

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Φωτίου Σιάννη

Αθήνα, Φεβρουάριος 2016

A. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο:	Φώτιος Σιάννης
Τόπος/έτος γεννήσεως:	Αθήνα/Ιανουάριος 1972
Οικογενειακή κατάσταση:	Έγγαμος
Επάγγελμα:	Επίκουρος Καθηγητής στη Στατιστική
Διεύθυνση εργασίας:	Τμήμα Μαθηματικό Πανεπιστήμιο Αθηνών Πανεπιστημιούπολη Αθήνα 15784
Τηλ. Γραφείου:	210727 6502
Fax:	210727 6381
Email:	fsiannis@math.uoa.gr
Ιστοσελίδα	http://users.uoa.gr/~fsiannis/

B. ΣΠΟΥΔΕΣ

1. ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

Ph.D. in Statistics	2002	University of Warwick, UK
MSc in Statistics and Operational Research (με διάκριση)	1996	University of Essex, UK
Πτυχίο Μαθηματικής Σχολής.	1995	Πανεπιστήμιο Πατρών

2. ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΕΣ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

Υποτροφίες και Βραβεία από:

- **2nd Workshop on Correlated Data Modelling, Τορίνο 9-10 Ιανουαρίου 2004, Ιταλία.**
Βραβείο για μία από τις 10 καλύτερες εργασίες που κατατέθηκαν στο συνέδριο.
- **Λευκοπούλειο Βραβείο Διδακτορικής Διατριβής 2003.**
Βραβείο διδακτορικής διατριβής από το Ελληνικό Στατιστικό Ινστιτούτο (ΕΣΙ) στην μνήμη της Μ. Λεφκοπούλου για την καλύτερη διατριβή στον τομέα της βιοστατιστικής κατά την περίοδο 2001-2003.
- **Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC) Postgraduate Studentship Award (1998 – 2001).**
Υποτροφία από τον Βρετανικό ερευνητικό οργανισμό για την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής.
- **University of Warwick Graduate Award (1998 – 2001).**
Υποτροφία από το Πανεπιστήμιο του Warwick για την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής.

3. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ

- Κύριος ερευνητής σε τριετές Ευρωπαϊκό πρόγραμμα TRANSCAN (TRANSlational CANcer research) που εντάσσεται στο πλαίσιο της Δράσης «ERA-NET», και υλοποιείται στο πλαίσιο του Π.Ε.Π. Αττικής, του ΕΣΠΑ 2007-2013, του Άξονα Προτεραιότητας 3 «Ενίσχυση της Ανταγωνιστικότητας, της Καινοτομίας και της Ψηφιακής Σύγκλισης». Η Πράξη έχει προϋπολογισμό €77,646 και συγχρηματοδοτείται από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης της Ευρωπαϊκής Ένωσης (FP7) και από Εθνικούς Πόρους. Ο τίτλος του έργου είναι: “K-RAS Mutations and DNA Repair function in NSCLC [BioRaRe]”. Το πρόγραμμα ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2012 και το Ελληνικό του σκέλος ολοκληρώθηκε μαζί με τα ΕΣΠΑ 2007-2013 το Δεκέμβριο του 2015.
- Κύριος ερευνητής στη δράση «ΑΡΙΣΤΕΙΑ II» της Γενικής Γραμματείας Έρευνας και Τεχνολογίας, με τίτλο «Meta-analysis of time-to-event end points» [MATTEEP]. Η διάρκεια του προγράμματος ήταν από 19/02/2014 έως και 31/10/2015.
- Κύριος ερευνητής στο πρόγραμμα με τίτλο «Ανάπτυξη μεθοδολογίας για τη μετά-ανάλυση κλινικών δοκιμών, των οποίων το κύριο αποτέλεσμα είναι διαγνωστικοί έλεγχοι», με χρηματοδότηση από το Πανεπιστήμιο Αθηνών, ερευνητικό πρόγραμμα «Καποδίστριας».
- Κύριος ερευνητής σε τριετές μεθοδολογικό πρόγραμμα του Medical Research Council στη Μ. Βρετανία με τίτλο: “Meta-Analysis of Time-to Event Endpoints with Individual Patient Data”. Το πρόγραμμα ξεκίνησε τον Οκτώβριο του 2007.

4. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

- Μέλος του Royal Statistical Society (RSS).
- Μέλος του International Society for Clinical Biostatistics (ISCB).
- Μέλος του International Biometrics Society (East Mediterranean Region).
- Μέλος του Ελληνικού Στατιστικού Ινστιτούτου (ΕΣΙ).
- Μέλος της Ε.Δ.Ε. του ΠΜΣ Βιοστατιστικής.

5. ΚΡΙΣΗ ΑΡΘΡΩΝ

Κριτής άρθρων για θέματα στατιστικής στο επιστημονικό περιοδικό *The Lancet*. Κρίση άρθρων έχει επίσης ζητηθεί από τα ακόλουθα διεθνή επιστημονικά περιοδικά

- Biometrics
- Royal Statistical Society Series A
- Statistics in Medicine
- Lifetime Data Analysis
- Communications in Statistics
- Journal of Statistical Planning and Inference
- Computational Statistics and Data Analysis
- Journal of Iranian Statistical Society
- Biomedical Central
- British Medical Journal
- AIDS

Γ. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Ι. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Άρθρα υπό κρίση σε Επιστημονικά Περιοδικά με κριτές

- Siannis F, Stogiannis D, Meligkotsidou L (2015). “Meta-analysis of studies of time-to-event endpoints with small effects”. *Biostatistics [Submitted]*.
- Siannis F (2015). “Meta-analysis of Competing Risks Data”. *Statistical Methods in Medical Research [Submitted]*.
- Stogiannis D, Meligkotsidou L, Siannis F (2015). “Nonparametric meta-analysis of time-to-event data”. *Computational Statistics and Data Analysis [Submitted]*.

Άρθρα σε Επιστημονικά Περιοδικά με κριτές

- Barrett JK, Farewell VT, Siannis F, Tierney J, Higgins JPT (2012). “Two-stage meta-analysis of survival data from individual participants using percentile ratios”. *Statistics in Medicine*, 31(30), 4296-4308. DOI: 10.1002/sim.5516. Αναφορές: 2.
- Siannis F (2011). “Sensitivity Analysis for Multiple Right Censoring Processes: Investigating Mortality in Psoriatic Arthritis”. *Statistics in Medicine*, 30(4), 356-367. DOI: 10.1002/sim.4117. Αναφορές: 2.
- Barrett J, Siannis F, Farewell V (2011). “A Semi-competing risks model for data with interval-censoring and informative observation: An application to the MRC Cognitive Function and Aging Study”. *Statistics in Medicine*, 30(1), 1-10. DOI: 10.1002/sim.4071. Αναφορές: 7.
- Bakoyannis G, Siannis F, Touloumi G (2010). "Modelling competing risks data with missing cause of failure". *Statistics in Medicine*, 29(30), 3172-3185. DOI: 10.1002/sim.4133. Αναφορές: 8.
- Siannis F, Barrett J, Farewell V, Tierney J (2010). “One-stage parametric meta-analysis of time-to-event outcomes”. *Statistics in Medicine*, 29(29), 3030-3045. DOI: 10.1002/sim.4086. Αναφορές: 6.
- Chandran V, Siannis F, Rahman P, Pellett FJ, Farewell VT, Gladman DD (2010). “Folate Pathway Enzyme Gene Polymorphisms and the Efficacy and Toxicity of Methotrexate in Psoriatic Arthritis”. *J. Rheumatol*, 37(7), 1508-1512. DOI: 10.3899/jrheum.091311. Αναφορές: 15.
- Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Kosmidis P, Bafaloukos D, Murray S (2010). “Somatic *EGFR* mutation and amplification as predictive biomarkers for response to tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis”. *Clinical Cancer Research*, 16(1), 291-303. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1660. Αναφορές: 97.
- Linardou H, Dahabreh I, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, Papadimitriou C, Murray S (2008). “Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer”. *Lancet Oncology*, 9(10), 962-972. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70206-7. Αναφορές: 446.
- Rao C, Hart J, Chow A, Siannis F, Tsalafouta P, Murtuza B, Darzi A, Wells F C, Athanasiou T (2008). “Does preservation of the sub-valvular apparatus during mitral valve replacement affect long-term survival and quality of life? A Microsimulation Study”. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 23;3:17. DOI: 10.1189/1749-8090-3-17. Αναφορές: 8.
- Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell VT *et. al.* (2008). “Autoantibodies and Neuropsychiatric events at diagnosis of SLE”. *Arthritis & Rheumatism*, 58(3), 843-853. DOI: 10.1002/art.23218. Αναφορές: 95.
- Dahabreh I J, Linardou H, Siannis F, Fountzilias G, Murray S (2008). “Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”. *Oncologist*, 13(6), 620-630. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0001. Αναφορές: 130.
- Athanasiou T, Chow A, Rao C, Aziz O, Siannis F, Ali A, Darzi A, Wells F (2008). “Preservation of the mitral valve apparatus: evidence synthesis and critical reappraisal of

- surgical techniques”. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 33(3), 391-401.
DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.12.006. Αναφορές: 36.
- Rahman P, Snelgrove T, Peddle L, Siannis F, Farewell V, Schentag C, Gladman D (2008). “A variant of IL4-I50V SNP is associated with erosive joint disease in psoriatic arthritis”. *Arthritis & Rheumatism*, 58(7), 2207-2208.
DOI: 10.1002/art.23558. Αναφορές: 11.
 - Pellett F, Siannis F, Vukin I, Lee P, Urowitz M, Gladman D (2007). “KIRs and autoimmune disease: Studies in Systemic Lupus Erythematosus and Scleroderma”. *Tissue Antigens*, 69 suppl 1, 106-108.
DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.762_6.x. Αναφορές: 40.
 - Siannis F, Farewell V, Head J (2007). “A Multi-State Model for Joint Modeling of Terminal and Non-Terminal Events with Application to Whitehall II”. *Statistics in Medicine*, 26(2), 426-442.
DOI: 10.1002/sim.2342. Αναφορές: 6.
 - Rahman P, Siannis F, Butt C, Farewell V, Peddle L, Pellett F, Gladman D (2006). “TNF- α Polymorphisms and risk of Psoriatic Arthritis in Caucasian Populations”. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(7), 919-923.
DOI: 10.1136/ard.2005.039164. Αναφορές: 47.
 - Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, Schentag CT, Gladman DD (2006). “Clinical and Radiological Damage in Psoriatic Arthritis”. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(4), 478-481.
DOI: 10.1136/ard.2005.039826. Αναφορές: 33.
 - Rahman P, Butt C, Siannis F, Farewell V, Peddle L, Pellett F, Schentag C, Gladman D (2005). “Association of SEEK1 and Psoriatic Arthritis in Two Distinct Canadian Populations”. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(9), 1370-1372.
DOI: 10.1136/ard.2004.031765. Αναφορές: 9.
 - Gladman DD, Kung T, Siannis F, Pellett FJ, Farewell VT, Lee P (2005). “HLA Markers for Susceptibility and Expression in Scleroderma”. *Journal of Rheumatology* 32(8), 1481-1487.
ISSN: 0315-162X. Αναφορές: 27.
 - Siannis F, Copas J and Lu G (2005). “Sensitivity analysis for informative censoring in parametric survival models”. *Biostatistics*, 6(1), 77-91.
DOI: 10.1093/biostatistics/kxh019. Αναφορές: 33.
 - Butt C, Rahman P, Siannis F, Farewell V, Gladman D (2005). “Corneodesmosin polymorphisms in psoriatic arthritis”. *Rheumatology*, 44(5), 684-685.
DOI: 10.1093/rheumatology/keh570. Αναφορές: 1.
 - Siannis F (2004). “Applications of a Parametric Model for Informative Censoring”. *Biometrics*, 60(3), 704-714.
DOI: 10.1111/j.0006-341X.2004.00220.x. Αναφορές: 12.
 - Rahman P, Barlett S, Siannis F, Pellett FJ, Farewell VT, Schentag CT, Alderdice CA, Hamilton S, Khraishi M, Tobin Y, Hefferton D, Gladman DD (2003). “CARD15: a Pleiotropic Autoimmune Gene that Confers Susceptibility to Psoriatic Arthritis”. *The American Journal of Human Genetics*, 73, 677-681.
DOI: 10.1086/378076. Αναφορές: 133.

Άρθρα σε πρακτικά συνεδρίων

- Siannis F (2003). “The Use of a Parametric Model for Informative Censoring”, *2003 Proceedings of the American Statistical Association*, Statistical Computing Section [CD-ROM], Alexandria, VA: American Statistical Association.
- Siannis F (2004). “Sensitivity Analysis for Informative Censoring; A Semi-Parametric Approach”, *WCDM04 Proceedings*, Franco Angeli Editore, Milano, Italy.
- Siannis F and Farewell V (2004). “Analyzing Plaid Designs Using Mixed Models”. *Proceedings of the 19th International Workshop on Statistical Modelling*, Firenze University Press.
- Dasopoulou M, Siannis F, Konstantellou E, Baroutis G, Costalos C (2004). “The Effect of Prebiotics on Gut Peptide Secretion in Preterm Infants”. *Proceedings of the XIX European Congress of Perinatal Medicine*, Editor: Aris Antsaklis, Medimond International Proceedings, Bologna, Italy.

Βιβλία/Κεφάλαια Βιβλίων

- Συγγραφέας του Κεφαλαίου με τίτλο: “How to perform analysis of survival data in surgery” στο βιβλίο “Key Topics in Surgical Research and Methodology”, Editors: Athanasiou T., Darzi A., από την Springer.

Meeting Abstracts/Proceedings Papers (συνεργασίες)

- Chaimani A, Dahabreh I, Linardou H, Cappuzzo F, Papadimitriou C, Kosmidis P, Bafaloukos D, Siannis F, Murray S (2011). “Prognostic Significance of EGFR Gene Copy Number Gain in NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(6), S1005-S1005.
ISSN: 1556-0864. Αναφορές: 0.
- Chandran V, Siannis F, Schentag CT, Peddle L, Pellett FJ, Farewell VT, Rahman P, Gladman DD (2008). “A pharmacogenetic study on the efficacy of methotrexate in psoriatic arthritis”. 5th International Congress on Psoriasis - From Gene to Clinic, DEC 04-06, 2008, London, ENGLAND. *British Journal of Dermatology*, 159(6), 1410-1410.
ISSN: 0007-0963. Αναφορές: 0.
- Chandran V, Siannis F, Schentag CT, Peddle L, Pellett FJ, Farewell VT, Rahman P, Gladman DD (2008). “A pharmacogenetic study on the efficacy of methotrexate (MIX) in psoriatic arthritis (PsA)”. 72nd Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Rheumatology/43rd Annual Scientific Meeting of the Association-of-Rheumatology-Health-Professionals, OCT 24-29, 2008 San Francisco, CA, USA. *Arthritis and Rheumatism*, 58(9), S364-S364.
ISSN: 0004-3591. Αναφορές: 0.
- Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilias G, Murray S (2008). “Trastuzumab in

the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”. Congress of the European-Society-for-Medical-Oncology, 2007, Lugano, Switzerland. *Oncologist*, 13(6), 620-630 .

DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0001. Αναφορές: 41.

- Rahman P, Snelgrove T, Siannis F, Peddle L, Schentag C, Farewell V, Gladman D (2007). “A variant of the IL4R-150V SNP is associated with greater burden of erosive joint disease in psoriatic arthritis”. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2007) JUN 13-16, 2007 Barcelona, SPAIN. *Annals of the Rheumatic Disease*, 66(2), 97-97.
ISSN: 0003-4967. Αναφορές: 0.
- Gladman DD, Pellett F, Siannis F, Farewell VT, Rahman P (2006). “Role of chromosome 6P haplotypes in the susceptibility to psoriatic arthritis”. 1st World Psoriasis and Psoriatic Arthritis Conference, MAY 31-JUN 04, 2006, Stockholm, SWEDEN. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(7), 1801-1801.
ISSN: 0022-202X. Αναφορές: 0.
- Pellett F, Siannis F, Vukin I, Lee P, Urowitz MB, Gladman DD (2005). “KIRs and autoimmune disease: studies in systemic lupus erythematosus and scleroderma”. 35th Annual Scientific Meeting of the Australasian-Society-for-Immunology/14th International HLA and Immunogenetics Workshops, NOV 29-DEC 02, 2005, Melbourne, Australia. *Tissue Antigens*, 69(1), 106-108.
DOI: 10.1111/j.1399-0039.2006.762_6.x. Αναφορές: 15.
- Rahman P, Siannis F, Butt C, Farewell VT, Peddle L, Pellet F, Gladman D (2005). “Meta-analysis of TNF-alpha polymorphism in caucasian psoriatic arthritis populations”. Annual European Congress of Rheumatology, JUN 08-11, 2005, Vienna, AUSTRIA. *Annals of the Rheumatic Disease*, 64(3), 325-325.
ISSN: 0003-4967. Αναφορές: 1.
- Rahman P, Butt C, Siannis F, Farwell V, Pellett F, Peddle L, Schentag C, Gladman D (2004). “Association of TNF-alpha and corneodesmosin (CDSN) in psoriatic arthritis”. 68th Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Rheumatology/39th Annual Scientific Meeting of the Association-of-Rheumatology-Health-Professionals OCT 16-21, 2004, San Antonio, TX, USA. *Arthritis and Rheumatism*, 50(9), S619-S619.
ISSN: 0004-3591. Αναφορές: 0.
- Rahman P, Butt C, Siannis F, Farewell VT, Peddle L, Pellett FN, Schentag C, Gladman DD (2004). “SEEK1 and psoriatic arthritis in two distinct Canadian populations”. 68th Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Rheumatology/39th Annual Scientific Meeting of the Association-of-Rheumatology-Health-Professionals OCT 16-21, 2004, San Antonio, TX, USA. *Arthritis and Rheumatism*, 50(9), S619-S619.
ISSN: 0004-3591. Αναφορές: 0.

Σύνολο Επιστημονικών Άρθρων

- σε περιοδικά με κριτές: 23
- σε πρακτικά συνεδρείων: 4
- abstracts/proceedings: 10
- βιβλία (συμμετοχή) 1

Διάκριση

Το άρθρο:

Linardou H, Dahabreh I, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, Papadimitriou C, Murray S (2008). "Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer". *Lancet Oncology*, 9(10), 962-972.

ήταν στο κατάλογο με τις 20 εργασίες (6^ο κατά σειρά) που διαβάστηκαν περισσότερο στο *Lancet Oncology* το 2008 (most read articles).

Σύνολο αναφορών

- Περιοδικά με κριτές: 1211
(82 για δημοσιεύσεις αμιγώς Στατιστικού ενδιαφέροντος)
- Abstracts/Proceedings Papers: 57

(πηγή: Scopus - 09/03/16)

II. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

Παρουσιάσεις σε Επιστημονικές Συναντήσεις/Συνέδρια

- **36th Annual Conference of ISCB, 23-27 August 2015, Utrecht, Netherlands.**
Ομιλία με τίτλο: "Non-parametric methods for meta-analysis of time-to-event data".
- **SAM Conference, 01 July 2014, Cambridge, UK.**
Ομιλία με τίτλο: "Meta-Analysis of time-to-event survival Data".
- **34th Annual Conference of ISCB, 25-29 August 2013, Munich, Germany.**
Poster παρουσίαση με τίτλο: "Competing Risks Meta-Analysis".
- **32nd Annual Conference of ISCB, 21-25 August 2011, Ottawa, Canada.**
Ομιλία με τίτλο: "Meta-Analysis subject to Misclassification".
- **6th EMR-IBS Conference, 8-12 May 2011, Crete, Greece.**
Ομιλία με τίτλο: "The use of Multi-State Models in the Analysis of Semi-Competing Risks Data".
- **28th Annual Conference of ISCB, 29 July-2 August 2007, Alexandroupolis, Greece.**
Ομιλία με τίτλο: "Modelling the impact on the randomized treatment effect of a potent drug introduced post randomization".
- **XXIII International Biometric Conference, 16-21 July 2006, Montreal, Canada.**
Ομιλία με τίτλο: "One-Stage Parametric Meta-Analysis of time-to-event Outcomes using Individual Patients Data".
- **RSS/PSI Conference: Statistics in Healthcare, July 18-21, 2005, Cardiff, UK.**
Ομιλία με τίτλο: "A Multi-State Model for Joint Modelling of Terminal and Non-Terminal Events with Application to Whitehall II".

- **International Biometric Conference, July 11-16, 2004, Cairns, Queensland, Australia.**
Ομιλία με τίτλο: "Identifying a class of models with dependent risks on the basis of a model with independent risks".
- **19th International Workshop on Statistical Modelling, July 4-8, 2004, Florence, Italy.**
Ομιλία με τίτλο: "Analyzing Plaid Designs using Mixed Models".
- **17th Conference of the Hellenic Statistical Institute, April 30-May 3, 2004, Lefkada, Greece.**
Ομιλία με τίτλο: "Joint Modelling of fatal and non-fatal Coronary Heart Disease events in a cohort study with civil servants".
- **2nd Workshop on Correlated Data Modeling, January 9-10, 2004, Turin, Italy.**
Ομιλία με τίτλο: "Sensitivity Analysis for Informative Censoring, A Semi-Parametric Approach".
- **The 2003 Joint Statistical Meetings, August 3-7, 2003, San Francisco, USA.**
Poster παρουσίαση με τίτλο: "The Use of a Parametric Model for Informative Censoring".
- **Young Statisticians' Meeting, April 14-15, 2003, Cambridge, UK**
Ομιλία με τίτλο: "Applications of a Parametric Model for Informative Censoring".
- **Methodology and Statistics, September 16-18, 2002, Ljubljana, Slovenia.**
Ομιλία με τίτλο: "Sensitivity Analysis for Informative Censoring in Parametric Survival Models: Basic Principles and Extension in the Presence of Covariates".
- **First Barcelona Workshop in Survival Analysis, June 12-14, 2002, Barcelona, Spain.**
Poster παρουσίαση με τίτλο: "Sensitivity Analysis For Informative Censoring in Parametric Survival Models".
- **23rd Research Student's Conference in Probability and Statistics, April 11-14, 2000, Cardiff, UK.**
Ομιλία με τίτλο: "Model for Informative Censoring"

Ομιλίες μετά από πρόσκληση

- **MRC Conference in Biostatistics, 24-26 March 2014, Cambridge, UK.**
Ομιλία με τίτλο: "Competing Risks Meta-Analysis".
- **University of Waterloo, 1 December 2006, Canada.**
Ομιλία με τίτλο: "Sensitivity Analysis for Correlated Survival Models".
- **Armitage Workshop, 9 November 2006, Cambridge, UK.**
Ομιλία με τίτλο: "Joint modelling of terminal and non-terminal events with potentially non-ignorable drop-out: A multi-state model approach with application to the Whitehall II study".
- **UCL Statistical Science Seminar Series, October 9, 2006, London, UK.**
Ομιλία με τίτλο: "Sensitivity Analysis for Correlated Survival Models".
- **16th Conference of the Hellenic Statistical Institute, April 30-May 3, 2003, Kavala, Greece.**
Ομιλία με τίτλο: "Sensitivity analysis for correlated survival models".
- **The sixth North American Meeting of New Researchers in Statistics and Probability, July 29-August 1, 2003, University of California at Davis, USA.**

Ομιλία με τίτλο: “How Misleading Inferences can be in Survival Analysis if we Wrongly Assume Ignorable Censoring”.

Συμμετοχή σε Παρουσιάσεις σε Επιστημονικές Συναντήσεις/Συνέδρια

- **32nd Annual Conference of ISCB, 21-25 August 2011, Ottawa, Canada.**
Ομιλία με τίτλο: "The Use of Percentile Ratio in the Individual Patient Data Meta-Analysis of Survival Outcomes". Ομιλητής: J.K. Barrett. Co-authors: J.K. Barrett, V.T. Farewell and F. Siannis.
- **31th Annual Conference of ISCB, 29 August – 2 September 2010, Montpellier, France.**
Ομιλία με τίτλο: " Meta-analysis of Survival Outcomes Using Parametric Models". Ομιλητής: J.K. Barrett. Co-authors: J.K. Barrett, F. Siannis and V.T. Farewell.
- **30th Annual Conference of ISCB, 23-27 August 2009, Prague, Czech Republic.**
Ομιλία με τίτλο: " The analysis of interval-censored semi-competing risks data in the presence of informative loss-to-followup ". Ομιλητής: J.K. Barrett. Co-authors: J.K. Barrett, F. Siannis and V.T. Farewell.

III. ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ-ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗ-ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Διδακτική

Τη διδακτική μου εμπειρία απέκτησα στα Πανεπιστήμια του Warwick (UK), APU-Cambridge (UK), Cambridge (UK) και Αθηνών.

Μάϊος 2007 – Σήμερα

Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Μαθηματικό.

Διδασκαλία Πιθανοτήτων και Στατιστικής σε προπτυχιακούς φοιτητές του Μαθηματικού τμήματος όπως και σε φοιτητές των τμημάτων Μ.Ι.Θ.Ε., Βιολογικού, Φυσικού, Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών και Φαρμακευτικού. Διδασκαλία των μαθημάτων Στατιστικής και ειδικών θεμάτων Στατιστικής/Βιοστατιστικής σε μεταπτυχιακούς φοιτητές των ΠΜΣ Βιοστατιστική, ΜΑΠ, Κλινικής Βιοχημείας – Μοριακής Διαγνωστικής και Ογκολογία Θώρακος.

Ιανουάριος 2004 – Ιούνιος 2004.

Cambridge University, Department of Mathematics, UK.

Επίβλεψη δευτεροετών φοιτητών του τμήματος Μαθηματικών (σε τμήματα με δύο

φοιτητές έκαστο) στο μάθημα 'Στατιστική IB'.

Φεβρουάριος 2003 – Ιούνιος 2003.

APU (Anglia Polytechnic University), Department of Mathematics, Cambridge, UK.

Εργάστηκα προσωρινά ως λекτορας, διδάσκοντας το μάθημα της 'Βιοστατιστικής' σε τελειόφοιτους φοιτητές της Ιατρικής Σχολής και το μάθημα της 'Εφαρμοσμένης Στατιστικής' σε πρωτοετής φοιτητές της μαθηματικής σχολής.

Ιανουάριος 1999 - Ιούνιος 1999

Ιανουάριος 2000 - Ιούνιος 2000.

Warwick University, Department of Statistics, UK.

Σεμιναριακές παραδόσεις (4 ώρες εβδομαδιαίως) στο μάθημα 'Θεωρία Πιθανοτήτων' σε πρωτοετής φοιτητές του τμήματος Στατιστικής.

Διοικητική

Από το Μάιο του 2007 που ορκίστηκα στη θέση του Λέκτορα, έχω διατελέσει

- Μέλος της Γενικής Συνέλευσης του Τμήματος
- Μέλος της Ε.Δ.Ε. του Π.Μ.Σ. Βιοστατιστική
- Μέλος των επιτροπών Επιτήρησης Εξετάσεων, Εποπτείας Κτιρίου Πυρασφάλειας και Πολιτικής Άμυνας και Μαθηματικού Σπουδαστηρίου Εργαστηρίου Η/Υ και Web Site.

Επαγγελματική/Ερευνητική Εμπειρία

Ιούνιος 2007 – Δεκέμβριο 2011

Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK.
Διατηρούσα συνεργασία ως Επισκέπτης (Visiting Worker).

Απρίλιος 2005 – Δεκέμβριος 2006

Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK.
Συνέχισα να εργάζομαι στο MRC ως Στατιστικός/Ερευνητής Επιστήμονας (Statistician/Investigative Scientist).

Απρίλιος 2002 – Μάρτιος 2005

Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK.
Εργάστηκα ως Ερευνητικός Συνεργάτης (Research Associate) επάνω σε μεθοδολογικά και εφαρμοζόμενα προβλήματα στα πεδία της Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας. Την παρούσα στιγμή ασχολούμαι με την έρευνα σε Άγγλους δημοσίους υπαλλήλους Whitehall II, όπως επίσης και με την ανάλυση δεδομένων από έρευνες πάνω σε ασθενείς με Scleroderma και Psoriatic Arthritis, σε συνεργασία με το πανεπιστήμιο του Τορόντο στον Καναδά.

Οκτώβριος 2001 – Μάρτιος 2002

Birmingham Clinical Trial Unit, University of Birmingham, UK.

Εργάστηκα ως στατιστικός σε μία εκτεταμένη έρευνα στη Λευχαιμία (AML), και ταυτόχρονα παρείχα υποστήριξη σε ιατρικές έρευνες που γίνονταν σε συνεργασία με το Birmingham Clinical Trial Unit.

Ιούνιος 2001 – Σεπτέμβριος 2001

Walsgrave Hospital NHS Trust, Coventry, UK.

Εργάστηκα ως Βιοστατιστικός στη μονάδα Έρευνας και Ανάπτυξης (Research & Development) του νοσοκομείου του Walsgrave, στα πλαίσια ενός προγράμματος υποστήριξης του τμήματος Στατιστικής του Warwick University στις ερευνητικές μονάδες του νοσοκομείου.

Εμπειρία σε Ηλεκτρονικούς Υπολογιστές

- Άριστη γνώση του λειτουργικού συστήματος Windows και των προγραμμάτων της Microsoft, όπως Word, Excel και Powerpoint.
- Άριστη γνώση των Στατιστικών/Μαθηματικών πακέτων S-Plus, R, SAS και Mathematica, όπως και του μαθηματικού κειμενογράφου LaTeX.
- Ικανοποιητική γνώση των στατιστικών προγραμμάτων SPSS και STATA.
- Εμπειρία στη χρήση του λειτουργικού συστήματος UNIX.

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΥΠΟΜΝΗΜΑ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Διδακτορική διατριβή

Sensitivity Analysis for Correlated Survival Models

Σε αυτήν την διατριβή εισάγουμε ένα νέο μοντέλο για την ανάλυση δεδομένων επιβίωσης με πληροφοριακές διακεκομμένες παρατηρήσεις. Υποθέτουμε ότι η από κοινού κατανομή των διαδικασιών αποτυχίας και διακεκομμένων παρατηρήσεων εξαρτάται από μια παράμετρο δ , η οποία στη πραγματικότητα είναι ένα μέτρο πιθανής συσχέτισης, και μιας συνάρτησης μεροληψίας $B(t, \theta)$. Η γνώση του δ σημαίνει ότι η από κοινού κατανομή είναι πλήρως ορισμένη, ενώ η $B(t, \theta)$ μπορεί να είναι οποιαδήποτε συνάρτηση των χρόνων αποτυχίας. Αδυνατώντας να βγάλουμε συμπεράσματα για το δ , εκτελούμε μια ανάλυση ευαισθησίας στις παραμέτρους ενδιαφέροντος για μικρές τιμές δ , βασισμένη σε προσέγγιση πρώτης τάξης. Αυτό θα μας δώσει μια ιδέα για το πόσο ανθεκτικές είναι οι εκτιμήσεις μας στη παρουσία μικρών εξαρτήσεων και εάν η υπόθεση των μη-πληροφοριακών διακεκομμένων παρατηρήσεων μπορεί να οδηγήσει σε παραπλανητικά αποτελέσματα. Αρχικά προτείνουμε ένα μοντέλο για τη γενική παραμετρική

περίπτωση. Αυτό είναι η απλούστερη πιθανή περίπτωση και ερευνάμε τις διαφορετικές επιλογές για την τυποποιημένη συνάρτηση μεροληψίας. Αφού επιλέξουμε μια κατάλληλη συνάρτηση για $B(t, \theta)$ ερευνάμε την πιθανή ερμηνεία του δ μέσω της σχέσης του με το συντελεστή συσχέτισης μεταξύ ποσοτήτων των διαδικασιών αποτυχίας και διακεκομμένων παρατηρήσεων. Γενικεύοντας το παραμετρικό μοντέλο, προτείνουμε μια δομή αναλογικών κινδύνων, που επιτρέπει την παρουσία επεξηγηματικών μεταβλητών. Σε αυτό το στάδιο παρουσιάζουμε ένα σύνολο στοιχείων από μια μελέτη λευχαιμίας στην οποία η γνώση, κάτω από ορισμένες υποθέσεις, των χρόνων θανάτου καθώς και των διακεκομμένων παρατηρήσεων ενός αριθμού ασθενών μας επιτρέπει να ερευνήσουμε την επίδραση των πληροφοριακών διακεκομμένων μεταβλητών στις εκτιμήσεις μας. Μετά από την ανάλυση των ανωτέρω στοιχείων, εισάγουμε μια γενίκευση της μερικής πιθανοφάνειας του Cox, την οποία ονομάσαμε "τροποποιημένη μερική πιθανοφάνεια του Cox", βασισμένη στην υπόθεση ότι οι χρόνοι των διακεκομμένων παρατηρήσεων συμβάλλουν στην διαδικασία εκτίμησης των παραμέτρους ενδιαφέροντος. Τέλος, εκτελούμε παραμετρικό bootstrap για να αξιολογήσουμε την εγκυρότητα του μοντέλου μας και για να ερευνήσουμε για ποιές τιμές της παραμέτρου δ η προσέγγισή μας είναι έγκυρη.

In this thesis we introduce a model for informative censoring. We assume that the joint distribution of the failure and the censored times depends on a parameter δ , which is actually a measure of the possible dependence, and a bias function $B(t, \theta)$. Knowledge of δ means that the joint distribution is fully specified, while $B(t, \theta)$ can be any function of the failure times. Being unable to draw inferences about δ , we perform a sensitivity analysis on the parameters of interest for small values of δ , based on a first order approximation. This will give us an idea of how robust our estimates are in the presence of small dependencies, and whether the ignorability assumption can lead to misleading results. Initially we propose the model for the general parametric case. This is the simplest possible case and we explore the different choices for the standardized bias function. After choosing a suitable function for $B(t, \theta)$ we explore the potential interpretation of δ through its relation to the correlation between quantities of the failure and the censoring processes. Generalizing our parametric model we propose a proportional hazards structure, allowing the presence of covariates. At this stage we present a data set from a leukemia study in which the knowledge, under some certain assumptions, of the censored and the death times of a number of patients allows us to explore the impact of informative censoring to our estimates. Following the analysis of the above data we introduce an extension to Cox's partial likelihood, which will call "modified Cox's partial likelihood", based on the assumptions that censored times do contribute information about the parameters of interest. Finally we perform parametric bootstraps to assess the validity of our model and to explore up to what values of parameter δ our approximation holds.

Μεταπτυχιακή (MSc) Διατριβή

The Analysis of 2x2 Tables for Moderately Large Sample

Το θέμα της διατριβής μου είναι πώς η τετραγωνική ρίζα του Karl Pearson χ^2 στατιστικού

ελέγχου, κάτω από κάποιες λογικές υποθέσεις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βασική ποσότητα, προκειμένου να διατυπωθούν υποθέσεις για το λόγο πιθανοτήτων (odds ratio - OR) σε 2x2 πίνακες. Εμείς μπορούμε να προσεγγίσουμε την δεσμευμένη κατανομή της μικρότερης παρατήρησης του πίνακα χρησιμοποιώντας την κανονική κατανομή. Όταν η προσέγγιση είναι ικανοποιητική, μπορούμε να εκτιμήσουμε ένα διάστημα για το OR με καθορισμένη πιθανότητα. Ως εκ τούτου, καθορίζουμε δύο περιορισμούς προκειμένου να δοκιμάσουμε τη προσέγγιση. Ο πρώτος μετρά πόσο μεγάλες είναι οι τιμές στα κελιά του πίνακα και η δεύτερη μετρά πόσο η παρατηρούμενη καταμέτρηση μπορεί να παρεκκλίνει από την αναμενόμενη. Τέλος, μια αναφορά στη μη δεσμευμένη ποσότητα που είναι ο αριθμός που απαιτείται για τη θεραπεία (number needed to treat), θα μας δώσει την ευκαιρία να κάνουμε συγκρίσεις.

The subject of my dissertation is how the square root of Karl Pearson's chi square test statistic, under some reasonable assumptions, can be used as the pivotal quantity in order to draw inferences about the odds ratio of 2x2 tables. We can approximate the conditional distribution of the smallest observed count by using the normal distribution. When the approximation is satisfactory, we can estimate an interval for the odds ratio with a fixed probability content. Therefore, we determine two restrictions in order to test the approximation. The first one measures how large the count in the cells are and the second one how far the observed count can deviate from the expected. Finally, a reference to the unconditional argument, Number Needed to Treat, will give us the opportunity to make a comparison.

Άρθρα σε Επιστημονικά Περιοδικά με κριτές

1. CARD15: a Pleiotropic Autoimmune Gene that Confers Susceptibility to Psoriatic Arthritis

Μια πρόσφατη σάρωση κατά μήκος του γονιδιώματος (genomewide search) στη ψωριασική αρθρίτιδα (PSA) αποκάλυψε ένα τόπο ευαισθησία στη θέση 16q. Αυτή η περιοχή επικαλύπτει το CARD15, ένα ευαίσθητο γονίδιο στη νόσο του Crohn. Η δυνατότητα ενός κοινού γονιδίου ευαισθησίας μεταξύ της PSA και της νόσου του Crohn ενισχύεται περαιτέρω από επιδημιολογικές μελέτες που διαπιστώνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ψωρίασης σε άτομα με Crohn. Εξετάστηκαν 187 ασθενείς με PSA και 136 υγιείς μάρτυρες, όλοι από τη περιοχή Newfoundland του Καναδά, για τις τρεις κοινές, ανεξάρτητες παραλλαγές της ακολουθία του CARD15 (R702W, leu1007fsinsC και G908R), οι οποίες είχαν εντοπιστεί από αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με χρήση των εκκινητών ειδικών για αλληλόμορφα και απεικονίζεται μέσω της ηλεκτροφόρηση γέλης. Συνολικά, 53/187 (28,3%) άτομα με PSA είχαν τουλάχιστον μια παραλλαγή του γονιδίου CARD15, σε σύγκριση με το 16/136 (11,8%) των υγιών (odds ratio 2.97, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,61 - 5,47, $p=0,0005$). Συχνότητες των αλληλόμορφων R702W, leu1007fsinsC και G908R ήταν 10,43%, 3,21% και 1,61% αντίστοιχα, σε ασθενείς με PSA, σε σύγκριση με 3,31%, 2,57% και 0,37%, αντίστοιχα, στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. CARD15 εμφανίζει ευαισθησία στην PSA ανεξάρτητα από το HLA-CW*0602.

Έτσι, το CARD15 αντιπροσωπεύει ένα αυτό-άνοσο γονίδιο και είναι το πρώτο μη-MHC γονίδιο που συνδέεται με την PSA.

A recent genomewide scan in psoriatic arthritis (PsA) revealed a susceptibility locus at 16q. This region overlaps CARD15, a susceptible gene in Crohn disease. The possibility of a common susceptibility gene between PsA and Crohn disease is further supported by epidemiological studies that note an increased incidence of psoriasis in subjects with Crohn. We screened 187 patients with PsA and 136 healthy controls, all from Newfoundland, for the three common, independent sequence variants of CARD15 (R702W, leu1007fsinsC and G908R), which were detected by polymerase chain reaction by use of allele-specific primers and visualized through gel electrophoresis. In total, 53/187 (28.3%) probands with PsA had at least one variant of the CARD15 gene, compared with 16/136 (11.8%) controls (odds ratio 2.97; 95% confidence interval 1.61-5.47; $p=0.0005$). Allele frequencies of R702W, leu1007fsinsC and G908R were 10.43%, 3.21% and 1.61% respectively, in patients with PsA, compared with 3.31%, 2.57% and 0.37%, respectively, in the control patients. CARD15 conferred susceptibility to PsA independent of HLA-Cw*0602. Thus, CARD15 represents a pleiotropic autoimmune gene and is the first non-MHC gene to be associated with PsA.

2. Applications of a parametric model for informative censoring

Στην εργασία αυτή διερευνούμε το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης ενός παραμετρικού μοντέλου (για την ανάλυση των δεδομένων επιβίωσης), το οποίο μπορεί να επιτρέπει την ανάλυση ευαισθησίας για την παρουσία πληροφοριακών διακεκομμένων παρατηρήσεων. Η εξάρτηση μεταξύ των διαδικασιών αποτυχίας και παραγωγής διακεκομμένων παρατηρήσεων εκφράζεται μέσα από μια παράμετρο δ και μια γενική συνάρτηση μεροληψίας $B(t,\theta)$. Υπολογίζουμε την αναμενόμενη τιμή της πιθανής μεροληψίας λόγω πληροφοριακών διακεκομμένων παρατηρήσεων, η οποία είναι ένα συνολικό μέτρο του πόσο παραπλανητικά τα αποτελέσματά μας θα μπορούσαν να είναι αν πραγματικά οι διακεκομμένες παρατηρήσεις ήταν πληροφοριακές. Όρια υπολογίζονται επίσης για τις ποσότητες που παρουσιάζουν ενδιαφέρον, π.χ. η παράμετρος της κατανομής της διαδικασίας αποτυχίας, τα οποία δεν εξαρτώνται από την επιλογή της συνάρτησης μεροληψίας για σταθερό δ . Μια εφαρμογή που σχετίζεται με δεδομένα για συστηματικό ερυθματώδη λύκο, δείχνει πώς πρόσθετες πληροφορίες μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της αβεβαιότητας σχετικά με εκτιμήσεις των παραμέτρων θέσης. Η ανάλυση ευαισθησίας για παράμετρο σχετικού κινδύνου επίσης διερευνάται.

In this paper we explore the use of a parametric model (for analyzing survival data) which is defined to allow sensitivity analysis for the presence of informative censoring. The dependence between the failure and the censoring processes is expressed through a parameter δ and a general bias function $B(t,\theta)$. We calculate the expectation of the potential bias due to informative censoring, which is an overall measure of how misleading our results might be if censoring is actually non-ignorable. Bounds are also calculated for quantities of interest, e.g. parameter of the distribution of the failure process, which do not depend on the choice of the bias function for fixed δ . An application that relates to systematic lupus erythematosus data, illustrates how additional information can result in

reducing the uncertainty on estimates of the location parameter. Sensitivity analysis on a relative risk parameter is also explored.

3. Corneodesmosin polymorphisms in psoriatic arthritis

Βασιζόμενοι σε μελέτες συσχέτισης και σάρωσης κατά μήκος του γονιδιώματος στη ψωρίαση, διαπιστώνουμε πειστικές ενδείξεις για ένα σημαντικό τόπος ευαισθησίας για τη ψωρίαση εντός του MHC συγκροτήματος. Η κύρια περιοχή ενδιαφέροντος βρίσκεται σε μια περιοχή 200kb μεταξύ HLA-C και corneodesmosin (CDSN) που βρίσκεται σε ισχυρή ανισορροπία σύνδεσης (linkage disequilibrium - LD). Παρά την ευρέως αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ HLA-Cw*0602 και ψωρίασης, υπάρχει σε εξέλιξη συζήτηση για το ρόλο του HLA-CW*0602 ως το αιτιολογικό αλληλόμορφο, καθώς αυτό το αλληλόμορφο δεν είναι ούτε αναγκαίο ούτε επαρκές για την ανάπτυξη της ψωρίασης. Εν τω μεταξύ, το γονίδιο CDSN, το οποίο είναι 160kb από HLA-C, έχει προταθεί ως υποψήφιο γονίδιο της ψωρίασης, καθώς είναι το μόνο PSORS1 πρακτικό που εκφράζεται σε καλά διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα, και είναι υπεύθυνο για κερατινοκυτταρική προσκόλληση και απολέπιση. Ωστόσο, οι μελέτες συσχέτισης μεταξύ CDSN πολυμορφισμών και ψωριασικής αρθρίτιδας (PSA) δεν έχουν αξιολογηθεί συστηματικά. Έτσι, με βάση τη σχέση μεταξύ της ψωρίασης και της PSA, και τη θέση και προτεινόμενη λειτουργία του CDSN, εξετάσαμε τη συσχέτιση μεταξύ CDSN πολυμορφισμών και PSA σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς, έναν ιδρυτικό πληθυσμό της περιοχής New Foundland του Καναδάς, και ενός πληθυσμού με προσμίξεις από το Τορόντο του Καναδά.

Based on association studies and genome wide linkage scans in psoriasis, there is convincing evidence for a major psoriasis susceptibility locus within the MHC complex. The primary area of interest resides in a 200kb region between HLA-C and corneodesmosin (CDSN) that is in strong linkage disequilibrium (LD). Despite widely reported associations between HLA-Cw*0602 and psoriasis, there is ongoing debate about role of HLA-Cw*0602 as the causative allele, as this allele is neither necessary nor sufficient to develop psoriasis. Meanwhile, the CDSN gene, which is 160kb from HLA-C, has been proposed as a candidate gene in psoriasis as it is the only PSORS1 transcript to be expressed in well differentiated keratinocytes, and is responsible for corneocyte adhesion and desquamation. However, association studies between CDSN polymorphisms and psoriatic arthritis (PsA) has not been systematically evaluated. Thus, based on the inter-relationship between psoriasis and PsA, and the location and proposed function of CDSN, we examined the association between CDSN polymorphisms and PsA in two distinct populations, a founder population from New Foundland, Canada, and an admixed population from Toronto, Canada.

4. Sensitivity analysis for informative censoring in parametric survival models

Οι περισσότερες στατιστικές μέθοδοι για λογοκριμένα δεδομένα ανάλυσης επιβίωσης υποθέτουν ότι δεν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ του χρόνου ζωής και τους μηχανισμούς διακεκομμένων παρατηρήσεων, μια υπόθεση η οποία είναι συχνά αμφίβολη στην πράξη. Στην εργασία αυτή μελετάμε ένα παραμετρικό μοντέλο, το οποίο επιτρέπει την εξάρτηση μέσω της παραμέτρου δ και μιας συνάρτησης μεροληψίας $B(t, \theta)$. Προτείνουμε μια ανάλυση ευαισθησίας

σχετικά με την εκτίμηση της παραμέτρου ενδιαφέροντος για μικρές τιμές του δ . Αυτή η παράμετρος μετρά την εξάρτηση μεταξύ του χρόνου ζωής και το μηχανισμό διακεκομμένων παρατηρήσεων, και το μέγεθός της μπορεί να ερμηνευθεί σαν ένας συντελεστής συσχέτισης μεταξύ των δύο μηχανισμών. Ανάλυση ευαισθησίας σε μοντέλα αναλογικών κινδύνων με ερμηνευτικές μεταβλητές θα ληφθούν επίσης υπόψη. Ένα ιατρικό παράδειγμα δείχνει ότι ακόμη και ένας μικρός βαθμός εξάρτησης μεταξύ των διαδικασιών αποτυχίας και διακεκομμένων παρατηρήσεων μπορεί να έχει μια αισθητή επίδραση στην ανάλυση.

Most statistical methods for censored survival data assume there is no dependence between the life time and censoring mechanisms, an assumption which is often doubtful in practice. In this paper we study a parametric model which allows for dependence in terms of a parameter δ and a bias function $B(t, \theta)$. We propose a sensitivity analysis on the estimate of the parameter of interest for small values of δ . This parameter measures the dependence between the life time and the censoring mechanisms, and its size can be interpreted in terms of a correlation coefficient between the two mechanisms. Sensitivity analysis of proportional hazards models with covariates will also be considered. A medical example suggests that even a small degree of dependence between the failure and censoring processes can have a noticeable effect on the analysis.

5. HLA Markers for Susceptibility and Expression in Scleroderma

Οι αναφερόμενες συσχετίσεις μεταξύ των αλληλόμορφων γονιδίων HLA και της ευαισθησίας και των χαρακτηριστικών γνωρισμάτων της σκληροδερμίας είναι συγκρουόμενες. Ο στόχος μας ήταν (1) να αποσαφηνίσουμε το ρόλο των αλληλόμορφων γονιδίων HLA στην ευαισθησία στη σκληροδερμία και (2) να καθορίσουμε το ρόλο των αλληλόμορφων γονιδίων HLA στις διάφορες πτυχές της έκφρασης της νόσου. Διαδοχικοί ασθενείς ακολουθήθηκαν στην κλινική σκληροδερμία μεταξύ 1996 και 1998. Τα κλινικά στοιχεία αποκτήθηκαν μέσω της ανάλυσης διαγραμμάτων. Οι υγιείς εθελοντές καθώς επίσης και οι πτωματικοί χορηγοί χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου. Εκτελέστηκε μοριακή καταγραφή των HLA (αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσεων/ακολουθία-συγκεκριμένα ολιγονουκλεοτιδίων). Η στατιστική ανάλυση περιέλαβε τον έλεγχο Fisher, πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση και απλά γραμμικά μοντέλα. Ενενήντα πέντε καυκάσιοι ασθενείς (75 γυναίκες, 20 άνδρες, ηλικία 43.9 έτη, διάρκεια ασθένειών 11.9 έτη) με σκληροδερμία και 416 μάρτυρες μελετήθηκαν. HLA-DRB1*01 και HLA-DRB1*11 συνδέθηκαν με την ευαισθησία στη σκληροδερμία, ενώ HLA-DRB1*07 ήταν προστατευτικό. HLA-A*30 και HLA-A*32 συνδέθηκαν επίσης με την ευαισθησία στη σκληροδερμία, ενώ HLA-B*57 και HLA-Cw*14 ήταν επίσης προστατευτικά. HLA-B*62 και HLA-DRB1*07 είχαν έναν σημαντικό συσχετισμό με την παρουσία κατεστραμμένων δερμάτων και στις μονο-μεταβλητές και πολύ-μεταβλητές αναλύσεις. HLA-DRB1*11 συνδέθηκε με τις υψηλές τιμές αποτελέσματος δερμάτων, ενώ οι χαμηλότερες τιμές αφορούσαν την παρουσία του HLA-Cw*14 και του HLA-DQB1*06. Και τα δύο αλληλόμορφα γονίδια διατήρησαν τη σημασία τους σε ένα γραμμικό μοντέλο. Η πνευμονική ίνωση συνδέθηκε με HLA-B*62 και HLA-Cw*0602, ενώ η πνευμονική υπέρταση συνδέθηκε με HLA-B*13 και HLA-B*65. Κατά συνέπεια, τα αλληλόμορφα γονίδια HLA διαδραματίζουν έναν ρόλο στην ευαισθησία στη σκληροδερμία και την έκφραση της ασθένειας.

Reported associations between HLA alleles and both susceptibility to and features of

scleroderma have been conflicting. Our objective was (1) to determine the role of HLA alleles in the susceptibility to scleroderma and (2) to determine the role of HLA alleles in various aspects of disease expression. Consecutive patients were followed in the scleroderma clinic between 1996 and 1998. Clinical data were obtained through chart review. Healthy volunteers as well as cadaveric donors served as controls. Molecular HLA typing was performed (polymerase chain reaction/sequence-specific oligonucleotides). Statistical analysis included Fisher's exact test and multivariate analysis, using logistic regression and linear regression models. Ninety-five Caucasian patients (75 women, 20 men, age 43.9 years, disease duration 11.9 years) with scleroderma and 416 controls were studied. HLA-DRB1*01 and HLA-DRB1*11 were associated with susceptibility to scleroderma, whereas HLA-DRB1*07 was protective. HLA-A*30 and HLA-A*32 were also associated with susceptibility to scleroderma, while HLA-B*57 and HLA-Cw*14 were protective. HLA-B*62 and HLA-DRB1*07 had a significant correlation with the presence of diffuse skin involvement in both univariate and multivariate analyses. HLA-DRB1*11 was associated with high skin score values, while lower values were related to the presence of HLA-Cw*14 and HLA-DQB1*06. Both alleles retained significance in a linear regression model. Pulmonary fibrosis was associated with HLA-B*62 and HLA-Cw*0602, whereas pulmonary hypertension was associated with HLA-B*13 and HLA-B*65. As a result, HLA alleles play a role in susceptibility to scleroderma and its disease expression.

6. Association of SEEK1 and Psoriatic Arthritis in Two Distinct Canadian Populations

Δεδομένου ότι η ψωρίαση και η ψωριασική αρθρίτιδα (PSA) είναι αλληλένδετες διαταραχές, ορισμένες φορές οι φορείς αυτοί θα μοιράζονται κοινούς γενετικούς καθοριστικούς παράγοντες. Η σύνδεση του HLA-CW*0602 αλληλόμορφου με ψωρίαση και PSA είναι ένα τέτοιο παράδειγμα. HLA-CW*0602 έχει θεωρηθεί από καιρό να είναι ο κύριος παράγοντας που προδιαθέτει για την ψωρίαση και η παρουσία αυτού του αλληλόμορφου γονιδίου είναι επίσης αυξημένη μεταξύ των ασθενών με PSA. Επιπλέον, και στις δύο αυτές οντότητες, η παρουσία του HLA-CW*0602 προβλέπει νεαρότερη ηλικία έναρξης της ψωρίασης. Ωστόσο, αν το HLA-CW*0602 αλληλόμορφο αντιπροσωπεύει το πραγματικό γονίδιο για τη ψωρίαση ή είναι σε ανισορροπία σύνδεσης (LD) με το αληθινό γονίδιο δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί. Το SEEK1, το οποίο υπερκαλύπτει την περιοχή 6p21-23 και η περιοχή βρίσκεται σε άμεση γειτνίαση με την περιοχή του HLA-C, πρόσφατα επισημάνθηκε να έχει ισχυρή συσχέτιση με την ψωρίαση στο Σουηδικό πληθυσμό. Σε αυτή τη μελέτη των 87 ατόμων με ψωρίαση χωρίς επιπλοκές, ο +39604 πολυμορφισμός στο εξόνιο 2 του SEEK1 βρέθηκε στο 66% των ασθενών με ψωρίαση σε σύγκριση με το 22% της ομάδας ελέγχου ($p = 0,000001$). Αυτός ο πολυμορφισμός παρουσίασε την ισχυρότερη συσχέτιση με ψωρίαση και το αποτέλεσμά ήταν ανεξάρτητο από HLA-CW*0602. Λόγω της εντυπωσιακής συσχέτισης του μόνο νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού (SNP) +39604 στο SEEK1 και ψωρίασης, στοχεύουμε στο καθορισμό του επιπολασμού αυτού του πολυμορφισμού SEEK1 σε δύο διαφορετικούς Καναδικούς πληθυσμούς.

As psoriasis and PsA are interrelated disorders, at times these entities will share common genetic determinants. The association of the HLA-Cw*0602 allele with psoriasis and PsA is one such example. HLA-Cw*0602 has long been considered to be the major predisposing factor for psoriasis and the prevalence of this allele is also increased among subjects with PsA. Furthermore in both these entities, the presence of HLA-Cw*0602 predicts for an earlier age of

onset of psoriasis. However whether HLA-Cw*0602 allele actually represents the true psoriasis gene or is in linkage disequilibrium with the true gene has not been adequately elucidated. *SEEK1*, which overlaps the 6p21-23 region and is in close proximity to the HLA-C locus, was recently noted to have a strong association with psoriasis in the Swedish population. In this study of 87 subjects with uncomplicated psoriasis, the +39604 polymorphism in exon 2 of *SEEK1* was found in 66% of psoriasis patients as compared to 22% of controls ($p=0.000001$). This polymorphism exhibited the strongest association with psoriasis and its effect was independent of HLA-Cw*0602. Because of the striking association of single nucleotide polymorphism (SNP) +39604 in *SEEK1* and psoriasis, we set out to determine the prevalence of this *SEEK1* polymorphism in two distinct Canadian populations.

7. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis

Η ψωριασική αρθρίτιδα μπορεί να εξελιχθεί και να προκαλέσει ζημιά στις αρθρώσεις. Η ζημιά στις αρθρώσεις μπορεί να αξιολογηθεί κλινικά, με τον προσδιορισμό που παραμορφωμένων, εκφυλισμένων ή εύκαμπτων αρθρώσεων, ή ακτινολογικά με την καταγραφή των διαβρώσεων, το στένεμα του διαστήματος της άρθρωσης, αγκύλωση, λύση, ή χειρουργική επέμβαση. Η σχέση μεταξύ της κλινικής και ακτινολογικής ζημιάς είναι ασαφής. Για να μελετήσουμε τη σειρά ανίχνευσης της κλινικής και ακτινολογικής ανίχνευσης της ζημιάς, και τα κλινικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα που συνδέονται με τον τύπο της ζημιάς που ανιχνεύεται πρώτα. Η βάση δεδομένων για ψωριασική αρθρίτιδα του Πανεπιστημίου του Τορόντο χρησιμοποιήθηκε για να συσχετίσει την κλινική και ακτινολογική ζημιά στις αρθρώσεις χεριών σε 655 ασθενείς που ακολουθήθηκαν προοπτικά από το 1978 έως το 2003. Γενικευμένες εξισώσεις εκτίμησης (generalized estimating equations) χρησιμοποιήθηκαν για να εφαρμόσουμε λογιστικά μοντέλα για να προσδιορίσουμε τους παράγοντες που προβλέπουν την ταξινόμηση της ζημιάς από την ακτινογραφική αξιολόγηση πρώτα. Η πλειοψηφία των αρθρώσεων δεν ήταν πληροφοριακές, μιας και είτε είχαν τα στοιχεία της ζημιάς και με τις δύο μεθόδους κατά την είσοδο στη μελέτη, είτε παρέμειναν άθικτες. Από το υπόλοιπο, 81% των αρθρώσεων παρουσίασε ακτινολογική ζημιά πρώτα και 19% είχε την κλινική ζημιά πρώτα. Η ανάπτυξη της ακτινολογικής ζημιάς πρώτα σχετίζεται με την προηγούμενη ανίχνευση πρησμένων ενώσεων, και αντιστρόφως σχετισμένη με τη διάρκεια της αρθρίτιδας. Η ακτινολογική ζημιά ανιχνεύεται συχνά προτού να παρατηρηθεί η κλινική ζημιά. Η κλινική ανάφλεξη προηγείται συχνά της ανίχνευσης της ραδιολογικής ζημιάς.

Psoriatic arthritis may progress to joint damage. Joint damage may be assessed clinically, by identifying deformed, fused, or flail joints, or radiologically, by recording erosions, joint space narrowing, ankylosis, lysis, or surgery. The relation between clinical and radiological damage is unclear. To study the ordering of clinical and radiological damage detection, and the clinical features associated with the type of damage detected first. The University of Toronto psoriatic arthritis database was used to relate clinical and radiological damage in the hand joints in 655 patients followed prospectively between 1978 and 2003. Generalised estimating equations were used to fit logistic regression models to identify factors that predict classification of damage by radiographic assessment first. The majority of the joints were not informative, as they either had evidence of damage by both methods at entry, or remained undamaged. Of the remainder, 81% of the joints showed radiological damage first and 19% had clinical damage first. Development of radiological damage first was related to previous

detection of swollen joints, and was inversely related to duration of arthritis. Radiological damage is often detected before clinical damage is observed. Clinical inflammation often precedes the detection of radiological damage.

8. TNF- α Polymorphisms and risk of Psoriatic Arthritis in Caucasian Populations

Ψωριασική αρθρίτιδα (PSA) είναι μια σύνθετη διαταραχή ανοσοποιητικού που προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ πολλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Αν και η παθογένεια της PSA είναι ακόμη ασαφής, υπάρχει σημαντική συμβολή των γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία της PSA. Η MHC περιοχή έχει θεωρηθεί από καιρό ως περιοχή που φιλοξενεί υποκείμενα γονίδια ευαισθησίας για PSA και έχει υπολογιστεί ότι τουλάχιστον το ένα τρίτο της γενετικής συνεισφοράς του PSA βρίσκεται μέσα σε αυτήν την περιοχή. Το TNF- α γονίδιο, το οποίο βρίσκεται 250kb κεντρικότερα του HLA-B, έχει προταθεί να αποτελέσει υψηλής προτεραιότητας υποψήφιο γονίδιο για PSA. Η συλλογιστική αυτή υποστηρίζεται από μελέτες που σημειώνουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στον ορό αρθρικού υγρού και αρθρικής μεμβράνης του TNF- α σε ασθενείς με PSA, σε σύγκριση με την OA ασθενείς και υγιείς μάρτυρες. Η σημασία του TNF- α στην PSA ενισχύεται περαιτέρω από τη σημαντική κλινική ανταπόκριση του αποκλεισμού του TNF- α στη PSA. Έτσι, TNF- α φαίνεται να είναι μια κυτοκίνη καθοριστικής σημασίας στην PSA. Ωστόσο, οι γενετικές μελέτες των πολυμορφισμών του TNF- α και της PSA έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Επιλεγμένες μελέτες σημείωσαν σημαντική συσχέτιση των πολυμορφισμών του TNF- α και PSA, ενώ άλλες μελέτες έχουν αποτύχει να εντοπίσουν οποιαδήποτε τέτοια σχέση. Οι αντιφάσεις σε αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στο μικρό μέγεθος της επίδρασης του TNF- α , ανεπαρκές μέγεθος δείγματος των ατόμων με PSA και μαρτύρων, διαφορές στους πληθυσμούς, παρουσία ανισορροπίας σύνδεσης (LD) ή πολλαπλοί έλεγχοι. Λόγω της θέσης και της προτεινόμενης βιολογικής επίδρασης του TNF- α , θεωρήσαμε ότι ήταν συνετό να αξιολογηθεί περαιτέρω η σχέση μεταξύ των TNF- α πολυμορφισμών και PSA σε δύο καλά χαρακτηρισμένους Καναδικούς πληθυσμούς με PSA, ενός πληθυσμού ιδρυτής από τη Newfoundland και ενός ετερογενή πληθυσμού από το Τορόντο, Οντάριο. Μετά ακολούθησε μια μέτα-ανάλυση των μελετών συσχέτισης του TNF- α σε Καυκάσιους πληθυσμούς με PSA.

Psoriatic Arthritis (PsA) is a complex immunologically mediated disorder that results from interplay between multiple genetic and environmental factors. Although the pathogenesis of PsA is still unclear, there is a substantial contribution of genetic factors to the etiology of PsA. MHC region has long been considered to harbor underlying PsA susceptibility gene(s) and it has been estimated that at least one third of the genetic contribution of PsA resides within this region. The tumor necrosis factor alpha (TNF α) gene, which is located 250kb centromeric from HLA-B, has been proposed to be a high priority candidate gene in PsA. This premise is supported by studies noting significantly higher levels of serum, synovial fluid and synovial membrane levels of TNF- α in PsA patients as compared to OA patients and healthy controls. The importance of TNF- α in PsA is further strengthened by the marked clinical response of TNF- α blockade in PsA. Thus TNF- α appears to be a cytokine of critical importance in PsA. However, genetic studies of TNF- α polymorphisms and PsA have produced conflicting results.

Selected studies have noted a significant association of TNF- α polymorphisms in PsA, while other studies have failed to detect any such association. The inconsistencies in these results may be due to the small effect size of TNF- α , insufficient sample size of PsA subjects and controls, differences in populations, presence of linkage disequilibrium, or multiple testing. In view of the location and proposed biologic effect of TNF- α , we felt it was prudent to further evaluate the relationship between TNF- α promoter polymorphisms and PsA in two well characterized Canadian PsA populations, a founder population from Newfoundland and a heterogeneous population from Toronto, Ontario. This was followed by a meta-analysis of the TNF- α association studies in Caucasian PsA populations.

9. A Multi-State Model for Joint Modeling of Terminal and Non--Terminal Events with Application to Whitehall II

Οι σοβαρές στεφανιαίες καρδιακές παθήσεις (CHD) είναι αποτέλεσμα πρωταρχικής σημασίας στη μελέτη Whitehall II, μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη σε Βρετανούς δημόσιους υπάλληλους. Αμφότερα μοιραία και μη-μοιραία γεγονότα CHD είναι ενδιαφέροντος και ενώ ουσιαστικά όλες οι πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τα μοιραία γεγονότα, η παρατήρηση των μη-μοιραίων γεγονότων υπόκειται στην ενδεχομένως πληροφοριακή διαδικασία διακεκομμένων παρατηρήσεων. Ένα μοντέλο πολλαπλών καταστάσεων με μια μη-παρατηρούμενη κατάσταση εισάγεται για την κοινή μοντελοποίηση των μοιραίων και μη-μοιραίων γεγονότων. Δύο υποθέσεις βασισμένες στο μοντέλο εξασφαλίζουν την δυνατότητα εκτίμησης των παραμέτρων του μοντέλου και μια παράμετρος εισάγεται για να επιτρέψει αναλύσεις ευαισθησίας σχετικά με την υπόθεση που συνδέεται με την πληροφοριακή λογοκρισία. Οι ρυθμοί μετάβασης της κατανομής Weibull, που περιλαμβάνουν την εξάρτηση σε επεξηγηματικές μεταβλητές, χρησιμοποιούνται στην ανάλυση των δεδομένων της Whitehall II, με μια ιδιαίτερη εστίαση στη σχέση μεταξύ του βαθμού δημόσιων υπαλλήλων και των γεγονότων CHD.

Serious coronary heart disease (CHD) is a primary outcome in the Whitehall II study, a large epidemiological study of British civil servants. Both fatal and non-fatal CHD events are of interest and while essentially complete information is available on fatal events, the observation of non-fatal events is subject to potentially informative censoring. A multi-state model with an unobserved state is introduced for the joint modeling of fatal and non-fatal events. Two model based assumptions ensure identifiability of the model and a parameter is introduced to allow sensitivity analyses concerning the assumption linked to informative censoring. Weibull transition rates, which include dependence on explanatory variables, are used in the analysis of Whitehall II data with a particular focus on the relationship between civil service grade and CHD events.

10. KIRs and autoimmune disease: studies in systemic lupus erythematosus and scleroderma

Διερευνήσαμε φονικούς τύπου-ανοσοσφαιρίνης υποδοχείς (killer immunoglobulin-like receptors - KIRs) και το ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων (HLA)-C υποκαταστάτη για το

αντίστοιχο KIRs σε Καυκάσιους ασθενείς, 304 με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (SLE) και 90 με σκληρόδερμα [ή προοδευτική συστηματική σκλήρυνση (PSS)] σε σύγκριση με 416 Καυκάσιους μάρτυρες. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, KIR2DS1 ελλείπει KIR2DS2 ήταν αυξημένο και στο SLE ($p = 0,04$) και PSS ($p = 0,02$). Μόνο το 42% των KIR2DS1-θετικών ασθενών με PSS είχαν την κατάλληλη HLA-C υποκαταστάτη για τον αντίστοιχο αναστολέα KIR σε σύγκριση με το 61% των KIR2DS1 θετικών μαρτύρων ($p = 0,02$). Στην PSS ομάδα, η παρουσία τουλάχιστον της ενεργοποιημένης KIR2DS1 και/ή 2DS2 ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,001$). Αυτό υποδηλώνει ότι οι υποδοχείς KIR παίζουν ρόλο στην ευαισθησία και στα δύο PSS και SLE.

We investigated killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and the human leukocyte antigen (HLA)-C ligands for the corresponding inhibitory KIRs in Caucasian patients, 304 with systemic lupus erythematosus (SLE) and 90 with scleroderma [or progressive systemic sclerosis (PSS)] compared with 416 Caucasian controls. Compared with controls, KIR2DS1 in the absence of KIR2DS2 was increased in both SLE ($P = 0.04$) and PSS ($P = 0.02$). Only 42% of KIR2DS1-positive PSS patients had the appropriate HLA-C ligand for the corresponding inhibitory KIR compared with 61% of KIR2DS1 positive controls ($P = 0.02$). In the PSS group the presence of at least either activating KIR2DS1 and/or 2DS2 was significantly increased in patients when compared with controls ($P = 0.001$). This suggests that KIR receptors play a role in susceptibility to both PSS and SLE.

11. A variant of the *IL4* I50V single-nucleotide polymorphism is associated with erosive joint disease in psoriatic arthritis

Η ψωριασική αρθρίτιδα (PSA) είναι μια φλεγμονώδης αρθρίτιδα που σχετίζεται με την ψωρίαση. Υπάρχουν ουσιαστικές αποδείξεις για το ρόλο των γενετικών παραγόντων στην προδιάθεση της νόσου σε ασθενείς με PSA. Γενετικοί παράγοντες φαίνεται να είναι σημαντική στην έκφραση της νόσου σε ασθενείς με PSA. Παρά την βελτιστοποιημένη φαρμακευτική αγωγή, διαβρωτική πολυαρθρίτιδα εξελίσσεται σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με PSA, και αγκύλωση αναπτύσσεται σε άλλες. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με το ρόλο των γενετικών παραγόντων στην καταστροφή των αρθρώσεων στη PSA. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο γονιδιακός υποδοχέας ιντερλευκίνης-4 (IL4R) I50V μονού νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού (SNP) συνδέεται με ταχείς ρυθμούς διαβρωτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Prots et al ανέφερε ότι μετά από ασθένεια διάρκειας 2 ετών, διαβρώσεις των οστών υπήρχαν στο 68,1% των ασθενών που ήταν ομοζυγοτικοί για το αλληλόμορφο V50 σε σύγκριση με το 37,0% των ασθενών που ήταν ομοζυγοτικοί για το αλληλόμορφο I50 ($P < 0,001$). Επιπλέον, το IL4 έχει συνδεθεί με ευαισθησία σε σχέση με διαταραχές που πηγάζουν από το ανοσοποιητικό που χαρακτηρίζονται από μια ανισορροπία στην αναλογία Th1 προς Th2, όπως η ατοπία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1. Ως εκ τούτου, IL4 και οι υποδοχείς του μπορούν να θεωρηθούν ως πιθανοί υποψήφιοι για την εκδήλωση της νόσου στην PSA. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει η σύνδεση των IL4R κωδικοποιημένων παραλλαγών με διαβρωτική νόσος των αρθρώσεων στην PSA, σε μια καλά οργανωμένη ομάδα από μια κλινική PSA.

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory arthritis associated with psoriasis. There is substantive evidence for the role of genetic factors in disease susceptibility in patients with PsA. Genetic factors

also appear to be important in disease expression in patients with PsA. Despite optimized medical therapy, erosive polyarthritis develops in a large number of patients with PsA, and ankylosis develops in others. However, there is a paucity of data regarding the role of genetic factors in joint destruction in PsA. In rheumatoid arthritis, the interleukin-4 receptor gene (*IL4R*) I50V single-nucleotide polymorphism (SNP) is associated with rapidly erosive RA. Prots et al (3) reported that after a disease duration of 2 years, bone erosions were present in 68.1% of patients homozygous for the V50 allele compared with 37.0% of patients homozygous for the I50 allele ($P < 0.001$). In addition, *IL4* has been associated with susceptibility to immune-mediated disorders characterized by an imbalance in the ratio of Th1 to Th2, such as atopy and type 1 diabetes mellitus (4,5). Therefore, *IL4* and its receptor can be considered as potential candidates for disease expression in PsA. The aim of this study was to examine the association of *IL4R* coding variants and erosive joint disease in PsA, in a well-established cohort from a PsA clinic.

12. Preservation of the mitral valve apparatus: evidence synthesis and critical reappraisal of surgical techniques

Η υπο-βαλβιδική διατήρηση συσκευής μετά από αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας δεν είναι μια νέα ιδέα, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει υπάρξει ποσοτικοποίηση της κλινικής αποτελεσματικότητά της ως διαδικασία και δεν έχει υπάρξει συναίνεση ως προς το ποια χειρουργική τεχνική συντήρησης θα πρέπει να υιοθετηθεί για να επιτευχθεί το καλύτερο άμεσο και ενδιάμεσο κλινικό αποτέλεσμα. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση της τρέχουσας διαθέσιμη βιβλιογραφία έχει ως στόχο να χρησιμοποιήσει μια σύνθεση στοιχείων και μια μετα-αναλυτική προσέγγιση για να συγκρίνει τα αποτελέσματα μετά την αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας με (MVR-P) ή χωρίς συντήρηση (MVR-NP) των συσκευών της. Θεωρεί ότι όλες οι σχετικές ανατομικές, πειραματικές, ηχοκαρδιογραφικές, και κλινικές μελέτες που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία και αξιολογούν όλες τις αναφορές των υπο-βαλβιδικών τεχνικών συντήρησης συσκευών μιτροειδούς βαλβίδας. Τα αποτελέσματα της επανεξέτασης αυτής υποδεικνύουν έντονα ότι MVR-P είναι ανώτερη από MVR-NP σε σχέση με την παρουσία πρόωρης μετεγχειρητικής χαμηλής καρδιακής παροχής που απαιτεί τη στήριξη από ινότροπη, καθώς και της πρόωρης ή μεσοπρόθεσμης επιβίωσης. Προτείνουν επίσης, ότι η απόφαση για επέμβαση θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την ανατομία του ασθενούς, την παθολογία και κοιλιακή λειτουργία και ως εκ τούτου οι χειρουργοί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με περισσότερες από μια χειρουργικές τεχνικές συντήρησης. Τέλος, το παρόν έγγραφο τονίζει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα υψηλής ποιότητας με έμφαση τη μακροπρόθεσμη αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής και τη χρησιμότητα της υγείας μετά MVR-P.

Sub-valvular apparatus preservation after mitral valve replacement is not a new concept, yet to date there has been no quantification of its clinical effectiveness as a procedure and no consensus as to which surgical preservation technique should be adopted to achieve the best immediate and midterm clinical outcomes. This systematic review of current available literature aims to use an evidence synthesis and meta-analytic approach to compare outcomes following replacement of the mitral valve with (MVR-P) or without preservation (MVR-NP) of its apparatus. It considers all the relevant anatomical, experimental, echocardiographic, and clinical studies published in the literature and appraises all reported mitral valve sub-valvular apparatus preservation techniques. The results of this review strongly suggest that MVR-P is

superior to MVR-NP with regards to the incidence of early postoperative low-cardiac output requiring inotropic support, and early or mid-term survival. They also suggest that the operative decision should be individualised based on patient's anatomy, pathology and ventricular function and therefore surgeons should be familiar with more than one surgical preservation technique. Finally, this paper highlights the need for further high quality research focusing particularly on the long-term assessment of quality of life and health utility following MVR-P.

13. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της θεραπείας για θετικούς στον ανθρώπινο υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER)-2 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία με ή χωρίς trastuzumab. Εντοπίσαμε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συνέκριναν επικουρική χημειοθεραπεία με ή χωρίς trastuzumab σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού. Μετα-ανάλυση με μοντέλα σταθερών επιδράσεων χρησιμοποιήθηκαν για να συνδυάσουμε τα δεδομένα. Πέντε επιλέξιμες μελέτες εντοπίστηκαν, που έκαναν αναφορά αποτελεσμάτων σε 13.493 γυναίκες. Ανάλυση με μοντέλα σταθερών επιδράσεων έδειξε ότι η ελεύθερη νόσου επιβίωση είναι ανώτερη για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με trastuzumab (αναλογία κινδύνου RR =0,62, 95% διάστημα εμπιστοσύνης στην [CI] 0,56 - 0,68). Υπεροχή παρατηρήθηκε επίσης στους ασθενείς που έλαβαν trastuzumab σε σχέση με τη θνησιμότητα (RR=0.66, 95% CI, 0.57-0.77), τοπική υποτροπή (RR=0,58, 95% CI, 0,43 - 0,77), και απομακρυσμένη υποτροπή (RR=0,60, 95% CI, 0,52 - 0,68). Οι ασθενείς που έλαβαν trastuzumab με χημειοθεραπεία είχαν υψηλότερο κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (RR=7.60, 95% CI, 4,07 - 14,18) και μειωμένη εξώθηση της αριστερής κοιλίας (RR=2,09, 95% CI, 1,84 - 237). Υψηλότερος κίνδυνος για μετάσταση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως η πρώτη περίπτωση υποτροπής (RR=1.60, 95% CI, 1,06 - 2,40) σημειώθηκε επίσης σε ασθενείς που έλαβαν trastuzumab. Η χρήση του trastuzumab θα πρέπει να θεωρείται αναπόσπαστο τμήμα της επικουρικής θεραπείας των θετικών σε HER-2 ασθενών με καρκίνο του μαστού.

We performed a systematic review and meta-analysis to compare treatment outcomes for human epidermal growth factor receptor (HER)-2-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab. We identified randomized clinical trials comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in patients with resectable breast cancer. Fixed-effects meta-analysis was used to combine data. Five eligible trials were identified, reporting outcomes on 13,493 women. Fixed-effects analysis showed disease-free survival to be superior for trastuzumab-treated patients (risk ratio [RR], 0.62; 95% confidence interval [CI], 0.56-0.68). Superiority was also observed for patients receiving trastuzumab with respect to mortality (RR, 0.66; 95% CI, 0.57-0.77), locoregional recurrence (RR, 0.58; 95% CI, 0.43-0.77), and distant recurrence (RR, 0.60; 95% CI, 0.52-0.68). Patients receiving trastuzumab with chemotherapy had a higher risk for congestive heart failure (RR, 7.60; 95% CI, 4.07-14.18) and left ventricular ejection fraction decline (RR, 2.09; 95% CI, 1.84-237). A higher risk for central nervous system metastasis as the first recurrence event (RR, 1.60; 95% CI, 1.06-2.40) was also noted in patients receiving trastuzumab. The use of trastuzumab should be considered an integral part of the adjuvant therapy of HER-2-positive breast cancer patients.

14. Autoantibodies and Neuropsychiatric Events at the Time of Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis

Για να εξετάσουμε σε μια ομάδα ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (SLE), τη συσχέτιση μεταξύ νευροψυχιατρικών (NP) εκδηλώσεων και αντι-ριβοσωμικού P (anti-P), αντιφωσφολιπιδικών (λύκος [LAC], αντικαρδιολιπινικά), αντι-/32-γλυκοπρωτεΐνη I, και αντι-υποδοχέα αντισωμάτων NR2 γλουταμινικού. NP εκδηλώσεις ταυτοποιούνται με τη χρήση των ορισμών του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας και ομαδοποιούνται σε κεντρικά/περιφερειακά και διάχυτα/εσπασμένα γεγονότα. Απόδοση των NP εκδηλώσεων σε SLE καθορίζεται με βάση κανόνες διαφορετικής αυστηρότητας. Αυτό αντισώματα μετρήθηκαν χωρίς τη γνώση των γεγονότων NP ή την αιτιολογία τους. Τετρακόσιοι δώδεκα ασθενείς μελετήθηκαν (87,4% γυναίκες, Μέση τιμή \pm SD ηλικίας $34,9 \pm 13,5$ έτη, μέσος όρος \pm SD ασθένεια διάρκεια $5,0 \pm 4,2$ μήνες). Υπήρχαν 214 εκδηλώσεις NP σε 133 ασθενείς (32,3%). Το ποσοστό των NP γεγονότων που αποδόθηκε σε SLE κυμαίνεται από 15% έως 36%. Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ αυτό-αντισωμάτων και NP εκδηλώσεων συνολικά. Ωστόσο, η συχνότητα των αντι-P αντισωμάτων σε ασθενείς με κεντρικές εκδηλώσεις NP που αποδόθηκε σε SLE ήταν 4 στους 20 (20%), έναντι 3 στους 107 (2,8%) σε ασθενείς με άλλες εκδηλώσεις NP και 24 στους 279 (8,6%) σε εκείνους που δεν είχαν γεγονότα NP ($P = 0,04$). Μεταξύ των ασθενών με διάχυτα γεγονότα NP, 3 από 11 είχαν αντι-P αντισώματα (27%), σε σύγκριση με 4 από 111 ασθενείς με άλλες εκδηλώσεις NP (3,6%) και 24 από 279 από εκείνους που δεν είχαν γεγονότα NP (8,6%) ($P = 0,02$). Ειδικές κλινικές-ορολογικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ αντι-P και ψύχωσης που αποδόθηκε σε SLE ($P = 0,02$) και μεταξύ LAC και εγκεφαλικής αγγειακής νόσου που αποδόθηκε σε ΣSLE ($P = 0,038$). Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ άλλων αυτο-αντισωμάτων και εκδηλώσεων NP. Κλινικά ξεχωριστές εκδηλώσεις NP που αποδόθηκαν σε SLE και συνέβησαν κατά το χρόνο διάγνωσης βρέθηκαν να συνδέονται με αντι-P αντισώματα και LAC. Αυτό δείχνει ότι υπάρχουν διάφοροι αυτοάνοσοι παθογενετικοί μηχανισμοί, που αν και χαμηλής ευαισθησίας περιορίζουν την κλινική εφαρμογή των δοκιμών για αυτά τα αντισώματα.

To examine, in an inception cohort of systemic lupus erythematosus (SLE) patients, the association between neuropsychiatric (NP) events and anti ribosomal P (anti-P), antiphospholipid (lupus anticoagulant [LAC], anticardiolipin), anti-/32-glycoprotein I, and anti-NR2 glutamate receptor antibodies. NP events were identified using the American College of Rheumatology case definitions and clustered into central/peripheral and diffuse/focal events. Attribution of NP events to SLE was determined using decision rules of differing stringency. Auto anti-bodies were measured without knowledge of NP events or their attribution. Four hundred twelve patients were studied (87.4% female; mean \pm SD age 34.9 ± 13.5 years, mean \pm SD disease duration 5.0 ± 4.2 months). There were 214 NP events in 133 patients (32.3%). The proportion of NP events attributed to SLE varied from 15% to 36%. There was no association between autoantibodies and NP events overall. However, the frequency of anti-P antibodies in patients with central NP events attributed to SLE was 4 of 20 (20%), versus 3 of 107 (2.8%) in patients with other NP events and 24 of 279 (8.6%) in those with no NP events ($P = 0.04$). Among patients with diffuse NP events, 3 of 11 had anti-P antibodies (27%), compared with 4 of 111 patients with other NP events (3.6%) and 24 of 279 of those with no NP events (8.6%) ($P = 0.02$). Specific clinical-serologic associations were found between anti-P and psychosis attributed to SLE ($P = 0.02$) and between LAC and cerebrovascular disease attributed to SLE ($P = 0.038$). There was no significant association between other autoantibodies and NP events.

Clinically distinct NP events attributed to SLE and occurring around the time of diagnosis were found to be associated with anti-P antibodies and LAC. This suggests that there are different autoimmune pathogenetic mechanisms, although low sensitivity limits the clinical application of testing for these antibodies.

15. Does preservation of the sub-valvular apparatus during mitral valve replacement affect long-term survival and quality of life? A Microsimulation Study

Οι τεχνικές για τη συντήρηση των υπο-βαλβιδικών συσκευών προκειμένου να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα μετά από την αντικατάσταση μητροειδών βαλβίδων έχουν συζητηθεί συχνά. Εντούτοις, είναι αβέβαιο ποιες υπο-βαλβιδικές τεχνικές συντήρησης συσκευών έχουν μακροπρόθεσμες εκβάσεις μετά από την αντικατάσταση μητροειδών βαλβίδων. Αυτή η μελέτη ερευνήσε την επίδραση των υπο-βαλβιδικών συσκευών συντήρησης στη μακροπρόθεσμη επιβίωση και την ποιότητα ζωής μετά από την αντικατάσταση μητροειδών βαλβίδων. Ένα μοντέλο μικρο-προσομοίωσης χρησιμοποιήθηκε για να συγκρίνει τη μακροπρόθεσμη επιβίωση και τα ποιοτικώς-ρυθμισμένα έτη ζωής μετά από την αντικατάσταση μητροειδών βαλβίδων μετά από τη συμβατική αντικατάσταση βαλβίδων και την υπο-βαλβιδική συντήρηση συσκευών. Πιθανοθεωρητική ανάλυση ευαισθησίας και εναλλακτική ανάλυση εκτελέστηκαν για να ερευνηθούν την αβεβαιότητα που σχετίζετε με τα αποτελέσματα. Η ανάλυσή μας προτείνει ότι οι ασθενείς επιζούν περισσότερο εάν οι υπο-βαλβιδικές συσκευές συντηρούνται (65.7% SD 1.5%, έναντι 58.1% SD 1.6% σε 10 έτη). Τα ποιοτικά ρυθμισμένα έτη ζωής που κερδήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 10 ετών ήταν περισσότερα μετά από την υπο-βαλβιδική συντήρηση συσκευών. (6.54 QALY, SD 0.07 QALY, έναντι 5.61 QALY, SD 0.07 QALY). Η ανωτερότητα των τεχνικών συντήρησης δεν ήταν ευαίσθητη στην ηλικία των ασθενών ή την αβεβαιότητα των παραμέτρων ή του μοντέλου. Αυτή η μελέτη προτείνει ότι οι μακροπρόθεσμες εκβάσεις μπορούν να βελτιωθούν όταν συντηρούνται οι υπο-βαλβιδικές συσκευές. Λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη εμπειρικών στοιχείων, περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να ερευνηθεί η σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής μετά από την αντικατάσταση μητροειδών βαλβίδων, και για να ερευνηθεί εάν οι εκβάσεις διαφέρουν μεταξύ των τεχνικών συντήρησης.

Techniques to preserve the sub-valvular apparatus in order to reduce morbidity and mortality following mitral valve replacement have been frequently reported. However, it is uncertain what impact sub-valvular apparatus preservation techniques have on long-term outcomes following mitral valve replacement. This study investigated the effect of sub-valvular apparatus preservation on long-term survival and quality of life following mitral valve replacement. A microsimulation model was used to compare long-term survival and quality-adjusted life years following mitral valve replacement after conventional valve replacement and sub-valvular apparatus preservation. Probabilistic sensitivity analysis and alternative analysis were performed to investigate uncertainty associated with the results. Our Analysis suggests that patients survive longer if the sub-valvular apparatus are preserved (65.7% SD 1.5%, compared with 58.1% SD 1.6% at 10 years). The quality adjusted life years gained over a 10 year period were also greater after sub-valvular apparatus preservation. (6.54 QALY SD 0.07 QALY, compared with 5.61 QALY, SD 0.07 QALY). The superiority of preservation techniques

was insensitive to patient age, parameter or model uncertainty. This study suggests that long-term outcomes may be improved when the sub-valvular apparatus are preserved. Given the lack of empirical data further research is needed to investigate health-related quality of life after mitral valve replacement, and to establish whether outcomes differ between preservation techniques.

16. Assessment of somatic *k-RAS* mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer

Σωματικές μεταλλάξεις του *K-RAS* ογκογονιδίου έχουν αξιολογηθεί ως μηχανισμός αντοχής σε υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) αναστολέα τυροσινικής κινάσης σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), και σε αντι-EGFR μονοκλωνικά αντισώματα σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (mCRC). Στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι να εκτιμηθεί αν οι *K-RAS* μεταλλάξεις αποτελούν έναν υποψήφιο προγνωστικό βιοδείκτη για αντι-EGFR στοχευμένες θεραπευτικές στρατηγικές σε mCRC και NSCLC. Προβήκαμε σε συστηματικό εντοπισμό άρθρων που αφορούν την *K-RAS* κατάσταση μεταλλάξεων σε ασθενείς με NSCLC που έλαβαν θεραπεία με τυροσινικής κινάσης αναστολείς (TKI), και ασθενείς με mCRC που έλαβαν θεραπεία με οποιαδήποτε αντι-EGFR σχήματα. Επιλέξιμες μελέτες είναι αυτές που αναφέρουν πλήρη ανταπόκριση (CR) και μερική ανταπόκριση (PR), στρωματοποιημένη ως προς τη *K-RAS* κατάσταση μεταλλάξεων. Πιθανή ετερογένεια μεταξύ μελετών αντιμετωπίστηκε με τη χρήση μοντέλων τυχαίων επιδράσεων για διμεταβλητή μετα-ανάλυση της ευαισθησίας και της ειδικότητας (που είναι τα κύρια σημεία ενδιαφέροντος). Ο θετικός και αρνητικός λόγος πιθανότητας (+LR και -LR, αντίστοιχα) των *K-RAS* μεταλλάξεων για την πρόβλεψη της απουσίας θετικής ανταπόκρισης θεωρήθηκαν ως δευτερεύοντα τελικά σημεία και υπολογίστηκαν με τη χρήση των συγκεντρωμένων εκτιμήσεων για την ευαισθησία και ειδικότητα. Από 252 άρθρα, 17 κρίθηκαν επιλέξιμα για τη NSCLC μετα-ανάλυση (165 από 1008 ασθενείς με μεταλλαγμένο *K-RAS*). Η παρουσία των *K-RAS* μεταλλάξεων ήταν σημαντικά συσχετισμένη με την έλλειψη ανταπόκρισης στην TKIs (ευαισθησία = 0.21 [95% CI 0.16 έως 0.28], η ειδικότητα = 0.94 [0.89 έως 0.97], +LR = 3.52 και -LR = 0.84). Από 68 άρθρα που αναφέρονται σε θεραπεία σχετικά με αντι-EGFR μονοκλωνικά αντισώματα του mCRC, οκτώ μελέτες κρίθηκαν επιλέξιμες για την τελική ανάλυση (306 από 817 ασθενείς με μεταλλαγμένο *K-RAS*). Η παρουσία των *K-RAS* μεταλλάξεων ήταν σημαντικά συσχετισμένη με την απουσία ανταπόκρισης στη θεραπεία με αντι-EGFR μονοκλωνικά αντισώματα (ευαισθησία = 0.47 [0.43 έως 0.52], Ειδικότητα = 0.93 [0.83 -0.97], +LR = 6.82, -LR = 0.57). Η ανάλυση αυτή παρουσιάζει εμπειρικά στοιχεία ότι οι *K-RAS* μεταλλάξεις είναι υψηλής ειδικότητας παράγοντες για πρόβλεψη αρνητικής ανταπόκρισης (de-novo αντίσταση) σε μονοθεραπεία με EGFR TKIs για προχωρημένο NSCLC, καθώς και σε αντι-EGFR μονοκλωνικά αντισώματα μόνο του ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με mCRC. Η χαμηλή ευαισθησία και το σχετικά υψηλό -LR των *K-RAS* μεταλλάξεων για τον προσδιορισμό της μη ανταπόκρισης σαφώς υποδηλώνει ότι υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί αντίστασης σε αναστολείς EGFR.

Somatic mutations of the *k-RAS* oncogene have been assessed as a mechanism of de-novo resistance to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine-kinase inhibition in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC), and to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients

with metastatic colorectal cancer (mCRC). The aim of this systematic review and meta-analysis was to assess if *k-RAS* mutations represent a candidate predictive biomarker for anti-EGFR-targeted therapeutic strategies in mCRC and NSCLC. We systematically identified articles pertaining to *k-RAS* mutational status in patients with NSCLC treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKI), and patients with mCRC treated with any anti-EGFR-based regimens. Eligible studies had to report complete responses (CR) and partial responses (PR), stratified by *k-RAS* mutational status. Potential between-study heterogeneity was accommodated by use of random-effects models for bivariable meta-analysis of sensitivity and specificity (the primary endpoints). The positive and negative likelihood ratios (+LR and -LR, respectively) of *k-RAS* mutations for predicting an absence of response were considered as secondary endpoints and were calculated by use of pooled estimates for sensitivity and specificity. Of 252 retrieved manuscripts, 17 were deemed eligible for the NSCLC meta-analysis (165 of 1008 patients with mutated *k-RAS*). The presence of *k-RAS* mutations was significantly associated with an absence of response to TKIs (sensitivity=0.21 [95% CI 0.16-0.28], specificity=0.94 [0.89-0.97]; +LR=3.52; -LR=0.84). Of 68 retrieved manuscripts reporting on anti-EGFR monoclonal-antibody-based treatment of mCRC, eight studies were deemed eligible for the final analysis (306 of 817 patients with mutated *k-RAS*). The presence of *k-RAS* mutations was significantly associated with an absence of response to anti-EGFR monoclonal-antibody-based treatments (sensitivity=0.47 [0.43-0.52]; specificity=0.93 [0.83-0.97]; +LR=6.82; -LR=0.57). This analysis provides empirical evidence that *k-RAS* mutations are highly specific negative predictors of response (de novo resistance) to single-agent EGFR TKIs in advanced NSCLC; and similarly to anti-EGFR monoclonal antibodies alone or in combination with chemotherapy in patients with mCRC. The low sensitivity and relatively high -LR of *k-RAS* mutations for determining non-responsiveness clearly shows that additional mechanisms of resistance to EGFR inhibitors exist.

17. Somatic *EGFR* Mutation and Gene Copy Gain as Predictive Biomarkers for Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer

Στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μέτα-ανάλυσης ήταν να χαρακτηρίσει κοινές *EGFR* μοριακές εκτροπές ως πιθανούς βιοδείκτες πρόβλεψης για την ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKI), σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Εντοπίσαμε συστηματικά άρθρα που διερευνούν την κατάσταση του *EGFR* [σωματικές μεταλλάξεις και αντίγραφα γονιδίου (αριθμός αντιτύπων)] σε ασθενείς με NSCLC που έλαβαν θεραπεία με TKIs. Επιλέξιμες μελέτες έπρεπε να αναφέρουν πλήρη και μερική ανταπόκριση θεραπείας στρωματοποιημένη ανά κατάσταση του *EGFR*. Χρησιμοποιήσαμε μοντέλα τυχαίων επιδράσεων για διπαραμετρική μέτα-ανάλυση ευαισθησίας και ειδικότητας. Θετικός και αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας (+LR και -LR, αντίστοιχα) υπολογίστηκαν και θεωρήθηκαν ως δευτερεύοντα τελικά σημεία. Μεταξύ των 222 άρθρων, 59 κρίθηκαν επιλέξιμα για τη μέτα-ανάλυση της μετάλλαξης του *EGFR* (1.020 μεταλλάξεις μεταξύ 3.101 ασθενείς) και 21 θεωρήθηκαν επιλέξιμα για τη μέτα-ανάλυση των αριθμών αντιγράφων γονιδίου *EGFR* (542 κέρδος γονιδίου ανάμεσα σε 1.539 ασθενείς). *EGFR* μεταλλάξεις ήταν προγνωστικοί παράγοντες για ανταπόκριση σε μονοθεραπεία TKIs [ευαισθησία, 0,78, Διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI), 0,74 με 0,82, Ειδικότητα, 0,86, 95% CI, 0,82 - 0,89, + LR, 5,6, -LR, 0.25]. *EGFR* αύξηση γονιδίου συσχετίστηκε επίσης με την ανταπόκριση σε TKIs, αν και με μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα. Στην ανάλυση υπό-ομάδων, το μόνο αξιοσημείωτο ήταν η τάση για υψηλότερη προγνωστική αξία στους Λευκούς σε σύγκριση

με τους Ασιάτες από Ανατολή, και για τις μεταλλάξεις γονιδίων και τον αριθμό αντιγράφων. Η ανάλυση αυτή παρέχει εμπειρικά στοιχεία ότι οι μεταλλάξεις του EGFR είναι ένας ευαίσθητος και ειδικός προγνωστικός παράγοντας για ανταπόκριση στην μονοθεραπεία TKIs επιδερμικού υποδοχέα αυξητικού παράγοντα σε προχωρημένο NSCLC. Η διαγνωστική απόδοση των μεταλλάξεων φαίνεται καλύτερη από αυτή της αύξησης του γονιδίου EGFR.

The aim of this systematic review and meta-analysis was to characterize common *EGFR* molecular aberrations as potential predictive biomarkers for response to monotherapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) in non-small cell lung cancer (NSCLC). We systematically identified articles investigating *EGFR* status [somatic mutational and gene copy aberrations (copy number)] in patients with NSCLC treated with TKIs. Eligible studies had to report complete and partial response rates stratified by *EGFR* status. We used random effects models for bivariable meta-analysis of sensitivity and specificity; positive and negative likelihood ratios (+LR and -LR, respectively) were also calculated and were considered as secondary end points. Among 222 retrieved articles, 59 were considered eligible for the somatic *EGFR* mutation meta-analysis (1,020 mutations among 3,101 patients) and 21 were considered eligible for the *EGFR* gene copy number meta-analysis (542 gene gain among 1,539 patients). *EGFR* mutations were predictive of response to single-agent TKIs [sensitivity, 0.78; 95% confidence interval (95% CI), 0.74-0.82; specificity, 0.86; 95% CI, 0.82-0.89; +LR, 5.6; -LR, 0.25]. *EGFR* gene gain was also associated with response to TKIs, albeit with lower sensitivity and specificity. In subgroup analysis, the only recognized trend was for a higher predictive value in Whites compared with East Asians for both mutation and gene copy number. This analysis provides empirical evidence that *EGFR* mutations are sensitive and specific predictors of response to single-agent epidermal growth factor receptor TKIs in advanced NSCLC. The diagnostic performance of mutations seems better than that of *EGFR* gene gain.

18. Folate Pathway Enzyme Gene Polymorphisms and the Efficacy and Toxicity of Methotrexate in Psoriatic Arthritis

Για να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ πολυμορφισμών γονιδίων φολικού οξέος και της αποτελεσματικότητας, τοξικότητας, και της επιβίωσης του φαρμάκου της μεθοτρεξάτης (MTX) στη ψωριασική αρθρίτιδα (PSA). Τα δεδομένα ελήφθησαν από μια διαχρονική ομάδα ασθενών με PSA που αξιολογήθηκαν σύμφωνα με ένα τυπικό πρωτόκολλο. Τα στοιχεία για τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής, δοσολογίας, παρενέργειες, και τους λόγους διακοπής καταγράφονται συστηματικά. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MTX μετά την εισαγωγή τους στην κλινική που είχαν ≥ 3 διογκωμένες αρθρώσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας με MTX επιλέχθηκαν για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας. Η ανταπόκριση στη θεραπεία MTX εκτιμήθηκε στους 6 μήνες. Τα δεδομένα από όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στην κλινική με MTX χρησιμοποιήθηκαν στην αξιολόγηση της τοξικότητας και την επιβίωση των φαρμάκων. Οι ακόλουθοι μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNP) μετρήθηκαν με τη χρήση της πλατφόρμας Sequenom: MTHFR 677C> T (rs1801133), MTHFR 1298A> C (rs1801131), DHFR-473T> C (rs1650697), DHFR 35289A> G (rs1232027), και RFC 80G> A (rs1051266). Ο έλεγχος Fisher, η λογιστική παλινδρόμηση και το Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό συσχέτισης. Διακόσιοι ογδόντα ένας ασθενείς εντοπίστηκαν από τη βάση δεδομένων. Όλοι οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για τις παρενέργειες και την επιβίωση του φαρμάκου, και 119 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην

ανάλυση της αποτελεσματικότητας. Ένα αλληλόμορφο του γονιδίου DHFR στη θέση +35289 ήταν το μόνο SNP που έδειξε να έχει συσχέτιση με την ανταπόκριση στη θεραπεία με MTX (OR 2,99, $p = 0,02$). Οι ασθενείς που είναι ομόζυγοι για τον σπάνιο αλληλόμορφο του MTHFR 677C/T (677TT) είχαν περισσότερη ηπατική τοξικότητα (Fisher, $p = 0,04$). Πολυμορφισμοί του γονιδίου DHFR μπορεί να συνδέονται με την αποτελεσματικότητα του MTX. MTHFR 677TT μπορεί να έχει μια σχέση με την τοξικότητα του ήπατος σε ασθενείς με PSA με MTX.

To determine the association between folate pathway gene polymorphisms and the effectiveness, toxicity, and drug survival of methotrexate (MTX) in psoriatic arthritis (PsA). Data were obtained from a longitudinal cohort of PsA patients evaluated according to a standard protocol. Data on duration of drug therapy, dose, side effects, and reasons for discontinuation are systematically recorded. Patients treated with MTX after clinic admission who had ≥ 3 swollen joints prior to initiating MTX therapy were selected for evaluation of effectiveness. Response to MTX treatment was assessed at 6 months. Data from all patients treated in the clinic with MTX were used in evaluation of toxicity and drug survival. The following single-nucleotide polymorphisms (SNP) were measured using the Sequenom platform: MTHFR 677C>T (rs1801133), MTHFR 1298A>C (rs1801131), DHFR -473T>C (rs1650697), DHFR 35289A>G (rs1232027), and RFC 80G>A (rs1051266). Fisher's exact test, logistic regression, and Cox proportional hazard analyses were used to determine association. Two hundred eighty-one patients were identified from the database. All patients were included in the analysis for side effects and drug survival, and 119 patients were included in the effectiveness analysis. The minor A allele of DHFR gene at +35289 was the only SNP demonstrating association with response to MTX therapy (OR 2.99, $p = 0.02$). Patients homozygous for the minor allele of MTHFR 677C/T (677TT) had more liver toxicity (Fisher exact test, $p = 0.04$). Polymorphisms of the DHFR gene may be associated with MTX efficacy. MTHFR 677TT may have a relationship with MTX-induced liver toxicity in PsA.

19. One-stage parametric meta-analysis of time-to-event outcomes

Προτείνεται μεθοδολογία για τη μετα-ανάλυση των δεδομένων των επιμέρους ασθενών με τελικά σημεία-επιβίωση. Παρακινήμένος από ερωτήματα σχετικά με την εξάρτηση από την αναλογία κινδύνων (hazards ratio), ως δείκτη της επίπτωσης μιας θεραπείας, προτείνουμε μια παραμετρική προσέγγιση όπου ο λόγος των εκατοστημορίων (percentile ratio) εισάγεται ως εναλλακτική λύση αντί της αναλογίας κινδύνων. Το γενικευμένο log-γάμμα μοντέλο, το οποίο περιλαμβάνει πολλές κατανομές, ως ειδικές περιπτώσεις, που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση επιβίωσης, εξετάζεται αναλυτικά. Παρουσιάζεται η συμπερασματολογία για το λόγο των εκατοστημορίων. Η προτεινόμενη μεθοδολογία χρησιμοποιείται για μια μετα-ανάλυση των δεδομένων από γλοίωμα, που ήταν μία από τις μελέτες οι οποίες ενέπνευσαν την εργασία. Μια μελέτη προσομοίωσης ελέγχει την εγκυρότητα της προτεινόμενης μεθοδολογίας και είναι διαθέσιμη σε ηλεκτρονική μορφή.

Methodology for the meta-analysis of individual patient data with survival end-points is proposed. Motivated by questions about the reliance on hazard ratios as summary measures of treatment effects, a parametric approach is considered and percentile ratios are introduced as an alternative to hazard ratios. The generalized log-gamma model, which includes many common time-to-event distributions as special cases, is discussed in detail. Likelihood inference for percentile ratios is outlined. The proposed methodology is used for a meta-analysis of glioma data

that was one of the studies which motivated this work. A simulation study exploring the validity of the proposed methodology is available electronically.

20. Modeling competing risks data with missing cause of failure

Όταν προκύπτουν δεδομένα ανταγωνιστικών κινδύνων, αρκετά συχνά πληροφορίες για την πραγματική αιτία της αποτυχίας για κάποιον ασθενή μπορεί να λείπει. Σε περιπτώσεις όπου το ενδιαφέρον βρίσκεται στην μοντελοποίηση της συγκεκριμένη αιτία κινδύνου μπορεί κανείς να εφαρμόσει διάφορες μεθόδους καταλογισμού (Lu & Tsiatis, 2001) για την ανάλυση αυτών των δεδομένων. Σε άλλες περιπτώσεις, η αθροιστική συνάρτηση επίπτωση μπορεί να έχει ενδιαφέρον. Η πιο δημοφιλής μέθοδος για την μοντελοποίηση αθροιστική συνάρτηση επίπτωση είναι το Fine & Gray μοντέλο. Μια πιθανή προσέγγιση για την ανάλυση αυτών των δεδομένων θα μπορούσε να είναι η ανάλυση των δεδομένων που είναι πλήρη, αλλά αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι ακατάλληλη σε πολλές κλινικές περιπτώσεις. Στην παρούσα εργασία μελετάμε την απόδοση, ως προς τη μεροληψία και την αποτελεσματικότητα, των εκτιμήσεων κατά την εφαρμογή του Fine & Gray μοντέλου στα πλήρη δεδομένα μόνο ή με τον καθορισμό μια ξεχωριστής κατηγορία για τις αιτίες που λείπουν. Μπορούμε επίσης να εφαρμόσουμε τη μέθοδο πολλαπλών καταλογισμών και να αξιολογήσουμε τη συγκριτική τους επίδοση κάτω από διαφορετικά σενάρια. Τα αποτελέσματα από τα πειράματα προσομοίωσης έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική μεροληψία των εκτιμήσεων κατά την χρησιμοποίηση του Fine & Gray μοντέλου, χωρίς κάποια ιδιαίτερη αντιμετώπιση για τα δεδομένα που λείπουν και κάτω από την υπόθεση των τυχαία ελλειπουσών τιμών αποτυχίας. Σε σύγκριση με αυτές τις τεχνικές, το προτεινόμενο μοντέλο πολλαπλών καταλογισμών έδωσε εκτιμήσεις με πολύ μικρότερα επίπεδα μεροληψίας και επίπεδα κάλυψης πιο κοντά στην ονομαστική 95% πιθανότητα. Η προτεινόμενη μέθοδος εφαρμόζεται σε πραγματικά δεδομένα, για να μοντελοποιησούμε το χρόνο για την AIDS ή μη-AIDS αιτία θανάτου σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη.

When competing risks data arise, quite often information on the actual cause of failure for some subjects might be missing. In cases where the interest lies on modelling cause-specific hazard one can apply multiple imputation methods (Lu & Tsiatis, 2001) to analyze these kinds of data. In other cases, cumulative incidence function may be of interest. The most popular method for modelling cumulative incidence function is the Fine & Gray model. One possible approach to analyze such data could be the complete case analysis, but this approach may be inappropriate in many clinical settings. In the present work we study the performance in terms of bias and efficiency of the estimates when fitting the Fine & Gray model in complete cases only or when defining a separate category for the missing causes. We also apply the multiple imputations method in such settings and evaluate its comparative performance under various scenarios. Results from simulation experiments showed that there is substantial bias in the estimates when fitting the Fine & Gray model with naive techniques for missing data, under missing at random cause of failure. Compared to those techniques the proposed multiple imputation based method gave estimates with much smaller biases and closer to the nominal 95% coverage probability levels. The proposed method is applied on real data to model time to AIDS or non-AIDS cause of death in HIV--1 infected individuals.

21. A semi-competing risks model for data with interval-censoring and informative observation: an application to the MRC Cognitive Function and Ageing Study

Δεδομένα ημί-ανταγωνιστικών κινδύνων εμφανίζονται συχνά στην ιατρική έρευνα, όταν το ενδιαφέρον βρίσκεται στη ταυτόχρονη μοντελοποίηση δύο ή περισσότερων διαδικασιών, μια εκ των οποίων μπορεί να λογοκρίνει τις άλλες. Θεωρούμε ότι η ανάλυση των δεδομένων ημί-ανταγωνιστικών κινδύνων με την παρουσία λογοκρισίας σε ένα χρονικό διάστημα και πληροφοριακή απώλεια ασθενών. Η εργασία έχει ως κίνητρο τα στοιχεία από τη μελέτη του MRC UK για τη μελέτη της γνωστική λειτουργίας και γήρανσης (CFAS), τα οποία χρησιμοποιούμε για να μοντελοποιήσουμε δύο διαδικασίες, αυτή της γνωστική εξασθένησης (άνοια) και το θάνατο. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μοντέλου πολλαπλών καταστάσεων (multi-state model), το οποίο αποτελεί επέκταση του μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε από Siannis et.al. (2007) για την ανάλυση δεδομένων με ακριβή χρόνο μετάβασης σε δεδομένα που είναι διακεκομμένα σε διάστημα. Οι παράμετροι του μοντέλου υπολογίζονται με τη μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας. Ερευνάται επίσης ο ρόλος μιας παραμέτρου ευαισθησία k , η οποία επηρεάζει τη φύση των πληροφοριακών διακεκομμένων παρατηρήσεων.

Semi-competing risks data occurs frequently in medical research when interest is in simultaneous modelling of two or more processes, one of which may censor the others. We consider the analysis of semi-competing risks data in the presence of interval-censoring and informative loss-to-follow up. The work is motivated by a data-set from the MRC UK Cognitive Function and Ageing Study (CFAS), which we use to model two processes, cognitive impairment and death. Analysis is carried out using a multi-state model, which is an extension of that used by Siannis et al. (2007) to model semi-competing risks data with exact transition times, to data which is interval-censored. Model parameters are estimated using maximum likelihood. The role of a sensitivity parameter k , which influences the nature of informative censoring, is explored.

22. Sensitivity Analysis for Multiple Right Censoring Processes: Investigating Mortality in Psoriatic Arthritis

Σε μια μελέτη θνησιμότητας στη ψωριασική αρθρίτιδα, οι διακεκομμένες παρατηρήσεις δημιουργούνται από το γεγονός ότι οι ασθενείς αδυνατούν να παρακολουθήσουν τις προγραμματισμένες συναντήσεις τους στην κλινική. Ως αποτέλεσμα, περισσότερα από ένα είδη διακεκομμένων παρατηρήσεων είναι διαθέσιμα. Στην ανάλυση επιβίωσης, η διαχείριση των διακεκομμένων παρατηρήσεων εξακολουθεί να αποτελεί θέμα προς συζήτηση. Η υπόθεση της μη πληροφοριακής διαδικασίας διακεκομμένων παρατηρήσεων, αν και σε πολλές περιπτώσεις δικαιολογημένη, αποτελεί σημαντική υπόθεση που γίνεται συχνά για ευκολία και όχι για οποιοδήποτε άλλο λόγο. Στο άρθρο αυτό αναλύουμε ένα ημι-παραμετρικό μοντέλο για την ανάλυση των δεδομένων επιβίωσης, μια επέκταση του μοντέλου που εισήγαγε ο Siannis (2005), όπου η ανάλυση ευαισθησίας σχετικά με τις ποσότητες ενδιαφέροντος μπορεί να γίνει όταν θεωρήσουμε ότι έχουμε μικρά επίπεδα

συσχέτισης μεταξύ της διαδικασίας αποτυχίας και λογοκρισίας. Επέκταση του μοντέλου επιτρέπει την παρουσία περισσότερων από μία διαδικασιών διακεκομμένων παρατηρήσεων, όπου κάποια μπορεί να χαρακτηριστεί ως πληροφοριακή και κάποια άλλη όχι. Το μοντέλο αυτό θα χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση των δεδομένων θνησιμότητας σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, όπου η ανάλυση ευαισθησίας σχετικά με τις παραμέτρους μπορεί να γίνει με την παραδοχή της πληροφοριακής διαδικασίας διακεκομμένων παρατηρήσεων. Η ανάλυση ευαισθησίας θα πραγματοποιηθεί με την παρουσία δύο διαδικασιών διακεκομμένων παρατηρήσεων, μια από τις οποίες θα χαρακτηριστεί ως πληροφοριακή.

In a mortality study in psoriatic arthritis, censored observations are generated from the fact that patients fail to attend their scheduled appointments at the clinic. As a result, more than one types of right censored observations are available. In survival analysis, the treatment of censored observations remains a concern. The assumption of ignorable censoring, although in many cases justified, is an important assumption made often for convenience rather than any other reason. In this paper we discuss a semi-parametric model for the analysis of survival data, an extension of the model introduced by Siannis(2005), where sensitivity analysis on quantities of interest can be performed when small levels of association between the failure and the censoring processes are assumed. Extension of the model allows for the presence of more than one censoring processes, where one may be characterized as ignorable and the other not. This model will be used to analyze the psoriatic arthritis mortality data, where a sensitivity analysis on parameters can be done under the assumption of non-ignorable censoring. Sensitivity analysis will also be performed in the presence of two censoring processes, one of which will be classified as non-ignorable.

23. Two-stage meta-analysis of survival data from individual participants using percentile ratios

Σε μια ανασκόπηση μετα-αναλύσεων ατομικών δεδομένων των συμμετεχόντων (IPD) που δημοσιεύθηκε κατά τη διάρκεια των ετών 1999-2001, Simmonds et al. (2005) διαπιστώθηκε ότι στην πράξη, μετα-αναλύσεις με IPD χρησιμοποιούσαν απλές μεθόδους δύο σταδίων. Στην ανάλυση μιας μελέτης επιβίωσης, η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη, οδηγώντας στο hazard ratio ως μια φυσική ποσότητα για να διεξαχθεί μια μετα-ανάλυση. Ωστόσο, η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων είναι πολύ πιο περιοριστική σε μια μετα-ανάλυση, διότι επιβάλλεται σε πολλαπλές μελέτες. Αν η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων δεν ισχύει για ορισμένες μελέτες, τότε η εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου εξαρτάται από τη διάρκεια της παρακολούθησης σε αυτές τις μελέτες και η μετα-ανάλυση δεν θα μπορούσε να είναι η κατάλληλη. Σε ένα πρόσφατο άρθρο, ο Siannis et al. (2010) εξέτασε την αναλογία εκατοστημορίων ως εναλλακτικό μέτρο της επίδρασης της θεραπείας στην μετα-ανάλυση IPD δεδομένων επιβίωσης, όταν η παραδοχή της αναλογικότητας των κινδύνων δεν είναι κατάλληλη. Ο λόγος των διάμεσων χρόνων επιβίωσης αντιπροσωπεύει τον αναμενόμενο λόγο των χρόνων των οποίων το ήμισυ του πληθυσμού θα έχει αποτύχει στην ομάδα θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ομοίως, για άλλα επίπεδα εκατοστημορίων k , ο λόγος είναι η αναμενόμενη αναλογία για τον χρόνο κατά τον οποίο θα αποτύχει στην ομάδα θεραπείας το $100k\%$ του πληθυσμού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επειδή η ερμηνεία των λόγων εκατοστημορίων μπορεί να εξηγηθεί πιο εύκολα, η χρήση τους θα μπορούσε να οδηγήσει σε σαφέστερη, πιο πρακτική

κατανόηση των διαφορών επιβίωσης μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

In a review of individual participant data (IPD) meta-analyses published during the years 1999 to 2001, Simmonds *et al.* (2005) found that in practice meta-analysis of IPD was most frequently conducted using simple two-stage methods. In the analysis of a single survival study, the hazard ratio is a commonly used measure of treatment effect and is therefore a natural quantity to consider when undertaking a meta-analysis. However, an assumption of proportional hazards is even more restrictive in meta-analysis because it is imposed on multiple studies. If the proportional hazards assumption does not hold for some studies, then the estimated hazard ratio depends on the length of follow-up in those studies, and meta-analysis may not be appropriate. In a recent paper, Siannis *et al.* (2010) considered the percentile ratio as an alternative measure of treatment effect in survival IPD meta-analysis when proportional hazards assumptions are not appropriate. The median ratio represents the expected ratio of times at which half of the population will fail in the treatment group compared with the control group. Similarly, for other percentile levels k , the percentile ratio is the expected ratio for the time at which $100k\%$ of the population will fail in the treatment group compared with the control group. Because the interpretation of percentile ratios can be so easily explained, their use could lead to clearer, more practical understanding of survival differences between treatment groups.

Άρθρα σε πρακτικά συνεδρείων

The effect of Prebiotics on gut peptide secretion in preterm infants

Η ανάπτυξη της επίδρασης μιας πρεβιοτικά εμπλουτισμένης φόρμουλας γάλακτος κατά τη διέγερση της έκκρισης πεπτιδίου εντέρου σε πρόωρα βρέφη αξιολογήθηκε σε έναν πληθυσμό από 22 υγιή πρόωρα νεογνά (μέση τιμή 34,13 εβδομάδες κύησης) σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου 20 preterms τρέφονται με μια κοινή φόρμουλα γάλακτος (μέση κύηση 33.80). Επίπεδα Motilin και Gastrin μετρήθηκαν την ημέρα 1 και την ημέρα 16 σε δύο ομάδες. Προοδευτικές αλλαγές σημειώθηκαν κατά τη μετα-γευματική αντίδραση ορμονών και στις δύο ομάδες, χωρίς όμως τη θέσπιση εμφανούς επίδρασης των πρεβιοτικών στην έκκριση του πεπτιδίου του εντέρου.

The development of the effect of a prebiotics enriched milk formula on stimulation of gut peptide secretion in preterms was evaluated in a population of 22 healthy preterm neonates (mean gestation 34.13) as compared to a control group of 20 preterms fed with a common formula milk (mean gestation 33.80). Levels of Motilin and Gastrin were measured on day 1 and day 16 in both groups. Progressive changes occurred in postprandial hormone responses in both groups, without though establishing a more pronounce effect of prebiotics on gut peptide secretion.

Analyzing Plaid Designs using Mixed Models

Στην εργασία αυτή προτείνουμε έναν τρόπο ανάλυσης των δεδομένων από ένα plaid square design με χρήση πολύ-επίπεδων μικτών μοντέλων. Στην περίπτωση κανονικών αποτελεσμάτων, αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως μια γενίκευση της ANOVA ανάλυση, όπου συμπαράγοντες μπορούν να συμπεριληφθούν και επεκτάσεις σε μη-ισορροπημένα σχέδια μπορούν να θεωρηθούν. Επιπλέον, με βάση τα μοντέλα μικτών επιδράσεων, η ανάλυση μη-κανονικών δεδομένων μπορεί να πραγματοποιηθεί, αν και εκτίμηση αυτών των μοντέλων με τη χρήση των υπαρχόντων λογισμικών θα μπορούσε να αποδειχθεί μια πραγματική πρόκληση.

In this paper we propose a way of analyzing data from a plaid square design using multilevel mixed models. In the case of normal outcomes, this can be seen as a generalization to ANOVA analysis, where covariates can be included and extensions to unbalanced designs can be considered. Furthermore, based on the analysis on mixed models, the analysis of non--normal data can be considered, although fitting these models using existing software might prove a real challenge.

Sensitivity Analysis for Informative Censoring; A Semi-Parametric Approach

Η ανάλυση δεδομένων επιβίωσης κάτω από την υπόθεση των μη-πληροφοριακών διακεκομμένων παρατηρήσεων είναι ένα από τα πιο προκλητικά θέματα της ανάλυσης επιβίωσης και γενικότερα των ανταγωνιστικών κινδύνων. Παρά τη σημαντική βιβλιογραφία που περιγράφει ζητήματα εκτιμητικής, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον να ερευνησουμε τρόπους να μοντελοποιήσουμε τέτοια δεδομένα. Πρόσφατες καινοτομίες σε αυτήν την περιοχή είναι ένα μοντέλο τυχαίων όρων για πληροφοριακές διακεκομμένες παρατηρήσεις σε ομαδοποιημένα δεδομένα και ένα ημι-παραμετρικό μοντέλο που εισάγει μια ανάλυση ευαισθησίας βασισμένη σε μια άγνωστη συνάρτηση. Σε αυτήν την εργασία, εξερευνείται μια ημι-παραμετρική έκδοση του μοντέλου που εισάγεται από Siannis et.al. (2002)

$$P(C=c|T=t) = f_c(c, \gamma + \delta B(t, \theta_i)) \dots \dots \dots (1)$$

το οποίο επιτρέπει την ύπαρξη εξάρτησης μέσω μιας παραμέτρου δ και μιας απροσδιόριστης συνάρτησης μεροληψίας $B(t, \theta)$. Οι παράμετροι θ_i και γ_i είναι οι παράμετροι των διαδικασιών του χρόνου αποτυχίας T και των διακεκομμένων παρατηρήσεων C αντίστοιχα και εξαρτώνται από ένα σύνολο συμμεταβλητών του ασθενούς, ενώ η συνάρτηση $f_c()$ είναι η περιθώρια του C . Εάν δεν επιλέγουμε κάποια γνωστή κατανομή, η επικρατούσα υπόθεση θα είναι αυτή των αναλογικών κινδύνων. Αυτό οδηγεί σε μια τροποποιημένη έκδοση της μερική πιθανοφάνειας του Cox, όπου οι διακεκομμένες παρατηρήσεις συμβάλλουν στη διαδικασία εκτίμησης των ποσοτήτων ενδιαφέροντος. Η πρόθεση μας να ερευνηθεί η συμπεριφορά του μοντέλου (1) τοπικά, όταν δηλαδή τα επίπεδα συσχέτισης μεταξύ της T και της C είναι μικρά, δηλ. δ είναι μικρό, οδηγεί σε μια ανάλυση ευαισθησίας βασισμένη σε προσεγγίσεις. Οι περιορισμοί στη συνάρτηση μεροληψίας καθώς και οι πιθανές επιλογές συζητούνται. Ένα παράδειγμα παρουσιάζεται για να επεξηγήσει τη θεωρία.

The analysis of survival data under the assumption of non-ignorable censoring is one of the challenging topics of survival analysis and more generally of competing risks. Despite the significant literature describing the identifiability issues of this area, there is a great interest on exploring ways of modelling such data. Recent development on this area are a frailty model for informative censoring in clustered data and a semi-parametric model introduces a sensitivity analysis based on an unknown function. In this work the semi-parametric version of the model introduced by Siannis *et.al.*(2002) is explored

$$P(C=c|T=t) = f_c(c, \gamma + \delta B(t, \theta_i)) \dots \dots \dots (1)$$

which allows for dependence in terms of a parameter δ and an unspecified bias function $B(t, \theta_i)$. Parameters θ_i and γ_i are the parameters of the failure time T and censoring C processes respectively and they depend on a set of covariates of the i^{th} patient, while $f_c()$ is the marginal density of C . If we do not choose any known distribution, the prevailing assumption would be the proportional hazards structure. This leads to a modified version of Cox's partial likelihood, where censoring contributes information on the estimation process of quantities of interest. The intention to explore the behaviour of model (1) locally when the levels of association between T and C are small, i.e. δ is small, result in a sensitivity analysis based on simple approximations. Restrictions on the bias function as well as possible choices are discussed. An example is presented to illustrate the theory.

The Use of a Parametric Model for Informative Censoring

Σε αυτή την εργασία θα διερευνήσουμε το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης ενός παραμετρικού μοντέλου για την ανάλυση των δεδομένων επιβίωσης, το οποίο είναι ορισμένο να επιτρέπει την ανάλυση ευαισθησίας για την παρουσία πληροφοριακών διακεκομμένων παρατηρήσεων. Η εξάρτηση μεταξύ των διαδικασιών αποτυχίας και διακεκομμένων παρατηρήσεων εκφράζεται μέσα από μια παράμετρο δ και μια γενική συνάρτηση μεροληψίας $B(t, \theta)$. Υπολογίζουμε την αναμενόμενη τιμή της πιθανής μεροληψίας λόγω ύπαρξης πληροφοριακών διακεκομμένων παρατηρήσεων, η οποία είναι ένα συνολικό μέτρο του πόσο παραπλανητικά τα αποτελέσματά μας θα μπορούσαν να είναι αν πραγματικά οι διακεκομμένες παρατηρήσεις ήταν πληροφοριακές. Αυτό οδηγεί σε όρια για τις ποσότητες που παρουσιάζουν ενδιαφέρον, π.χ. παράμετρος της κατανομής της διαδικασίας της αποτυχίας, τα οποία δεν εξαρτώνται από την επιλογή της συνάρτησης μεροληψίας για δεδομένο δ . Μια εφαρμογή που αφορά δεδομένα λύκο δείχνει πώς πρόσθετες πληροφορίες μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της αβεβαιότητας σχετικά με εκτιμήσεις των παραμέτρων θέσης. Η ανάλυση ευαισθησίας σε μια σχετική παράμετρο κινδύνου απεικονίζεται με ένα παράδειγμα για δεδομένα σε ψωριασική αρθρίτιδα.

In this work we explore the use of a parametric model for analyzing survival data, which is defined to allow sensitivity analysis for the presence of informative censoring. The dependence between the failure and the censoring processes is expressed through a

parameter δ and a general bias function $B(t, \theta)$. We calculate the expectation of the potential bias due to informative censoring, which is an overall measure of how misleading our results might be if censoring is actually non-ignorable. This leads to bounds for quantities of interest, e.g. parameter of the distribution of the failure process, which do not depend on the choice of the bias function for fixed δ . An application that relates to lupus data illustrates how additional information can result in reducing the uncertainty on estimates of the location parameter. Sensitivity analysis on a relative risk parameter is illustrated with an example on psoriatic arthritis data.