

# COURBES ROC NETTES DÉPENDANTES DU TEMPS : UNE MÉTHODE D'ÉVALUATION DE LA CAPACITÉ D'UN MARQUEUR À PRÉDIRE LA MORTALITÉ SPÉCIFIQUEMENT LIÉE À UNE MALADIE.

Marine Lorent <sup>1</sup>, Magali Giral <sup>2</sup> & Yohann Foucher <sup>3</sup>

<sup>1</sup> EA 4275 - SPHERE, Université de Nantes, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes.  
*marine.lorent@etu.univ-nantes.fr*

<sup>2</sup> Institut de Transplantation, d'Urologie et de Néphrologie (ITUN), Inserm U1064, CHU de Nantes, 30 Bd. Jean Monnet, 44093 Nantes.  
*magali.giral@chu-nantes.fr*

<sup>3</sup> EA 4275 - SPHERE, Université de Nantes, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes.  
*Yohann.Foucher@univ-nantes.fr*

**Résumé.** Le développement de marqueurs pronostiques de mortalité pour des patients atteints d'une maladie chronique est primordial pour identifier les individus à haut-risque de décès et améliorer leur prise en charge thérapeutique. La démarche habituelle est l'utilisation des courbes ROC dépendantes du temps qui sont adaptées aux données censurées. Cependant, une part importante de cette mortalité n'est pas liée directement à la maladie chronique et il est souvent impossible de déterminer individuellement la causalité des décès. En analyse de survie, une solution est de distinguer la mortalité attendue dans la population générale (estimée à partir de tables de mortalité) et la mortalité en excès attribuable à la pathologie, à travers l'utilisation d'un modèle de survie relative à risque additif. Dans ce contexte, nous proposons un nouvel estimateur des courbes ROC dépendantes du temps qui inclut ce concept de survie nette, afin d'évaluer les capacités d'un marqueur à prédire la mortalité attribuable spécifiquement à la maladie. Des simulations ont été effectuées dans le but de valider la démarche. Enfin nous illustrons cette méthode à travers deux applications. Pour chacune d'elle, il s'agit d'évaluer les capacités pronostiques d'un score de mortalité existant. Les résultats démontrent l'utilité de l'estimateur proposé. Nous proposons un package R intitulé ROCt qui permet d'appliquer cette méthodologie vers d'autres pathologies.

**Mots-clés.** Mortalité spécifique à la maladie, prédiction, courbes ROC dépendantes du temps, survie nette.

**Abstract.** Developing prognostic markers of mortality for patients with chronic disease is important for identifying subjects at high risk of death and optimizing medical management. The usual approach in this regard is the use of time-dependent ROC curves, which are well-adapted for censored data. Nevertheless, an important part of the mortality may not be due to the chronic disease and it is often impossible to individually determine

whether or not the deaths are related to the disease itself. In survival regression, one solution is to distinguish between the expected mortality of one general population (from life tables) and the excess mortality related to the disease, by using an additive relative survival model. In this context, we propose a new estimator of time-dependent ROC curves that includes this concept of net survival, to evaluate the capacity of a marker to predict disease-specific mortality. Simulations were performed to validate this estimator. We also illustrate this method using two different applications. For each of them, a scoring system already established is evaluated. The results demonstrate the utility of the proposed estimator of net time-dependent ROC curves. We proposed an R package `ROcT` which allows to apply this methodology to other areas of medicine and biology.

**Keywords.** Disease-specific mortality, prognostic, time-dependent ROC curves, net survival.

## 1 Introduction

L'identification de marqueurs pronostiques de la survie des patients est primordiale pour améliorer leur prise en charge thérapeutique. Par exemple, en transplantation rénale, certains articles se sont concentrés sur la prédiction de la survie des receveurs après la transplantation, comme les papiers d'Hernandez et al. (2005, 2009). Une nouvelle ère thérapeutique a permis l'augmentation de la survie du greffon à long terme, entraînant une augmentation de la proportion de décès non liés au statut de transplanté. Parallèlement, l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients transplantés provoque la diminution de la mortalité spécifiquement liée à ce statut. De plus, la relation entre de nouveaux marqueurs et la mortalité à long-terme liée au statut de transplanté est actuellement impossible à démontrer, du fait de l'incapacité à identifier la causalité des décès. Par exemple, un cancer qui provoque le décès d'un patient transplanté peut être la conséquence, ou non, de l'exposition à des traitements immunosuppresseurs.

Une solution est de distinguer la mortalité attendue dans la population générale de la mortalité en excès attribuable à la pathologie, à travers l'utilisation d'un modèle de survie relative à risque additif. L'objectif principal de ce type de modèle est d'estimer la "survie nette", survie qui serait observée si la seule cause possible de décès était liée à la pathologie. Récemment, Pohar et al. ont proposé une méthodologie permettant ce type d'analyse (2005, 2006, 2007 et 2012) qui est désormais bien établie dans la littérature statistique. Néanmoins, peu d'attention s'est portée sur le développement de méthodes permettant l'évaluation de la capacité d'un marqueur à prédire les décès liés à une pathologie.

En médecine diagnostique, les critères utilisés pour évaluer les capacités pronostiques d'un marqueur sont la sensibilité et la spécificité. Grâce au travail d'Heagerty et al. (2000), ces critères peuvent être estimés pour un pronostic à long-terme avec des données incomplètes. Cette théorie des courbes ROC dépendantes du temps a été étendue aux risques compétitifs (Saha et Heagerty (2010), Foucher et al. (2010)). Dans notre contexte,

ces courbes ROC dépendantes du temps en présence de risques compétitifs pourraient être utilisées seulement si une distinction entre les décès liés à la maladie et ceux qui ne le sont pas était faisable. L'objectif de cette étude est de proposer un estimateur des courbes ROC dépendantes du temps qui inclut le concept de survie nette. Son utilité est démontrée à travers des études de simulations ainsi que deux applications différentes.

## 2 Méthode

### 2.1 Estimation du risque cause-spécifique

Soient  $X$  la variable aléatoire qui représente le marqueur pronostique,  $x_j$  l'observation correspondant à l'individu  $j$  ( $j = 1, \dots, n$ ) et  $n$  la taille de l'échantillon étudié. Soit  $T_j$  le temps de décès de  $j$ , avec  $T_j = \min(T_{Ej}, T_{Pj})$ .  $T_{Ej}$  correspond au temps de décès lié à la maladie alors que  $T_{Pj}$  correspond au temps de décès attendu dans la population générale. La fonction de risque cumulé de  $T_{Pj}$  au temps  $t$ ,  $\Lambda_{Pj}(t)$ , est obtenue à partir des tables de mortalité de la population générale, prenant en compte l'âge, l'année calendaire et le genre de l'individu  $j$ .  $S_{Pj}(t) = \exp(-\Lambda_{Pj}(t))$  est la fonction de survie correspondante. Nous définissons  $C_j$  comme étant le temps de dernier suivi (censure à droite). Afin d'estimer la distribution de  $T_E$ , Perme et al. ont proposé de pondérer le nombre de sujets à risque au temps  $t$  et le nombre de décès observés avant le temps  $t$  par la probabilité de survie attendue de chacun des sujets (2012). Plus précisément, le nombre de sujets à risque au temps  $t$  équivaut à :  $Y(t) = \sum_{j=1}^n Y_j(t)$  avec  $Y_j(t) = I(T_j > t, C_j > t)/S_{Pj}(t)$ . La fonction  $I(a)$  est égale à 1 si  $a$  est vraie et à 0 sinon. Le nombre de décès (sans tenir compte de la cause) observés avant  $t$  est égal à  $N(t) = \sum_{j=1}^n N_j(t)$ , avec  $N_j(t) = I(T_j \leq t, C_j \geq T_j)/S_{Pj}(t)$ . Un estimateur du risque cumulé en excès de  $T_E$  est défini par :

$$\hat{\Lambda}_E(t) = \int_0^t \frac{dN(u)}{Y(u)} - \int_0^t \frac{\sum_{j=1}^n Y_j(u) d\Lambda_{Pj}(u)}{Y(u)} \quad (1)$$

### 2.2 Définition des courbes ROC nettes dépendantes du temps

L'objectif est d'évaluer la capacité de  $X$  à prédire les décès liés à la maladie jusqu'au temps  $\tau$ . Par convention, nous supposons que le risque de mortalité liée à la maladie augmente avec  $X$ . Soit un test binaire défini à partir du cut-off  $c$ , la sensibilité nette représente la proportion de tests positifs ( $X > c$ ) chez les patients décédés de la maladie avant le temps  $t$  et se traduit par la probabilité d'observer  $X > c$  sachant que le temps de décès lié à la maladie est inférieur à  $\tau$  :  $se_\tau(c) = Pr(X > c | T_E \leq \tau)$ . La spécificité nette est définie par :  $sp_\tau(c) = Pr(X \leq c | T_E > \tau)$ . En adaptant les travaux d'Heagerty et al. (2000), ces deux probabilités peuvent être développées de la manière suivante :

$$se_\tau(c) = \{(1 - G_X(c)) - S_{X,E}(c, \tau)\} / \{1 - S_{X,E}(-\infty, \tau)\} \quad (2)$$

$$sp_\tau(c) = 1 - \{S_{X,E}(c, \tau) / S_{X,E}(-\infty, \tau)\} \quad (3)$$

Où  $G_X(a) = Pr(X < a)$  est la fonction de répartition de  $X$  et  $S_{X,E}(a, b) = Pr(X > a, T_E > b)$  est la fonction de survie bivariable de  $X$  et  $T_E$ .  $G_X()$  peut être estimée par la fonction de distribution empirique :  $\hat{G}_X(c) = n^{-1} \sum_{j=1}^n I(x_j < c)$ , et  $S_{X,E}()$  par l'estimateur d'Akritis (1994) :  $\hat{S}_{X,E}(c, \tau) = n^{-1} \sum_{j=1}^n \exp(-\hat{\Lambda}_E(\tau|X = x_j))I(x_j > c)$ .

L'estimation du risque en excès cumulé conditionnel peut être obtenue de la même manière que (1) avec l'estimateur d'Akritis. Soit  $Y_{jl}^\pi(t) = I(T_l > t, C_l > t, |\hat{G}_X(x_j) - \hat{G}_X(x_l)| < \pi)/S_{Pl}(t)$  le processus de risque pour l'individu  $l$  voisin de  $j$ . Le nombre de sujets à risque au temps  $t$  équivaut à  $Y_j^\pi(t) = \sum_{l=1}^n Y_{jl}^\pi(t)$ .  $2\pi$  représente la proportion de voisins à inclure. Le nombre de décès avant  $t$  est égal à  $N_j^\pi(t) = \sum_{l=1}^n N_{jl}^\pi(t)$  avec  $N_{jl}^\pi(t) = I(T_l \leq t, C_l \geq T_j, |\hat{G}_X(x_j) - \hat{G}_X(x_l)| < \pi)/S_{Pj}(t)$ . L'estimateur conditionnel est alors défini par :

$$\hat{\Lambda}_E(t|X = x_j) = \int_0^t \frac{dN_{j\cdot}^\pi(u)}{Y_{j\cdot}^\pi(u)} - \int_0^t \frac{\sum_{l=1}^n Y_{jl}^\pi(u) d\Lambda_{Pj}(u)}{Y_j^\pi(u)} \quad (4)$$

Les capacités de  $X$  à prédire la mortalité liée à la maladie pour un temps pronostique  $\tau$  peuvent être résumées par la courbe ROC nette dépendante du temps, représentée graphiquement par  $\hat{se}_\tau(c)$  en fonction de  $1 - \hat{sp}_\tau(c)$  pour tous les seuils  $c$ . L'aire sous la courbe (AUC) est calculée à partir de la règle trapézoïdale. L'AUC correspond à la probabilité que le marqueur d'un patient décédé de la maladie avant un temps pronostique  $\tau$  soit plus élevé que le marqueur d'un patient toujours en vie au même temps. L'intervalle de confiance à 95% de l'AUC peut être obtenu par bootstrap. Cette méthode a été implémentée dans le package R "ROct" (<http://www.divat.fr/en/software/roct>).

## 3 Etude de simulations

### 3.1 Méthode

Les âges de décès attendus dans la population générale étaient simulés à partir d'un modèle de Weibull à risques proportionnels prenant en compte le sexe et l'année de naissance. Nous avons spécifié deux contraintes : (i) un temps de décès attendu moyen moins élevé chez les hommes par rapport aux femmes et (ii) un temps de décès attendu moyen moins élevé pour les individus nés plus tôt. La mortalité attendue utilisée pour l'estimation des courbes ROC nettes dépendantes du temps était obtenue à partir du même modèle. Puis, des temps de décès liés à la maladie étaient simulés pour observer des proportions de décès liés à la maladie bien définies : 100%, 50% et 40% pour les scénarios 1, 2 et 3 respectivement. Nous avons aussi considéré 3 différentes tailles d'échantillon ( $N=100, 250, 500$  et  $1000$ ) et 3 différents taux de censure (0.30, 0.50 et 0.70). 250 échantillons étaient simulés pour chaque combinaison.

Dans le scénario 1, toute la mortalité observée était en excès (dû à la maladie). Dans le scénario 2, les décès pouvaient être attendus ou liés à la maladie. Enfin dans le scénario

3, les décès étaient attendus ou en excès, mais l'excès de mortalité dépendait également du sexe et de la date de naissance (comme la mortalité attendue). Pour chacun de ces scénarios, 2 analyses étaient réalisées : (a) l'évaluation des capacités d'un marqueur X à prédire la mortalité en excès, il s'agissait de comparer l'AUC nette à la valeur asymptotique de l'AUC cause-spécifique (les causes de décès sont connues à partir de ces simulations contrairement aux données souvent disponibles en pratique), (b) l'évaluation des capacités pronostiques d'un prédicteur linéaire obtenu à partir de l'estimation d'un modèle cause-spécifique prenant en compte l'âge, le sexe et l'année de naissance. Il s'agissait cette fois de comparer l'AUC nette à la vraie valeur qui est de 0.5 dans le cas où le marqueur étudié est indépendant des temps de décès liés à la maladie.

### 3.2 Résultats

Avec une taille d'échantillon suffisamment élevée, 250 individus selon nos résultats, l'AUC nette permet de corriger significativement l'AUC toutes-causes. Cependant, cette correction n'est pas parfaite puisque l'AUC nette n'atteint pas la valeur asymptotique ; elle tend plus ou moins à s'en approcher selon le scénario. Cet écart n'est pas surprenant étant donné qu'une approche cause-spécifique est préférable lorsque la cause de décès est clairement identifiée. Nous ne proposons pas une validation exhaustive, l'objectif de ces analyses est plutôt de montrer que cet estimateur fournit une information supplémentaire dans certains cas (dans le contexte de la transplantation rénale par exemple).

## 4 Applications

Dans un premier temps nous avons appliqué cet estimateur afin d'étudier le score proposé par Heagerty et Zheng (2005) destiné à prédire la mortalité chez des patients atteints d'une cirrhose biliaire du foie. Nous avons démontré que le score avait une capacité semblable à prédire la mortalité toutes-causes et la mortalité liée à la maladie. Ce résultat était prévisible étant donné que chez ces patients la mortalité est essentiellement dûe à la maladie. Dans ce contexte, l'utilisation des courbes ROC dépendantes du temps ou des courbes ROC nettes dépendantes du temps est équivalent.

La seconde application concerne le score proposé par Hernandez et al. (2009) destiné à prédire la mortalité après un an de transplantation rénale. Après calcul du score chez les patients de la cohorte prospective française DIVAT, nous avons validé la capacité de ce score à prédire la mortalité toutes-causes à 10 ans post-transplantation ( $AUC=0.68$ ,  $IC95\% = [0.62 ; 0.74]$ ). Contrairement à l'application précédente, une part significative de la mortalité ne semblait pas être liée au statut de transplanté rénal. En appliquant la méthode des courbes ROC nettes dépendantes du temps, nous n'avons pas pu valider ce score pour la prédiction de la mortalité spécifiquement dûe au statut de transplanté.

## 5 Conclusion

Nous proposons une nouvelle méthode qui utilise, à la fois, l'estimateur non paramétrique de la survie nette développé par Perme et al. (2012) et la théorie des courbes ROC dépendantes du temps présentée par Heagerty et al. (2000). Nous avons réalisé deux différentes applications mais l'utilisation des courbes ROC nettes dépendantes du temps peuvent être appliquées à d'autres domaines de la médecine ou de la biologie. Pour ces applications, l'hypothèse centrale est que la mortalité observée est plus élevée que la mortalité attendue. Cette hypothèse d'additivité est importante et doit être vérifiée avant de mettre en oeuvre cette nouvelle méthodologie.

## Bibliographie

- [1] Hernández D., Rufino M., Bartolomei S., Lorenzo V., González-Rinne A. and Torres A. (2005), A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation*; 79(3):337-43.
- [2] Hernández D., Sánchez-Fructuoso A., González-Posada J. M., Arias M., Campistol J. M., Rufino M., Morales J. M., Moreso F., Pérez G., Torres A., *et al.* (2009), A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation*;88(6):803-809.
- [3] Pohar M., Stare J. and Henderson R. (2005), Goodness of fit of relative survival models. *Statistics in Medicine*;24(24):3911-25.
- [4] Pohar M. and Stare J. (2006), Relative survival analysis in r. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*;81(3):272-8.
- [5] Pohar M. and Stare J. (2007), Making relative survival analysis relatively easy. *Computers in Biology and Medicine*;37(12):1741-9.
- [6] Perme M. P., Stare J. and Estève J. (2012), On estimation in relative survival. *Biometrics*;68(1):113-120.
- [7] Heagerty P. J., Lumley T. and Pepe M. S. (2000), Time-dependent roc curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*;56(2):337-344.
- [8] Saha P. and Heagerty P. J. (2010), Time-dependent predictive accuracy in the presence of competing risks. *Biometrics*;66(4):999-1011.
- [9] Foucher Y., Giral M., Soullillou J. P. and Daurès J. P. (2010), Time-dependent roc analysis for a three-class prognostic with application to kidney transplantation. *Statistics in Medicine*;29(30):3079-87.
- [10] Akritas M. G.(1994), Nearest neighbor estimation of a bivariate distribution under random censoring. *Annals of Statistics*;22(3):1299-327.
- [11] Heagerty P. J. and Zheng Y. (2005), Survival model predictive accuracy and roc curves. *Biometrics*;61(1):92-105.