

Caso studio 2: dati da trial clinici sul melanoma

Codice R, grafici e commenti

Leonardo Egidi

3-4 aprile 2024

Contents

Introduzione ai dati e all' esperimento	1
Analisi esplorativa	2
Analisi di sopravvivenza con il metodo Kaplan - Meier	16
K-M per la sopravvivenza globale	17
KM per la sopravvivenza con recidiva	18
Modelli bayesiani per la sopravvivenza senza ricadute (<code>rfscens</code>)	20
Modello di regressione logistica	20
Estensioni ed uso di <i>power priors</i>	24
Cenni di discussione	24
Bibliografia essenziale	25

Introduzione ai dati e all' esperimento

Il melanoma rappresenta la seconda più comune diagnosi di cancro e la sua incidenza tende ad aumentare più rapidamente nei soggetti di sesso maschile e con la latitudine, con maggiore prevalenza nelle popolazioni con scarsa pigmentazione.

Grazie al progresso in ambito medico-scientifico, oggi è possibile diagnosticare la presenza di un melanoma nei suoi primissimi stadi, ma pazienti con melanoma ad alto rischio continuano a presentare elevati tassi di ricaduta e di mortalità, pari o superiori al 50%. Al fine di ridurre questi tassi, sono state proposte diverse chemioterapie post-operatorie, come l'**interferone-alpha-2b**, che sembra avere un impatto più significativo sulla sopravvivenza senza recidiva e sulla sopravvivenza globale.

Questa terapia è stata valutata e studiata da Ibrahim, Chen, and Chu (2012) in due trial clinici randomizzati, E1684 e E1690, nella terza fase della sperimentazione clinica con lo scopo di affinarne il dosaggio. Dal 1984 al 1990 viene condotto il primo studio (E1684), somministrando l'interferone-alpha-2b ad alte dosi ai 286 pazienti coinvolti. Alla fine dell'esperimento si evidenzia un netto miglioramento della sopravvivenza senza recidiva e della sopravvivenza globale, accompagnata però da considerevoli effetti collaterali, a causa dei quali si rende necessario un secondo studio a dosi ridotte. Il trial E1690 è stato diretto dal 1991 al 1995 su 427 pazienti ai quali viene sempre somministrato l'interferone-alpha-2b ma con un dosaggio inferiore e meno tossico rispetto allo studio precedente, al fine di validare i risultati ottenuti dal trial E1684 e di diminuirne gli effetti collaterali.

Nota: per questi dati disponiamo di una classica situazione modellabile mediante la cosiddetta *analisi di sopravvivenza*. Possiamo avvalerci infatti del tempo di sopravvivenza di un dato paziente fino a un dato istante e anche del tempo di sopravvivenza con o senza ricadute. Tuttavia, a parte l'applicazione del metodo di Kaplan-Meier, non adotteremo modelli specifici per la sopravvivenza o modelli a rischi proporzionali: seguiremo un approccio semplificatore per introdurre un semplice modello logistico bayesiano, per il quale modelleremo l'outcome binario di interesse dato da: sopravvivenza senza ricadute/sopravvivenza con ricadute.

Per gli interessati, alcune analisi approfondite su questi studi, con relativo codice R, si trovano qui:

https://github.com/maxbiostat/propriety_power_priors

Analisi esplorativa

Come prima cosa carichiamo le librerie necessarie e leggiamo i dati del primo e del secondo trial, e apriamo poi l'intero dataset con trials accorpati:

```
library(readxl)
library(rstanarm)
library(ggplot2)
library(bayesplot)
library(corrplot)
library(RColorBrewer)
library(dplyr)
library(tidyr)
library(tidyverse)
library(survival)

# primo trial
melanoma <- readxl::read_xlsx("trial_e1684.xlsx")
head(melanoma)

# secondo trial
melanoma2 <- readxl::read_xlsx("trial_e1690.xlsx")
```

```

head(melanoma2)

# due trial assieme
melanoma3 <- readxl::read_xlsx("trial_e1684_e1690_Merged.xlsx")

# primary end-point: rfscens,
# equal 0 if relapse-free survival,
# equal 1 if survival with at least one relapse
# response variable
y <- melanoma$rfscens
# predictor matrix
X <- melanoma[, c(3:9)]

```

Le variabili presenti in tutti i dataset sono:

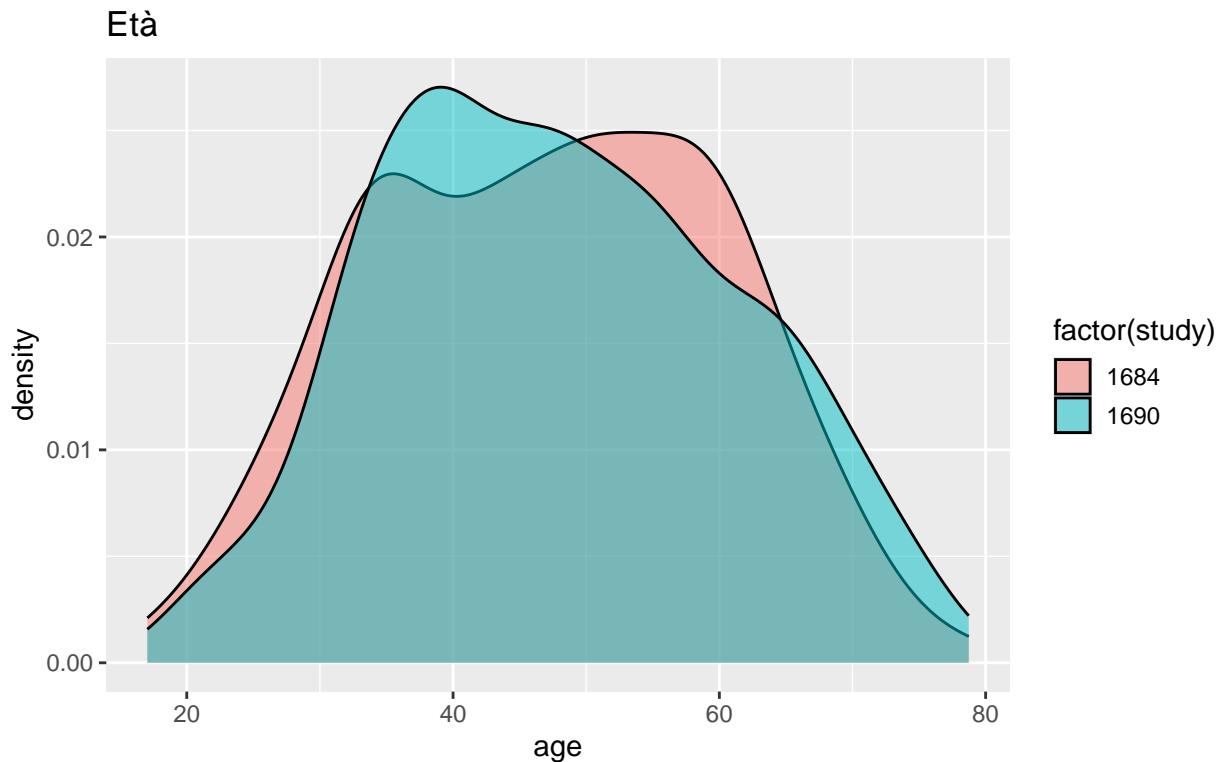
1. CASE: rappresenta il numero del caso del paziente;
2. STUDY: indica il numero dello studio clinico (1684 o 1690);
3. AGE: è l'età del paziente misurata in anni;

```

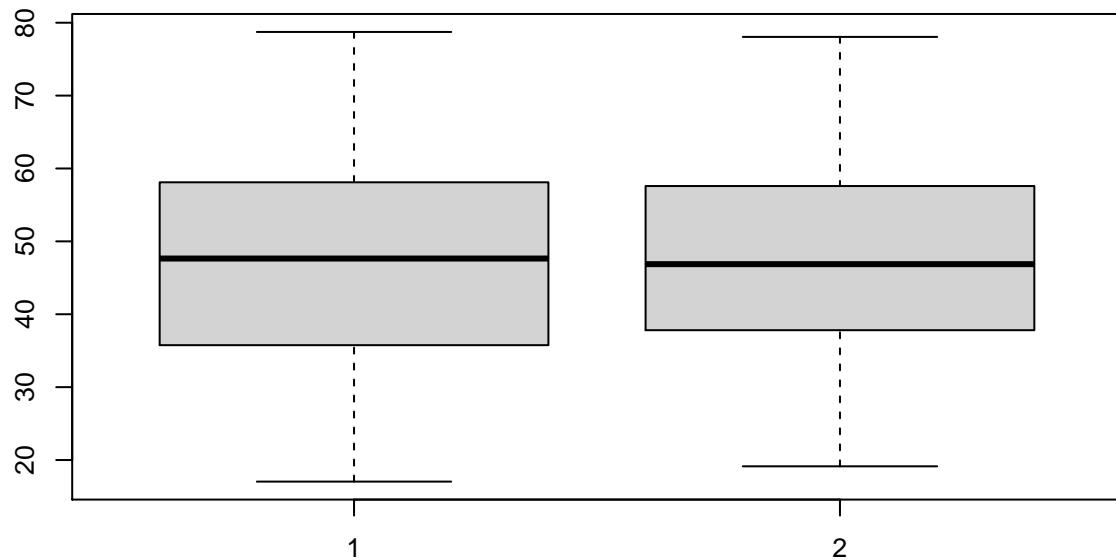
# name redefinition (only for clarifying names)
merged_data <- melanoma3
historical_data <- melanoma
current_data <- melanoma2

ggplot(merged_data, aes(age)) +
  geom_density(aes(fill = factor(study)), alpha=0.5) +
  labs(title= "Età")

```



```
boxplot(historical_data$age, current_data$age)
```



4. TRT: indica il tipo di trattamento somministrato. Assume valore 1 se è stata assegnata

la dose di Interferone-Alpha-2b, 0 altrimenti;

```
table(merged_data$trt) #352 trattamento IFN, 360 altro
```

```
##
```

```
## 0 1
```

```
## 352 360
```

```
prop.table(table(merged_data$trt))
```

```
##
```

```
## 0 1
```

```
## 0.494382 0.505618
```

```
ggplot(merged_data, aes(trt, fill = as.character(study))) +  
  geom_bar(width = 0.5) +  
  theme(axis.text.x = element_text(angle=65, vjust=0.6)) +  
  labs(title= "Trattamento somministrato nei trials")
```



5. SEX: è il sesso del paziente. Si indica con 0 il genere maschile e con 1 il genere femminile;

```
table(merged_data$sex) #439 uomini e 273 donne
```

```
##
```

```
## 0 1
```

```
## 439 273
```

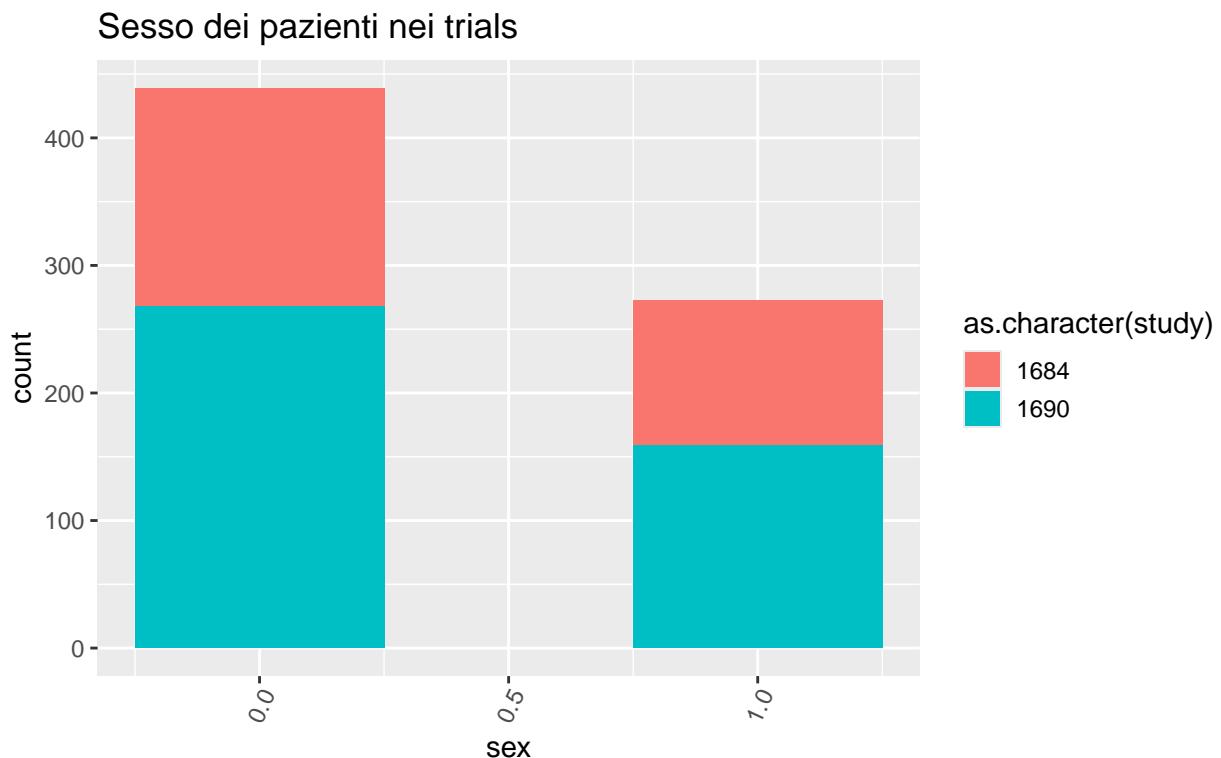
```

prop.table(table(merged_data$sex))

##
##      0      1
## 0.616573 0.383427

ggplot(merged_data, aes(sex, fill = as.character(study))) +
  geom_bar(width = 0.5) +
  theme(axis.text.x = element_text(angle=65, vjust=0.6)) +
  labs(title= "Sesso dei pazienti nei trials")

```



6. PERFORM: rappresenta lo stato di salute del paziente. Se il paziente è pienamente attivo ha valore 0, se, invece, necessita di un deambulatore ha valore 1;

```
table(merged_data$perform) #627 pienamente attivi, 81 ambulatori
```

```

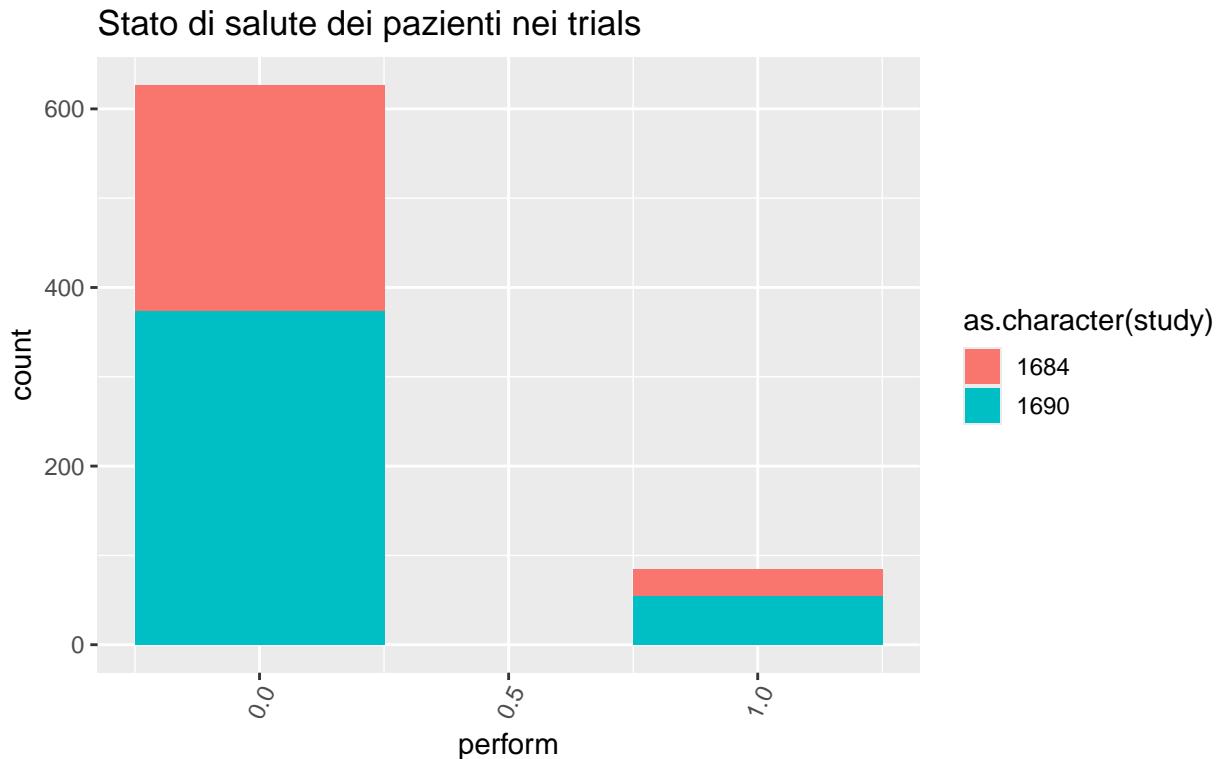
##
##      0      1
## 627   85

prop.table(table(merged_data$perform))

##
##      0      1
## 0.880618 0.119382

```

```
ggplot(merged_data, aes(perform, fill = as.character(study))) +
  geom_bar(width = 0.5) +
  theme(axis.text.x = element_text(angle=65, vjust=0.6)) +
  labs(title= "Stato di salute dei pazienti nei trials")
```



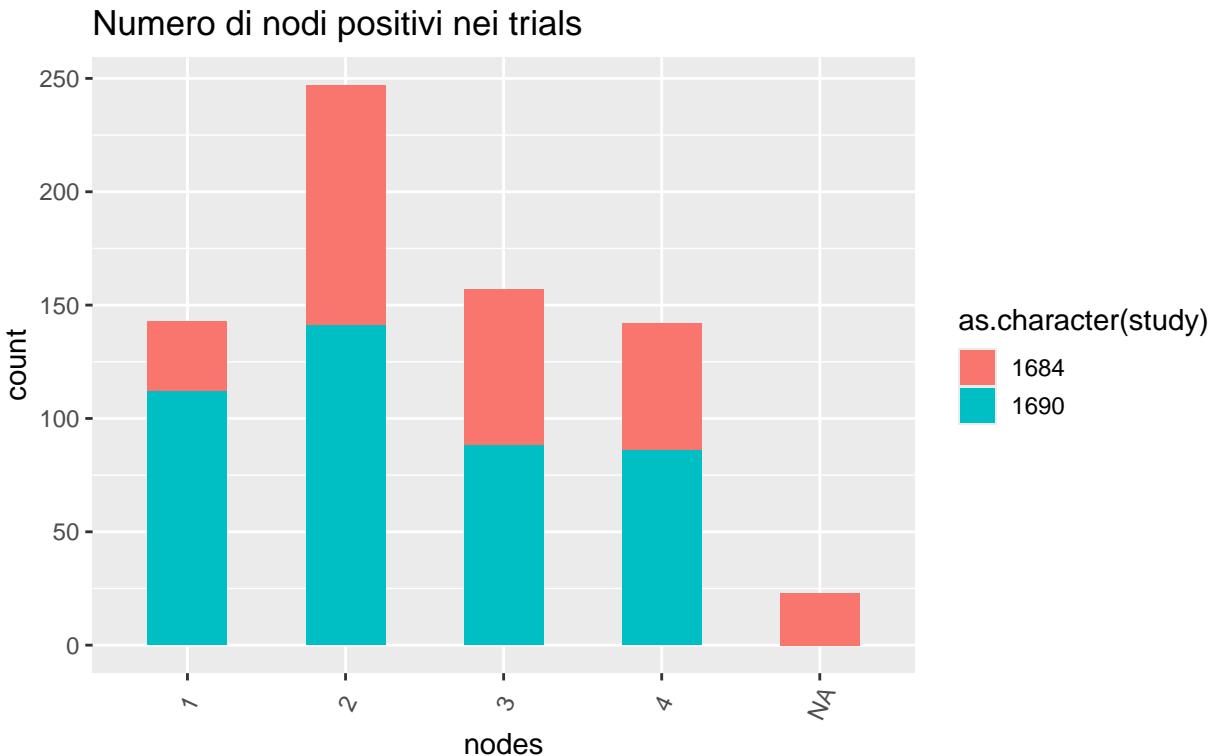
7. NODE: rappresenta il numero di nodi positivi. Viene diviso nelle seguenti categorie: categoria 1 = nessun nodo; categoria 2 = 1 nodo; categoria 3 = 2-3 nodi; categoria 4 = 4 o più nodi;

```
table(merged_data$nodes) #0 nodi = 143, 1 nodo = 247,
```

```
##
##      1      2      3      4
## 143 247 157 142
# 2-3 nodi = 157, 4+ nodi = 142 pazienti
prop.table(table(merged_data$nodes))
```

```
##
##      1      2      3      4
## 0.2075472 0.3584906 0.2278665 0.2060958
ggplot(merged_data, aes(nodes, fill = as.character(study))) +
  geom_bar(width = 0.5) +
  theme(axis.text.x = element_text(angle=65, vjust=0.6)) +
```

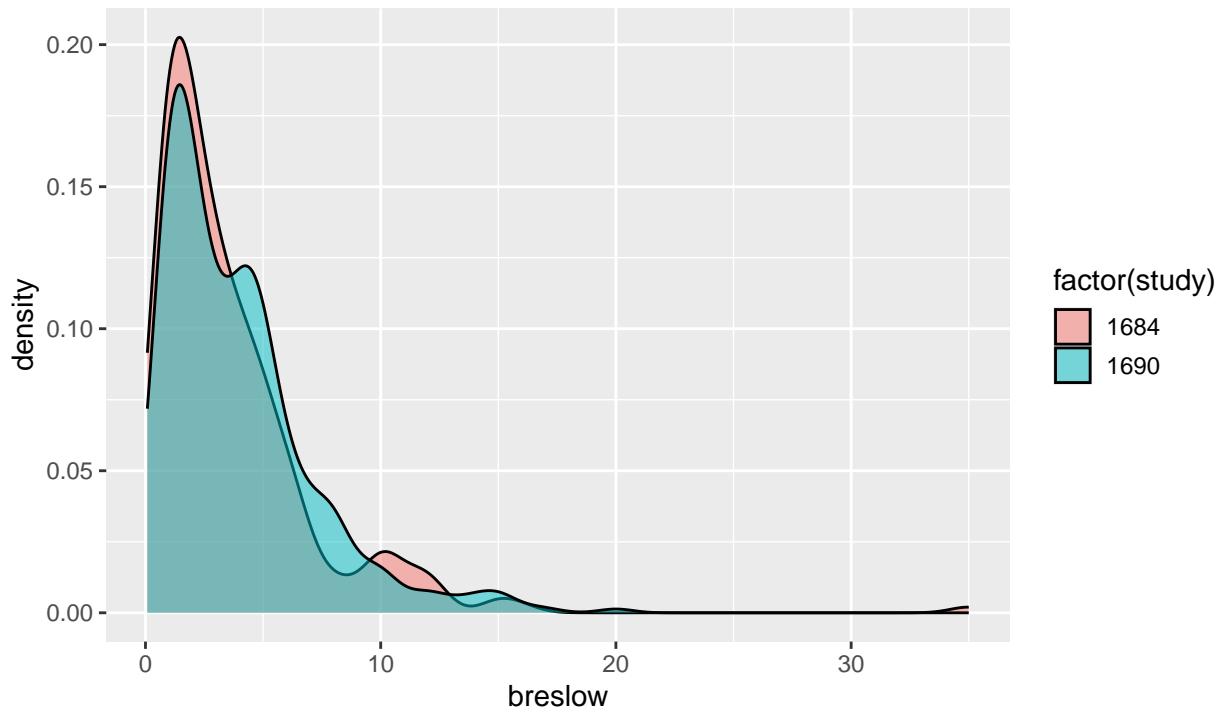
```
labs(title= "Numero di nodi positivi nei trials")
```



8. BRESLOW: è lo spessore del tumore primario in millimetri;

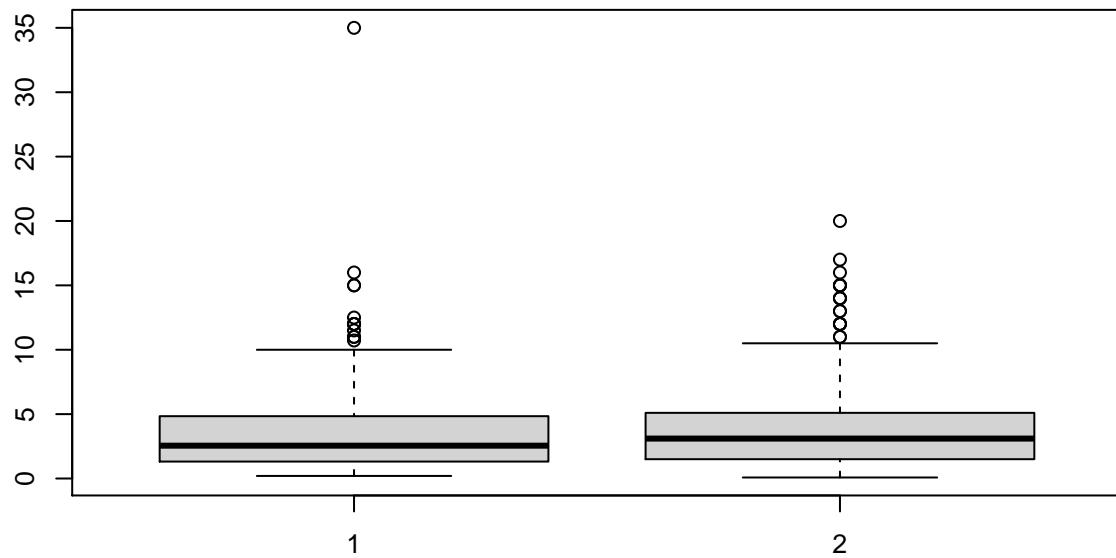
```
# minimo spessore 0.08, massimo spessore 35.
# in media lo spessore è 3.8.
# non sono disponibili 40 osservazioni
merged_data$breslow <- as.numeric(as.vector(merged_data$breslow))
ggplot(merged_data, aes(breslow)) +
  geom_density(aes(fill = factor(study)), alpha=0.5) +
  labs(title= "Spessore del Breslow")
```

Spessore del Breslow



```
historical_data$breslow <- as.numeric(as.vector(historical_data$breslow))

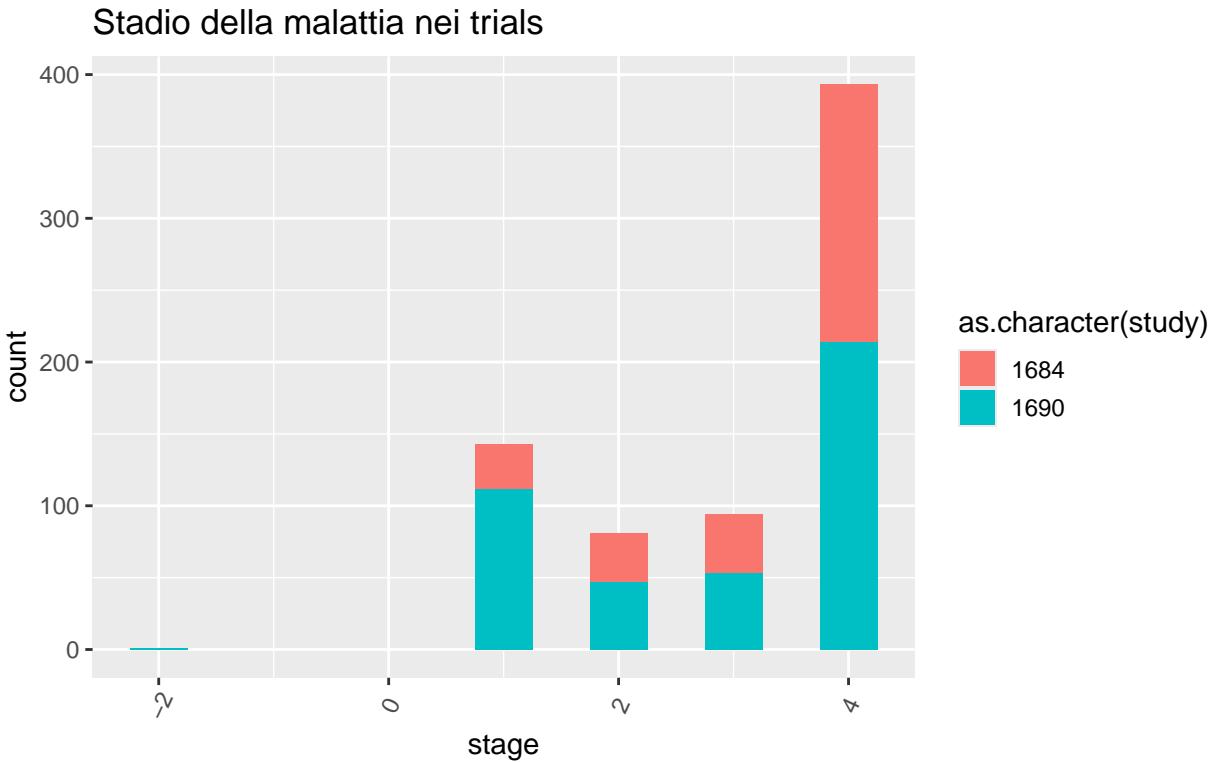
current_data$breslow <- as.numeric(as.vector(current_data$breslow))
boxplot(historical_data$breslow, current_data$breslow)
```



9. STAGE: è lo stadio della malattia. Si riconoscono i seguenti quattro stadi: 1 = T4cN0, 2 = T14pN1cN0, 3 = T1-4cN1, 4 = recurrent N+;

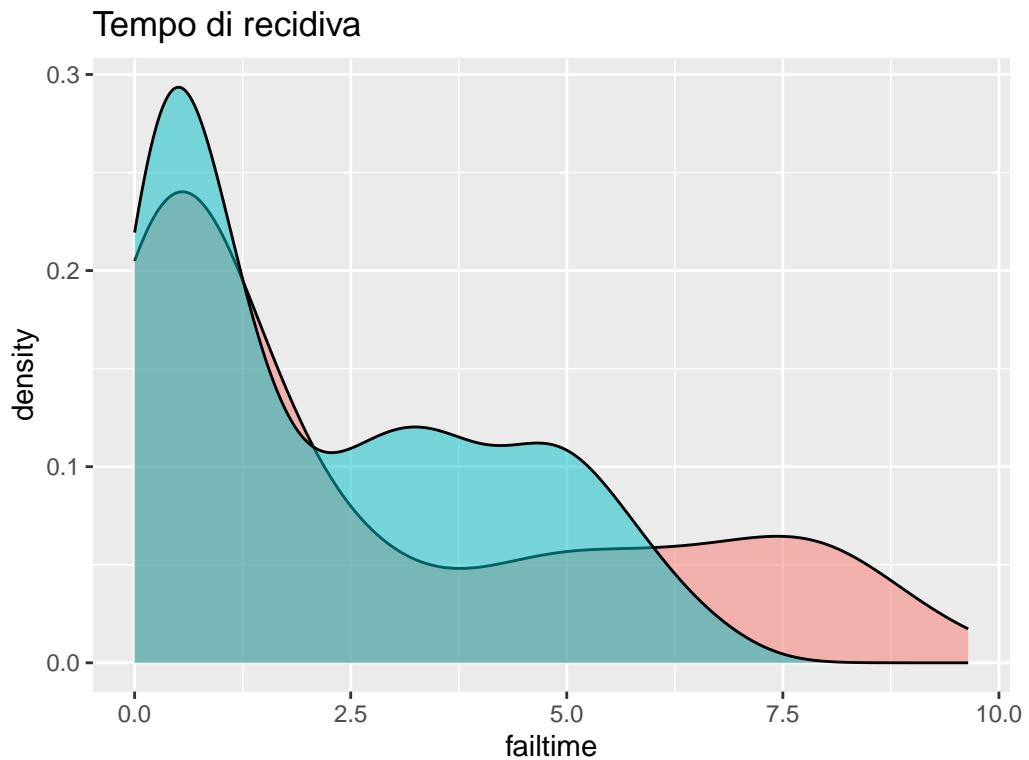
```
table(merged_data$stage) #143 pazienti nel primo stadio,
## 
## -2    1    2    3    4
##  1 143  81  94 393
# 81 nel secondo, 94 nel terzo e 393 nel quarto.
# c'è uno stadio -2 anomalo
prop.table(table(merged_data$stage))

## 
##          -2             1             2             3             4
## 0.001404494 0.200842697 0.113764045 0.132022472 0.551966292
ggplot(merged_data, aes(stage, fill = as.character(study))) +
  geom_bar(width = 0.5) +
  theme(axis.text.x = element_text(angle=65, vjust=0.6)) +
  labs(title= "Stadio della malattia nei trials")
```

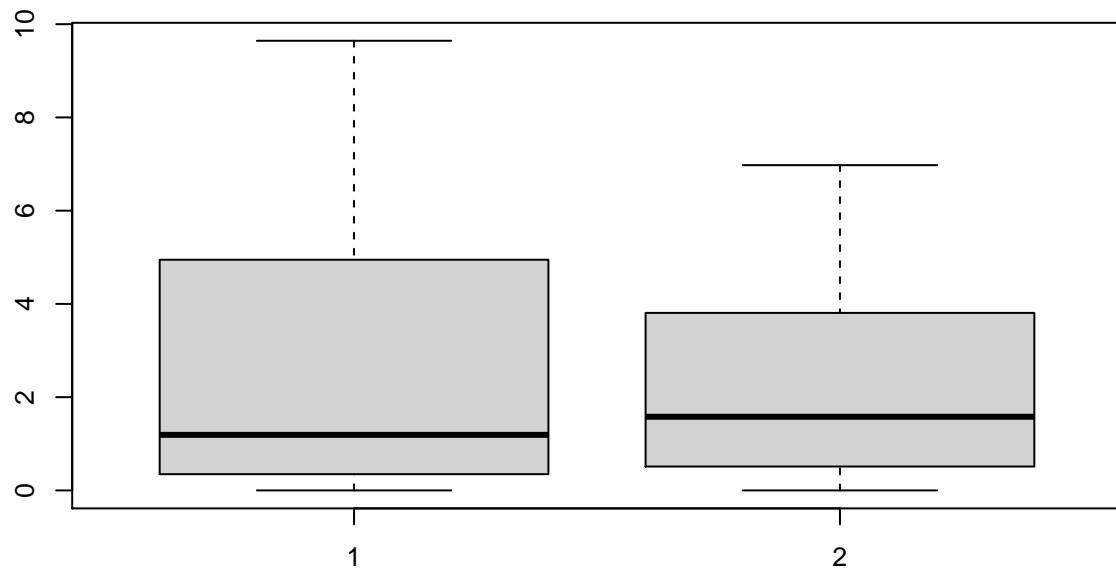


10. FAILTIME: rappresenta il tempo alla ricaduta misurato in anni;

```
# minimo di 0 anni per la ricaduta,
# massimo di 9.6, in media 2.45
ggplot(merged_data, aes(failtime)) +
  geom_density(aes(fill = factor(study)), alpha=0.5) +
  labs(title= "Tempo di recidiva")
```



```
boxplot(historical_data$failtime, current_data$failtime)
```



11. RFSCENS: è un indicatore di censura per la sopravvivenza libera da recidive. Si indica

con 0 se il paziente è sopravvissuto senza recidiva fino al momento prestabilito e con 1 se il paziente è sopravvissuto fino al momento prestabilito, ma ha subito almeno una ricaduta;

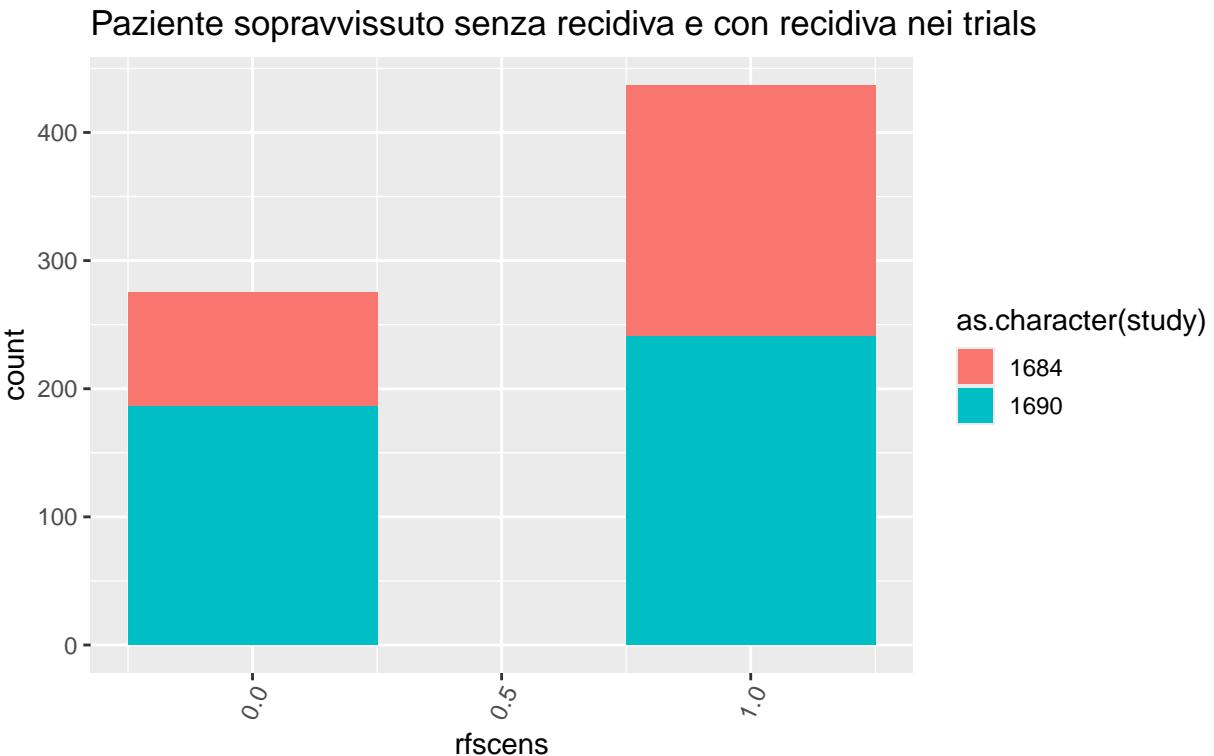
```
table(merged_data$rfscens) # 275 non hanno una ricaduta, 437 hanno una ricaduta

## 
##   0   1 
## 275 437

prop.table(table(merged_data$rfscens))

## 
##      0      1 
## 0.386236 0.613764

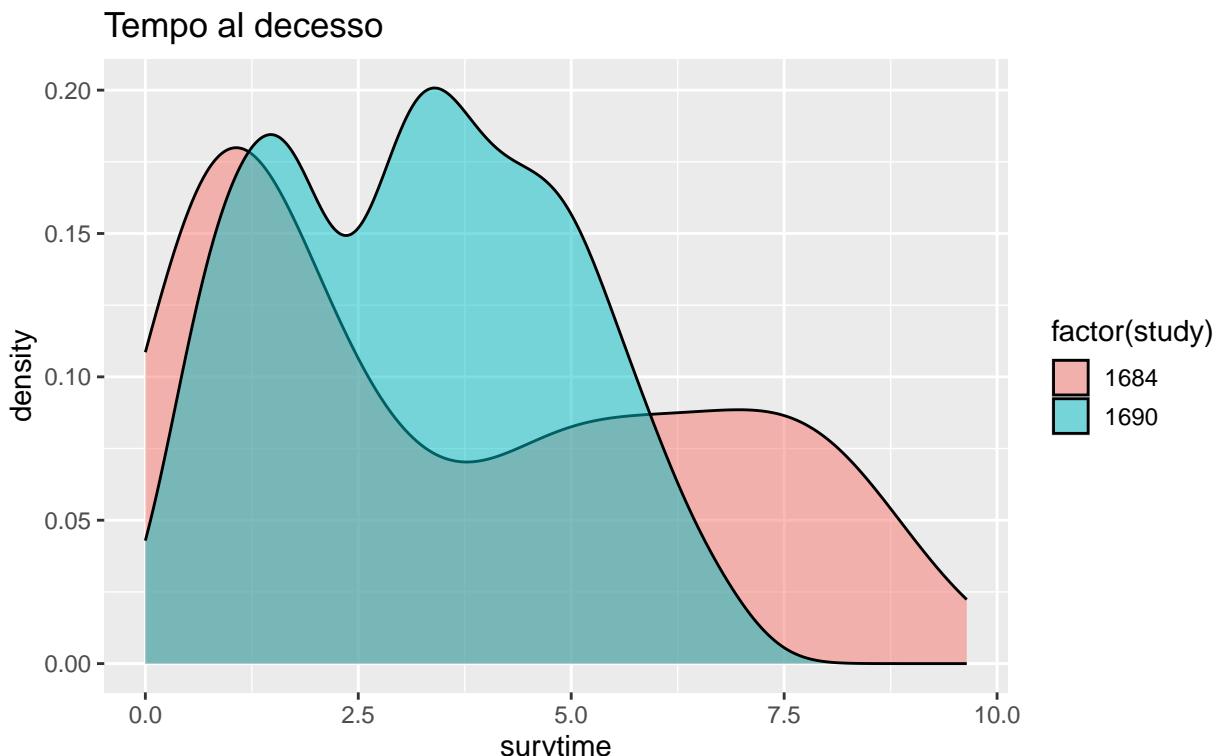
ggplot(merged_data, aes(rfscens, fill = as.character(study))) +
  geom_bar(width = 0.5) +
  theme(axis.text.x = element_text(angle=65, vjust=0.6)) +
  labs(title= "Paziente sopravvissuto senza recidiva e con recidiva nei trials")
```



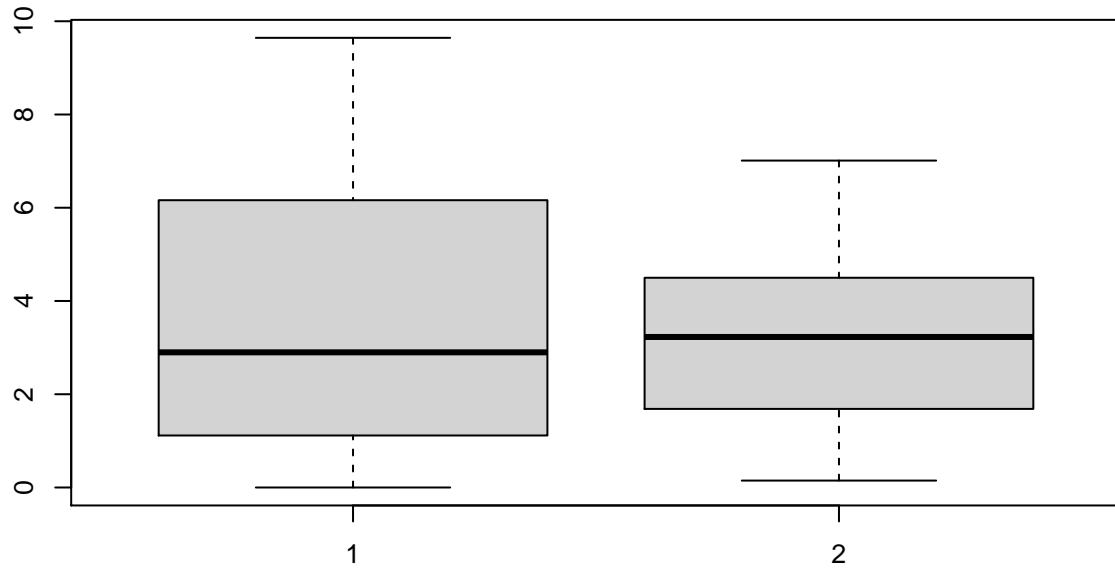
12. SURVTIME: è il tempo al decesso espresso in anni;

```
#minimo 0 anni per il decesso, massimo di 9.6 e in media 3.4
ggplot(merged_data, aes(survtime)) +
  geom_density(aes(fill = factor(study)), alpha=0.5) +
```

```
labs(title= "Tempo al decesso")
```



```
boxplot(historical_data$survtime, current_data$survtime)
```



13. SCENS: è un indicatore di censura. Se il paziente è sopravvissuto fino al tempo prescelto allora assume valore 0, mentre se il paziente decede prima della fine del tempo prestabilito assume valore 1.

```
table(merged_data$scens) #348 pazienti sono vivi, 364 sono morti
```

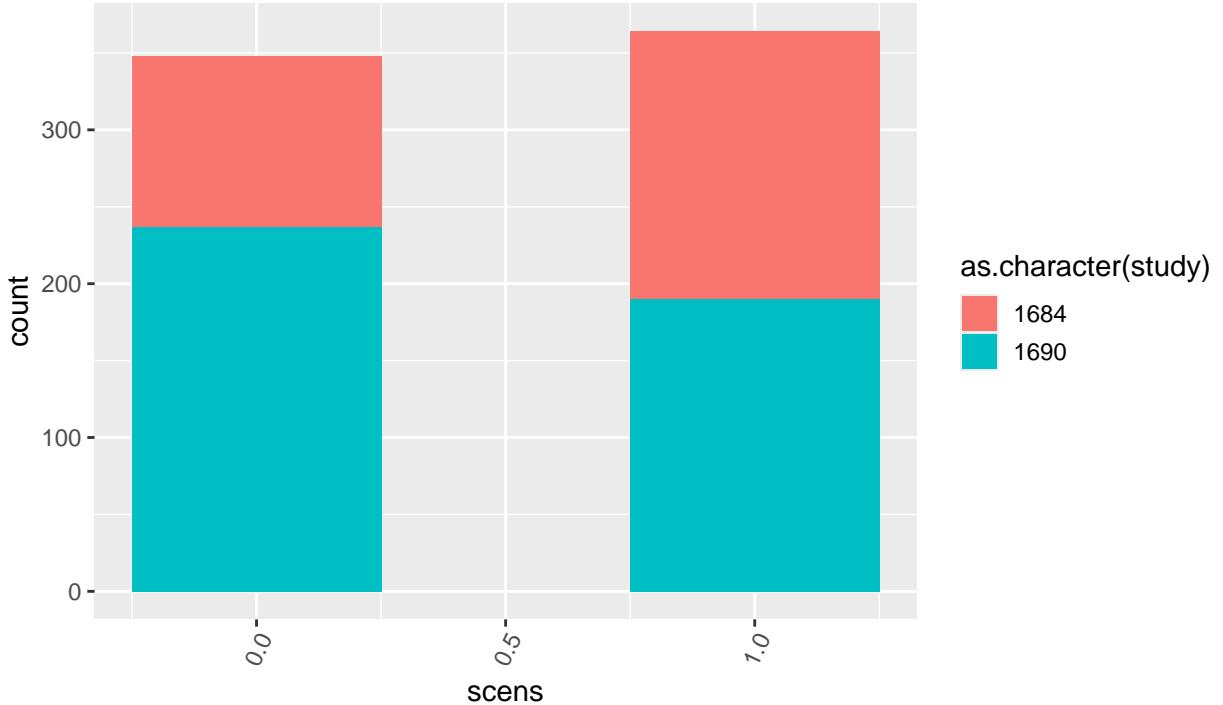
```
##  
## 0 1  
## 348 364
```

```
prop.table(table(merged_data$scens))
```

```
##  
## 0 1  
## 0.488764 0.511236
```

```
ggplot(merged_data, aes(scens, fill = as.character(study))) +  
  geom_bar(width = 0.5) +  
  theme(axis.text.x = element_text(angle=65, vjust=0.6)) +  
  labs(title= "Paziente sopravvissuto o deceduto nei trials")
```

Paziente sopravvissuto o deceduto nei trials



Analisi di sopravvivenza con il metodo Kaplan - Meier

Il primo metodo d'analisi proposto è quello di Kaplan-Meier, e si basa su un approccio non parametrico, che consente di stimare i tempi e le probabilità di sopravvivenza, generando una funzione a gradini che decresce ogni volta che l'evento di interesse si verifica.

L'analisi di sopravvivenza mette in rapporto un certo esito o evento con il fattore tempo, dove il tempo di sopravvivenza, per i pazienti senza l'evento di interesse, corrisponde a quello compreso tra l'ingresso nello studio e la fine dell'osservazione.

Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier vengono usate per rappresentare la relazione tra la probabilità di sopravvivere e il tempo di osservazione e consentono inoltre di misurare il rischio osservato, cioè il rischio misurato osservando la realtà.

Per analizzare i dati sulla sopravvivenza occorre conoscere:

1. Il tempo osservato per l'i-esimo paziente $Y_i = \min\{T_i, C_i\}$, dove T_i rappresenta il momento in cui si verifica l'evento di interesse e C_i è il tempo in cui avviene la censura;
2. L'indicatore dell'evento per l'i-esimo paziente δ_i . $\delta_i = 1$ se si osserva il decesso, cioè se $T_i \leq C_i$ oppure $\delta_i = 0$ se l'evento è censurato, ovvero se $T_i > C_i$.

La funzione di sopravvivenza è così definita: $S(t) = \Pr(T > t) = 1 - F(t)$, dove $F(t) = \Pr(T \leq t)$ è la funzione di ripartizione.

Lo stimatore di Kaplan-Meier per la probabilità di sopravvivenza in un dato momento è

ottenuto come prodotto delle probabilità condizionate di sopravvivere oltre un certo momento, dato che un individuo è sopravvissuto fino a poco prima di quel momento. Per tutti gli individui, la probabilità di sopravvivenza all'ingresso è pari ad 1, cioè $S(t_0) = 1$.

Di seguito verranno considerati due eventi:

1. La sopravvivenza o il decesso in un certo arco temporale;
2. La sopravvivenza con o senza ricaduta in un certo arco temporale.

K-M per la sopravvivenza globale

Per costruire la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier, bisogna distinguere tra pazienti osservati a pieno e quelli censurati, cioè quei pazienti che, nel caso della sopravvivenza globale, sono in vita alla fine del periodo di osservazione.

```
Surv(time = current_data$survtime, event = current_data$scens == 1)
Surv(time = current_data$survtime, event = current_data$scens)

summary(Surv(time = current_data$survtime, event = current_data$scens == 1))
```

Il vettore generato contiene il tempo di sopravvivenza in anni per ogni soggetto, e viene seguito dal segno “+” quando si tratta di un paziente censurato.

Ora si generano le curve di sopravvivenza per la popolazione studiata nel trial E1690.

```
surv_curr <- Surv(current_data$survtime, current_data$scens == 1)

kmfit_curr <- survfit(surv_curr ~ current_data$trt)
summary(kmfit_curr)
```

Lo stesso procedimento viene eseguito anche per i pazienti provenienti dal trial E1684:

```
Surv(time = historical_data$survtime,
      event = historical_data$scens == 1)
summary(Surv(time = historical_data$survtime,
              event = historical_data$scens == 1))

surv_hist <- Surv(historical_data$survtime, historical_data$scens == 1)

kmfit_hist <- survfit(surv_hist ~ historical_data$trt)
summary(kmfit_hist)
```

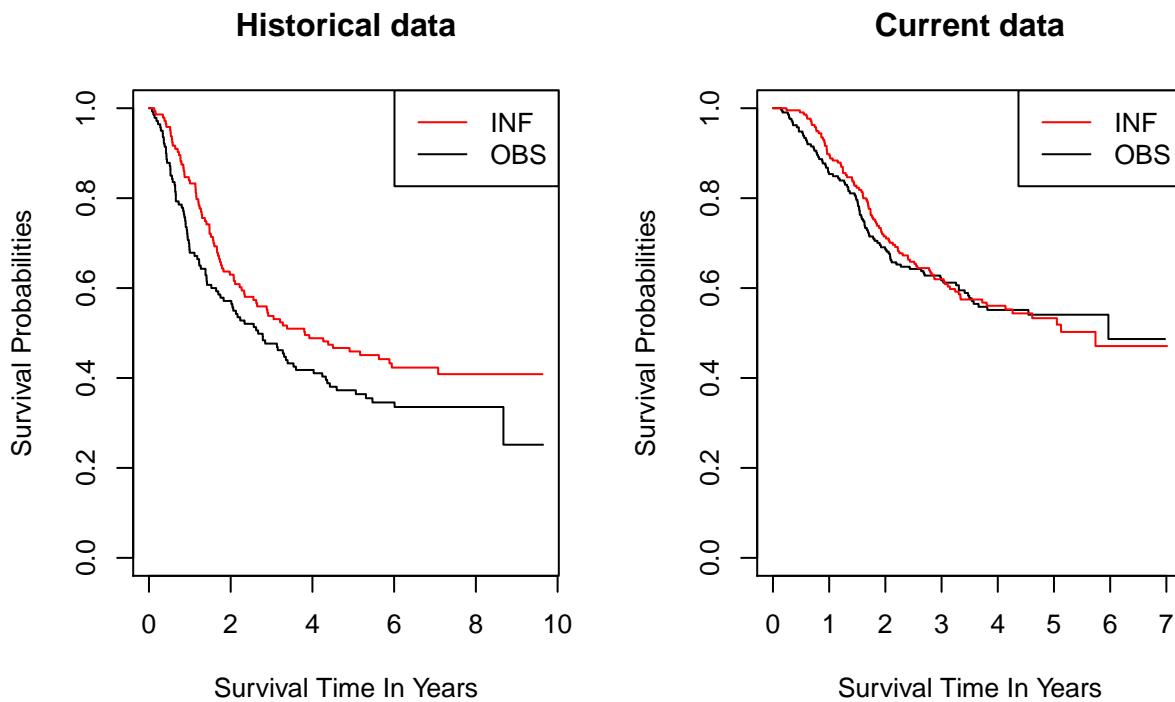
Il grafico che segue mostra le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. La curva rossa denota la porzione di popolazione a cui viene somministrato l'interferone e la restante parte di popolazione è raffigurata dalla curva nera.

```
par(mfrow = c(1,2))
plot(kmfit_hist, col = c("black", "red"),
      xlab = "Survival Time In Years", ylab = "Survival Probabilities", main = "Historical Data")
```

```

legend("topright", c("INF", "OBS"), col = c("red", "black"), lty = 1)
plot(kmfit_curr, col = c("black", "red"),
      xlab = "Survival Time In Years", ylab = "Survival Probabilities", main = "Current data")
legend("topright", c("INF", "OBS"), col = c("red", "black"), lty = 1)

```



Il grafico riguardante i dati del primo trial mostra l'effetto positivo dell'interferone sulla probabilità di sopravvivenza generale: grazie alla somministrazione della chemioterapia post-operatoria, i pazienti hanno circa il 50% di probabilità di sopravvivere dopo l'ottavo anno, mentre i pazienti che non vengono sottoposti all'interferone-alpha-2b presentano solo il 20%.

Il grafico rappresentante la popolazione del secondo studio, invece, è più controverso: poco prima dell'inizio del terzo anno i pazienti che hanno ricevuto l'interferone hanno una probabilità di sopravvivenza inferiore rispetto a quelli che non l'hanno ricevuto, anche se di poco. Il gap più grande viene rilevato verso la fine del quinto anno.

KM per la sopravvivenza con recidiva

In questa sezione i pazienti censurati sono quelli che non hanno subito alcuna recidiva durante il periodo di osservazione.

```

Surv(time = current_data$faitime, event = current_data$rfscens == 1)
summary(Surv(time = current_data$faitime, event = current_data$rfscens == 1))

relapse_curr <- Surv(current_data$faitime, current_data$rfscens == 1)

```

```

kmfit_rel_curr <- survfit(relapse_curr ~ current_data$trt)
summary(kmfit_rel_curr)

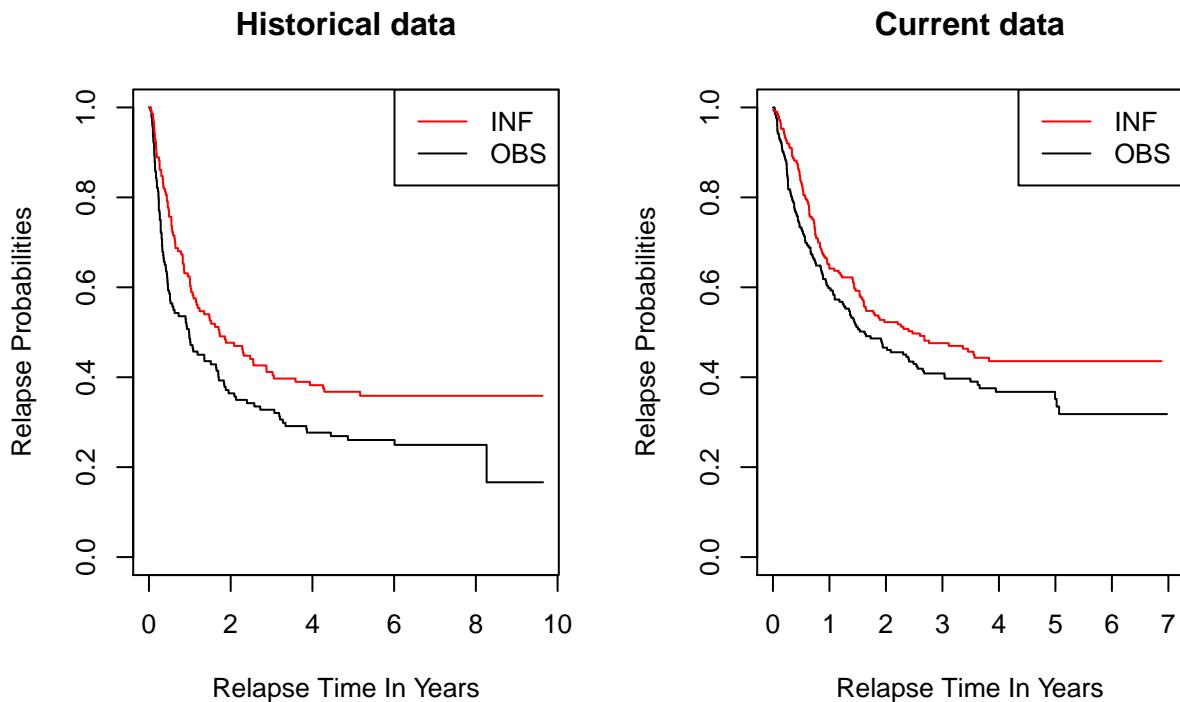
Surv(time = historical_data$faitime, event = historical_data$rfscens == 1)
summary(Surv(time = historical_data$faitime, event = historical_data$rfscens == 1))

relapse_hist <- Surv(historical_data$faitime, historical_data$rfscens == 1)

kmfit_rel_hist <- survfit(relapse_hist ~ historical_data$trt)
summary(kmfit_rel_hist)

par(mfrow = c(1,2))
plot(kmfit_rel_hist, col = c("black", "red"), xlab = "Relapse Time In Years",
     ylab = "Relapse Probabilities", main = "Historical data")
legend("topright", c("INF", "OBS"), col = c("red", "black"), lty = 1)
plot(kmfit_rel_curr, col = c("black", "red"), xlab = "Relapse Time In Years",
     ylab = "Relapse Probabilities", main = "Current data")
legend("topright", c("INF", "OBS"), col = c("red", "black"), lty = 1)

```



In entrambi i grafici viene mostrato l'effettivo effetto positivo dell'interferone-alpha-2b sulla probabilità di sopravvivenza senza ricaduta. Dal grafico raffigurante la popolazione del primo trial, si evince che i pazienti a cui viene somministrata la terapia godono del circa 40% di probabilità di sopravvivenza senza recidiva, mentre gli altri pazienti hanno solo il 20%. Per quanto riguarda i soggetti del secondo trial c'è più del 40% di probabilità di sopravvivere

senza ricadute se sottoposti a interferone, in caso contrario la probabilità si attesta intorno al 25% circa.

Modelli bayesiani per la sopravvivenza senza ricadute (rfscens)

Negli studi clinici e biomedici, i metodi bayesiani vengono utilizzati sempre più spesso grazie al loro utilizzo flessibile, le buone caratteristiche operative, la facilità di interpretazione e la loro capacità di gestire problemi di progettazione e analisi di modelli complessi.

Un fattore cruciale dei metodi bayesiani è la scelta della distribuzione a priori. Le distribuzioni a priori cosiddette “non informative” hanno un impatto lieve sull’analisi bayesiana generale e permettono di ottenere risultati dell’inferenza bayesiana simili a quelli frequentisti. Le distribuzioni a priori “informative” invece conducono a risultati molto diversi rispetto a quelli che si otterrebbero in un’ottica frequentista, poiché hanno una influenza maggiore sulla funzione di verosimiglianza. La specificazione di una distribuzione a priori informativa rimane, ad oggi, uno degli argomenti più dibattuti dell’inferenza bayesiana.

Modello di regressione logistica

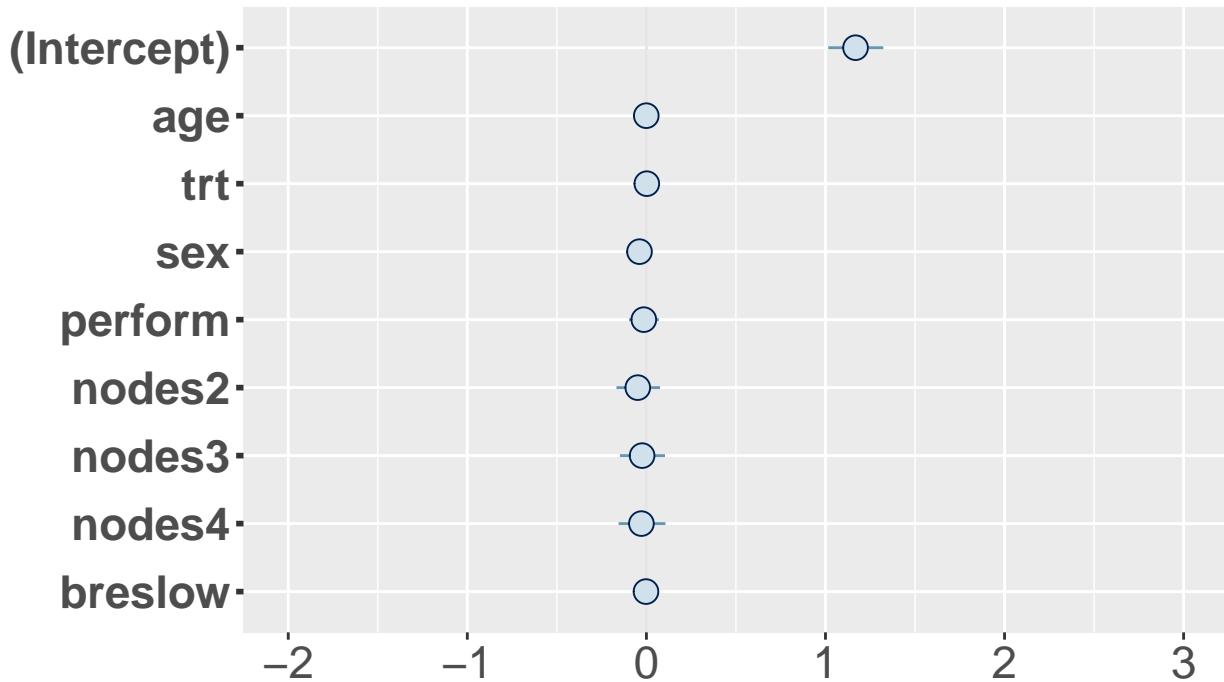
Assumiamo un modello semplificatore di regressione logistica per la variabile dicotomica rfscens, usando solo il primo trial:

```
#####
## Bayesian logistic regression
#####

# first model with gaussian priors
mod_logit_bayes <- stan_glm(rfscens ~ ., data = historical_data[, c(3:11)])
posterior <- as.matrix(mod_logit_bayes)

# depict marginal posterior distributions
mcmc_intervals(posterior,
                pars = c("(Intercept)", "age", "trt", "sex",
                         "perform", "nodes2", "nodes3", "nodes4", "breslow" ))+
  xaxis_text(on =TRUE, size=rel(1.9))+ 
  yaxis_text(on =TRUE, size=rel(1.9))+ 
  # scale_y_discrete(labels = rev(parse(text= beta_names)))+
  ggttitle("Weakly informative")+
  theme(plot.title = element_text(hjust = 0.5, size =rel(2)))+
  xlim(-2,3)
```

Weakly informative

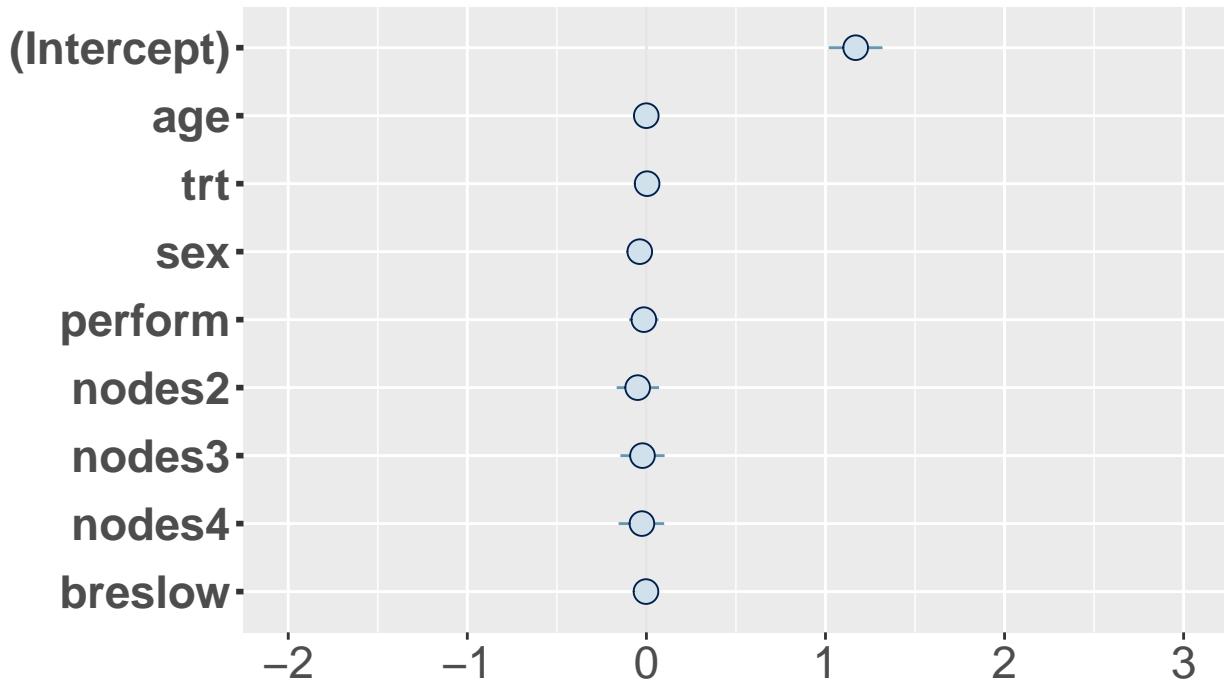


Ora usando priori più informative:

```
# change priors: informative gaussian
mod_logit_bayes2 <- stan_glm(rfscens ~.,
                                data = historical_data[, c(3:11)],
                                prior = normal(0,1),
                                prior_intercept = normal(0,2))

posterior2 <- as.matrix(mod_logit_bayes2)
# depict marginal posterior distributions
mcmc_intervals(posterior2,
                 pars = c("(Intercept)", "age", "trt", "sex", "perform",
                          "nodes2", "nodes3", "nodes4", "breslow"))+
  xaxis_text(on = TRUE, size=rel(1.9))+
  yaxis_text(on = TRUE, size=rel(1.9))+
  # scale_y_discrete(labels = rev(parse(text= beta_names)))+
  ggtitle("Informative")+
  theme(plot.title = element_text(hjust = 0.5, size =rel(2)))+
  xlim(-2,3)
```

Informative



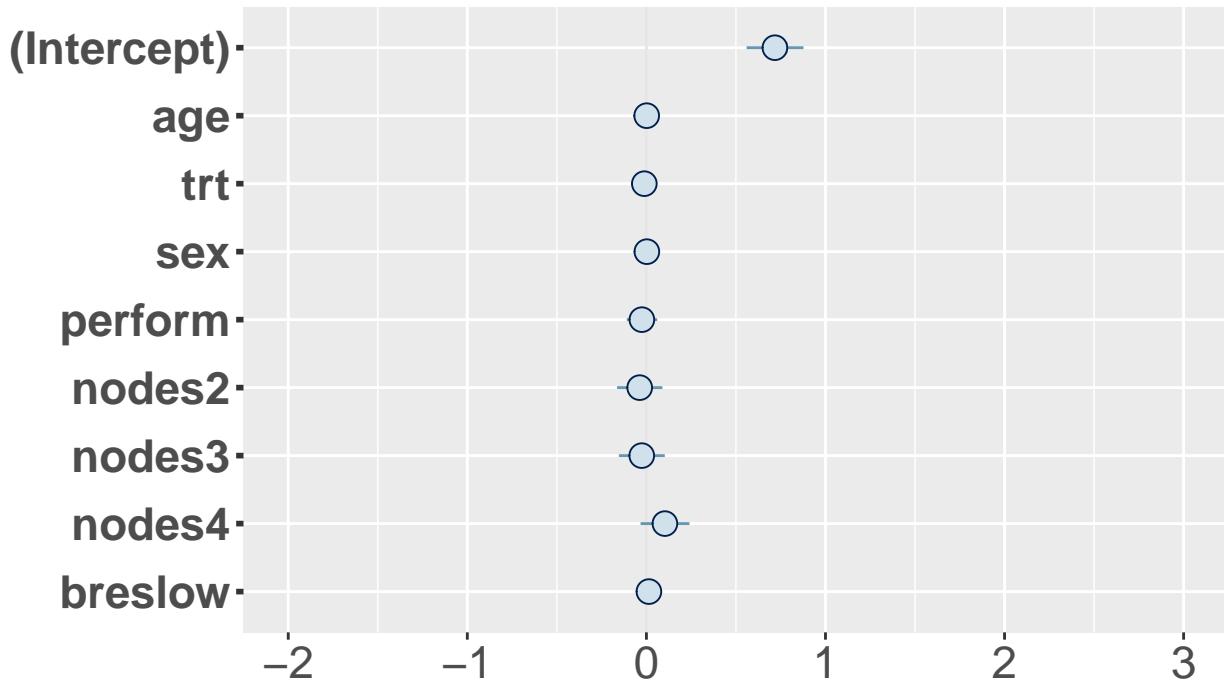
Ora usando il secondo trial:

```
# change trial data: e1690

# same model with weakly-informative priors
mod_logit_bayes3 <- stan_glm(rfscens ~ ., data = current_data[, c(3:11)])

posterior3 <- as.matrix(mod_logit_bayes3)
# depict marginal posterior distributions
mcmc_intervals(posterior3,
  pars = c("(Intercept)", "age", "trt", "sex", "perform",
  "nodes2", "nodes3", "nodes4", "breslow"))+
  xaxis_text(on = TRUE, size = rel(1.9))+
  yaxis_text(on = TRUE, size = rel(1.9))+
  # scale_y_discrete(labels = rev(parse(text = beta_names)))+
  ggtitle("Weakly informative")+
  theme(plot.title = element_text(hjust = 0.5, size = rel(2)))+
  xlim(-2, 3)
```

Weakly informative



E infine usando i due trials assieme

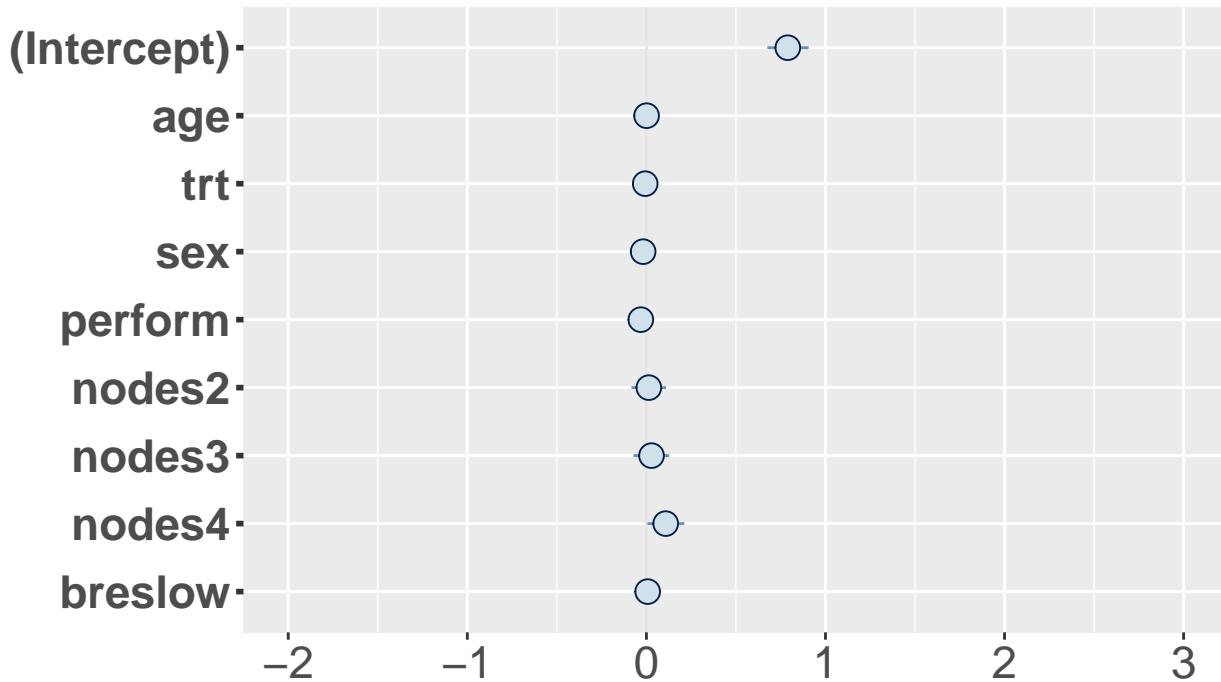
```
# model with all the data: e1684 + e1690

head(melanoma3)

# same model with weakly-informative priors
mod_logit_bayes4 <- stan_glm(rfscens ~ ., data = merged_data[, c(3:11)])

posterior4 <- as.matrix(mod_logit_bayes4)
# depict marginal posterior distributions
mcmc_intervals(posterior4,
  pars = c("(Intercept)", "age", "trt", "sex", "perform",
  "nodes2", "nodes3", "nodes4", "breslow" ))+
  xaxis_text(on = TRUE, size = rel(1.9))+
  yaxis_text(on = TRUE, size = rel(1.9))+
  # scale_y_discrete(labels = rev(parse(text = beta_names)))+
  ggtitle("Weakly informative")+
  theme(plot.title = element_text(hjust = 0.5, size = rel(2)))+
  xlim(-2, 3)
```

Weakly informative



In generale, al fine di interpretare i parametri, posiamo dire che stime positive (maggiori di zero) sono associate positivamente alla probabilità di sopravvivere con almeno una recidiva.

Estensioni ed uso di *power priors*

Una domanda piuttosto rilevante che può nascere nella statistica bayesiana è la seguente: quanta informazione passata considerare, soprattutto se parte di questa informazione risulta in contrasto con quella corrente?

Un metodo molto usato nell'analisi bayesiana di trial clinici è rappresentato dall'uso di distribuzioni a priori di tipo potenza, chiamate anche *power priors*, che consentono di inserire nessuna, una frazione o tutta l'informazione storica di un trial precedente per fare conclusioni inferenziali sui dati correnti. La frazione di informazione è gestita da un parametro a_0 .

Non trattiamo questo argomento nel dettaglio, ma mostriamo un grafico (inserito nelle slides) per far capire come variano le conclusioni inferenziali (ad esempio quelle sul trattamento, `trt`) se usiamo diversi livelli di informazione storica.

Cenni di discussione

Nello studio condotto per il melanoma, consistente in due trials distinti, non si registrano effetti particolarmente significativi di nessuna delle variabili indipendenti (o covariate) sulla variabile di interesse, overossia la sopravvivenza con e senza ricadute. Neanche studi ulteriori sulla

durata della sopravvivenza in un'ottica di dati censurati manifestano effetti particolarmente rilevanti delle suddette covariate.

D'altronde, la non significatività può esser di per sé stessa un risultato: non sempre, difatti, risultati scientificamente rilevanti debbono per forza riflettersi nel reperimento di variabili statisticamente significative.

Infine abbiamo intuito come la statistica bayesiana consenta un uso flessibile delle informazioni storiche e un'incorporazione piuttosto coerente per la valutazione dello studio corrente.

Bibliografia essenziale

Ibrahim, Joseph G, Ming-Hui Chen, and Haitao Chu. 2012. “Bayesian Methods in Clinical Trials: A Bayesian Analysis of Ecog Trials E1684 and E1690.” *BMC Medical Research Methodology* 12 (1): 1–12.