

# SKE protokol

Aleksej Gaj\*

18/08/2023

## Obsah

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Zadání</b>                               | <b>2</b>  |
| <b>2</b> | <b>Dataset</b>                              | <b>3</b>  |
| <b>3</b> | <b>Parametrické a neparametrické modely</b> | <b>5</b>  |
| 3.1      | Parametrické modely . . . . .               | 6         |
| 3.1.1    | Pacienti léčení lékem . . . . .             | 6         |
| 3.1.2    | Pacienti léčení placebem . . . . .          | 8         |
| 3.2      | Neparametrické modely . . . . .             | 10        |
| 3.2.1    | Pacienti léčení lékem . . . . .             | 10        |
| 3.2.2    | Pacienti léčení placebem . . . . .          | 11        |
| <b>4</b> | <b>Porovnání podskupin lék vs. placebo</b>  | <b>12</b> |
| <b>5</b> | <b>Coxův regresní model</b>                 | <b>15</b> |
| 5.1      | Ověření předpokladů . . . . .               | 15        |
| <b>6</b> | <b>Závěr</b>                                | <b>16</b> |

---

\*email: aleksejalex@gmail.com

## 1 Zadání

**A)** Pomocí parametrických a neparametrických metod pro cenzorovaná data odhadněte vhodný spolehlivostní model pro časy dožití (survif  $T_j$ ) obou vybraných podskupin pacientů. Pro kontrolu fitu parametrické rodiny užijte Kaplan-Meierův plot nebo Nelson-Aalenův ‘hazard plot’ (nejlépe v jednom obrázku spolu s parametrickým průběhem), resp. QQ/PP při RC.

**B)** SROVNĚJTE tyto vybrané podskupiny vzhledem k jejich

- průběhu spolehlivosti (survival function)  $R(t)$ , resp.
- intenzitě poruch (survivals)  $\lambda(t)$  (IFR/DFR/CFR), resp.
- kumulativní intenzitě poruch (survivals)  $\Lambda(t)$ , resp.
- střední době života MTTF, resp.
- mediánové době života  $t_{med}$ , resp.
- ... (jiné vlastní, pokud vás něco osloví)

**C)** Graficky srovnajte log-logR ploty pro obě podskupiny a na jejich základě zdůvodněte vhodnost/nevhodnost užití Coxova PH (proportional hazard) modelu.

**Skupina II.:** treat=1(standard) versus treat=2(placebo) pro cell=2(small)

## 2 Dataset

Poskytnutý dataset představuje záznam testování vlivu jistého léčiva na dobu přežití pacienta. Data se skládají ze 137 pozorování 8 proměnných, viz Tabulka 1. Cílem je modelovat dobu dožití (*survival time*), tedy **survt** je vysvětlovaná proměnná. Ta je censorována podle proměnné **cens**. Další proměnné, které jsou k dispozici, představují věk pacienta, typ buněk, Karnofsky score (představující závažnost nemoci<sup>1</sup>), trvání nemoci (proměnná **didur**) a zda pacient už absolvoval léčbu v minulosti.

V této práci se zaměříme na skupinu pacientů s typem buněk **cell=2**.

| Název prom. | Komentář   |
|-------------|--|
| treat       | treatment (1 = standard/lék, 2 = test/placebo)                   |
| cell        | cell type (1 = squamous, 2 = small, 3 = adeno, 4 = large)        |
| survt       | survival time (days)   |
| cens        | status (0 = censored, 1 = died)                                  |
| KAR         | performance status – Karnofsky score (0 = worst,..., 100 = best) |
| didur       | disease duration from diagnosis to treatment (months)            |
| age         | age (years)  |
| prith       | prior therapy (0 = none, 10= some)                               |

Tabulka 1: (Poskytnutý) popis proměnných v datasetu

V Tabulce 2 je uvedena základní analýza na celém datasetu, v Tabulce 3 pak analýza podskupiny **cell=2**.

|       | treat  | cell   | survt  | cens   | KAR    | didur  | age    | prith  |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| count | 137.00 | 137.00 | 137.00 | 137.00 | 137.00 | 137.00 | 137.00 | 137.00 |
| mean  | 1.50   | 2.34   | 121.63 | 0.74   | 58.57  | 8.77   | 58.31  | 2.92   |
| std   | 0.50   | 1.07   | 157.82 | 0.44   | 20.04  | 10.61  | 10.54  | 4.56   |
| min   | 1.00   | 1.00   | 1.00   | 0.00   | 10.00  | 1.00   | 34.00  | 0.00   |
| 25%   | 1.00   | 1.00   | 25.00  | 0.00   | 40.00  | 3.00   | 51.00  | 0.00   |
| 50%   | 1.00   | 2.00   | 80.00  | 1.00   | 60.00  | 5.00   | 62.00  | 0.00   |
| 75%   | 2.00   | 3.00   | 144.00 | 1.00   | 75.00  | 11.00  | 66.00  | 10.00  |
| max   | 2.00   | 4.00   | 999.00 | 1.00   | 99.00  | 87.00  | 81.00  | 10.00  |

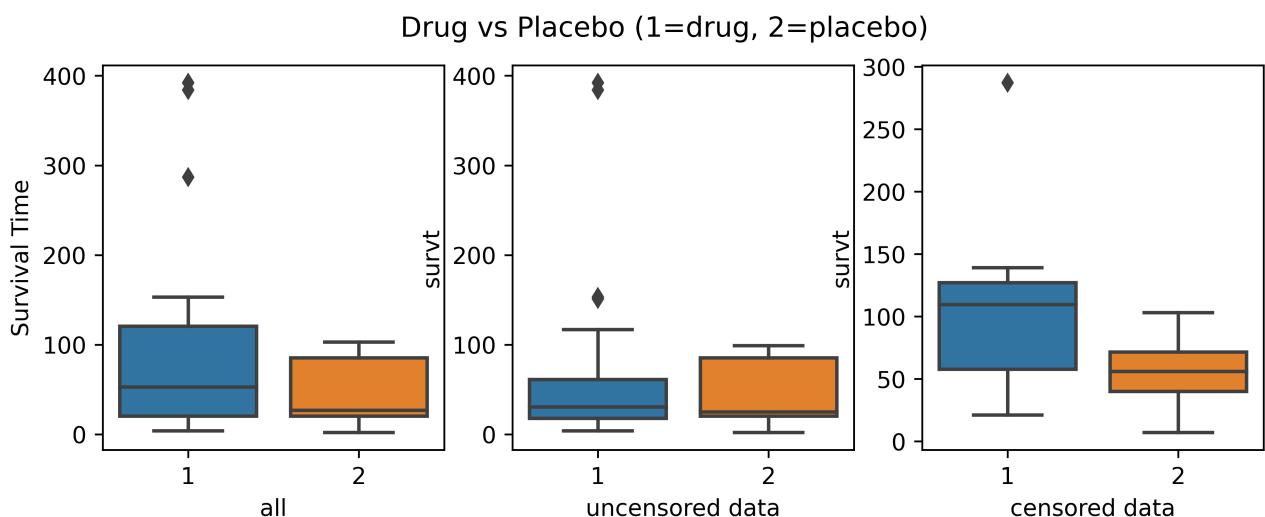
Tabulka 2: Základní analýza na celém datasetu

<sup>1</sup>Pozn: Hodnoty Karnofského skóre znamenají:  $KAR \leq 30$  – úplná hospitalizace,  $30 < KAR \leq 60$  – částečná hospitalizace,  $KAR > 60$  – vlastní péče bez hospitalizace.

|       | treat | cell  | survt  | cens  | KAR   | didur | age   | prith |
|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| count | 48.00 | 48.00 | 48.00  | 48.00 | 48.00 | 48.00 | 48.00 | 48.00 |
| mean  | 1.38  | 2.00  | 71.67  | 0.75  | 53.54 | 9.25  | 59.88 | 2.29  |
| std   | 0.49  | 0.00  | 85.77  | 0.44  | 19.10 | 13.91 | 9.92  | 4.25  |
| min   | 1.00  | 2.00  | 2.00   | 0.00  | 20.00 | 1.00  | 35.00 | 0.00  |
| 25%   | 1.00  | 2.00  | 20.00  | 0.75  | 40.00 | 2.00  | 54.75 | 0.00  |
| 50%   | 1.00  | 2.00  | 51.00  | 1.00  | 60.00 | 4.00  | 62.50 | 0.00  |
| 75%   | 2.00  | 2.00  | 97.50  | 1.00  | 70.00 | 11.00 | 67.00 | 0.00  |
| max   | 2.00  | 2.00  | 392.00 | 1.00  | 85.00 | 87.00 | 72.00 | 10.00 |

Tabulka 3: Základní analýza na podvybraném datasetu (**cell = 2**)

Podvybraný dataset obsahuje pouze 48 pozorování, jedná se o pacienty průměrně o něco starší a s výrazně kratší průměrnou dobou dožití. Dataset je rozdělen nerovnoměrně: 30 pacientů z 48 bylo léčeno skutečným lékem, a jen 18 z 48 placebem.



Obrázek 1: Boxplot doby dožití (nalevo - celá analyzovaná skupina, uprostřed - pouze pro necensorovaná data, napravo - pouze pro censorovaná data)

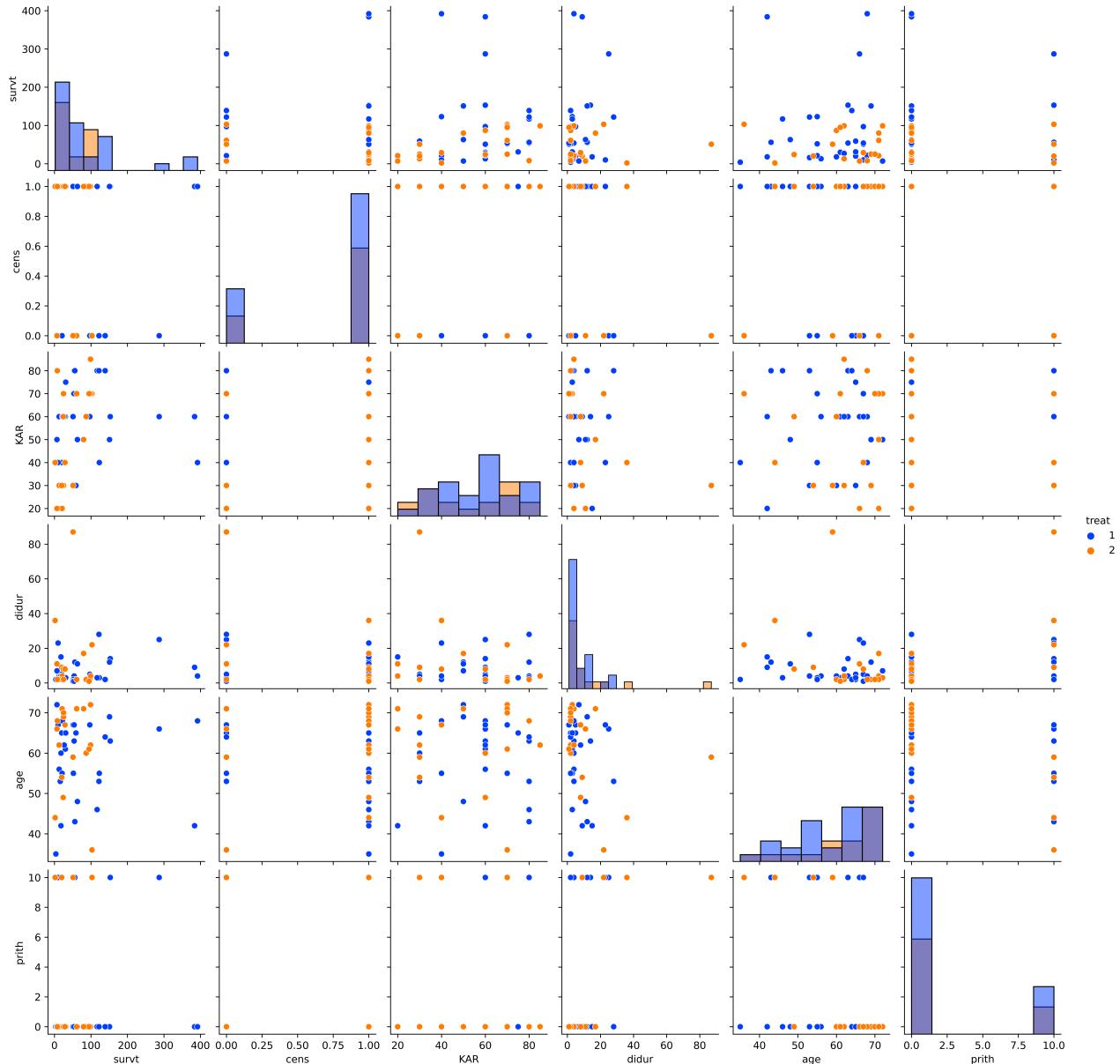
Na Obrázku 1 jsou tři boxploty, ilustrující rozdělení pacientů léčených lékem a placebem mezi censorovanými<sup>2</sup> a necensorovanými případmi. Na všech třech boxplotech je vidět, že střední hodnota doby přežití je u pacientů léčených lékem vyšší, než u pacientů léčených placebem.

Mezi skutečně léčenými pacienty je několik outlierů s výrazně nadprůměrnou dobou dožití. Může se jednat o případy, pro které testovaný lék je obzvláště účinný nebo se jedná pouze o přirozenou výjimku. Skutečnost, že taková odlehlá pozorování jsou pouze v případě léku a pouze na jednu stranu od průměru, napovídá k první variantě.

Na Obrázku 2 je základní vizualizace datasetu (barevně jsou odděleny podskupiny, tj. lék a pla-

<sup>2</sup>V kontextu spolehlivostní analýzy censorované pozorování je neúplné nebo ne zcela pozorované měření. V tomto případě censorovaná pozorování jsou například pacienti, kteří přežili po celou dobu experimentu (a tedy okamžik úmrtí nebyl zaznamenán) nebo ukončili léčbu předčasně. Necensorovaná pozorování představují pacienty, jejichž úmrtí bylo pozorováno před koncem experimentu.

cebo). Vizualizace je pomocí pairplotu, tj. mřížka grafů, kde řádky i sloupce představují jednotlivé proměnné (sloupce) v datech. Tedy pairplot odráží, jak vypadá závislost proměnných mezi sebou, a na diagonále jsou histogramy pro danou proměnnou.



Obrázek 2: Pairplot

### 3 Parametrické a neparametrické modely

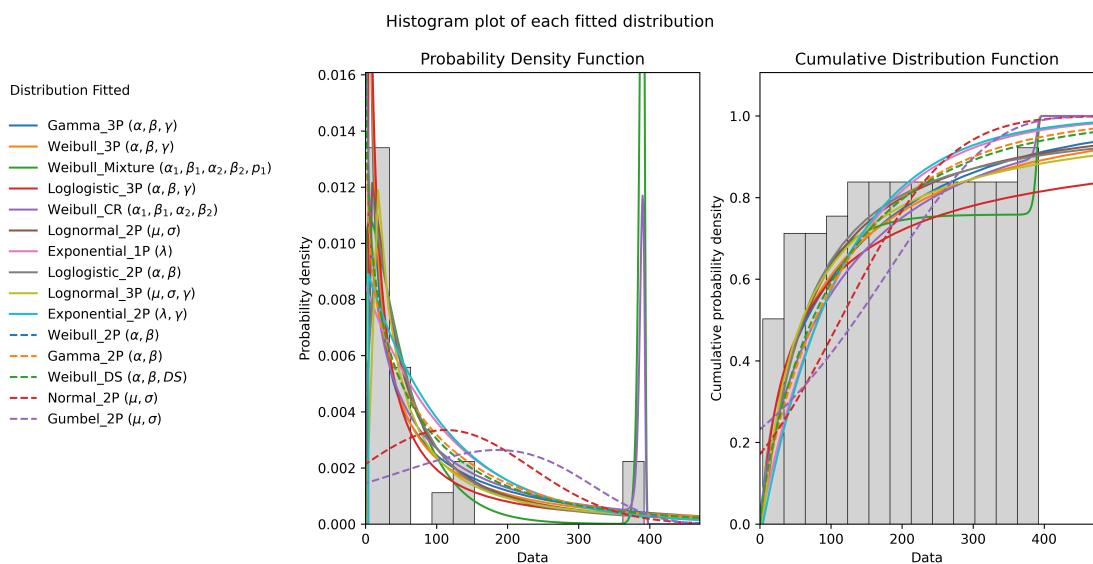
Cílem této práce je najít vhodný model popisující ve zvolené skupině doby dožití pro pacienty, kteřím byl podáván lék a pro pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Nyní se pokusíme najít nejlepší modely pro popis dat, tedy vytvoříme pro každou skupinu pacientů vlastní model. Nejprve vyzkoušíme pro každou podskupinu parametrický přístup, poté neparametrický a následně výsledné modely

porovnáme.

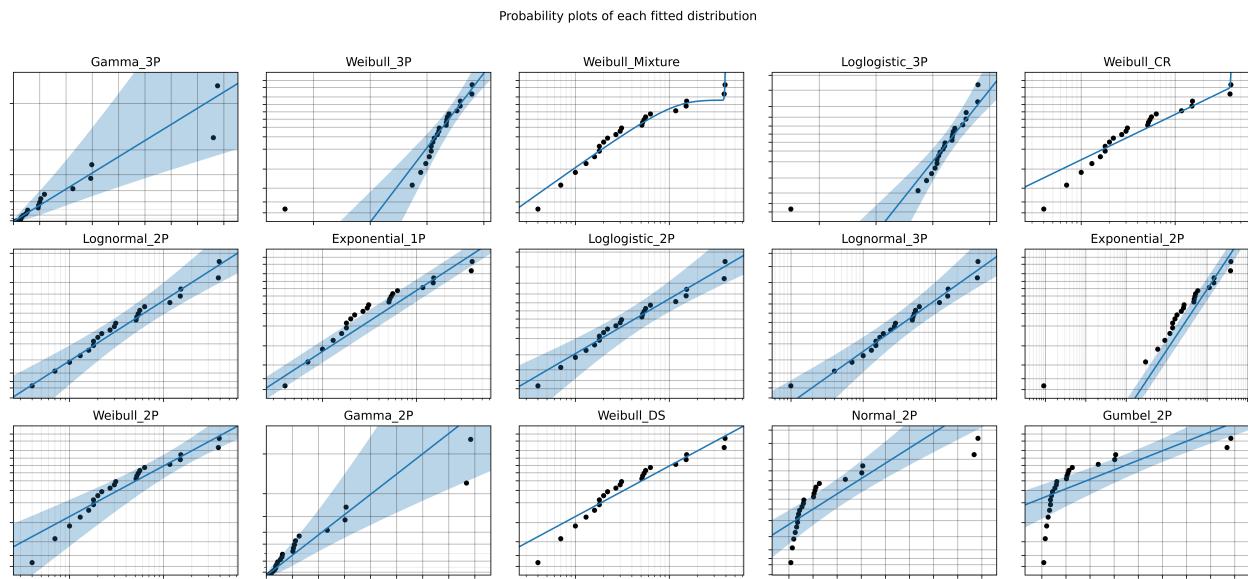
### 3.1 Parametrické modely

Ke hledání vhodného parametrického modelu použijeme existující implementaci v knihovně **reliability**. V Podsekích 3.1.1 a 3.1.2 jsou pokaždé uvedeny grafické výstupy funkce `Fit_Everything` a stručná diskuze, vysvětlující volbu konkrétní hustoty. Funkce `Fit_Everything` proloží poskytnutá data pomocí 15 předdefinovaných hustot a pro každou odhadne hodnoty parametrů. Následně vykreslí PP ploty a probability ploty pro každý model (“fit”).

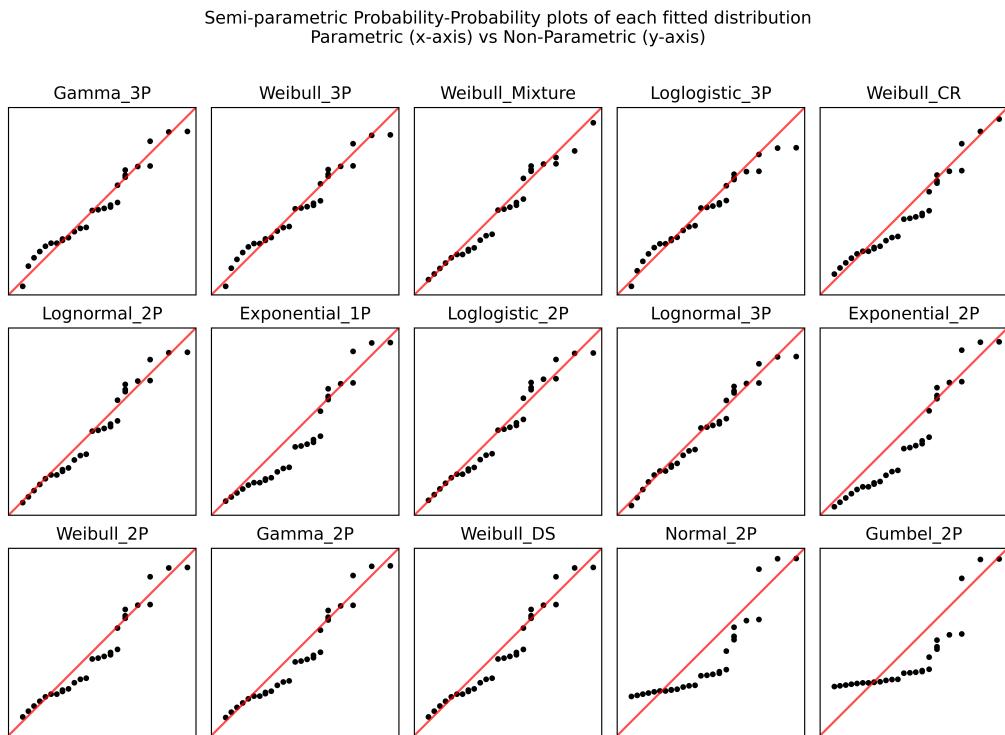
#### 3.1.1 Pacienti léčení lékem



Obrázek 3: Histogram a proložené hustoty



Obrázek 4: P ploty pro jednotlivé modely



Obrázek 5: PP ploty pro jednotlivé modely

V Tabulce 4 jsou shrnutý hodnoty odhadnutých parametrů a také hodnoty log-likelihood, AIC a BIC<sup>3</sup>.

<sup>3</sup>Zde všechna čísla jsou zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

| Distribution  | $\alpha$ | $\beta$ | $\gamma$ | $\alpha_1$ | $\beta_1$ | $\alpha_2$ | $\beta_2$ | Prop.  | DS     | $\mu$  | $\sigma$ | $\lambda$ | Log-like. | AIC    | BIC    |
|---------------|----------|---------|----------|------------|-----------|------------|-----------|--------|--------|--------|----------|-----------|-----------|--------|--------|
| Gamma3P       | 270.72   | 0.50    | 4.00     |            |           |            |           |        |        |        |          |           | -120.39   | 247.71 | 250.99 |
| Weibull3P     | 106.13   | 0.61    | 4.00     |            |           |            |           |        |        |        |          |           | -120.93   | 248.79 | 252.07 |
| WeibullMixt.  |          |         |          | 56.57      | 1.10      | 389.96     | 116.37    | 0.76   |        |        |          |           | -118.04   | 248.57 | 253.08 |
| Loglogistic3P | 57.80    | 0.78    | 4.00     |            |           | 128.49     | 0.74      | 390.17 | 120.53 |        |          |           | -122.66   | 252.25 | 255.53 |
| WeibullCR     |          |         |          |            |           |            |           |        |        |        |          |           | -121.13   | 251.86 | 255.86 |
| Lognormal2P   |          |         |          |            |           |            |           |        |        | 4.13   | 1.39     |           | -124.59   | 253.62 | 255.98 |
| Exponential1P |          |         |          |            |           |            |           |        |        |        |          | 0.01      | -126.91   | 255.97 | 257.23 |
| Loglogistic2P | 60.37    | 1.19    |          |            |           |            |           |        |        |        |          |           | -125.30   | 255.04 | 257.39 |
| Lognormal3P   |          |         | 3.00     |            |           |            |           |        |        | 4.02   | 1.63     |           | -123.98   | 254.87 | 258.15 |
| Exponential2P |          |         | 4.00     |            |           |            |           |        |        |        |          | 0.01      | -125.87   | 256.18 | 258.54 |
| Weibull2P     | 114.41   | 0.83    |          |            |           |            |           |        |        |        |          |           | -126.20   | 256.85 | 259.21 |
| Gamma2P       | 153.69   | 0.80    |          |            |           |            |           |        |        |        |          |           | -126.49   | 257.43 | 259.79 |
| WeibullDS     | 114.41   | 0.83    |          |            |           |            |           | 1.00   |        |        |          |           | -126.20   | 259.33 | 262.61 |
| Normal2P      |          |         |          |            |           |            |           |        |        | 112.97 | 119.09   |           | -141.89   | 288.23 | 290.58 |
| Gumbel2P      |          |         |          |            |           |            |           |        |        | 185.54 | 139.42   |           | -147.79   | 300.02 | 302.38 |

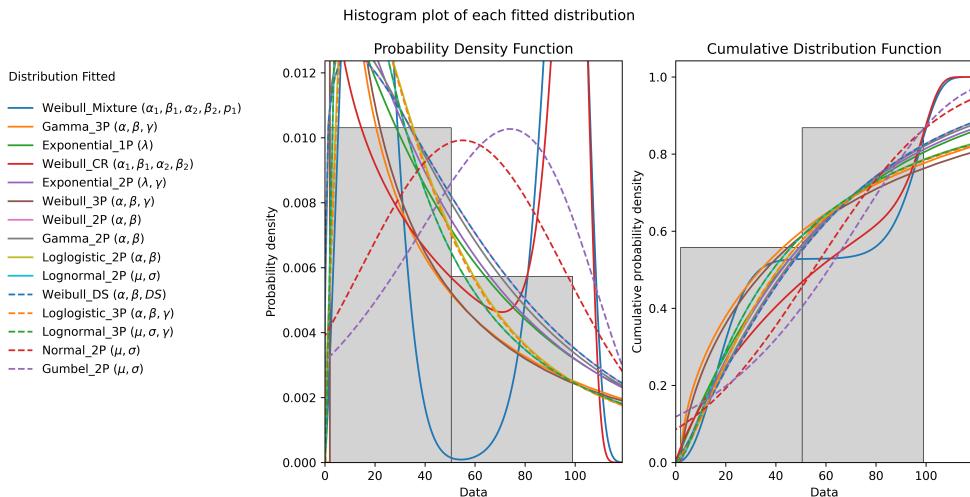
Tabulka 4: Odhadování parametrů pro podskupinu pacientů léčených lékem

Na základě vizuálního vyhodnocení P-plotů a PP-plotů (Obr. 4 a Obr. 5) je vidět, že oba modely (`logNormal 2P` a `Gamma 3P`) popisují data podobně dobře, a to i ve srovnání s neparametrickými metodami Kaplan-Meiera a Nelson-Aalena (viz Podsekce 3.2), a tedy zvolíme jednodušší model – dvouparametrickou lognormální hustotu s parametry  $\mu = 4.02$  a  $\sigma = 1.63$ .

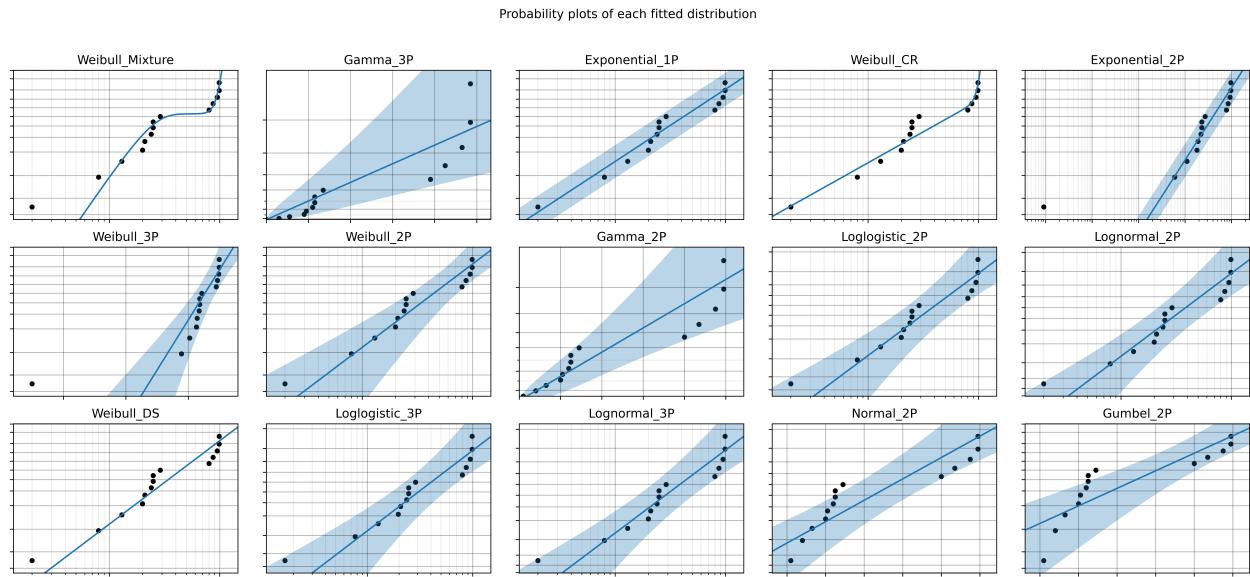
(V následujících sekčních ověříme shodu zvoleného parametrického modelu s neparametrickými odhady.)

### 3.1.2 Pacienti léčení placebem

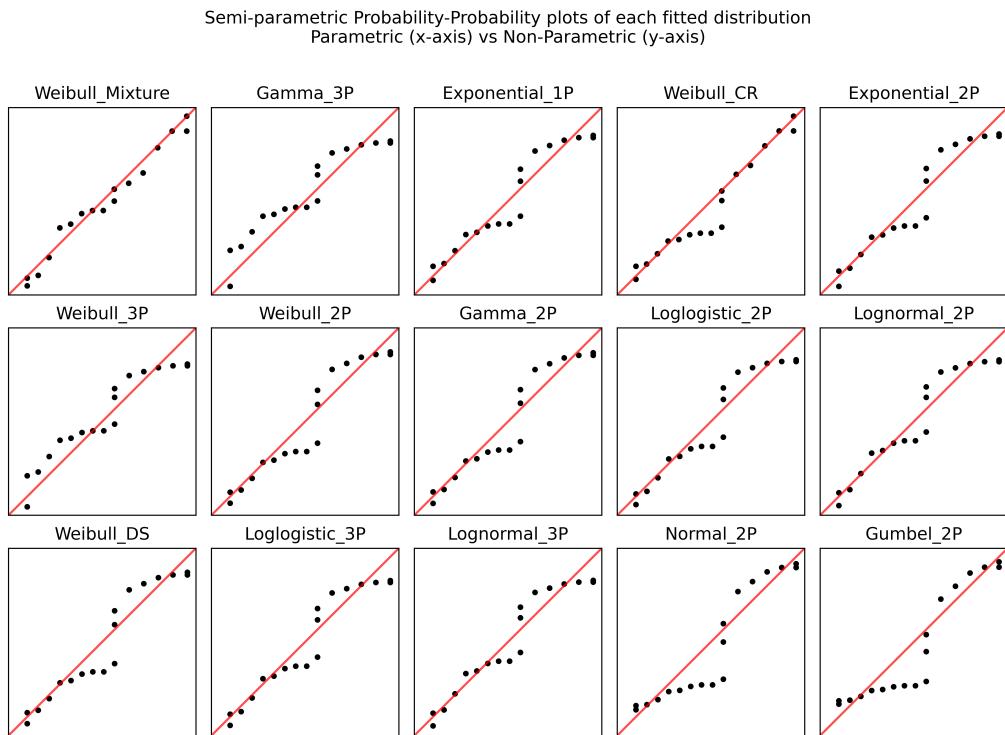
V této sekci hledáme stejným postupem parametrický model pro podskupinu pacientů s placebem.



Obrázek 6: Histogram a proložené hustoty



Obrázek 7: Probability ploty pro jednotlivé modely



Obrázek 8: PP ploty pro jednotlivé modely

Číselné hodnoty parametrů jsou opět uvedeny v tabulce.

| Distribution  | $\alpha$ | $\beta$ | $\gamma$ | $\alpha_1$ | $\beta_1$ | $\alpha_2$ | $\beta_2$ | Prop. | DS | $\mu$ | $\sigma$ | $\lambda$ | Log-like. | AIC    | BIC    |
|---------------|----------|---------|----------|------------|-----------|------------|-----------|-------|----|-------|----------|-----------|-----------|--------|--------|
| WeibullMixt.  |          |         |          | 20.74      | 2.23      | 98.21      | 12.93     | 0.53  |    |       |          |           | -63.67    | 142.33 | 141.78 |
| Gamma3P       | 118.42   | 0.55    | 2.00     |            |           |            |           |       |    |       |          |           | -68.45    | 144.61 | 145.56 |
| Exponential1P |          |         |          |            |           |            |           |       |    |       |          | 0.02      | -71.47    | 145.19 | 145.83 |
| WeibullCR     |          |         |          | 86.32      | 0.86      | 100.28     | 17.23     |       |    |       |          |           | -67.42    | 145.91 | 146.40 |
| Exponential2P |          |         | 2.00     |            |           |            |           |       |    |       |          | 0.02      | -70.86    | 146.53 | 147.51 |
| Weibull3P     | 57.46    | 0.69    | 2.00     |            |           |            |           |       |    |       |          |           | -69.48    | 146.67 | 147.62 |
| Weibull2P     | 61.35    | 1.15    |          |            |           |            |           |       |    |       |          |           | -71.27    | 147.35 | 148.33 |
| Gamma2P       | 49.03    | 1.21    |          |            |           |            |           |       |    |       |          |           | -71.31    | 147.42 | 148.41 |
| Loglogistic2P | 40.88    | 1.47    |          |            |           |            |           |       |    |       |          |           | -72.07    | 148.93 | 149.91 |
| Lognormal2P   |          |         |          |            |           |            |           |       |    | 3.66  | 1.19     |           | -72.11    | 149.02 | 150.00 |
| WeibullDS     | 61.35    | 1.15    |          |            |           |            |           | 1.00  |    |       |          |           | -71.27    | 150.26 | 151.22 |
| Loglogistic3P | 40.43    | 1.44    | 0.34     |            |           |            |           |       |    | 3.66  | 1.19     |           | -72.06    | 151.84 | 152.80 |
| Lognormal3P   |          |         | 0.00     |            |           |            |           |       |    |       |          |           | -72.11    | 151.93 | 152.89 |
| Normal2P      |          |         |          |            |           |            |           |       |    | 54.95 | 40.21    |           | -74.39    | 153.59 | 154.57 |
| Gumbel2P      |          |         |          |            |           |            |           |       |    | 74.07 | 35.81    |           | -75.54    | 155.88 | 156.86 |

Tabulka 5: Odhadování parametrů pro podskupinu pacientů léčených placebem

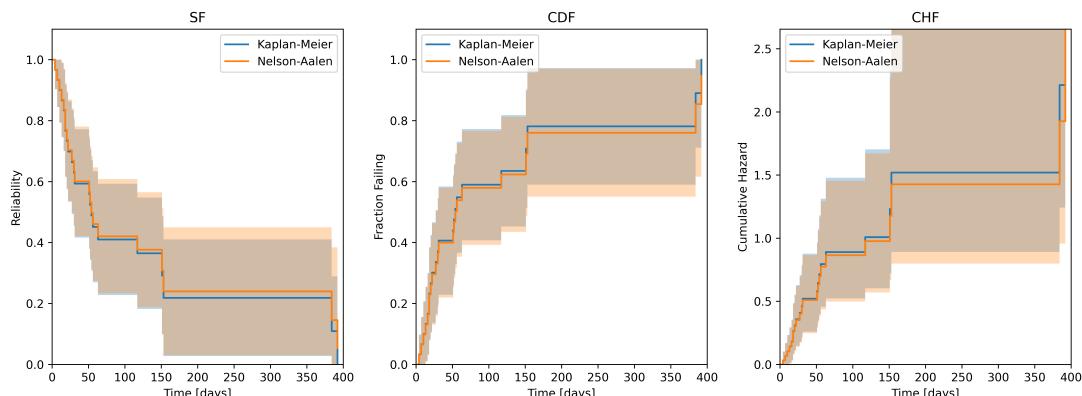
Pro podskupinu pacientů léčených placebem jsme zvolili jednoparametrickou exponenciální hustotu s hodnotou parametru  $\lambda = 0.0165$ . Hustota **Gamma3P** popisuje data jen nepatrň lepe, zato ale se musí odhadovat 3 parametry místo 1. Volíme tedy jednodušší model.

### 3.2 Neparametrické modely

V Podsekcích 3.2.1 a 3.2.2 jsou pro obě skupiny pacientů (tj. léčení lékem a léčení placebem) uvedeny odhadování Kaplan-Meiera a Nelson-Aalena. Na grafech jsou pro porovnání vyneseny také vybrané parametrické odhadování (viz Sekce 3.1).

#### 3.2.1 Pacienti léčení lékem

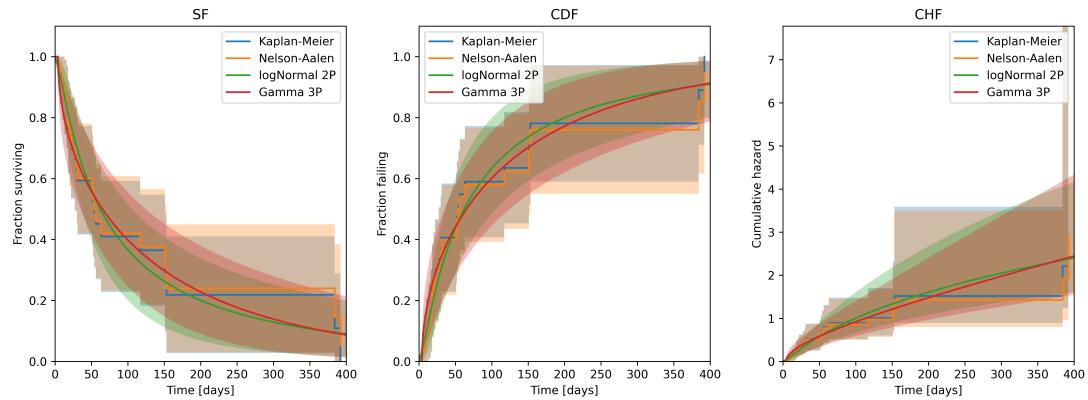
Na Obrázku 9 jsou *survival function* (SF), *cumulative distribution function* (CDF) a *complementary hazard function* (CHF).



Obrázek 9: SF, CDF a CHF pro odhad Nelson-Aalena a Kaplan-Meiera pro podskupinu pacientů, léčených lékem.

Na ose x je vynesen počet dnů do hodnoty 400, jelikož maximální hodnota `survt` pro pacienty léčené lékem je 392.

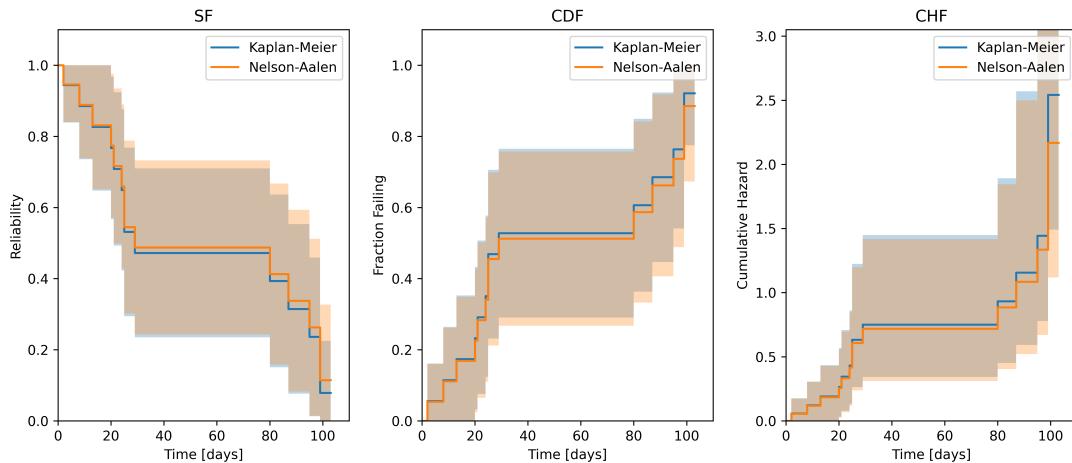
Obrázek 10 ilustruje shodu těchto neparametrických metod s parametrickými modely, zvolenými v předchozí sekci.



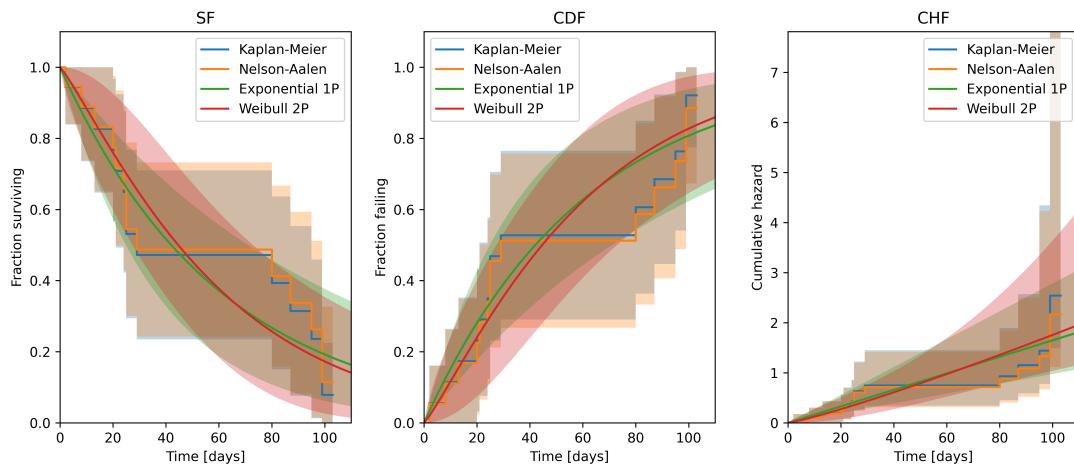
Obrázek 10: SF, CDF a CHF - porovnání parametricky a neparametricky

### 3.2.2 Pacienti léčení placeboem

Opět SF, CDF a CHF pro podskupinu pacientů léčenou placeboem.



Obrázek 11: SF, CDF a CHF pro odhad Nelson-Aalena a Kaplan-Meiera pro podskupinu pacientů, léčených placeboem



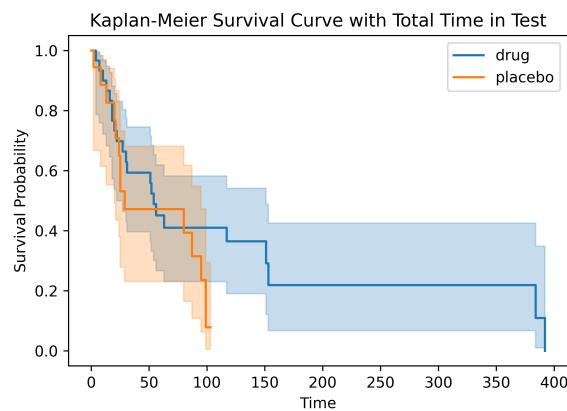
Obrázek 12: SF, CDF a CHF - porovnání parametricky a neparametricky

Zde je počet dnů vynesen pouze do hodnoty 110, jelikož maximální hodnota `survt` pro pacienty léčené placebem je 103.

Obrázek 12 opět ukazuje shodu parametrických a neparametrických modelů.

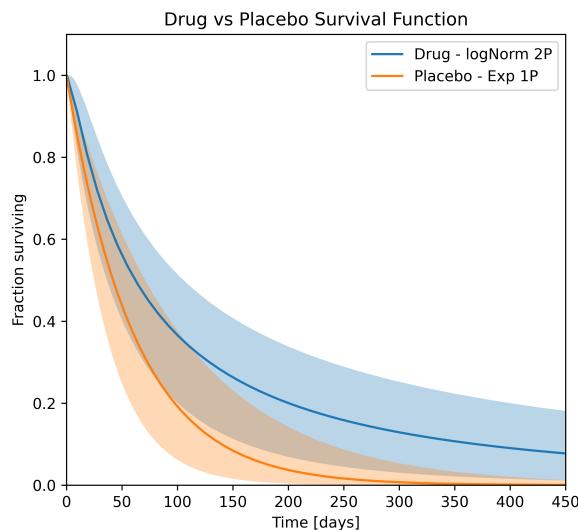
## 4 Porovnání podskupin lék vs. placebo

V této sekci uvedeme porovnání modelů, sestavených v předchozích sekcích. Na Obrázku 13 je TTTplot (total time in test), konstruovaný na základě Kaplan-Meiera. Je vidět, že pacienti, dostávající placebo, umírali výrazně rychleji. Na grafu pacientů, léčených lékem (modrá barva) je mezi 150. a 360. dnem vidět plató - patrně lze říct, že u dosud přeživších se eskalace nemoci zastavila (lék zabral).

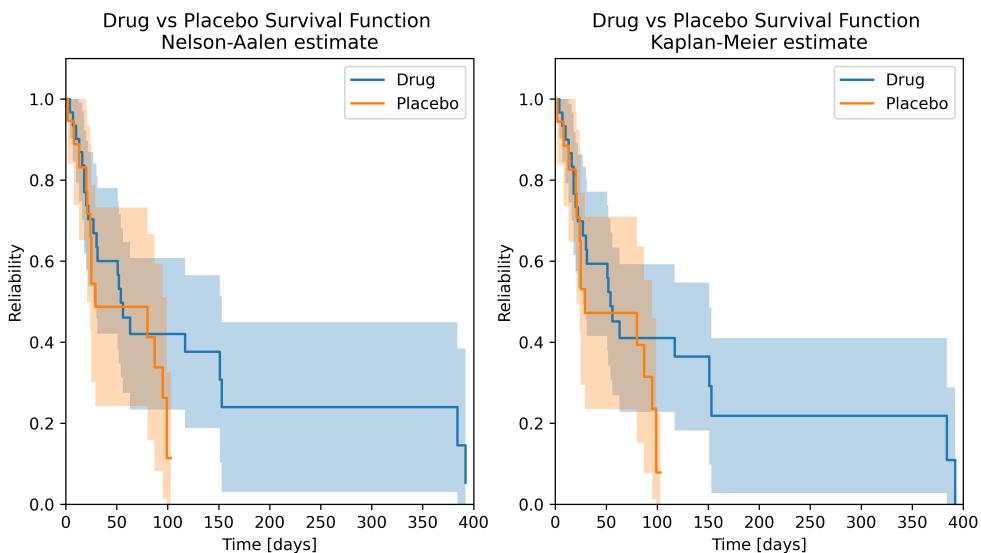


Obrázek 13: TTT plot (na základě Kaplan-Meiera)

Obrázek 14 (ukazující SF pro parametrické modely) je ve shodě s Obrázkem 13, tedy ilustruje o něco rychlejší (ve smyslu doby do úmrtí) průběh nemoci u pacientů, kteří dostávali placebo.

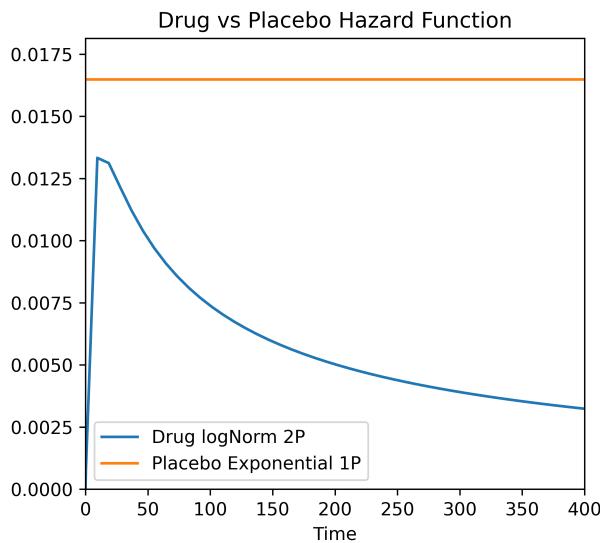


Obrázek 14: Průběh survival function pro vybrané parametrické modely.



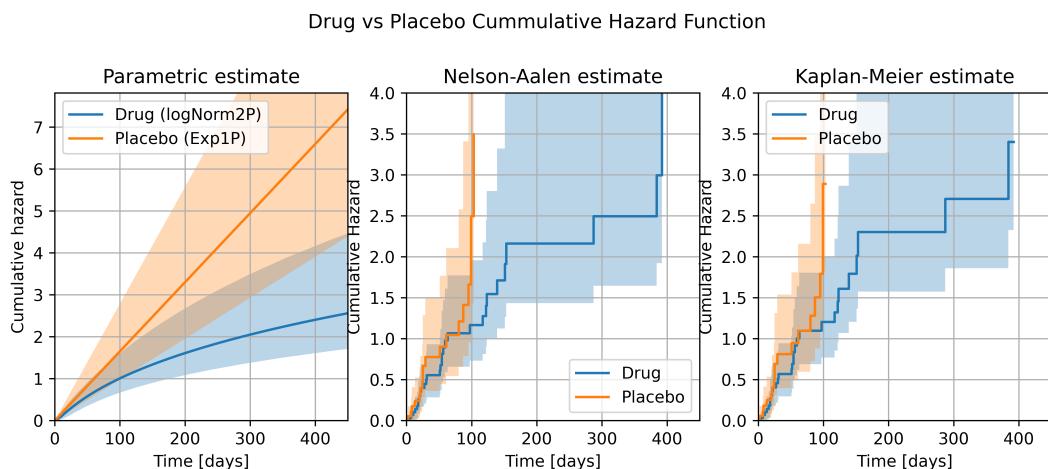
Obrázek 15: Průběh survival function pro vybrané neparametrické modely (KM, NA)

**Poznámka k Obrázkům 14 a 15:** na první pohled lze říct, že SF pro pacienty s placeboem od 100. dne léčby, získané parametrickým a neparametrickým přístupem, se neshodují. Je to vysvětlitelné tím, že po 100. dni již nebyla žádná další pozorování úmrtí, a tedy parametrický odhad může být nekvalitní.



Obrázek 16: Průběh intenzity poruch (*hazard function*) pro vybrané parametrické modely

Na Obrázku 16 je průběh intenzity poruch pro dvě zvolené parametrické hustoty: lognormální o dvou parametrech (popisující podskupinu pacientů, léčených lékem) a exponenciální o jednom parametru (popisující podskupinu pacientů, léčených placebem). Pacienti s placebem mají *constant failure rate*. U pacientů s lékem je vidět, že pokud pacient přežije prvních 30 dnů léčby, dále riziko úmrtí bude klesat. Lze tedy říct, že lék zabírá.



Obrázek 17: Kumulativní intenzity poruch (*cumulative hazard function*)

Obrázek 17 ilustruje kumulativní intenzity poruch pro obě podskupiny pro různé modely.

| Podskupina | Použitý model | MTTF [dnů] | $t_{\text{med}}$ | MRL [dnů] |
|------------|---------------|------------|------------------|-----------|
| Lék        | logNormal2P   | 163.64     | 62.11            | 270.4     |
|            | Kaplan-Meier  | 129.95     | 54               |           |
| Placebo    | Exp1P         | 60.64      | 42.03            | 60.64     |
|            | Kaplan-Meier  | 54.16      | 29               |           |

Tabulka 6: MRL = střední zbytková doba života (*mean residual life*), MTTF = střední doba do úmrtí (*mean time to failure*),  $t_{\text{med}}$  = mediánová doba života

Vybrané číselné charakteristiky jsou uvedeny v Tabulce 6. Hodnoty MTTF pro parametrický a neparametrický přístup jsou poměrně blízké,  $t_{\text{med}}$  v případě léku také.  $t_{\text{med}}$  pro podskupinu, léčenou placebem se liší - vysvětlení se nabízí stejné, jako u Obrázků 14 a 15 - nedostatek pozorování po 100. dni.

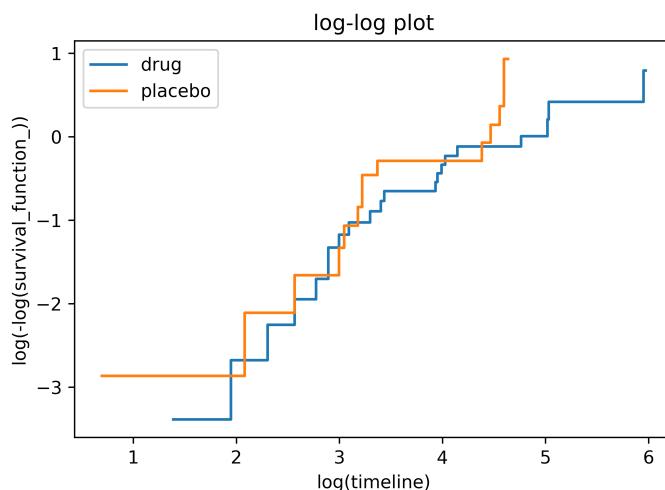
## 5 Coxův regresní model

*Coxův regresní model* je založen na Coxově proporcionalním hazardovém předpokladu, který tvrdí, že poměrné riziko dvou skupin je konstantní v čase. Tento předpoklad umožňuje odhadnout vliv různých faktorů na přežití a současně zachovává nezávislost na neovlivňujících proměnných.

Pro použití Coxova regresního modelu je nejprve potřeba mít k dispozici data o čase do události (např. úmrtí) a příslušné prediktory (faktory ovlivňující přežití). Zde byla použita existující implementace Coxova regresního modelu v knihovně `lifelines`.

### 5.1 Ověření předpokladů

Začneme vizuální kontrolou průběhu log-log  $\hat{R}_{KM}$  (Obrázek 18).



Obrázek 18: log-log plot lék vs placebo

Je vidět, že grafy nejsou "rovnoběžné", na několika místech se kříží. Znamená to, že v tomto případě Coxův regresní model nelze použít.

Ověřme ještě tzv. *logrank test*. Testuje hypotézu  $H_0$  : obě podskupiny mají identické rizikové funkce vs.  $H_1$  : podskupiny mají různé rizikové funkce. Pokud  $p$  hodnota testu vyjde menší než hladina významnosti  $\alpha = 0.1$ , hypotézu  $H_0$  zamítne.

|   | test_statistic | p       | -log2(p) |
|---|----------------|---------|----------|
| 0 | 1.73812        | 0.18738 | 2.42     |

Tabulka 7: Výsledek logrank testu

Zde  $p$ -hodnota testu vyšla větší než hladina významnosti, tedy test hypotézu  $H_0$  nezamítá (přijímá). Tedy opravdu v tomto případě Coxův test nelze použít.

Další možný důvod, proč se Coxův model nepodařilo sestrojit, může být nedostatečný počet událostí.

## 6 Závěr

Cílem této práce bylo analyzovat poskytnutá data o pacientech, podstupujících léčbu jisté nemoci a zjistit, zda podávání léku mělo vliv na dobu přežití pacienta. Pacienti byly rozdeleny do dvou podskupin: léčených pomocí léku a léčených pomocí placebo.

Prvně byla provedena základní analýza datasetu. Následně pomocí parametrických a neparametrických přístupů byly sestrojeny modely a porovnány mezi sebou. Bylo zjištěno, že se vizuálně průběhy rizikových funkcí pro obě podskupiny liší a že podskupina, dostávající skutečný lék, měla výrazně vyšší dobu dožití. Coxův model se sestrojit nepodařilo, jelikož nebyly splněny jeho předpoklady.

Na základě provedené analýzy lze tedy uzavřít, že lék vybrané skupině pacientů (typ buněk 2 - small) pomohl k až čtyřnásobně zvýšit dobu dožití. Nicméně pracovalo se celkem s 48 pozorováními (pacienty), a navíc podskupiny byly nerovnoměrně rozděleny - placebo dostávalo pouze 18 pacientů.