

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**  
**ANALIZA DATELOR DE SUPRAVIEȚUIRE PENTRU CREAREA DE EVIDENȚE**  
**ȘTIINȚIFICE**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC: PROF. DR. ANDREI ACHIMAȘ CADARIU

DOCTORAND: DANIEL-CORNELIU LEUCUȚA

Cluj-Napoca 2009

**Cuvinte cheie:** supraviețuire, metaanaliză, redactare, căutare articole, modele îmbunătățire, plug-in, site-uri dinamice

**Cuprins**

<b>1 CUPRINS</b>	<b>1</b>
<b>2 INTRODUCERE</b>	<b>5</b>
<b>3 PARTEA I – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	<b>9</b>
3.1 MEDICINA BAZATĂ PE EVIDENȚE	9
3.2 ROLUL DATELOR DE SUPRAVIEȚUIRE PENTRU CREAREA DE EVIDENȚE PRIMARE	28
3.3 ROLUL DATELOR DE SUPRAVIEȚUIRE PENTRU CREAREA DE EVIDENȚE SECUNDARE	54
<b>4 PARTEA A II-A – CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	<b>66</b>
4.1 STUDIU PRIVIND SUBIECTELE CERCETATE ÎN METAANALIZE DE DATE DE SUPRAVIEȚUIRE	66
4.2 STUDIU PRIVIND RAPORTAREA METODELOR UTILIZATE ÎN SINTEZA INFORMAȚIILOR, ÎN REZUMATELE METAANALIZELOR DE DATE DE SUPRAVIEȚUIRE	73
4.3 STUDIU PRIVIND REDACTAREA REZUMATELOR META-ANALIZELOR DE DATE DE SUPRAVIEȚUIRE CONFORM QUOROM	84
4.4 STUDIU PRIVIND EVOLUȚIA ÎN TIMP A REDACTĂRII METAANALIZELOR DE DATE DE SUPRAVIEȚUIRE CONFORM CRITERIILOR QUOROM	97
4.5 STUDIU PRIVIND RAPORTAREA METODOLOGIEI CĂUTĂRII ÎN REZUMATELE METAANALIZELOR DE DATE DE SUPRAVIEȚUIRE ÎN MEDLINE	140
4.6 STUDIU PRIVIND IDENTIFICAREA DE TERMENI UTILI ÎN STRATEGIILE DE CĂUTARE CARE VIZEAZĂ ANALIZA DATELOR DE SUPRAVIEȚUIRE ÎN PUBLICAȚII DE TIP METAANALIZA	152
4.7 PLUG-IN PENTRU INTERFAȚA GRAFICĂ PENTRU UTILIZATOR PENTRU ANALIZA DE SUPRAVIEȚUIRE ÎN MEDIUL ȘI LIMBAJUL STATISTIC ȘI GRAFIC R	159
4.8 SITE PENTRU CREȘTEREA ACCESIBILITĂȚII LA LITERATURA ȘTIINȚIFICĂ NECESARĂ CREĂRII DE EVIDENȚE ÎN DOMENIUL ANALIZEI DATELOR DE SUPRAVIEȚUIRE	166
4.9 MODEL DE IMPLEMENTARE ȘI ÎMBUNĂȚĂȚIRE A UTILIZĂRII MEDICINII BAZATE PE EVIDENȚE ÎN UNITĂȚI MEDICALE DIN CADRUL UNEI ORGANIZAȚII DE ÎNGRIJIRE A SĂNĂȚĂȚII	180

4.10	MODEL DE IMPLEMENTARE ȘI ÎMBUNĂTĂȚIRE A UTILIZĂRII ANALIZEI DATELOR DE SUPRAVIEȚUIRE PENTRU CREAREA DE EVIDENȚE ȘTIINȚIFICE DIN CADRUL UNEI ORGANIZAȚII SAU ÎN UNITĂȚI MEDICALE CU SCOP DE CERCETARE	189
4.11	SITE PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA PRACTICII MEDICALE BAZATE PE EVIDENȚE SAU A ANALIZEI DATELOR DE SUPRAVIEȚUIRE ÎN INSTITUȚII MEDICALE	193
5	<b>CONCLUZII GENERALE</b>	217
6	<b>REFERINȚE</b>	221

**Tema** lucrării de doctorat „Analiza datelor de supraviețuire în crearea de evidențe științifice”, se înscrie în două domenii de cunoaștere: analiza datelor de supraviețuire și practica medicală bazată pe evidențe.

### **Tematica abordată și importanța**

Analiza datelor de supraviețuire este o colecție de tehnici statistice concepute special pentru a evalua date de supraviețuire (timpul scurs între intrarea unui subiect în studiu și apariția unui eveniment predefinit). Datele de supraviețuire au o importanță fundamentală în medicină întrucât scopul medicinei este de a prelungi viața oamenilor; de a scurta perioadele de suferință (reprezentate de semne sau simptome); de a prelungi perioadele asimptomatice, sau perioadele lipsite de complicații; de a face ca efectele benefice ale intervențiilor terapeutice să dureze cât mai mult. Toate acestea pot fi studiate prin analiza datelor de supraviețuire întrucât toate studiază timpul până la un anumit eveniment.

Evidențele științifice sunt reprezentate de rezultatele cercetării. Medicina bazată pe evidențe reprezintă "utilizarea conștientă, explicită și judicioasă a celor mai bune evidențe actuale în luarea deciziilor legate de îngrijirea pacienților". "Practica medicală bazată pe evidențe înseamnă integrarea experienței clinice personale, cu cea mai bună evidență clinică externă disponibilă obținută prin căutare sistematică" (Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312:71-72.). Acest mod de a practica medicina este de dorit fiind singurul mod științific de a ajuta pacienții. Rigoarea și logica acestui mod de practicare a medicinei a făcut probabil ca acest curent al medicinei bazate pe evidențe să se răspândească cu repeziciune în lume și să câștige tot mai mulți susținători și tot mai mulți practicanți. Fără medicina bazată pe evidențe practica medicală este o practică bazată doar pe experiența proprie limitată, pe cunoștințe vechi, pe rutină, care nu aduce cele mai bune beneficii pacienților. Medicina bazată pe evidențe (EBM) reprezintă o paradigmă esențială a medicinei moderne.

Analiza datelor de supraviețuire pentru crearea de evidențe reprezintă utilizarea metodelor de analiză a datelor de supraviețuire în spiritul rigorii științifice, a metodologiei medicinei bazate pe evidențe.

**Obiectivele tezei.** În această teză:

- am evaluat extinderea utilizării în cercetare a unora din cele mai bune tipuri de studii (metaanalizele) în ierarhia evidențelor, în domeniul analizei datelor de supraviețuire,
- am evaluat rigoarea redactării rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire privind metodele statistice, redactarea conform unor criterii comune admise de comunitatea științifică, documentarea strategiilor de căutare,
- am dezvoltat o suită de aplicații software, studii, modele și site-uri dinamice care să ajute în crearea celor mai bune evidențe cu ajutorul analizei datelor de supraviețuire precum și să ajute în implementarea și îmbunătățirea practicării medicinei bazate pe evidențe.

**Structura tezei.**

Teza are două părți: "Partea I - Stadiul actual al cunoașterii" și "Partea a II-a – Contribuții personale". În partea I sunt descrise cele mai importante aspecte din cele două domenii. Acestea au stat la baza studiilor și aplicațiilor realizate în partea practică a tezei de doctorat. În partea a II-a care sunt prezentate studiile, aplicațiile modelele și site-urile dinamice realizate în cadrul doctoratului.

În continuare în prima parte a tezei se prezintă rolul datelor de supraviețuire în crearea de evidențe primare respectiv secundare. În ce privește crearea evidențelor primare sunt prezentate proprietățile de bază ale datelor de supraviețuire; domeniile de aplicare; modalități de descriere și comparare a datelor de supraviețuire; problema analizei multivariate, predicției și a modelizării datelor de supraviețuire; aspecte de metodologie studiilor de date de supraviețuire (calculul taliei eșantionului, erori posibile, durată, subiecții pierduți din studiu ...). În ce privește crearea evidențelor secundare sunt prezentate informații privind formatul unui referat sistematic, respectiv despre metaanaliza (principiile metaanalizei, extragerea rezultatelor, tipuri de metaanaliză de date de supraviețuire), ca și forme de agregare a evidențelor primare obținute din mai multe studii vizând același aspect în evidențe sintetice, secundare.

În a doua parte, de cercetări personale a tezei am realizat o serie de studii, aplicații, modele, site-uri dinamice pentru a evalua utilizarea și calitatea utilizării analizei datelor de supraviețuire în crearea de evidențe științifice; respectiv am creat mijloace pentru a implementa

și a îmbunătăți utilizarea analizei datelor de supraviețuire în crearea de evidențe științifice, respectiv practica medicală bazată pe evidențe.

În această parte a tezei am prezentat:

- un studiu al celor mai frecvente subiecte (reprezentate prin termeni MeSH) cercetate în metaanalizele de date de supraviețuire pe Pubmed (MEDLINE) pe o perioadă de cinci ani (2000-2005).
- mai multe studii cu privire la raportarea a diverse elemente ce țin de analiza datelor de supraviețuire și de medicina bazată pe evidențe în rezumate de metaanalize de date de supraviețuire publicate în MEDLINE pe o perioadă de 10 ani, între 1995-2005.
  - un studiu în care am evaluat raportarea metodelor utilizate în sinteza informațiilor
  - un studiu în care am evaluat redactarea rezumatelor meta-analizelor de date de supraviețuire conform criteriilor QUOROM pentru diferite tipuri de metaanalize (de trialuri randomizate controlate (RCT), de trialuri, de studii observaționale, de serii de cazuri și studii de caz)
  - un studiu în care am evaluat evoluția în timp a redactării rezumatelor meta-analizelor de date de supraviețuire conform criteriilor QUOROM
  - un studiu în care am evaluat raportarea metodologiei căutării de articole în rezumatelor meta-analizelor de date de supraviețuire
  - un studiu în care am identificat termeni utili în îmbunătățirea strategiilor de căutare în ce privește analiza datelor de supraviețuire în publicații de tip metaanaliză
- am realizat o serie de aplicații, studii, modele, site-uri dinamice pentru a implementa și a îmbunătăți utilizarea analizei datelor de supraviețuire în crearea de evidențe științifice, respectiv practica medicală bazată pe evidențe:
  - am realizat un plug-in pentru Rcmdr pentru a-i extinde interfața grafică pentru utilizator pentru analiza de supraviețuire.
  - Am realizat un sistem prietenos pentru utilizator, care să ajute pe cei interesați în cercetare în general, inclusiv cei interesați de analiza datelor de supraviețuire să acceseze prin internet de acasă baze de date bibliografice, ale bibliotecilor universităților unde lucrează, când accesul este restricționat prin IP
  - am conceput cu un model de implementare și îmbunătățire a utilizării medicinei bazate pe evidențe în unități medicale din cadrul unei organizații de îngrijire a sănătății
  - am conceput un model de implementare și îmbunătățire a utilizării analizei datelor de supraviețuire pentru crearea de evidențe științifice din cadrul unei organizații sau în unități medicale cu scop de cercetare

- am realizat un site dinamic programat în PHP, MySQL, XHTML, CSS, JavaScript care să permită implementarea și îmbunătățirea aplicării medicinei bazate pe evidențe, sau a cercetării care implică analiza datelor de supraviețuire la nivelul unei organizații care cuprinde mai multe unități, prin utilizarea modelelor de implementare și îmbunătățire, anterior create.

### **Concluziile**

Principalele concluzii care se desprind din partea de contribuții personale a lucrării de doctorat sunt:

- Am realizat un studiu al celor mai frecvente subiecte (reprezentate prin termeni MeSH) cercetate în metaanalizele de date de supraviețuire pe Pubmed (MEDLINE) pe o perioadă de cinci ani (2000-2005). Cele mai cercetate subiecte sunt despre neoplasme pulmonare, de sân, digestive, prostată, piele, uter; boli cardiovasculare; boli digestive, boli renale, medicină dentară. Numărul de subiecte conceptual mai largi identificat în metaanalize de date de supraviețuire este redus. Iar multe dintre subiecte reprezintă un procent infim din totalul subiectelor studiate. Se deduce o relativă subutilizare a analizei datelor de supraviețuire.
- Am realizat mai multe studii cu privire la raportarea a diverse elemente ce țin de analiza datelor de supraviețuire și de medicina bazată pe evidențe în rezumate de metaanalize de date de supraviețuire publicate în MEDLINE pe o perioadă de 10 ani, între 1995-2005. Articolele au fost identificate căutând cu expresia de căutare „survival rate OR survival analysis”, limitat la subiecți umani, publicații de tip metaanaliză. Fiecare rezumat obținut a fost evaluat pentru a vedea dacă urmărește obiective legate de supraviețuire și reprezintă metaanalize. Fiecare rezumat care îndeplinea criteriile de includere a fost studiat, pentru a vedea raportarea diverselor aspecte supuse studiului. Datele au fost stocate, descrise prin tabele de frecvențe și grafice de evoluție, și analizate prin teste statistice adecvate (testul Fisher exact,  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  de trend, Fisher cu corecția Bonferroni, test de diferențe între proporții – urmărindu-se valoarea lui p bilateral), cu prag de semnificație alfa fixat la 0,05 și estimatori punctuali cu intervale de încredere 95% asociate. Pentru testarea diferenței de raportare înainte și după publicarea QUOROM, s-a luat ca și dată de referință anul 2002, la 3 ani diferență de la publicarea QUOROM. Această alegere s-a făcut pe baza analizei post-hoc a tendințelor de raportare. Stocarea datelor și analiza s-a realizat în Microsoft Excel, SPSS, STATISTICA, R.
- În studiul care a evaluat raportarea metodelor utilizate în sinteza informațiilor am găsit următoarele:

- Metodele statistice de sinteză a informațiilor în metaanalize de studii de supraviețuire au fost subraportate în rezumatele articolelor în general.
- Metodele statistice de sinteză a informațiilor în metaanalize de studii de supraviețuire au fost cel mai subraportate în rezumatele studiilor de tip descriptiv, și cel mai bine raportate în rezumatele studiilor de tip predictiv, raportarea în rezumatele studiilor comparative situându-se între ele.
- Estimatorii au fost destul de bine raportați în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire.
- Utilizarea de date individuale ale pacienților în metaanalize de date de supraviețuire a fost subraportată în toate tipurile de studii (mai ales în studiile de tip descriptiv și predictiv)
- În studiul care a evaluat redactarea rezumatelor meta-analizelor de date de supraviețuire conform criteriilor QUOROM pentru diferite tipuri de metaanalize (de RCT-uri, de trialuri, de studii observaționale, de serii de cazuri și studii de caz) am găsit următoarele:
  - În rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire utilizarea formatului structurat pentru rezumate este bună.
  - În secțiunea de introducere a rezumatelor motivația biologică a intervenției este foarte rar raportată, iar motivația pentru referat este rar raportată.
  - În secțiunea de căutare a rezumatelor raportarea este slabă legat de numirea bazelor de date utilizate, căutarea studiilor nepublicate, căutarea manuală, utilizarea experților în informație și în precizarea anilor de publicare a studiilor căutate.
  - În secțiunea de metode a referatelor, raportarea este slabă pentru criteriile de excludere, pentru evaluarea validității și extragerii datelor, pentru metoda combinării rezultatelor, pentru evaluarea eterogenității clinice și statistice, pentru abordarea datelor lipsă și a biasului de publicare.
  - În secțiunea de rezultate a referatelor, raportarea este slabă pentru raportarea acordului asupra evaluării criteriilor de selecție și asupra evaluării validității studiilor, precum și pentru numărul de studii excluse.
  - În secțiunea de concluzii a referatelor, raportarea este slabă pentru discutarea implicațiilor clinice în funcție de validitatea internă și externă, pentru descrierea eventualelor erori sistematice apărute în procesul realizării referatului.
  - Legat de diferențele de raportare între diferitele tipuri de metaanalize (de RCT-uri, de trialuri, de studii, de serii de cazuri și studii de caz), în general nu există diferențe iar unde există, acestea pot fi explicabile prin caracteristicile acestor studii, și mai puțin prin utilizarea unei raportări de calitate mai slabă.

- În studiul care a evaluat evoluția în timp a redactării rezumatelor meta-analizelor de date de supraviețuire conform criteriilor QUOROM am găsit următoarele:
  - Criteriile QUOROM referitoare la titlu și secțiunea de introducere din rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire și-au îmbunătățit statistic (diferența pre-post QUOROM) și clinic (multe tinzând spre 80%) semnificativ raportarea.
  - Criteriile QUOROM referitoare la sursele de date pentru analiză din rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire sunt raportate slab sau foarte slab în general, cu puține excepții de îmbunătățiri semnificative statistic (diferența pre-post QUOROM) dar nu și clinic (creșteri sub 10%, iar în final raportarea nu depășește 10%).
  - Evoluția în timp a raportării criteriilor QUOROM legate de metodă în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire este diferită pentru criteriile evaluate. Criterii precum populația de interes, intervenția evaluată și rezultatul urmărit sau criterii privind testarea semnificației statistice, respectiv raportarea intervalelor de încredere au avut creșteri importante ale raportării la valori ridicate (peste 80% pentru primele trei și la 50-60% la ultimele două) și statistic semnificative (diferențele pre-post QUOROM). Au fost însă și multe criterii importante metodologic cu raportări scăzute și cu creșteri mici precum: criteriile de excludere, evaluarea validității, evaluarea extragerii datelor, raportarea eterogenității statistice sau clinice, analiza sensibilității sau pe subgrupuri, deși pentru multe din ele modificările erau statistic semnificative.
  - Raportarea criteriilor QUOROM legate de partea de rezultate a rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire are o evoluție ușor crescătoare și semnificative statistic pentru un criteriu (numărul de studii incluse), restul fiind raportate cu totul excepțional.
  - Evoluția raportărilor legate de partea de discuții sau concluzii a rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire a arătat o creștere importantă și statistic semnificativă pentru principalele rezultate urmărite de la 30% tinzând spre 90%, iar pentru restul criteriilor creșterile sunt mici deși statistic semnificative.
- În studiul care a evaluat raportarea metodologiei căutării de articole în rezumatelor meta-analizelor de date de supraviețuire am găsit următoarele:
  - Sursele de informații raportate în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire pe perioada de 10 ani studiată, au fost reprezentate în principal de grupuri de studii, și într-o măsură mai mică de căutare în baze de date bibliografice.

- S-a identificat o tendință de utilizare a bazelor de date bibliografice în creștere, și o tendință de scădere a studiilor care nu raportau surse de informații, în ultimii ani analizați
- S-a identificat o tendință de raportare în creștere a utilizării de baze de date, precum și a intervalului de timp acoperit de strategia de căutare (în special MEDLINE, Cochrane database, EMBASE, CANCERLIT – cele mai raportate de altfel în general).
- Ca și surse alternative de informație, cele mai raportate în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire au fost listele de referințe ale studiilor identificate, urmate de registre, agenții, căutare manuală și centre medicale.
- Alte tendințe pozitive au fost raportarea în creștere a căutării de studii nepublicate, precizarea strategiilor de căutare/cuvintelor cheie căutate, respectiv raportarea în scădere a limitării căutării pentru anumite limbi.
- În studiul care am identificat termeni utili în îmbunătățirea strategiilor de căutare în ce privește analiza datelor de supraviețuire în publicații de tip metaanaliză, prin evaluarea calitativă a fiecărui rezumat în parte și notarea termenilor de interes, am găsit următoarele:
  - Sau identificat câteva zeci de termeni care pot ajuta în strategiile de căutare care vizează metaanalize de date de supraviețuire.
  - S-au identificat de asemenea prin acest studiu câteva zeci de termeni utili a fi folosiți în studiile de evaluare metaanalizelor de date de supraviețuire din perspectiva îmbunătățirii raportării metodologic conform criteriilor QUOROM.
- În continuare am realizat o serie de aplicații, programe, site-uri, modele care să ajute la îmbunătățirea cercetării datelor de supraviețuire pentru crearea de evidențe științifice și practicării medicinei bazate pe evidențe. Îmbunătățirile s-au realizat prin facilitarea căutării studiilor de supraviețuire, prin facilitarea analizei datelor de supraviețuire, prin crearea de modele de implementare și îmbunătățire a practicării EBM și analizei datelor de supraviețuire la nivel organizațional și de unități medicale sau de cercetare și prin simplificarea gestiunii acestora din urmă printr-un site dinamic.
  - S-a realizat un plug-in pentru Rcmdr pentru a-i extinde interfața grafică pentru utilizator pentru analiza de supraviețuire. Plug-in-ul a fost programat în mediul și limbajul statistic și grafic R. Sunt ajutați începătorii în R astfel pentru a descrie, compara, și modela date de supraviețuire.
  - S-a realizat un sistem ieftin, prietenos pentru utilizator, programat în PHP, MySQL, XHTML, CSS, JavaScript, care să ajute pe cei interesați în cercetare în general, inclusiv cei interesați de analiza datelor de supraviețuire să acceseze prin internet de acasă baze de



- A fost conceput cu succes un model de implementare și îmbunătățire a utilizării medicinei bazate pe evidențe în unități medicale (ex. spitale, cabinete de medici de familie, ...) din cadrul unei organizații de îngrijire a sănătății (ex. organizație regională, sau națională, sau proiect pilot).
- A fost conceput cu succes un model de implementare și îmbunătățire a utilizării analizei datelor de supraviețuire pentru crearea de evidențe științifice din cadrul unei organizații sau în unități medicale cu scop de cercetare.
- S-a realizat cu succes un site dinamic programat în PHP, MySQL, XHTML, CSS, JavaScript care să permită implementarea și îmbunătățirea aplicării medicinei bazate pe evidențe, sau a cercetării care implică analiza datelor de supraviețuire la nivelul unei organizații care cuprinde mai multe unități, prin utilizarea modelelor de implementare și îmbunătățire. Aplicația conține peste 12000 de linii cod, precum și 1400 de linii comentarii, excluzând cele 1700 linii de spațiere pentru creșterea lizibilității codului. Site-ul permite gestiunea modelelor de implementare și îmbunătățire, a utilizatorilor, a unităților, a activității site-ului; permite analiza nivelului actual de dezvoltare și a evoluției lui în timp pentru fiecare unitate în parte și pentru organizație global, pe capitole sau pe obiective.
- Teza de față cuprinde mai multe studii care au aspecte de originalitate. Astfel sunt o serie de studii care sunt direcționate doar pentru analiza datelor de supraviețuire, în special pentru metaanalize. Multe din aceste studii sunt concepute să intre într-o analiză de detaliu, care depășește detaliul din criteriile QUOROM de evaluare a rezumatelor metaanalizelor. Această abordare extinde cunoașterea și precizia informațiilor urmărite.
- Teza de față abordează probleme de actualitate precum medicina bazată pe evidențe, aflată în plină expansiune la nivel mondial.

## CURRICULUM VITAE

**Nume, prenume:** Leucuța Daniel-Corneliu  
**Data și locul nașterii:** 14.06.1978, Cluj-Napoca  
**Cetățenie:** română  
**Stare civilă:** necăsătorit

### Studii:

<b>Instituția:</b>	Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca	Liceul "Emil Racoviță", Cluj-Napoca, profil informatică	Școlala Generală nr. 6, Cluj-Napoca
<b>Perioada:</b> (luna, anul)	10.1996-2002	9.1992-1995	9.1984-1991
<b>Grade sau diplome obținute:</b>	doctor-medic	atestat în meseria: Programator Analist Ajutor, Baze de Date, Operare	

### Experiența profesională:

<b>Perioada:</b>	01.10.2007-prezent	01.10.2005-01.10.2007	12.10.2005-prezent	01.11.2002-01.10.2005	01.2003-12.2003
<b>Locul:</b>	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca
<b>Instituția:</b>	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu"	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu"	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu"	Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu"	Clinica Medicală IV
<b>Funcția:</b>	Asistent universitar, doctorand fără frecvență, masterand Metodologia Cercetării Științifice Medicale	Preparator universitar, doctorand fără frecvență	Medic rezident pe specialitatea de Sănătate Publică și Management	doctorand cu frecvență	medic stagiar
<b>Descriere:</b>	Activitate didactică de asistent universitar la Catedra de Informatică Medicală și Biostatistică la disciplina de Metodologia Cercetării Științifice Medicale	Activitate didactică de preparator la Catedra de Informatică Medicală și Biostatistică la disciplina de Metodologia Cercetării Științifice Medicale	Activitate de medic rezident în cadrul modulelor de pregătire fixate în programul de rezidențiat pe specialitatea de Sănătate Publică și Management	Activitate științifică de cercetare în cadrul tezei cu titlul Analiza datelor de supraviețuire pentru crearea de evidențe științifice	Activitate clinica sub îndrumarea directă a unui medic specialist

**Doctorat :** catedra de Informatică Medicală și Biostatistică și Metodologia Cercetării Științifice, înmatriculat la 01.11.2002, conducător științific prof.dr. Andrei Achimas Cadariu, cu titlul: Analiza datelor de supraviețuire pentru crearea de evidențe științifice.

**Locul de muncă actual și funcția:** Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, asistent universitar

### Lucrări elaborate și / sau publicate:

#### • Articole publicate în extenso:

1. Calinici T, **Leucuța D**, Achimaș AC. The Bioinformatics Workstation – The Windows Aproach. Applied Medical Informatics 2002;11(3-4):10-3.
2. Istrate D, **Leucuța D**, Achimaș AC. The Bioinformatics Workstation – The Linux Aproach. Applied Medical Informatics 2002;11(3-4):14-8.
3. **Leucuța D**, Achimaș AC. Computer simulations and vizualization of molecular structures. Applied Medical Informatics 2002;11(3-4):19-24.
4. **Leucuța D**, Achimaș AC. The use of conceptual maps to represent medical knowledge. Applied Medical Informatics 2003;12(1-2):9-14.

5. **Leucuța D**, Achimaș AC. Bioknoppix – bioinformatics linux distribution. Applied Medical Informatics 2003;13(3-4):49-53.
6. **Leucuța D**, Achimaș AC. Computer program to assist the selection of an appropriate statistical method in medical studies. Applied Medical Informatics 2004;14(1-2):16-21.
7. **Leucuța D**, Achimaș AC. Computer Program to Assist in Analyzing Survival Data. Applied Medical Informatics 2004;15(3-4):44-7.
8. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Data Transmission Security in Computer Networks and Internet. Applied Medical Informatics 2005;16(1,2):62-71.
9. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Researched Topics in Studies Using Meta-Analyses of Survival Data. Applied Medical Informatics 2005;17(3,4):22-5.
10. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Reporting of Search Methodology in Abstracts of Meta-Analyses of Survival Data in MEDLINE. Applied Medical Informatics 2006;19(3,4):22-8.
11. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Raportarea metodelor utilizate în sinteza informațiilor, în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire, în Medline. Clujul Medical 2007; 80(2):399-405.
12. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Accessing University's Library Journal Databases from Home: Internet Application. Applied Medical Informatics 2007;21(3,4):30-8.
13. Pop GD, Duncea I, Georgescu C, Hazi G, Dragotoiu G, **Leucuta DC**. Estimation of 25(OH)D Levels Required for Maintaining a Normal Bone Turnover in Healthy Aging Men. Acta Endocrinologica (Buc) 2007,3(1):31-44.
14. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Analyzing Survival Data In R. Applied Medical Informatics 2008;22(1,2):62-73.
15. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Statistical Graphical User Interface Plug-In for Survival Analysis in R Statistical and Graphics Language and Environment. Applied Medical Informatics 2008;23(3,4):57-62.
16. Bud M, Jacobs R, **Leucuta D**. Utilizarea radiologiei digitale în determinarea lungimii acelor kerr de diametru redus. Revista Romana de Medicina Dentara 2008; 11(1):62-8.
17. Bud M, Jacobs R, Bergmans, **Leucuta D**. Detectia golurilor mici standardizate din obturatiile endodontice cu ajutorul radiologiei digitale, filmului conventional si CBCT. Revista Romana de Medicina Dentara 2008;11(1):8-19.
18. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Analiza rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire utilizând QUOROM. Clujul Medical 2009;82(1):114-7.

• **Materiale online:**

1. **Leucuța DC**, Bolboacă S, Colosi H, Achimaș A. Lucrări practice de metodologia cercetării științifice medicale - pentru doctoranzi [online]. Available from URL:<http://www.info.umfcluj.ro/resurse/doctoranzi.htm>, 2007.
2. Bolboacă S, **Leucuța DC**, Colosi H, Achimaș A. Lucrări practice de metodologia cercetării științifice medicale - pentru studenții facultății de medicină generală [online]. Available from URL: <http://www.info.umfcluj.ro/resurse/laborator/Metodologie/medicina.htm>, 2007

• **Cărți:**

1. **Leucuța DC**. Practica medicală bazată pe evidențe asistată de calculator. Cluj-Napoca: Iuliu Hațieganu; 2007.

**Membru în asociații profesionale:** Colegiul Medicilor

**Limbi straine cunoscute:** engleză (citit, scris, vorbit), franceză (citit, scris, vorbit)

**Alte competențe:**

- curs operator PC la firma I.M.Soft Cluj-Napoca, calificare operator calculatoare compatibile IBM-PC. 1992-1993
- atestat în meseria: Programator Analist Ajutor, Baze de Date, Operare. Liceul “Emil Racoviță”, Cluj-Napoca, profil informatică. 1995.

**Specializări și calificări:**

**Burse:**

- aprilie 2005 – iulie 2005: Bursă ERASMUS; University of Central Lancashire; în Preston, Marea Britanie.
- aprilie 2008 – septembrie 2008: ERASMUS Placement Lifelong Training Programme; în Penrith, Great Britain, Cumbria Criminal Justice Board.

**Cursuri:****1. În țară:**

- 2004: curs postuniversitar: „Metodologia documentării medicale”; UMF „Iuliu Hațieganu”; Cluj-Napoca.
- 2006: curs postuniversitar: „Baze de date. Aplicații ale bazelor de date în domeniul medical”; UMF „Iuliu Hațieganu”; Cluj-Napoca.
- 2006: curs postuniversitar: „Practica medicală bazată pe evidențe”; UMF „Iuliu Hațieganu”; Cluj-Napoca.
- 2006: curs: „Environmental Health Disparities and Justice”; University of Northern Iowa, USA, UMF „Iuliu Hațieganu”, Institutul de Sănătate Publică, Cluj-Napoca; România, Cluj-Napoca.
- 2006: curs: „From Medline to Cochrane: Essentials of Evidence – Based Medicine”; 10th EAHL Conference; Cluj-Napoca.
- 2006: curs: „PubMed & Other Relevant NLM Resources”; 10th EAHL Conference; Cluj-Napoca.

**2. În străinătate (cursuri internaționale):**

- 2007: curs: „Meta-analysis for Drug Development”; International Society for Clinical Biostatistics; Budapesta, Ungaria.
- 2005: workshop: „Enhancing Student” Learning – To support the development of professional practice for the Postgraduate Certificate in Learning and Teaching in Higher Education; University of Central Lancashire; Preston, Marea Britanie.

**Experiența acumulată în programe de cercetare naționale/internaționale:**

<b>Programul/Proiectul</b>	<b>Funcția</b>	<b>Perioada:</b>
Bioinformatics And Genome Based Medicine; Socrates	membru în colectivul de cercetare	2002-2003
Bioinformatics And Genome Based Medicine; Socrates	membru în colectivul de cercetare	2003-2004
Sistem telematic pentru monitorizarea la domiciliu a bolnavilor cu afecțiuni cronice, utilizând componente wireless – TECRON. Parteneri de proiect: SC IPA SA Sucursala CIFATT Cluj fiind Coordonator de proiect, iar Universitatea de Medicina și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj - Centrul de Informatică Medicală în calitate de partener și beneficiar. În cadrul programului de cercetare VIASAN, categoria de proiect: cp-d, număr contract 263 / 2003)	membru în colectivul de cercetare	2003-2004
Sistem interactiv de învățare continuă pentru persoanele cu deficiențe de vedere – INTERBLY. Instituțiile implicate: Catedra de Informatică Medicală și Biostatistică a Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, precum și IPA S.A. sucursala Cluj. În cadrul programului de cercetare INFOSOC	colaborator la colectivul de cercetare	2003-2004
Bursă de cercetare științifică pentru tineri doctoranzi BD. În cadrul programului CNCSIS	cercetător	2003-2005
Sistemul cu eficacitate sigură de control al calității diagnosticului în programul de screening al cancerului – CANSCREEN. În cadrul programului de cercetare VIASAN, contract 125 / CEEX 2006	membru în colectivul de cercetare	2006-2008
Dezvoltarea unui sistem biologic pentru înțelegerea modelelor moleculare implicate în cancerul de prostată –MOLPAT-PCa În cadrul programului de cercetare tip proiect PC-D, înregistrat cu numărul propunerii: CEEX-M1-C2-2662	membru în colectivul de cercetare	2006-2008
Sistem decizional bazat pe tehnici de tip multi-agent pentru generarea, optimizarea și managementul registrelor naționale de boli cronice netransmisibile – CRONIS. În cadrul programului: Programul PN II, categorie proiect: Parteneriate în domenii prioritare, contract finanțare Nr. D11-003/2007, număr alocat la înregistrarea online 2861	membru în colectivul de cercetare	2007-2010

## DOCTORAL THESIS ABSTRACT

### SURVIVAL DATA ANALYSIS FOR CREATING SCIENTIFIC EVIDENCES

RESEARCH COORDINATOR: PROF. DR. ANDREI ACHIMAȘ CADARIU

PhD STUDENT: DANIEL-CORNELIU LEUCUȚA

Cluj-Napoca 2009

**Keywords:** survival, meta-analysis, reporting, article search, improvement models, plug-in, dynamic web sites

#### Contents

1	<b>CONTENTS</b>	1
2	<b>INTRODUCTION</b>	5
3	<b>PART I – CURRENT KNOWLEDGE</b>	9
	3.1 EVIDENCE BASED MEDICINE	9
	3.2 THE ROLE OF SURVIVAL DATA IN CREATING PRIMARY EVIDENCES	28
	3.3 THE ROLE OF SURVIVAL DATA IN CREATING SECONDARY EVIDENCES	54
4	<b>PART II – PERSONAL CONTRIBUTIONS</b>	66
	4.1 STUDY OF SUBJECTS RESEARCHED BY SURVIVAL DATA META-ANALYSES	66
	4.2 STUDY OF REPORTING METHODS USED IN SUMARISING INFORMATION IN ABSTRACTS OF SURVIVAL DATA META-ANALYSES	73
	4.3 STUDY OF REPORTING SURVIVAL DATA META-ANALYSES ABSTRACTS ACCORDING TO QUOROM	84
	4.4 STUDY OF THE EVOLUTION OF REPORTING IN TIME IN SURVIVAL DATA META-ANALYSES ABSTRACTS ACCORDING TO QUOROM	97
	4.5 STUDY OF THE REPORTING OF ARTICLE SEARCH IN SURVIVAL DATA META-ANALYSES ABSTRACTS	140
	4.6 STUDY OF IDENTIFYING USEFUL TERMS FOR SEARCH STRATEGIES FOR ANALYSIS OF SURVIVAL DATA IN META-ANALYSES PUBLICATIONS	152
	4.7 PLUG-IN FOR THE GRAPHICAL INTERFACE FOR ANALYSING SURVIVAL DATA IN R ENVIRONMENT AND STATISTICAL AND GRAPHICAL LANGUAGE	159
	4.8 SITE FOR INCREASING ACCESSIBILITY TO SCIENTIFIC LITERATURE REQUIRED FOR EVIDENCE CREATION IN SURVIVAL ANALYSIS FIELD	166
	4.9 IMPLEMENTATION AND IMPROVEMENT MODEL FOR EVIDENCE BASED MEDICINE IN MEDICAL UNITS IN A HEALTH CARE ORGANIZATION	180

4.10 IMPLEMENTATION AND IMPROVEMENT MODEL FOR USING ANALYSIS OF SURVIVAL DATA IN CREATING SCIENTIFIC EVIDENCES IN AN ORGANISATION OR IN MEDICAL RESEARCH UNITS	189
4.11 SITE FOR IMPROVING EVIDENCE BASED MEDICINE OR SURVIVAL ANALYSIS IN MEDICAL INSTITUTIONS	193
5 <b>GENERAL CONCLUSIONS</b>	217
6 <b>REFERENCES</b>	221

The **theme** of the doctoral thesis is "Survival data analysis for creating scientific evidences". This theme belongs to two knowledge fields: survival data analysis and evidence based medicine.

#### Thematic and importance

Survival data analysis is a collection of statistical techniques designed specifically to assess survival data (the time between a subject entering to a study and the occurrence of a predefined event). Survival data have a fundamental importance in medicine, because some of the objectives of medicine is to lengthen the lifespan; to shorten the sufferance periods (represented by signs or symptoms); to lengthen asymptomatic periods; to lengthen periods without complications; to make positive effects of therapeutic intervention last as long as possible. All those can be studied with survival data analysis, because all of the above studies the time to e certain event.

Scientific evidences are represented by the results of research. The medicine based on evidences represent "the conscious explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients". " Evidence based medicine is the integration of clinical expertise, patient values, and the best evidence into the decision making process for patient care" (Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312:71-72.). This way of practicing medicine is desirable, since it is the only scientific way to help the patients. The rigor and the logical appeal of this way of practicing medicine probably made evidence based medicine to spread rapidly all over the world and find more and more supporters and more and more physicians. Without evidence based medicine the medicine is based only on a personal limited experience, on old knowledge, on routine, that doesn't provide the best benefits to patients. Evidence based medicine (EBM) represents an essential paradigm of the modern medicine.

Analysis of survival data for creating scientific evidences represents the use of survival analysis in the spirit of scientific rigour, in the spirit of the methodology of evidence based medicine.

**Thesis objectives.** In this thesis:

It was assessed the extent of use in research of ones of the best type of studies (meta-analyses) in the hierarchy of evidences, in the field of survival analysis

It was assessed the rigour of reporting of abstracts of meta-analyses of survival data, in respect of statistical methods, reporting according to common admitted criteria in the scientific community, and reporting of the documentation of search strategies,

There were developed a suite of software applications, studies, models and dynamic web sites that would help in the creations of best evidences by the help of survival analysis, and would also help in implementing and improving the practice of evidence based medicine.

**Thesis structure.**

The thesis has two parts: "Part I – Current knowledge" where the most important aspects of the two fields are described

**Structura tezei.**

The first theoretical part of the thesis, starts by presenting the problematic of evidence based medicine. In this chapter are presented the basic concepts, the steps needed for practicing EBM (evidence search, evidence assessing on the hierarchy of the evidences, assessing the quality of evidences), the assimilation of the evidences by the physicians, the improvement of reporting of research in the spirit of evidence based medicine, and also the evolution in time of EBM.

Next in the first part of the thesis, are presented the role of survival data in creating primary and secondary evidences. In respect of the creation of primary evidences, there are presented: the basic properties of survival data; domains of use; ways of describing and comparing survival data; the problem of multivariate analysis, prediction and modelling survival data; important aspects in designing survival data studies (computing the study sample size, possible errors, study length, the problem of losing follow up subjects ...). In respect of secondary evidences creation, there are presented information about the structure of a systematic

review, about meta-analysis (the principles of meta-analysis, results extraction, types of meta-analyses of survival data), and ways of aggregating primary evidences obtained from several studies that aim the same clinical problem to create secondary synthetic evidences.

The second part of the thesis, contains personal research consisting of studies, software applications, dynamic web sites to assess the use and quality of use of survival analysis in creating scientific evidences. Also there are presented the means created to implement and improve the use of survival analysis in creating scientific evidences, and also the means created to implement and improve the practice of evidence based medicine.

In this part of the thesis there are presented:

- A study of the most frequent subject researched (represented by MeSH terms) researched in meta-analyses of survival data in Pubmed (MEDLINE) over a period of five years (2000-2005).
- Several studies about reporting of diverse elements that are specific to survival analysis, and to evidence based medicine in the abstracts of meta-analyses of survival data in MEDLINE over a period of 10 years (1995-2005).
  - A study where there were assessed the methods used in the synthesis of information
  - A study where there were assessed the reporting of abstracts of meta-analyses of survival data according to QUOROM criteria for different types of meta-analyses (randomised controlled trials (RCT), trials, observational studies, cases series and case studies)
  - A study where there was assessed the evolution in time of reporting of abstracts of meta-analyses of survival data according QUOROM criteria
  - A study where there was assessed the reporting of methodology of research in abstracts of meta-analyses of survival data
  - A study where there were identified useful terms in improving the search strategies for survival analysis in meta-analysis study types
- There were developed a series of software applications, models, dynamic web sites to implement and improve the use of survival analysis in creating scientific evidences, and also to implement and improve the practice of evidence based medicine:
  - A plug-in for Rcmdr was created to extent the graphic user interface for the users who want to analyse survival data.
  - A user friendly, web interface system, was created to help those interested in research in general, including those interested in analysing survival data, to access through Internet



- A model for the implementation and improvement of the use of evidence based medicine in medical units, from health care organizations, was created.
- A model for the implementation and improvement of the use of survival data analysis for creating scientific evidences, in an organization or in medical units where research is undertaken, was created.
- A dynamic web site was created to implement and improve the use of evidence based medicine, or to implement and improve research that involves survival data analysis, in an organization comprised of multiple units, by the use of the models of implementation and improvement that were created in the previous chapters of the thesis.

### **Conclusions**

The main conclusions from the personal contribution part of the doctoral thesis are:

- A study of the most frequent subject researched (represented by MeSH terms) researched in meta-analyses of survival data in Pubmed (MEDLINE) over a period of five years (2000-2005). The most researched subjects are about neoplasms (of lung, breast, digestive system, prostate, skin, uterus); cardiovascular diseases; digestive diseases; renal diseases; medical dentistry. The number of large conceptual subjects identified in meta-analyses of survival data is small. Many from of these large conceptual subjects represent a small percentage from the totality of subjects studied. It can be taken into consideration an underuse of survival analysis.
- Several studies about reporting of diverse elements that are specific to survival analysis, and to evidence based medicine in the abstracts of meta-analyses of survival data in MEDLINE over a period of 10 years (1995-2005). The papers were identified by searching with the search expression "survival rate OR survival analysis", limited to human subjects, and meta-analysis type publications. Each abstract was assessed to see if it deals with survival analysis and if it represents a meta-analysis. Each abstract that met the inclusion criteria was studied to see if it was reporting different aspects that were of interest for the study. The data were stored, then described through frequency tables, and evolution graphics, and analysed appropriate statistical tests (the Fisher's exact test,  $\chi^2$  test,  $\chi^2$  test for trend, Fisher's exact test with Bonferroni correction, test for the difference between proportions, for all the two tail p value was considered for analysis), with significance level alpha of 0.05, and with point estimators and associated 95% confidence intervals. To test the reporting difference before

- In the study where there were assessed the methods used in the synthesis of information, the following were identified:
  - Statistical methods for information synthesis in meta-analyses of survival data were generally underreported in abstracts of the paper.
  - The most underreported statistical methods for information synthesis in meta-analyses of survival data were found to be in abstracts of descriptive type studies, and were better reported in the abstracts of predictive type studies. The reporting for comparative type of studies was in between the two.
  - Estimators were reported fairly good in the abstracts of meta-analyses of survival data
  - The use of individual patient data in meta-analyses of survival data was underreported in all the types of studies (especially in descriptive and predictive types of studies)
- In the study where there were assessed the reporting of abstracts of meta-analyses of survival data according to QUOROM criteria for different types of meta-analyses (RCTs, trials, observational studies, cases series and case studies) the following were identified:
  - In abstracts of meta-analyses of survival data the use of structured abstract format is good
  - In the introduction section of the abstracts the biological motivation of the intervention is very rare reported, and the motivation for undertaking the review is rarely reported.
  - In the introduction section of the abstracts the reporting is low for naming the databases used, for searching unpublished studies, for manual search, for using expert informants, and for writing the publication years for searched studies.
  - In the methods section of the abstracts, the reporting is weak for exclusion criteria, for assessing the validity of the studies, for data abstraction, for the method of combining results, for assessing the clinical and statistical heterogeneity, for dealing with missing data, and for publication bias.
  - In the results section of the abstracts the reporting is weak for the agreement on assessing the selection criteria, for the agreement for assessing the validity of the studies, and for the number of the excluded studies.

- In the conclusion section of the abstracts the reporting is weak for the discussion of the clinical implications in function of internal and external validity of the study, and for the descriptions of the possible biases in the making of the study.
- In respect of the differences in reporting between different types of meta-analyses (RCTs, trials, observational studies, case series and case studies), generally there aren't differences. For some aspects there are differences but these can be explained by the characteristics of these studies, and less by a poor reporting.
- In the study where there was assessed the evolution in time of reporting of abstracts of meta-analyses of survival data according QUOROM criteria, the following were found:
  - QUOROM criteria about the title and introduction from the abstracts of meta-analyses of survival data had reporting improved statistically (the difference pre-post QUOROM), and clinically (many having a tendency towards 80%).
  - QUOROM criteria about the data sources from the abstracts of meta-analyses of survival data were generally poorly reported, with a few exceptions of statistically significant improvements (pre-post QUOROM difference), but not clinically significant (the improvement was under 10%, and the final reporting percentage was under 10%).
  - The evolution in time of reporting QUOROM criteria about the methods used in abstracts of meta-analyses of survival data varies depending on the criteria taken into consideration. Criteria such as population of interest, the intervention, the outcome, or criteria such as testing the statistical significance, or reporting the confidence intervals had important increase to high values (over 80% for the first three criteria, and about 50-60% for the last two), that were also statistically significant (the pre-post QUOROM differences). There were many important methodological criteria, that were poorly reported, and that had small increases, like: exclusion criteria, assessing the validity, assessing data extraction, reporting statistical or clinical heterogeneity, sensitivity analysis or subgroup analysis. Although for many of these criteria the modifications in time were statistically significant.
  - QUOROM criteria about the results section of the abstracts of meta-analyses of survival data has a small increasing evolution and statistically significant one for only one criteria (the number of included studies), the rest of the criteria were seldom reported.
  - QUOROM criteria about the discussion or conclusion section of the abstracts of meta-analyses of survival data showed a clinically important increase, and also a statistically significant one for the outcomes from 30% tending to 90%. For the rest of the criteria the increases were small although statistically significant.

- In the study where there was assessed the reporting of methodology of research in abstracts of meta-analyses of survival data, the following were found:
  - The information sources reported in the abstracts of meta-analyses of survival data for the 10 year study period, were primary represented by groups of studies, and in a small proportion represented by searching in bibliographic databases.
  - In the last years analysed a tendency of an increase use of bibliographic database was found, and also a decreasing tendency of studies that didn't report any source of information.
  - An increasing tendency of reporting was found for using databases (especially MEDLINE, Cochrane Database, EMBASE, CANCERLIT). The same increasing tendency was found for reporting the time interval covered by the search strategy.
  - As for alternative sources of information, the most reported ones in the abstracts of meta-analyses of survival data, were the lists of references of identified papers, followed by registries, agencies, manual search and medical centres.
  - Other positive tendencies found were the increasing reporting of searching for unpublished studies, the increasing reporting of the search strategies or keywords searched, and the decreasing reporting of limiting the search for certain languages.
- In the study where there were identified useful terms in improving the search strategies for survival analysis in meta-analysis study types, a qualitative approach was used. Each abstract was assessed, and the important terms were noted. The following was found:
  - There were identified many terms that can help in building search strategies that aim meta-analyses of survival data.
  - There were identified many terms that can be useful in studies assessing meta-analyses of survival data, from the perspective of improving reporting according to QUOROM criteria.
- There were developed a series of software applications, models, dynamic web sites to implement and improve the use of survival analysis in creating scientific evidences, and also to implement and improve the practice of evidence based medicine. This was done by facilitating the search for survival studies, by facilitating survival analysis, by creating models for the implementation and improvement of the practice of EBM, and of the survival analysis at an organizational level, or medical or research unit level, and by simplifying the handling of these models by the use of a dynamic web site.
- A plug-in for Rcmdr was created to extent the graphic user interface for the users who want to analyse survival data. The plug-in was programmed in the R environment and

- A user friendly, web interface system, was created to help those interested in research in general, including those interested in analysing survival data, to access through Internet bibliographic databases for the libraries of the universities where they work, when the access is restricted by IP. The system was programmed in PHP, MySQL, XHTML, CSS, and JavaScript. This system is composed of a web page offering access to the search resources, a database of the users having the right to access these resources, backup and restore pages, and a system to log the system activity, that can be used to identify fraudulent access to the system.
- A model for the implementation and improvement of the use of evidence based medicine in medical units (e.g. hospitals, primary care units, ...), from health care organizations (e.g. regional, national, or pilot organizations), was created.
- A model for the implementation and improvement of the use of survival data analysis for creating scientific evidences, in an organization or in medical units where research is undertaken, was created.
- A dynamic web site was created to implement and improve the use of evidence based medicine, or to implement and improve research that involves survival data analysis, in an organization comprised of multiple units, by the use of the models of implementation and improvement that were created in the previous chapters of the thesis. The web site was created in PHP, MySQL, XHTML, CSS and JavaScript. The software behind it has more than 12000 lines of code, and more than 1400 comments lines, excluding the 1700 spacing lines used for code visibility. The site offers an interface to the management of the implementation and improvement models, management of users and units, management of site activity; it offers the reporting capabilities to analyse the actual developing level and its evolution in time for each unit and for the whole organization, globally, on chapters, or on objectives.
- The present thesis has several studies that bring some original approaches. There are a series of studies that are focused only on the analysis of survival data, especially for meta-analyses. Many of these studies were conceived to make a minute analysis, that extends the level of detail for the QUOROM criteria used to assess the abstracts of meta-analyses. These approaches extends the knowledge and the precision of the studied outcomes.
- This thesis deals with actual problems like evidence based medicine, that is now in expansion at world level.

## CURRICULUM VITAE

**Surname:** Leucuța

**First name(s):** Daniel-Corneliu

**Date of birth and birthplace:** 14.06.1978, Cluj-Napoca, Romania

**Citizenship:** Romanian

**Civil status:** single

**Education:**

<b>Organization</b>	Faculty of Medicine, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca	"Emil Racoviță" College, informatics, Cluj-Napoca	General School nr. 6, Cluj-Napoca.
<b>Period:</b> (month, year)	10.1996-2002	9.1992-1995	9.1984-1991
<b>Diplomas or certificates</b>	Medical doctor	Diploma in: Analyst Programmer Assistant, Databases, Operator	

**Professional experience:**

<b>Period:</b>	01.10.2007-prezent	01.10.2005-01.10.2007	01.01.2006-prezent	11.2002-10.2005	01.2003-30.2003
<b>Place</b>	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca
<b>Organization:</b>	"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy	"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy	"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy	"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy	Medical Clinic IV
<b>Position:</b>	Assistant professor, at Medical Informatics and Biostatistics Department in Research Methodology discipline, and PhD student	Preparatory teaching assistant at Medical Informatics and Biostatistics Department in Research Methodology discipline, and PhD student	Residency physician in Public Health and Management	PhD. Student at Medical Informatics and Biostatistics Department	Probationer physician

**PhD student:** at Medical Informatics and Biostatistics Department, started on 01.11.2002, scientific coordinator prof.dr. Andrei Achimas Cadariu, title: Analysis of survival data in creating scientific evidences.

**Present workplace and position:** Faculty of Medicine, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Assistant professor

**Papers written and/or published:**

• **Published papers:**

19. Calinici T, **Leucuța D**, Achimaș AC. The Bioinformatics Workstation – The Windows Approach. Applied Medical Informatics 2002;11(3-4):10-3.
20. Istrate D, **Leucuța D**, Achimaș AC. The Bioinformatics Workstation – The Linux Approach. Applied Medical Informatics 2002;11(3-4):14-8.
21. **Leucuța D**, Achimaș AC. Computer simulations and vizualization of molecular structures. Applied Medical Informatics 2002;11(3-4):19-24.
22. **Leucuța D**, Achimaș AC. The use of conceptual maps to represent medical knowledge. Applied Medical Informatics 2003;12(1-2):9-14.
23. **Leucuța D**, Achimaș AC. Bioknoppix – bioinformatics linux distribution. Applied Medical Informatics 2003;13(3-4):49-53.
24. **Leucuța D**, Achimaș AC. Computer program to assist the selection of an appropriate statistical method in medical studies. Applied Medical Informatics 2004;14(1-2):16-21.

25. **Leucuța D**, Achimaș AC. Computer Program to Assist in Analyzing Survival Data. *Applied Medical Informatics* 2004;15(3-4):44-7.
26. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Data Transmission Security in Computer Networks and Internet. *Applied Medical Informatics* 2005;16(1,2):62-71.
27. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Researched Topics in Studies Using Meta-Analyses of Survival Data. *Applied Medical Informatics* 2005;17(3,4):22-5.
28. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Reporting of Search Methodology in Abstracts of Meta-Analyses of Survival Data in MEDLINE. *Applied Medical Informatics* 2006;19(3,4):22-8.
29. **Leucuța DC**, Achimaș AC. [Reporting methods used in information synthesis in abstracts of meta-analysis of survival data in Medline] - Raportarea metodelor utilizate în sinteza informațiilor, în rezumatele metaanalizelor de date de supraviețuire, în Medline. *Clujul Medical* 2007; 80(2):399-405.
30. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Accessing University's Library Journal Databases from Home: Internet Application. *Applied Medical Informatics* 2007;21(3,4):30-8.
31. Pop GD, Duncea I, Georgescu C, Hazi G, Dragotoiu G, **Leucuta DC**. Estimation of 25(OH)D Levels Required for Maintaining a Normal Bone Turnover in Healthy Aging Men. *Acta Endocrinologica (Buc)* 2007,3(1):31-44.
32. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Analyzing Survival Data In R. *Applied Medical Informatics* 2008;22(3,4):62-73.
33. **Leucuța DC**, Achimaș AC. Statistical Graphical User Interface Plug-In for Survival Analysis in R Statistical and Graphics Language and Environment. *Applied Medical Informatics* 2008;23(3,4):57-62.
34. Bud M, Jacobs R, **Leucuta D**. [Using digital radiology in finding small diameter kerr needles length]. Utilizarea radiologiei digitale în determinarea lungimii acelor kerr de diametru redus. *Revista Romana de Medicina Dentara* 2008; 11(1):62-8.
35. Bud M, Jacobs R, Bergmans, **Leucuta D**. [Detection of small standardized holes in endodontic obturations by digital radiology, conventional film, and CBCT]. Detectia golurilor mici standardizate din obturatiile endodontice cu ajutorul radiologiei digitale, filmului conventional si CBCT. *Revista Romana de Medicina Dentara* 2008;11(1):8-19.
36. **Leucuța DC**, Achimaș AC. [Analysing abstracts of meta-analyses of survival data using QUOROM]. Analiza rezumatelor metaanalizelor de date de supraviețuire utilizând QUOROM. *Clujul Medical* 2009;82(1):114-7.

- **Online materials:**

2. **Leucuța DC**, Bolboacă S, Colosi H, Achimaș A. [Practical sessions for Medical Research Methodology – for PhD students] - Lucrări practice de metodologia cercetării științifice medicale - pentru doctoranzi [online]. Available from URL:<http://www.info.umfcluj.ro/resurse/doctoranzi.htm>, 2007.
3. Bolboacă S, **Leucuța DC**, Colosi H, Achimaș A. [Practical sessions for Medical Research Methodology – for general medicine undergraduate students] - Lucrări practice de metodologia cercetării științifice medicale - pentru studenții facultății de medicină generală [online]. Available from URL: <http://www.info.umfcluj.ro/resurse/laborator/Metodologie/medicina.htm>, 2007

- **Books:**

1. **Leucuța DC**. [Evidence Based Medical Practice Assisted By The Computer] - Practica medicală bazată pe evidențe asistată de calculator. Cluj-Napoca: Iuliu Hațieganu; 2007.

**Member in professional associations:** Medical College

**Foreign languages known:** english (writing, reading, speaking), french (writing, reading, speaking)

**Other skills:**

- Qualification in IBM-PC compatible computers operator. PC operator course at I.M.Soft company Cluj-Napoca,. 1992-1993.
- Diploma in: Analyst Programmer Assistant, Databases, Operator. "Emil Racoviță" College, Cluj-Napoca, informatics profile. 1995.

### Specializations and qualifications:

#### Scholarships:

- April 2005 –July 2005: scholarship ERASMUS; in Preston, Great Britain, University of Central Lancashire.
- April 2008 – September 2008: ERASMUS Placement Lifelong Training Programme; in Penrith, Great Britain, Cumbria Criminal Justice Board.

#### Courses:

##### 1. in Romania:

- 2004: course: [Medical Documentation Methodology] - „Metodologia documentării medicale”; „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy; Cluj-Napoca.
- 2006: course: [Databases. Databases Applications in Medical Field], „Baze de date. Aplicații ale bazelor de date în domeniul medical”; „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy; Cluj-Napoca.
- 2006: course: [Evidence Based Medical Practice] „Practica medicală bazată pe evidențe”; „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy; Cluj-Napoca.
- 2006: course: „Environmental Health Disparities and Justice”; University of Northern Iowa, USA, UMF „Iuliu Hațieganu”, Institutul de Sănătate Publică, Cluj-Napoca; România, Cluj-Napoca.
- 2006: course: „From Medline to Cochrane: Essentials of Evidence – Based Medicine”; 10th European Association for Health Information and Libraries Conference; Cluj-Napoca.
- 2006: course: „PubMed & Other Relevant NLM Resources”; 10th European Association for Health Information and Libraries Conference; Cluj-Napoca.

##### 2. Abroad:

- 2007: course: „Meta-analysis for Drug Development”; International Society for Clinical Biostatistics; Budapest, Hungary.
- 2005: workshop: „Enhancing Student” Learning – To support the development of professional practice for the Postgraduate Certificate in Learning and Teaching in Higher Education; University of Central Lancashire; Preston, Great Britain.

### Experience in national/international programs:

Programme/Project	Position	Period:
Bioinformatics And Genome Based Medicine; Socrates	Member in research team	2002-2003
Bioinformatics And Genome Based Medicine; Socrates	Member in research team	2003-2004
Telematic system for home monitoring of patients suffering chronic illnesses using wireless devices – TECRON. Project partners: SC IPA SA, Cluj branch as project coordinator and “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca as partner and beneficiary. Research program: VIASAN, project category: cp-d, contract number 263/2003	Member in research team	2003-2004
Interactive continuous learning system for visually impaired subjects – INTERBLY. Project partners: Medical Informatics and Biostatistics Department of “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca and IPA S.A, Cluj branch. Research program: INFOSOC	Colaborator to the research team	2003-2004
Scientific research grant for young PhD students – BD. Research program: CNCSIS	Researcher	2003-2005
Diagnostic quality control system in cancer screening– CANSCREEN Research program: VIASAN, contract number 125 / CEEEX 2006	Member in research team	2006-2008
Developing a biological system to understand molecular models in prostate cancer development – Molpat. Research program: INFOSOC, project category PC-D, proposal registration number: CEEEX-M1-C2-2662	Member in research team	2006-2008
Decision system based on multi-agent techniques for generating, optimizing, and management of non-transmissible chronic diseases national registries – CRONIS. Research program: Program PN II, project category: Priority fields partnerships, financial contract Nb. 11-003/2007, ofert registration number 2861	Member in research team	2007-2010