Lien avec le HR: $C = 1 - 1/(1 + HR)$
- Un package R sera disponible prochainement

Perspective

- Gain Δ
 - Dans le cas de 2 courbes de survie, étendre la probabilité de concordance à un gain de survie Δ : $\Pr[T_1 > T_2 + \Delta]$ (méthode non paramétrique: estimateurs à noyau ?)
 - Cela permettrait de mieux interpréter la différence entre 2 courbes de survie en terme de gains (en temps de survie) cliniquement significatifs
 - En faisant varier Δ , on pourrait obtenir la fonction de distribution cumulée de la différence $T_1 - T_2$
 - Pb: Question de la variance et des survies tronquées