

Ανάλυση Επιβίωσης

Επικ. Καθ. Σ. Ζημερας

Τμήμα Στατιστικής και Αναλογιστικών – Χρηματοοικονομικών
Μαθηματικών

Πανεπιστήμιο Αιγαίου

Σάμος

2020

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όταν έχουμε δεδομένα επιβίωσης, δεν μας ενδιαφέρει μόνο η εκτίμηση της συνάρτησης επιβίωσης, αλλά τις περισσότερες φορές ενδιαφερόμαστε για τη σύγκριση του χρόνου επιβίωσης σε δύο ή περισσότερες ομάδες ατόμων που διαφέρουν ως προς ένα χαρακτηριστικό ή που είναι τοποθετημένοι τυχαία σε διαφορετικές θεραπείες.

Το πρόβλημα της σύγκρισης κατανομών επιβίωσης τίθεται συχνά στον τομέα της βιοϊατρικής έρευνας. Αν έχουμε ένα σύνολο ατόμων με την ίδια ασθένεια, μπορεί να ενδιαφερόμαστε να συγκρίνουμε την ικανότητα δύο ή περισσότερων θεραπειών να παρατείνουν τη ζωή των ασθενών ή να διατηρούν την ύφεση της ασθένειας. Συνήθως οι χρόνοι επιβίωσης διαφορετικών ομάδων διαφέρουν. Με το σχεδιασμό των εκτιμώμενων συναρτήσεων επιβίωσης μπορούμε να έχουμε μια οπτική εικόνα για το αν υπάρχει διαφορά μεταξύ των συναρτήσεων επιβίωσης διαφορετικών ομάδων. Αυτό όμως μπορεί να μας δώσει μόνο μια γενική ιδέα για τους χρόνους επιβίωσης των ομάδων. Δεν μπορούμε να συμπεράνουμε αν οι διαφορές είναι σημαντικές. Έτσι, είναι απαραίτητος ένας στατιστικός έλεγχος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύγκριση Δύο Καμπυλών Επιβίωσης

Έστω ότι υπάρχουν n άτομα τα οποία χωρίζονται τυχαία σε δύο ομάδες.

Στην πρώτη ομάδα τοποθετούνται n_1 άτομα που λαμβάνουν τη θεραπεία (1) και στη

δεύτερη τοποθετούνται n_2 άτομα που λαμβάνουν τη θεραπεία (2). Έστω

x_1, x_2, \dots, x_{r_1} οι r_1 παρατηρήσεις αποτυχίας και $x_{n_1+1}^+, \dots, x_{n_1}^+$ οι $n_1 - r_1$ αποκομμένοι

χρόνοι της πρώτης ομάδας. Αντίστοιχα για την δεύτερη ομάδα έχουμε y_1, y_2, \dots, y_{r_2}

οι r_2 παρατηρήσεις αποτυχίας και $y_{n_2+1}^+, \dots, y_{n_2}^+$ οι $n_2 - r_2$ αποκομμένοι χρόνοι.

Συνοπτικά, στο τέλος της μελέτης, $n_1 - r_1$ άτομα που ακολούθησαν την
θεραπεία (1) θα είναι ζωντανοί, ενώ $n_2 - r_2$ ο αριθμός των ατόμων που ζουν και

ακολούθησαν την θεραπεία (2). Παράλληλα θέτουμε $S_1(t)$ ως τη συνάρτηση

επιβίωσης της ομάδας που ακολούθησε την πρώτη θεραπεία, και $S_2(t)$ τη

συνάρτηση επιβίωσης της ομάδας που ακολούθησε τη δεύτερη θεραπεία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αυτό που ελέγχουμε εμείς, είναι κατά πόσο οι δύο θεραπείες είναι ισοδύναμα αποτελεσματικές, έναντι των υποθέσεων, ότι δεν δρουν το ίδιο ή κάποια είναι πιο αποτελεσματική από την άλλη. Δηλαδή:

Μηδενική Υπόθεση $\rightarrow H_0: S_1(t) = S_2(t)$ (οι δύο θεραπείες είναι το ίδιο αποτελεσματικές)

Έναντι των υποθέσεων:

$H_1: S_1(t) \neq S_2(t)$ (οι δύο θεραπείες δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικές)

$H_2: S_1(t) > S_2(t)$ (η θεραπεία 1 πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία 2)

$H_3: S_1(t) < S_2(t)$ (η θεραπεία 2 πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία 1)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην πορεία, θα εισάγουμε πέντε μη παραμετρικούς έλεγχους, σχεδιασμένους έτσι ώστε να χειρίζονται αποκομμένα δεδομένα. Αυτοί είναι:

- *Gehan's generalized Wilcoxon test (Gehan, 1965a, b)*
- *Cox—Mantel test (Cox 1959, 1972; Mantel, 1966),*
- *Logrank test (Peto and Peto, 1972),*
- *Peto and Peto's generalized Wilcoxon test (1972)*
- *Cox's F-test (1964)*

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

To Gehan's generalized Wilcoxon Test

Στο Gehan's generalized Wilcoxon Test, κάθε παρατήρηση x_i ή x_i^+ της πρώτης ομάδας, συγκρίνεται με κάθε παρατήρηση y_j ή y_j^+ της δεύτερης ομάδας και δίνεται ένα σκορ U_{ij} στο αποτέλεσμα κάθε σύγκρισης. Στην προκειμένη περίπτωση θεωρούμε την εναλλακτική υπόθεση $S_A(t) > S_B(t)$, δηλαδή ότι η θεραπεία A είναι πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία B.

Επομένως ορίζουμε

$$U_{ij} = \begin{cases} +1, & \text{αν } x_i > y_j \text{ ή } x_i^+ \geq y_j \\ 0, & \text{αν } x_i = y_j \text{ ή } x_i^+ < y_j \\ -1, & \text{αν } x_i < y_j \text{ ή } x_i \leq y_j^+ \end{cases}$$

MONTELLA

και υπολογίζουμε το στατιστικό

$$W = \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_2} U_{ij}$$

για όλες τις n_1, n_2 συγκρίσεις.

Ο υπολογισμός του W είναι επίπονος όταν τα n_1 και n_2 είναι μεγάλα. Ο Mantel (1967) έδειξε ότι μπορεί να υπολογίσει το W με ένα άλλο τρόπο, δίνοντας ένα σκορ σε κάθε παρατήρηση, που βασίζεται στην ταξινόμηση των παρατηρήσεων.

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

Για τον υπολογισμό του W με τον τρόπο του Gehan, συγκρίνεται κάθε παρατήρηση της πρώτης ομάδας με κάθε παρατήρηση της δεύτερης. Έτσι, αν “ενώσουμε” τις παρατηρήσεις των δύο ομάδων, δηλαδή θα έχουμε συνολικά ένα σύνολο $n_1 + n_2$ παρατηρήσεων, είναι το ίδιο με το να συγκρίνουμε κάθε παρατήρηση με τις υπόλοιπες $n_1 + n_2 - 1$ παρατηρήσεις. Έστω U_i , $i = 1, 2, \dots, n_1 + n_2$, ο αριθμός των υπόλοιπων $n_1 + n_2 - 1$ παρατηρήσεων που είναι σίγουρα μεγαλύτερες από την i -στή παρατήρηση μείον τον αριθμό των παρατηρήσεων που είναι σίγουρα μικρότερες. Το $(n_1 + n_2)U_i$ ορίζει ένα πεπερασμένο πληθυσμό με μέσο 0 και το W του Gehan υπολογίζεται από τη σχέση

$$W = \sum_{i=1}^{n_1} U_i$$

όπου η άθροιση γίνεται μόνο για τα U_i της πρώτης ομάδας. Από τις δύο σχέσεις είναι φανερό ότι H_2 γίνεται δεκτή όταν το W είναι μεγάλος θετικός αριθμός.

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

Ο αριθμός U_i μπορεί να υπολογιστεί σε δύο στάδια. Πρώτα υπολογίζουμε το R_{i1} που ισούται με τη μονάδα συν το πλήθος των παρατηρήσεων που είναι σίγουρα μεγαλύτερες από την παρατήρηση i , και μετά υπολογίζουμε το R_{i2} που ισούται με την μονάδα συν το πλήθος των παρατηρήσεων που είναι σίγουρα μικρότερες από την παρατήρηση i . Τότε $U_i = R_{i1} - R_{i2}$.

Το στατιστικό W κάτω από τη μηδενική υπόθεση μπορεί να θεωρηθεί προσεγγιστικά κανονικά κατανεμημένο με μέση τιμή 0 και διασπορά που δίνεται από τη σχέση

$$\text{Var}(W) = \frac{n_1 n_2}{(n_1 + n_2)(n_1 + n_2 - 1)} \sum_{i=1}^{n_1+n_2} U_i^2$$

ΜΟΝΤΕΛΑ

Συνεπώς, το $Z = \frac{W}{\sqrt{\text{var}(W)}}$ έχει τυπική κανονική κατανομή. Οι περιοχές απόρριψης της H_1 είναι $|Z| > Z_{\alpha/2}$, για την H_2 $Z > Z_{\alpha}$, και $Z > -Z_{\alpha}$ για την H_3 , όπου $\alpha = P(Z > Z_{\alpha} | H_0)$.

ΜΟΝΤΕΛΑ

To Cox - Mantel Test

Έστω $t_{(1)} < \dots < t_{(k)}$ οι διακεκριμένοι χρόνοι αποτυχίας στις δύο ομάδες και έστω $m_{(i)}$ η πολλαπλότητα του t_i (αριθμός των χρόνων αποτυχίας που ισούνται με t_i), έτσι ώστε

$$\sum_{i=1}^k m_{(i)} = r_1 + r_2$$

Επιπλέον, έστω $R(t)$ το σύνολο των ατόμων που βρίσκονται ακόμη σε κίνδυνο στο χρόνο t , n_{1t} και n_{2t} το πλήθος των ατόμων στο $R(t)$ που ανήκουν στις ομάδες 1 και 2 αντίστοιχα. Ο συνολικός αριθμός των παρατηρήσεων στο $R(t_i)$ είναι $r_{(i)} = n_{1t} + n_{2t}$.

ΜΟΝΤΕΛΑ

Ορίζουμε:

$$U = r_2 - \sum_{i=1}^k m_{(i)} A_{(i)}$$

$$I = \sum_{i=1}^k \frac{m_{(i)}(r_{(i)} - m_{(i)})}{r_{(i)} - 1} A_{(i)}(1 - A_{(i)})$$

όπου:

$r_{(i)}$: το πλήθος των παρατηρήσεων στο $R(t_i)$ και

$A_{(i)}$: η αναλογία των $r_{(i)}$ που ανήκουν στη δεύτερη ομάδα.

Έτσι, θεωρούμε το στατιστικό $C = \frac{U}{\sqrt{I}}$ ως μια τυπική κανονική μεταβλητή

κάτω από τη μηδενική υπόθεση (Cox 1972).

ΜΟΝΤΕΛΑ

Εφαρμογή του Cox – Mantel test

Δέκα γυναίκες ασθενείς, με καρκίνο του μαστού επιλέγονται τυχαία για να λάβουν είτε CMF (κυκλική χορήγηση cyclophosphamide, methotrexate και fluorouracil) είτε καθόλου αγωγή μετά από ριζική μαστεκτομή. Μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης, καταγράφονται οι ακόλουθοι χρόνοι (σε μήνες) υποτροπιάσης (ή ύφεσης):

CMF (group 1)	23	16+	18+	20+	24+
Control (group 2)	15	18	19	19	20

Με μηδενική υπόθεση

$$H_0: S_1(t) = S_2(t) \quad (\text{οι δύο θεραπείες είναι το ίδιο αποτελεσματικές})$$

έναντι της υπόθεσης

$$H_1: S_1(t) > S_2(t) \quad (\text{η θεραπεία CMF πιο αποτελεσματική από την}$$

καθόλου θεραπεία).

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

Υπάρχουν $k = 5$ διακριτοί χρόνοι αποτυχίας στις δύο ομάδες, $r_1 = 1, r_2 = 5$.

Άρα

$$U = 5 - (0.5 + 0.5 + 2 * 0.5 + 0.25) = 2.75$$

$$I = \frac{1*9}{9} (0.5 * 0.5) + \frac{1*7}{7} (0.5 * 0.5) + \frac{2*4}{5} (0.5 * 0.5) + \frac{1*3}{3} (0.5 * 0.5) =$$

$$= 0.25 + 0.25 + 0.4 + 0.1875 = 1.0875$$

Έτσι $C = \frac{U}{\sqrt{I}} = \frac{2.75}{\sqrt{1.0875}} = 2.637 > Z_{0.5} = 1.64$ και επομένως απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση. Άρα πιο αποτελεσματική είναι η θεραπεία με CMF παρά καθόλου.

ΜΟΝΤΕΛΑ

To Logrank Test

Αποτελεί το πιο διαδεδομένο τεστ για τη σύγκριση δύο καμπύλων επιβίωσης. Το logrank test, συγκρίνει τον παρατηρούμενο αριθμό θανάτων με τον αναμενόμενο αριθμό στις δύο ομάδες. Έτσι αν θεωρήσουμε τα O_1 και O_2 ως τους παρατηρούμενους αριθμούς θανάτων, και E_1, E_2 τους αναμενόμενους αριθμούς θανάτων στις δύο ομάδες θεραπειών A και B αντίστοιχα, το logrank στατιστικό υπολογίζεται ως:

$$C_{Longrank}^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

και ακολουθεί προσεγγιστικά χ^2 κατανομή με 1 βαθμό ελευθερίας. Μια μεγάλη τιμή του $C_{Longrank}^2$ θα οδηγήσει στην απόρριψη της H_0 . Γενικά, για κ ομάδες θεραπειών, το $C_{Longrank}^2$ συγκρίνεται με το χ^2 με κ-1 βαθμούς ελευθερίας.

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

Για τον υπολογισμό των E_1 και E_2 , ταξινομούμε όλους τους (πλήρεις) χρόνους αποτυχίας (και των δύο ομάδων μαζί) σε αύξουσα σειρά και υπολογίζουμε τους αναμενόμενους χρόνους θανάτου σε κάθε μη-αποκομμένο χρόνο για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Στη συνέχεια τους αθροίζουμε για να προκύψουν τα E_1 και E_2 .

Έστω d_{1t} και d_{2t} το πλήθος των θανάτων στο χρόνο t των δύο ομάδων και n_{1t} και n_{2t} το πλήθος των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο μέχρι και το χρόνο t στις ομάδες θεραπειών A και B αντίστοιχα. Οι αναμενόμενοι χρόνοι θανάτου e_{1t} και e_{2t} για τις ομάδες A και B στο χρόνο t είναι:

$$e_{1t} = \frac{n_{1t}}{n_{1t} + n_{2t}} d_{1t}$$

$$e_{2t} = \frac{n_{2t}}{n_{1t} + n_{2t}} d_{2t}$$

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

και επομένως οι αναμενόμενοι αριθμοί θανάτων E_1, E_2 είναι:

$$E_1 = \sum_t e_{1t}$$

$$E_2 = \sum_t e_{2t}$$

Στην πράξη, δεν χρειάζεται να υπολογίσουμε και το E_1 και το E_2 , αλλά μόνο ένα από τα δύο, αφού το E_2 , ισούται με το συνολικό αριθμό θανάτων μείον το E_1 .

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

Εφαρμογή του Logrank test

CMF (group 1)	23	16+	18+	20+	24+
Control (group 2)	15	18	19	19	20

με υποθέσεις τις:

$H_0: S_1(t) = S_2(t)$ (οι δύο θεραπείες είναι το ίδιο αποτελεσματικές) και

$H_1: S_1(t) \neq S_2(t)$ (δύο θεραπείες δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικές).

Ο πιο κάτω πίνακας δείχνει τον υπολογισμό των E_1, E_2 . Για παράδειγμα, για $t = 18$, τέσσερις ασθενείς στην ομάδα 1 και τέσσερις στην ομάδα 2, κινδυνεύουν ακόμη για υποτροπίαση ενώ ήδη μια ασθενής υποτροπίασε. Επομένως $d_t = 1$, $n_{1t} = n_{2t} = 4$ και $e_{1t} = 0.5$.

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

Χρόνος Υποτροπιάσης t	d_t	n_{1t}	n_{2t}	e_{1t}	e_{2t}
15	1	5	5	0.5	0.5
18	1	4	4	0.5	0.5
19	2	3	3	1.0	1.0
20	1	3	1	0.75	0.25
23	1	2	0	1.0	0
Συνολικά				3.75	2.25

Ο συνολικός αναμενόμενος αριθμός περιπτώσεων που έχουν υποτροπιάσει είναι $E_1 = 3.75$. Ο συνολικός αριθμός θανάτων είναι 6 ($O_1 = 1$, $O_2 = 5$) στις δύο ομάδες, τότε $E_2 = 6 - 3.75 = 2.25$.

Υπολογίζουμε το στατιστικό $C_{Longrank}^2$,

$$C_{Longrank}^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2} = \frac{(1 - 3.75)^2}{3.75} + \frac{(5 - 2.25)^2}{2.25} = 5.378$$

στο οποίο αντιστοιχεί μια p - τιμή μικρότερη του 0.05, και άρα καταλήγουμε στο ίδιο συμπέρασμα με προηγουμένως, ότι οι δυο θεραπείες δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικές.

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

Κινδυνότητα (Hazard Ratio)

Ο λόγος O_1/E_1 είναι μια εκτίμηση της κινδυνότητας στην ομάδα Α. Μια τιμή μεγαλύτερη της μονάδας, υποδεικνύει ότι συμβαίνουν περισσότεροι θάνατοι στην ομάδα Α από ότι αναμενόταν. Μπορούμε να συνδυάσουμε τους λόγους των δύο ομάδων και να πάρουμε έτσι ένα στατιστικό που δίνει χρήσιμα αποτελέσματα για μια συγκεκριμένη μελέτη. Συγκεκριμένα, μπορούμε να υπολογίσουμε την κινδυνότητα (Hazard Ratio - HR) που ορίζεται ως εξής:

$$HR = \frac{O_1/E_1}{O_2/E_2}$$

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

Στο παράδειγμα η κινδυνότητα είναι

$$HR = \frac{1/3.75}{5/2.25} = 0.12$$

Δηλαδή, ο κίνδυνος με τη θεραπεία Β (καθόλου θεραπεία) είναι περίπου 8(!) φορές μεγαλύτερος από τον κίνδυνο της θεραπείας Α (CFM).

Άρα, όταν η τιμή του HR είναι μεγαλύτερη του 1, υποδεικνύει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία Α πεθαίνουν με πιο γρήγορο ρυθμό από αυτούς που λαμβάνουν τη θεραπεία Β, ενώ όταν η τιμή του HR είναι μικρότερη του 1 το αντίστροφο. Παρόλα αυτά, όταν εφαρμόσαμε το Logrank τεστ στα δεδομένα αυτά δεν βρήκαμε ότι η διαφορά αυτή είναι σημαντική.

ΜΟΝΤΕΛΑ

Peto and Peto's generalized Wilcoxon test

Όπως και το logrank test, έτσι και ο έλεγχος αυτός δίνει ένα σκορ σε κάθε παρατήρηση. Για μία μη αποκομμένη παρατήρηση t_i , το σκορ είναι

$$u_i = \hat{S}(t_{(i)}) + \hat{S}(t_{(i-1)}) - 1 \text{ και } \hat{S}(t_{(0)}) = 1$$

και για κάθε αποκομμένη παρατήρηση t_j^+ , το σκορ είναι

$$u_j = \hat{S}(t_i) - 1$$

όπου $t_i \leq t_j^+$ και το \hat{S} είναι ο εκτιμητής Kaplan - Meier της συνάρτησης επιβίωσης.

ΜΟΝΤΕΛΑ

Στη συνέχεια υπολογίζουμε τις ποσότητες S και $Var(S)$. Έτσι

$$S = \sum_{i=1}^{n_i} u_i$$

με n_i το πλήθος των ατόμων της πρώτης ομάδας (αθροίζονται τα u_i που αντιστοιχούν σε χρόνους της πρώτης ομάδας). Το $Var(S)$ υπολογίζεται ως:

$$Var(S) = \frac{n_1 n_2}{(n_1 + n_2)(n_1 + n_2 - 1)} \sum_{i=1}^{n_1 + n_2} u_i^2$$

Τέλος θα έχουμε $Z = \frac{S}{\sqrt{Var(S)}}$ που ακολουθεί προσεγγιστικά τυπική κανονική

κατανομή.

ΜΟΝΤΕΛΑ

To Cox's F-test

Το Cox's F-test βασίζεται σε διατεταγμένα αποτελέσματα της εκθετικής κατανομής. Εφαρμόζεται μόνο σε μεμονωμένα αποκομμένα ή πλήρη δεδομένα. Η διαδικασία που ακολουθεί το test χωρίζεται σε 4 βήματα και είναι η εξής:

1. Ταξινόμηση των παρατηρήσεων στο συνδυασμένο ολικό δείγμα.
2. Αντικατάσταση των κατανεμημένων παρατηρήσεων από τα αντίστοιχα αναμενόμενα αποτελέσματα της μοναδιαίας εκθετικής κατανομής [$f(t) = e^{-t}$].

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

Συμβολίζουμε με t_{rn} την αναμενόμενη τιμή της r -νής παρατήρησης σε αύξουσα σειρά μεγέθους,

$$t_{rn} = \frac{1}{n} + \dots + \frac{1}{n-r+1} \quad r = 1, \dots, n$$

όπου n ο ολικός αριθμός παρατηρήσεων στα δύο δείγματα. Συγκεκριμένα,

- $t_{1n} = \frac{1}{n}$
- $t_{2n} = \frac{1}{n} + \frac{1}{n-1}$
- \vdots
- $t_{nn} = \frac{1}{n} + \frac{1}{n-1} + \dots + 1$

ΜΟΝΤΕΛΑ

3. Για δεδομένα χωρίς αποκομμένες παρατηρήσεις, όλο το πλήθος των n παρατηρήσεων αντικαθίσταται από το πλήθος αποτελεσμάτων $\{t_{rn}\}$. Ο δειγματικός μέσος των αποτελεσμάτων συμβολίζεται με \bar{t}_1 και \bar{t}_2 του δείγματος 1 και 2 παρατηρήσεων αντίστοιχα. Ο λόγος \bar{t}_1/\bar{t}_2 ακολουθεί μια κατανομή F με $(2n_1, 2n_2)$ βαθμούς ελευθερίας. Οι κρίσιμες περιοχές ελέγχου της μηδενικής υπόθεσης $H_0: S_1 = S_2$, έναντι των υποθέσεων H_1, H_2 και H_3 είναι:

- $H_1: S_1 > S_2$ $\bar{t}_1/\bar{t}_2 > F_{2n_1, 2n_2, a}$
- $H_2: S_1 < S_2$ $\bar{t}_1/\bar{t}_2 < F_{2n_1, 2n_2, 1-a}$
- $H_3: S_1 \neq S_2$ $\bar{t}_1/\bar{t}_2 > F_{2n_1, 2n_2, a/2}$ ή $\bar{t}_1/\bar{t}_2 < F_{2n_1, 2n_2, 1-a/2}$

ΜΟΝΤΕΛΛΑ

4. Για μεμονωμένα αποκομμένα δεδομένα ο υπολογισμός της F γίνεται διαφορετικά. Θέτουμε σαν r_1 και r_2 το πλήθος αποτυχιών και $n_1 - r_1$ και $n_2 - r_2$ το πλήθος των αποκομμένων παρατηρήσεων στα δύο δείγματα. Επομένως υπάρχουν $p = r_1 + r_2$ αποτυχίες και $n - p$ αποκομμένες παρατηρήσεις στο συναθροισμένο δείγμα. Ο Cox πρότεινε την χρήση των αποτελεσμάτων t_{1n}, \dots, t_{pn} όπως προηγουμένως για τις αποτυχίες και των $t_{(p+1)n}$ για τις αποκομμένες παρατηρήσεις. Τότε ο δειγματικός μέσος των αποτελεσμάτων για το πρώτο δείγμα είναι

$$\bar{t}_1 = \frac{r_1 \bar{t}'_1 + (n_1 - r_1) t_{(p+1)n}}{r_1}$$

όπου \bar{t}'_1 δειγματικός μέσος των αποτυχιών του πρώτου δείγματος. Με τον ίδιο τρόπο υπολογίζουμε και το \bar{t}_2 . Το F -στατιστικό \bar{t}_1/\bar{t}_2 ακολουθεί μια κατανομή F με $(2r_1, 2r_2)$ βαθμούς ελευθερίας.