

# Modelli Loglineari di Simmetria e Tabelle di Riclassificazione per la Valutazione della Capacità Predittiva di un Nuovo Marker

Valentina Assi<sup>1</sup>, Davide Disalvatore<sup>1</sup>, **Vincenzo Bagnardi**<sup>1,2</sup>

1. Dipartimento di Statistica - Università degli Studi di Milano - Bicocca
2. Istituto Europeo di Oncologia, Divisione di Epidemiologia e Biostatistica

# Esempio

- Modello per valutare il rischio di **recidiva a distanza** ( $E=1$ ) in donne in premenopausa con tumore della mammella endocrino-responsivo e linfonodi negativi.

**A:** *Prob( $E=1$ )=f(Intensità espressione estrogeni, Grado, Dimensione del tumore, Invasione vascolare, Indice di proliferazione)*

# Esempio

- Modello per valutare il rischio di **recidiva a distanza** ( $E=1$ ) in donne in premenopausa con tumore della mammella endocrino-responsivo e linfonodi negativi.

**A:**  $Prob(E=1)=f(\text{Intensità espressione estrogeni, Grado, Dimensione del tumore, Invasione vascolare, Indice di proliferazione})$

**VS**

**B:**  $Prob(E=1)=f(\text{intensità espressione ER, Grado, Dimensione del tumore, Invasione vascolare, Indice di proliferazione} + \text{Genetic Score})$

**Confronto basato su indice di discriminazione (AUC o c-index)**

# AUC o c-index

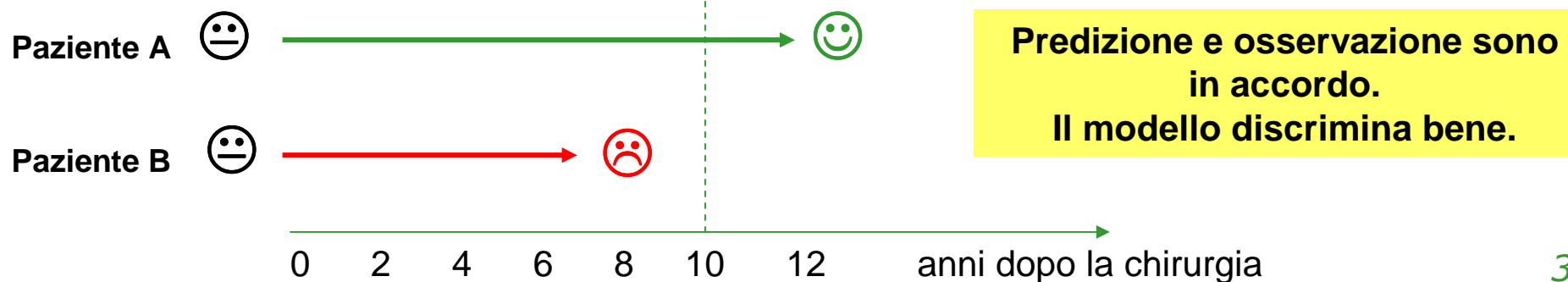
Probabilità che, presi casualmente due soggetti, il soggetto che sperimenta per primo l'evento abbia un rischio di ricaduta, previsto dal modello, maggiore. Un valore di 1 indica perfetta discriminazione, un valore pari a 0.5 indica abilità nulla di predizione.

## Predizione

## Modello A



## Osservazione



# AUC o c-index

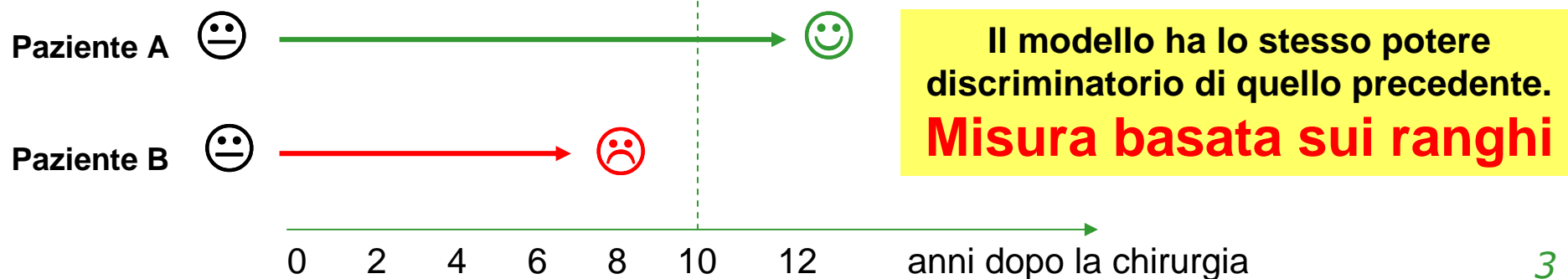
Probabilità che, presi casualmente due soggetti, il soggetto che sperimenta per primo l'evento abbia un rischio di ricaduta, previsto dal modello, maggiore. Un valore di 1 indica perfetta discriminazione, un valore pari a 0.5 indica abilità nulla di predizione.

## Predizione

### Modello B



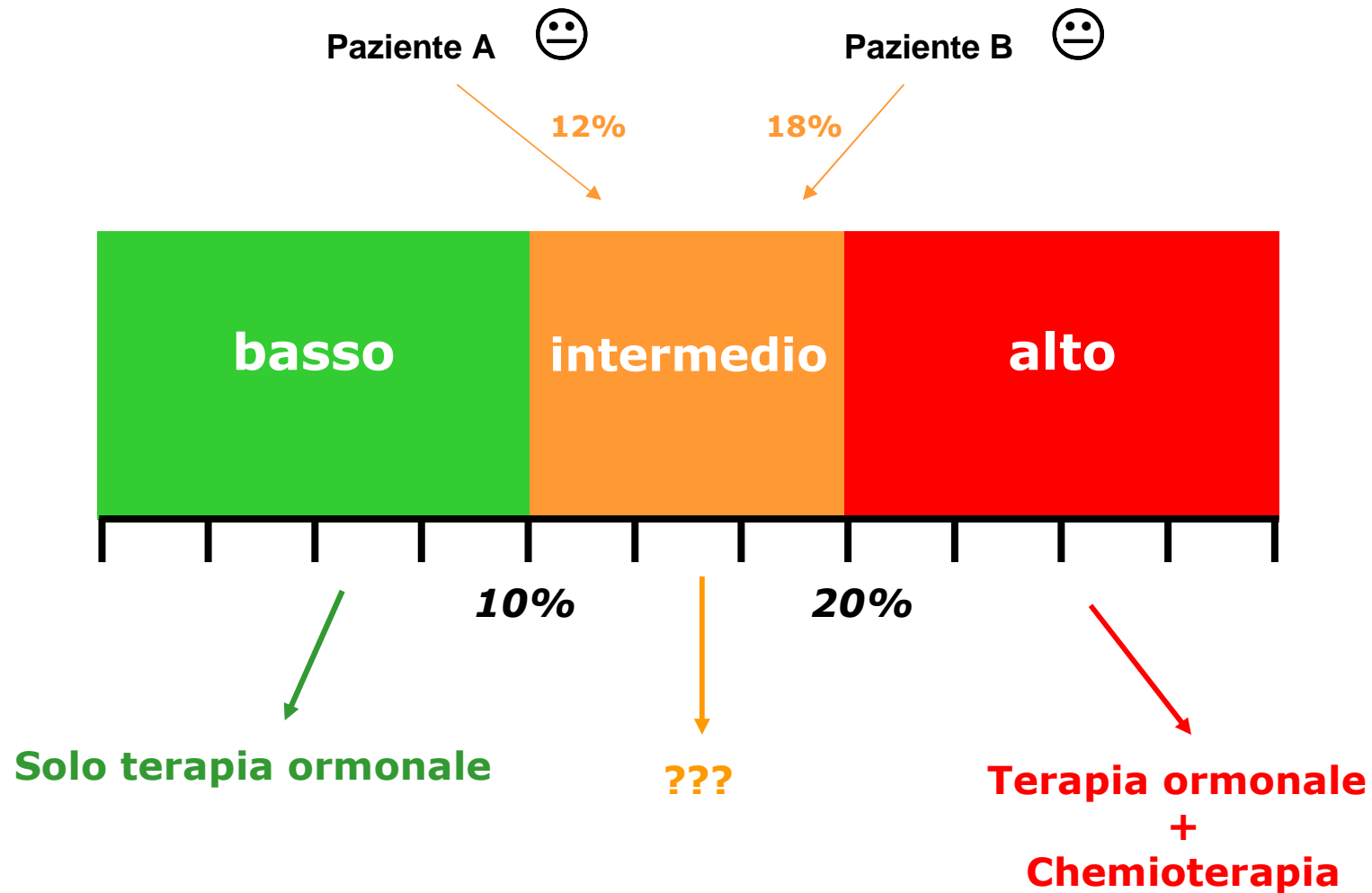
## Osservazione



# Importanza clinica della Classificazione in Categorie di rischio

## Rischio di Recidiva a Distanza

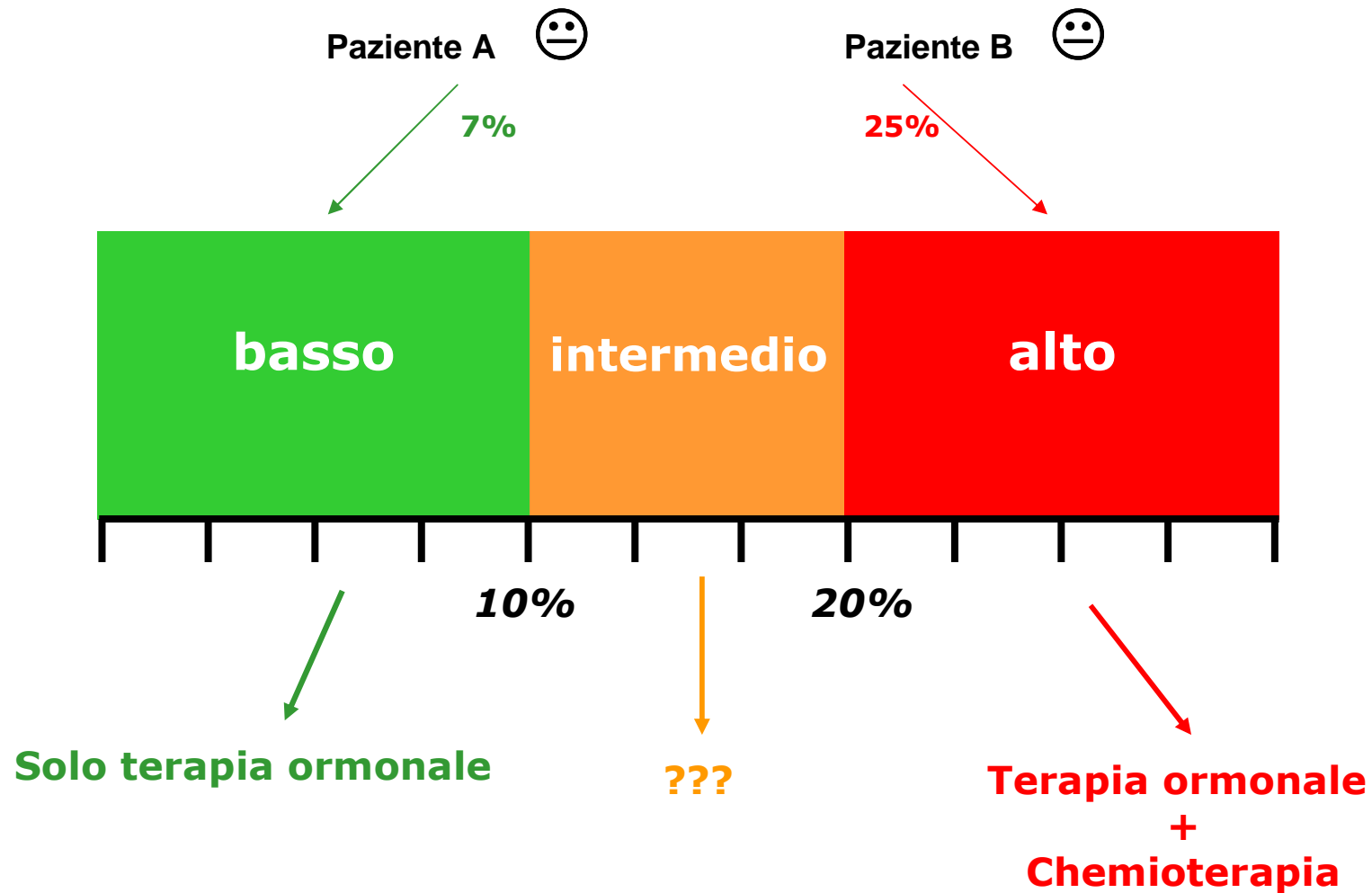
### Modello A:



# Importanza clinica della Classificazione in Categorie di rischio

## Rischio di Recidiva a Distanza

### Modello B:



# Un'alternativa all'AUC/c-index

Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond

Michael J. Pencina<sup>1,\*,\dagger</sup>, Ralph B. D'Agostino Sr<sup>1</sup>, Ralph B. D'Agostino Jr<sup>2</sup>  
and Ramachandran S. Vasan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Mathematics and Statistics, Framingham Heart Study, Boston University, 111 Cummington St., Boston, MA 02215, U.S.A.*

<sup>2</sup>*Department of Biostatistical Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157, U.S.A.*

<sup>3</sup>*Framingham Heart Study, Boston University School of Medicine, 73 Mount Wayte Avenue, Suite 2, Framingham, MA 01702-5803, U.S.A.*

Google scholar "Evaluating the added predictive ability of a r Search [Advanced Scholar Search](#)  
[Scholar Preferences](#)

Scholar All articles [Recent articles](#)

[Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to ...](#)

MJ Pencina, RB D'Agostino Sr, RB D'Agostino ... - *Statistics in Medicine*, 2008 - [interscience.wiley.com](#)

... 2929 **Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond** Michael ...

[Cited by 151](#) - [Related articles](#) - [ACNP Holdings](#) - [BL Direct](#) - [All 2 versions](#)

# Un'alternativa all'AUC/c-index

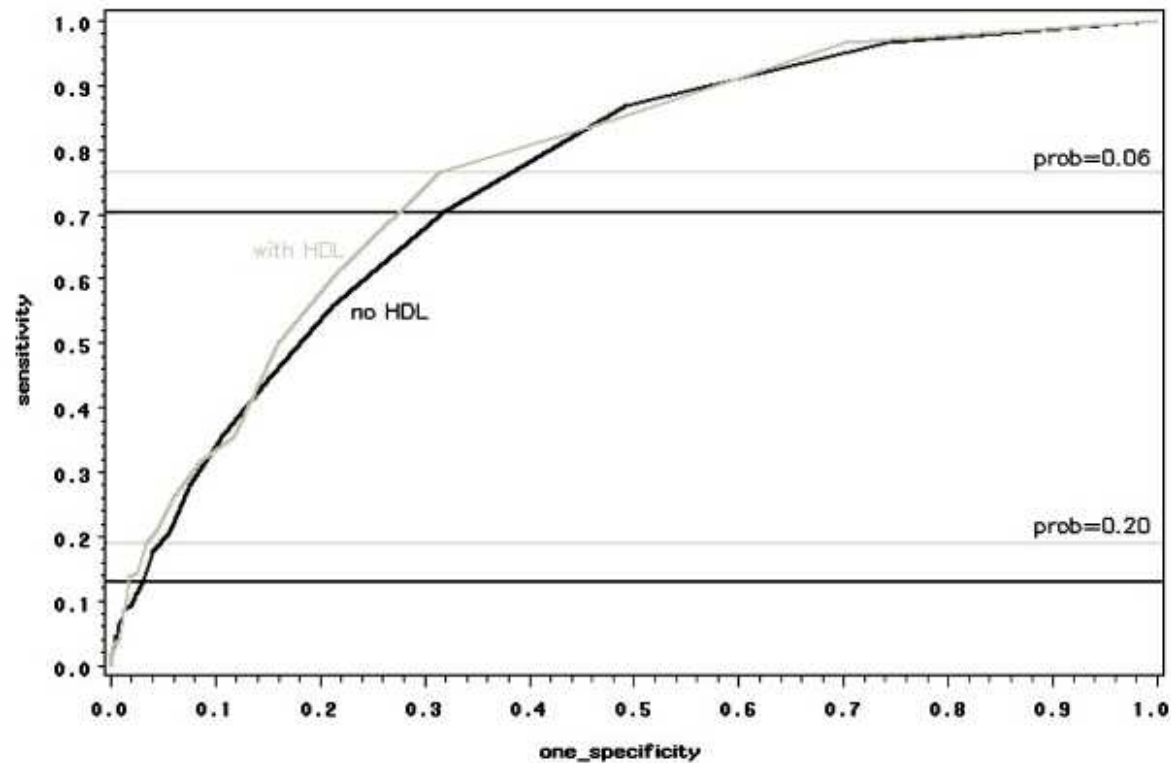


Figure 1. ROCs for models with and without HDL.

During the 10 years of follow-up, 183 individuals experienced a first CHD event. The hazard ratios and observed statistical significance levels for all predictors in the model including HDL are displayed in Table I. HDL was highly significant (HR = 0.65,  $p$ -value < 0.001), and the AIC (Akaike Information Criterion [31]) decreased from 2779 to 2762 on addition of HDL. The ROC curves for the model without and with HDL are presented in Figure 1. The corresponding AUCs were 0.762 and 0.774, with the difference not statistically significant ( $p$ -value = 0.092).

# Tabella di riclassificazione in base al rischio predetto

Table II. Reclassification among people who experience a CHD event and those who do not experience a CHD event on follow-up.

Model <u>without HDL</u>	Model <u>with HDL</u>			
Frequency (Row per cent)	<6 per cent	6–20 per cent	>20 per cent	Total
<i>Participants who <u>experience a CHD Event</u></i>				
<6 per cent	39 (72.22)	15 (27.78)	0 (0.00)	54
6–20 per cent	4 (3.81)	87 (82.86)	14 (13.33)	105
>20 per cent	0 (0.00)	3 (12.50)	21 (87.50)	24
Total	43	105	35	183
<i>Participants who <u>do not experience a CHD Event</u></i>				
<6 per cent	1959 (93.24)	142 (6.76)	0 (0.00)	2101
6–20 per cent	148 (16.78)	703 (79.71)	31 (3.51)	882
>20 per cent	1 (1.02)	25 (25.51)	72 (73.47)	98
Total	2108	870	103	3081

# NRI (Net Reclassification Index)

Table II. Reclassification among people who experience a CHD event and those who do not experience a CHD event on follow-up.

Model without HDL	Model with HDL			Total
	<6 per cent	6–20 per cent	>20 per cent	
<i>Participants who experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	39 (21.3%)	15 (8.2%)	0 (0%)	54
6–20 per cent	4 (2.2%)	87 (47.5%)	14 (7.7%)	105
>20 per cent	0 (0%)	3 (1.6%)	21 (11.5%)	24
Total	43	105	35	183
<i>Participants who do not experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	1959 (63.6%)	142 (4.6%)	0 (0%)	2101
6–20 per cent	148 (4.8%)	703 (22.8%)	31 (1%)	882
>20 per cent	1 (0%)	25 (0.8%)	72 (2.3%)	98
Total	2108	870	103	3081

Miglioramento negli eventi:  $p(\text{up}|e=1) - p(\text{down}|e=1)$

$$15.9\% - 3.8\% = 12.1\%$$

# NRI (Net Reclassification Index)

Table II. Reclassification among people who experience a CHD event and those who do not experience a CHD event on follow-up.

Model without HDL	Model with HDL			Total
	<6 per cent	6–20 per cent	>20 per cent	
<i>Participants who experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	39 (21.3%)	15 (8.2%)	0 (0%)	54
6–20 per cent	4 (2.2%)	87 (47.5%)	14 (7.7%)	105
>20 per cent	0 (0%)	3 (1.6%)	21 (11.5%)	24
Total	43	105	35	183
<i>Participants who do not experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	1959 (63.6%)	142 (4.6%)	0 (0%)	2101
6–20 per cent	148 (4.8%)	703 (22.8%)	31 (1%)	882
>20 per cent	1 (0%)	25 (0.8%)	72 (2.3%)	98
Total	2108	870	103	3081

Miglioramento nei non eventi:  $p(\text{down}|e=0) - p(\text{up}|e=0)$

$$5.6\% - 5.6\% = 0\%$$

# NRI (Net Reclassification Index)

Table II. Reclassification among people who experience a CHD event and those who do not experience a CHD event on follow-up.

Model without HDL	Model with HDL			Total
	<6 per cent	6–20 per cent	>20 per cent	
<i>Participants who experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	39 (21.3%)	15 (8.2%)	0 (0%)	54
6–20 per cent	4 (2.2%)	87 (47.5%)	14 (7.7%)	105
>20 per cent	0 (0%)	3 (1.6%)	21 (11.5%)	24
Total	43	105	35	183
<i>Participants who do not experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	1959 (63.6%)	142 (4.6%)	0 (0%)	2101
6–20 per cent	148 (4.8%)	703 (22.8%)	31 (1%)	882
>20 per cent	1 (0%)	25 (0.8%)	72 (2.3%)	98
Total	2108	870	103	3081

Miglioramento netto (Net Reclassification Index - NRI):

$[p(\text{up}|e=1)-p(\text{down}|e=1)]+[p(\text{down}|e=0)-p(\text{up}|e=0)]$

$(15.9\%-3.8\%)+(5.6\%-5.6\%)=12.1\%$

# NRI (Net Reclassification Index)

The NRI is estimated as

$$\widehat{\text{NRI}} = (\hat{p}_{\text{up,events}} - \hat{p}_{\text{down,events}}) - (\hat{p}_{\text{up,nonevents}} - \hat{p}_{\text{down,nonevents}})$$

Assuming independence between event and non-event individuals and following McNemar's [27] logic for significance testing in correlated proportions (and using the properties of multinomial distribution), we arrive at a simple asymptotic test for the null hypothesis of  $\text{NRI} = 0$ :

$$z = \frac{\widehat{\text{NRI}}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{\text{up,events}} + \hat{p}_{\text{down,events}}}{\# \text{ events}} + \frac{\hat{p}_{\text{up,nonevents}} + \hat{p}_{\text{down,nonevents}}}{\# \text{ nonevents}}}} \longrightarrow \text{Std.Err.}$$

Nel caso precedente:  $\text{NRI} = 12.1\%$  (p-value  $H_0: \text{NRI} = 0\%$ ,  $< 0.001$ )

**Indice più sensibile (rispetto all'AUC/c-index) al miglioramento in termini predittivi dato dal nuovo modello**

# Limiti dell'NRI

- La riclassificazione dà **uguale** importanza agli spostamenti osservati negli eventi e nei non-eventi. È **raro** trovare situazioni reali dove **falso negativo** e **falso positivo** producano effetti simili sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita di un paziente
- Si considerano come equivalenti gli spostamenti da basso a medio e da medio ad alto rischio
- Difficoltà nel verificare la presenza di fattori **confondenti** e di **interazione**



Come rendere **più flessibile** l'analisi delle tabelle di riclassificazione?

# Modello loglineare di simmetria e riclassificazione

Modello con fattori di rischio noti	Modello con fattori di rischio noti + nuovo marker					
	Eventi (e=1)			Non eventi (e=0)		
	Cat 1	Cat 2	Cat 3	Cat 1	Cat 2	Cat 3
Cat 1	$f_{111}$	$f_{121}$	$f_{131}$	$f_{110}$	$f_{120}$	$f_{130}$
Cat 2	$f_{211}$	$f_{221}$	$f_{231}$	$f_{210}$	$f_{220}$	$f_{230}$
Cat 3	$f_{311}$	$f_{321}$	$f_{331}$	$f_{310}$	$f_{320}$	$f_{330}$

$$E(F_{ije}) = \mu_{ije}$$

# Modello loglineare di simmetria e riclassificazione

Modello con fattori di rischio noti	Modello con fattori di rischio noti + nuovo marker					
	Eventi (e=1)			Non eventi (e=0)		
	Cat 1	Cat 2	Cat 3	Cat 1	Cat 2	Cat 3
Cat 1	$f_{111}$	$f_{121}$	$f_{131}$	$f_{110}$	$f_{120}$	$f_{130}$
Cat 2	$f_{211}$	$f_{221}$	$f_{231}$	$f_{210}$	$f_{220}$	$f_{230}$
Cat 3	$f_{311}$	$f_{321}$	$f_{331}$	$f_{310}$	$f_{320}$	$f_{330}$

$$E(F_{ije}) = \mu_{ije}$$

Modello di completa simmetria

$$(i \neq j, \mu_{ije} = \mu_{jie})$$

$$\ln \mu_{ije} = \beta + \beta_e I_e + \beta_{ij|e} I_{ij|e} \quad \text{con} \quad \beta_{ij|e} = \beta_{ji|e}$$

# Modello loglineare di simmetria e riclassificazione

Modello con fattori di rischio noti	Modello con fattori di rischio noti + nuovo marker					
	Eventi (e=1)			Non eventi (e=0)		
	Cat 1	Cat 2	Cat 3	Cat 1	Cat 2	Cat 3
Cat 1	$f_{111}$	$f_{121}$	$f_{131}$	$f_{110}$	$f_{120}$	$f_{130}$
Cat 2	$f_{211}$	$f_{221}$	$f_{231}$	$f_{210}$	$f_{220}$	$f_{230}$
Cat 3	$f_{311}$	$f_{321}$	$f_{331}$	$f_{310}$	$f_{320}$	$f_{330}$

$$E(F_{ije}) = \mu_{ije}$$

Modello di completa simmetria

$$(i \neq j, \mu_{ije} = \mu_{jie})$$

$$\ln \mu_{ije} = \beta + \beta_e I_e + \beta_{ij|e} I_{ij|e} \quad \text{con} \quad \beta_{ij|e} = \beta_{ji|e}$$

**Buon adattamento**  il nuovo marker **non porta** alcun **miglioramento** in termini classificatori

# Software

- Necessario porre particolare attenzione alla creazione della matrice disegno **X** del modello loglineare  $\ln \mu = \mathbf{X}\beta$

**MODELLO DI SIMMETRIA**

<i>ije</i>	b(int)	b(e)	b(11 0)	b(22 0)	b(12 0)	b(13 0)	b(23 0)	b(11 1)	b(22 1)	b(12 1)	b(13 1)	b(23 1)
ln $\mu$ 110	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 120	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 130	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 210	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 220	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 230	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 310	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 320	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 330	1	1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 111	1	-1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ln $\mu$ 121	1	-1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ln $\mu$ 131	1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ln $\mu$ 211	1	-1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ln $\mu$ 221	1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ln $\mu$ 231	1	-1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
ln $\mu$ 311	1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ln $\mu$ 321	1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ln $\mu$ 331	1	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0

- Implementabili nella procedura **GENMOD** di SAS.

# Modello loglineare di simmetria e riclassificazione

Modello con fattori di rischio noti	Modello con fattori di rischio noti + nuovo marker					
	Eventi (e=1)			Non eventi (e=0)		
	Cat 1	Cat 2	Cat 3	Cat 1	Cat 2	Cat 3
Cat 1	$f_{111}$	$f_{121}$	$f_{131}$	$f_{110}$	$f_{120}$	$f_{130}$
Cat 2	$f_{211}$	$f_{221}$	$f_{231}$	$f_{210}$	$f_{220}$	$f_{230}$
Cat 3	$f_{311}$	$f_{321}$	$f_{331}$	$f_{310}$	$f_{320}$	$f_{330}$

$$\ln \mu_{ije} = \beta + \beta_e I_e + \beta_{ij|e} I_{ij|e} + \beta_{M|e} I_{j>i} \text{ con } I_{j>i} = \begin{cases} 1 & \text{se } j > i \\ 0 & \text{altrove} \end{cases}$$

# Modello loglineare di simmetria e riclassificazione

Modello con fattori di rischio noti	Modello con fattori di rischio noti + nuovo marker					
	Eventi (e=1)			Non eventi (e=0)		
	Cat 1	Cat 2	Cat 3	Cat 1	Cat 2	Cat 3
Cat 1	$f_{111}$	$f_{121}$	$f_{131}$	$f_{110}$	$f_{120}$	$f_{130}$
Cat 2	$f_{211}$	$f_{221}$	$f_{231}$	$f_{210}$	$f_{220}$	$f_{230}$
Cat 3	$f_{311}$	$f_{321}$	$f_{331}$	$f_{310}$	$f_{320}$	$f_{330}$

$$\ln \mu_{ije} = \beta + \beta_e I_e + \beta_{ij|e} I_{ij|e} + \beta_{M|e} I_{j>i} \text{ con } I_{j>i} = \begin{cases} 1 & \text{se } j > i \\ 0 & \text{altrove} \end{cases}$$

$$\exp(\beta_{M|1}) = [p(\text{up}|e=1) / p(\text{down}|e=1)]$$

$$\exp(\beta_{M|0}) = [p(\text{up}|e=0) / p(\text{down}|e=0)]$$

# Modello loglineare di simmetria e riclassificazione

Modello con fattori di rischio noti	Modello con fattori di rischio noti + nuovo marker					
	Eventi (e=1)			Non eventi (e=0)		
	Cat 1	Cat 2	Cat 3	Cat 1	Cat 2	Cat 3
Cat 1	$f_{111}$	$f_{121}$	$f_{131}$	$f_{110}$	$f_{120}$	$f_{130}$
Cat 2	$f_{211}$	$f_{221}$	$f_{231}$	$f_{210}$	$f_{220}$	$f_{230}$
Cat 3	$f_{311}$	$f_{321}$	$f_{331}$	$f_{310}$	$f_{320}$	$f_{330}$

$$\ln \mu_{ije} = \beta + \beta_e I_e + \beta_{ij|e} I_{ij|e} + \beta_{M|e} I_{j>i} \quad \text{con} \quad I_{j>i} = \begin{cases} 1 & \text{se } j > i \\ 0 & \text{altrove} \end{cases}$$

$$\exp(\beta_{M|1}) = [p(\text{up}|e=1) / p(\text{down}|e=1)]$$

$$\exp(\beta_{M|0}) = [p(\text{up}|e=0) / p(\text{down}|e=0)]$$

$$\exp(\beta_{M|1} - \beta_{M|0}) = \mathbf{NRR \text{ (Net Reclassification Ratio)}}$$

se  $> 1 \Rightarrow$  marker apporta miglioramenti

# Modello loglineare di simmetria e riclassificazione

Table II. Reclassification among people who experience a CHD event and those who do not experience a CHD event on follow-up.

Model without HDL	Model with HDL			Total
	<6 per cent	6–20 per cent	>20 per cent	
Frequency (%)				
<i>Participants who experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	39 (21.3%)	15 (8.2%)	0 (0%)	54
6–20 per cent	4 (2.2%)	87 (47.5%)	14 (7.7%)	105
>20 per cent	0 (0%)	3 (1.6%)	21 (11.5%)	24
Total	43	105	35	183
<i>Participants who do not experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	1959 (63.6%)	142 (4.6%)	0 (0%)	2101
6–20 per cent	148 (4.8%)	703 (22.8%)	31 (1%)	882
>20 per cent	1 (0%)	25 (0.8%)	72 (2.3%)	98
Total	2108	870	103	3081

$$\beta_{M|1} = 1.427 \text{ (s.e. 0.435)} \quad \beta_{M|0} = 0.006 \text{ (s.e. 0.107)}$$

$$\mathbf{NRR} = \exp(1.427 - 0.435) = (15.9\% / 3.8\%) / (5.6\% / 5.6\%) = 4.2$$

$$(H_0: \beta_{M|1} - \beta_{M|0} = 0, \text{ Wald test } p = 0.001)$$

# Confondimento: Esempio (*dati simulati*)

Table II. Reclassification among people who experience a CHD event and those who do not experience a CHD event on follow-up.

Model without HDL	Model with HDL			Total
	<6 per cent	6–20 per cent	>20 per cent	
<i>Participants who experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	317 (10%)	66 (2.1%)	0 (0%)	383
6–20 per cent	53 (1.7%)	471 (14.8%)	99 (3.1%)	623
>20 per cent	0 (0%)	124 (3.9%)	2053 (64.5%)	2177
Total	370	661	2152	3183
<i>Participants who do not experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	2108 (30.9%)	204 (3%)	0 (0%)	2312
6–20 per cent	271 (4%)	1358 (19.9%)	232 (3.4%)	1861
>20 per cent	0 (0%)	251 (3.7%)	2393 (35.1%)	2644
Total	2379	1813	2625	6817

## Analisi grezza

NRR=1.12 (p=0.38)

# Confondimento: Esempio (*dati simulati*)

Table II. Reclassification among people who experience a CHD event and those who do not experience a CHD event on follow-up.

Model without HDL	Model with HDL			Total
	<6 per cent	6–20 per cent	>20 per cent	
<i>Participants who experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	129 (11.4%)	11 (1%)	0 (0%)	140
6–20 per cent	35 (3.1%)	180 (15.9%)	22 (1.9%)	237
>20 per cent	0 (0%)	77 (6.8%)	680 (60%)	757
Total	164	268	702	1134
<i>Participants who do not experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	691 (35%)	16 (0.8%)	0 (0%)	707
6–20 per cent	132 (6.7%)	369 (18.7%)	21 (1.1%)	522
>20 per cent	0 (0%)	114 (5.8%)	634 (32.1%)	748
Total	823	499	655	1977

Strato I

NRR=1.96 (p=0.0112)

# Confondimento: Esempio (*dati simulati*)

Table II. Reclassification among people who experience a CHD event and those who do not experience a CHD event on follow-up.

Model without HDL	Model with HDL			Total
	<6 per cent	6–20 per cent	>20 per cent	
<i>Participants who experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	188 (9.2%)	55 (2.7%)	0 (0%)	243
6–20 per cent	18 (0.9%)	291 (14.2%)	77 (3.8%)	386
>20 per cent	0 (0%)	47 (2.3%)	1373 (67%)	1420
Total	206	393	1450	2049
<i>Participants who do not experience a CHD Event</i>				
<6 per cent	1417 (29.3%)	188 (3.9%)	0 (0%)	1605
6–20 per cent	139 (2.9%)	989 (20.4%)	211 (4.4%)	1339
>20 per cent	0 (0%)	137 (2.8%)	1759 (36.3%)	1896
Total	1556	1314	1970	4840

Strato II

NRR=1.40 (p=0.04)

# Modello per controllo del confondimento

$$\ln \mu_{ijes} = \beta + \beta_e I_e + \beta_s I_s + \beta_{ij|e,s} I_{ij|e,s} + \beta_{M|e} I_{j>i} \quad \text{con} \quad \beta_{ij|e,s} = \beta_{ji|e,s}$$

e  $I_{j>i} = \begin{cases} 1 & \text{se } j > i \\ 0 & \text{altrove} \end{cases}$

e  $s=(0,1)$

$$\text{NRR} = \exp(\beta_{M|1} - \beta_{M|0})$$

Grezzo

NRR=1.12 (p=0.38)

Aggiustato

NRR=1.66 (p=0.0013)

# Conclusioni

- Sempre più **spesso** sono proposti **nuovi marker prognostici** (soprattutto in ambito oncologico) ed è quindi necessario sviluppare **metodi statistici** che possano valutare con **accuratezza** il loro **valore aggiunto** (es. **tabelle di riclassificazione**)
- L'utilizzo dei modelli loglineari di simmetria permette di rendere **flessibile** l'analisi delle tabelle di riclassificazione
- L'utilizzo delle tabelle di riclassificazione richiede la definizione di **categorie di rischio** che nella pratica clinica si associano a **diversi schemi di trattamento o intervento**