

MODEL PRZEŻYCIA DLA POLSKIEJ POPULACJI CHORYCH Z PIERWOTNĄ ŻÓLCIOWĄ MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Piotr Krzeski

Klinika Gastroenterologii i Przemiany Materii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

1 WPROWADZENIE

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (pżmw) jest postępującą i nieodwracalną chorobą, o nieznannej etiologii, najczęściej występującą u młodych kobiet. Patomechanizm pżmw jest również nieznanym i polega prawdopodobnie na reakcji autoimmunologicznej skierowanej przeciwko antygenom znajdującym się na komórkach nabłonka przewodników żółciowych. W obrazie klinicznym choroby dominują cechy cholestazy - żółtaczką i uporczywym świąd skóry. W późniejszym okresie występują typowe objawy marskości. Zgon następuje po kilku - kilkunastu latach choroby najczęściej w następstwie niewydolności wątroby lub krwotoku z żyłaków przełyku.

Dotychczas nie znaleziono skutecznego sposobu zachowawczego leczenia pżmw. Szereg leków stosowanych w tej chorobie wpływa jedynie na poprawę niektórych parametrów biochemicznych lub klinicznych. Jedyną metodą leczenia, która przedłuża życie chorych z pżmw jest przeszczep wątroby.

Wybór właściwego momentu transplantacji wątroby warunkuje powodzenie zabiegu. Nie jest to łatwe, bowiem operacja powinna odbyć się dopiero wtedy, gdy rozpoczął się schyłkowy, prowadzący bezpośrednio do zgonu okres choroby, ale na tyle wcześnie aby u chorego nie wystąpiły powikłania marskości i objawy ze strony innych narządów i układów uniemożliwiające skuteczną transplantację. Ani objawy kliniczne, ani żadne z badań laboratoryjnych (tzw. testów wątrobowych) nie są przydatne do ustalenia optymalnego momentu przeszczepu wątroby. Większą wartość rokowniczą wydają się mieć

tzw. modele prognostyczne oparte na matematycznej analizie zespołu danych klinicznych, biochemicznych i histologicznych. Jednym z najczęściej stosowanych jest model opracowany w Mayo Clinic (Rochester, USA) - model Mayo [1]. Model ten stworzono wykorzystując metodę analizy regresji wieloczynnikowej wg Cox'a, która pozwala na wyliczenie prawdopodobieństwa przeżycia określonego czasu jako funkcji wybranych parametrów wg wzoru:

$$S(t, X_i) = \{S_0(t)\}^{\exp R}$$

gdzie: $S(t, X_i)$ jest prawdopodobieństwem przeżycia czasu t , chorego z parametrami rokowniczymi o wartościach X ; $S_0(t)$ jest podstawową (bazową) funkcją przeżycia czasu t w rozpatrywanej grupie chorych; R jest wartością wskaźnika ryzyka wyliczonego na podstawie parametrów X . W modelu Mayo uwzględniono następujące parametry: wiek w chwili rozpoznania pżmw, stężenie bilirubiny i albumin w surowicy, czas protrombinowy w sekundach oraz obecność obrzęków obwodowych. Wzór na wskaźnik ryzyka R w tym modelu ma postać:
 $R = 0.871 \times \ln(\text{stężenie bilirubiny}) - 2.53 \times \ln(\text{stężenie albumin}) + 0.039 \times \text{wiek} + 2.38 \times \ln(\text{czas protrombinowy}) + 0.859 \times \text{obrzęki}$

Powyższy model jest oparty na danych uzyskanych w jednym punkcie czasowym pżmw („time-fixed”). Najczęściej jest to moment rozpoznania choroby. Taki model nie uwzględnia czynników zależnych od czasu i zmieniających się w czasie. Jednak w wieloletnim przebiegu pżmw często dochodzi do nieprzewidzianych zdarzeń, jak np. krwawienie z żyłaków przełyku, zatrucie pokarmowe wywołujące encefalopatię itp., które zmuszają do podjęcia nie planowanej

wcześniej transplantacji. Stąd też próby stworzenia innego niż „time-fixed” modelu prognostycznego opartego na danych zmieniających się w czasie („time-dependent”). Dotychczas opublikowano dwie, różniące się metodologicznie próby takiego modelu [2, 3, 4].

O praktycznym zastosowaniu każdego modelu przeżycia decyduje jego sprawdzenie na niezależnej populacji chorych z tym samym rozpoznaniem. Model Mayo był sprawdzony u chorych z pżmw w kilku ośrodkach Ameryki Północnej i w Europie Zachodniej i stwierdzono jego przydatność w prognozowaniu przeżycia w tych populacjach chorych [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. W Polsce, ani w innych krajach Europy Środkowo-Wschodniej przydatność modelu Mayo nie była sprawdzana. Wyniki wstępnej analizy przeprowadzonej przeze mnie na małej grupie polskich chorych z pżmw wskazywały, że model Mayo zawyża wskaźnik ryzyka zgonu u tych chorych i z tego powodu powstały wątpliwości co do jego zastosowania w polskiej populacji [12].

2 CEL PRACY

Celem pracy jest:

- 1 Sprawdzenie możliwości wykorzystania modelu Mayo jako wskaźnika rokowniczego w polskiej populacji chorych z pżmw.
- 2 W przypadku wykazania nieprzydatności modelu Mayo Clinic u naszych chorych, wyodrębnienie czynników prognostycznych i stworzenie własnego modelu przeżycia chorych z pżmw.
- 3 Opracowanie zależnego od czasu modelu przeżycia chorych z pżmw.

3 MATERIAŁ

Materiał stanowiło 232 chorych z pżmw. Rozpoznanie pżmw było oparte na objawach klinicznych, badaniach laboratoryjnych wskazujących na cholestazę, badaniu morfologicznym punktu wątroby i obecności przeciwciał przeciwmitochondrialnych w surowicy.

Do pierwszej części pracy tj. sprawdzenia możliwości zastosowania modelu Mayo dla polskiej populacji chorych z pżmw, wykorzystano dane archiwalne o chorych zmarłych, u których rozpoznanie postawiono w poprzednich latach

i informacje od pacjentów znajdujących się aktualnie w obserwacji klinicznej. Wybrano tylko te przypadki, o których dostępne były wartości parametrów występujących we wzorze modelu Mayo. Charakterystykę tych chorych przedstawia tabela 1. Analizie poddano 116 chorych.

Tabela 1. Charakterystyka polskiej populacji chorych z pżmw, która posłużyła do sprawdzenia modelu Mayo i charakterystyka chorych, na których model Mayo został opracowany.

Zmienne	Materiał własny (n=116)	Chorzy z Mayo Clinic n=312
Wiek lata (mediana)	54	49,8
Stężenie bilirubiny mg/dl (mediana)	2,3	1,4
Stężenie albumin g/dl (mediana)	3,72	3,55
Czas protrombinowy s (mediana)	15,5	10,6
Obecne obrzęki (% chorych)	15,5	12

Wyodrębnienie czynników ryzyka i opracowanie własnego modelu przeżycia przeprowadzono na 162 chorych z udokumentowaną pżmw. Są to pacjenci, którzy w trakcie obserwacji zmarli (obserwacje pełne), osoby, które nie pozostają w obserwacji z innych powodów niż zgon (obserwacje niepełne) oraz pacjenci żyjący i znajdujący się obecnie w obserwacji (obserwacje niepełne). Do obliczeń wybrano parametry wyselekcjonowane przez autorów z Mayo Clinic, z tym że zamiast czasu protrombinowego w sekundach użyto wartość wskaźnika protrombinowego. Chorych podzielono na 2 równe grupy o jednakowej liczbie zgonów (po 26 w każdej grupie). Na bazie danych uzyskanych od 81 chorych stworzony został model przeżycia, a druga grupa 81 chorych posłużyła do jego sprawdzenia. Charakterystykę obu grup przedstawia tabela 2. Następnie połączono obie grupy i stworzono wspólny, bardziej precyzyjny model na wszystkich 162 chorych.

Tabela 2. Charakterystyka 162 własnych chorych z pżmw po podziale na grupy, które posłużyły do stworzenia i sprawdzenia modelu przeżycia „time-fixed”.

	Grupa, na kt. stworzono model (n = 81)	Grupa, kt. użyto do sprawdz. modelu (n = 81)	Całość własnego materiału (n = 162)
Liczba zgonów	26	26	52
Wiek lata (średnia i mediana)	50,75 49,6	53,0 53,8	51,9 52,5
Stężenie bilirubiny mg/dl (śred. i mediana)	3,8 1,7	5,0 3,0	4,4 2,3
Stężenie albumin g/dl (średnia i mediana)	3,74 3,78	3,63 3,7	3,6 3,7
Wskaźnik protrombinowy (średnia i mediana)	96,4 98	95,7 100	96 99
Obecne obrzęki (% chorych)	11	13	12

Do trzeciej części pracy, tj. opracowania modelu przeżycia w pżmw zależnego od czasu, wybrano 208 chorych, od których można było uzyskać dane i wyniki badań laboratoryjnych wyselekcjonowane do analizy podanej w pkt. 2. Chorych podzielono losowo na dwie grupy o równej liczbie zgonów. Pierwsza grupa (103 chorych, 20 zgonów) posłużyła do opracowania modelu, który został następnie sprawdzony na drugiej grupie (105 chorych, 18 zgonów).

4 METODA

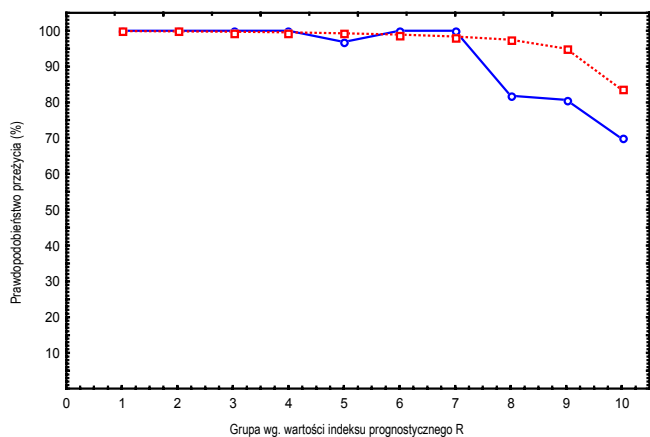
Sprawdzenie modelu Mayo wykonano przy pomocy jednopróbkowego testu log-rank [13]. Chorzy zostali podzieleni według wartości wskaźnika prognostycznego R na 3 podgrupy o jednakowej liczbie zgonów. Podgrupę I o małym ryzyku zgonu stanowili chorzy z $R < 6,33$. Do podgrupy II o średnim ryzyku zgonu włączono chorych z $7,59 > R \geq 6,33$. Do podgrupy III o wysokim ryzyku zgonu zostali zakwalifikowani chorzy o wartości współczynnika $R \geq 7,59$. W każdej podgrupie porównano za pomocą testu jednopróbkowego log-rank faktyczną liczbę zgonów z liczbą zgonów przewidywaną przez model Mayo. Przewidywane na podstawie modelu Mayo przeżycie chorych zostało graficznie porównane w każdej podgrupie z rzeczywistym przeżyciem wykreślonym według metody Kaplana-Meiera [14].

Przy opracowywaniu własnego modelu przeżycia chorych z pżmw w celu znalezienia funkcji przeżycia posłużono się metodą proporcjonalnego hazardu Cox'a [15]. Metodą selekcji

wstecznej wybrano zmienne istotne statystycznie na poziomie 0.05. Istotność współczynników regresji poszczególnych parametrów modelu sprawdzono testem Walda [16]. Sprawdzenie założenia o proporcjonalnym hazardzie dokonano za pomocą formalnego testu na istotność interakcji zmienna pomnożona przez funkcję czasu [17]. Ostateczne sprawdzenie modelu przeprowadzono graficznie przy pomocy reszt Schoenfelda względem czasu obserwacji i wykresu reszt martyngałowych względem zmiennej niezależnej oraz indeksu liniowego ($X * \beta$) [18, 19]. Sprawdzenia nowego modelu dokonano na niezależnej grupie 81 chorych, a następnie połączono obie grupy w celu użycia ostatecznego modelu.

W analizie wykorzystano model Cox'a dla zmiennych zależnych od czasu [2, 20]. Okres obserwacji został podzielony na roczne odcinki. Wartości parametrów były uaktualniane w kolejnych punktach czasowych. Przyjęto, że wartości parametrów nie zmieniają się przez okres między obserwacjami, tzn. przez rok. Dopasowanie modelu sprawdzono graficznie wykreślając reszty martyngałowe względem uporządkowanych czasów niepowodzeń oraz wykreślając oszacowane i rzeczywiste przeżycie roku dla różnych wartości indeksu prognostycznego (wszystkie obserwacje podzielono na 10 równych podgrup pod względem indeksu prognostycznego - rysunek 1). Jednopróbkowym testem log-rank porównano rzeczywistą liczbę zgonów z liczbą zgonów wyliczoną wg modelu. Sprawdzenie modelu przeprowadzono porównując zaobserwowaną w drugiej grupie liczbę zgonów z liczbą zgonów przewidywaną przez model dla całej grupy i po jej podziale na 3 podgrupy pod względem wartości wskaźnika prognostycznego. Użyto 60-tego (3mg/dl) i 90-tego (14,41mg/dl) kwantyla rozkładu stężenia bilirubiny jako punktów odcięcia.

Analiza została przeprowadzona za pomocą programu *STATISTICA*.

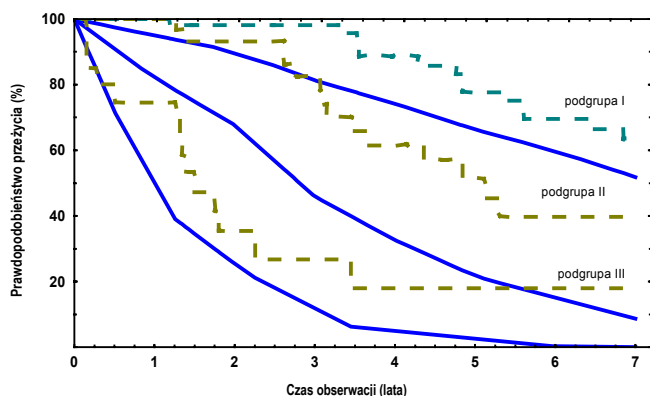


Rys. 1. Dopasowanie modelu zależnego od czasu do zaobserwowanego przeżycia w 10 kategoriach wartości indeksu prognostycznego R (grupa, na której model został sprawdzony). Linia ciągła - przeżycie zaobserwowane u chorych w poszczególnych kategoriach indeksu prognostycznego R, linia przerywana - przeżycie przewidywane przez model.

5 WYNIKI

5.1 Sprawdzenie modelu Mayo

W analizowanej grupie 116 chorych w ciągu 7 lat obserwacji były 42 zgony (obserwacje pełne), a 46 obserwacji krótszych niż 7 lat uznano jako obserwacje niepełne. W poszczególnych podgrupach oczekiwane na podstawie modelu Mayo Clinic i faktyczne liczby zgonów wynosiły odpowiednio: I - 25.17 i 14 ($p=0.026$), II - 39.54 i 14 ($p<0.001$), III - 58.54 i 14 ($p<0.001$) (rysunek 2). Uzyskane wyniki wskazują na nieprzydatność modelu przeżycia Mayo dla polskiej populacji chorych z pżmw.



Rys. 2. Sprawdzenie modelu Mayo w 3 podgrupach chorych z pżmw utworzonych wg wartości wskaźnika prognostycznego R. Linie ciągłe - przeżycie przewidywane przez model, linie przerywane - przeżycie zaobserwowane (Kaplan - Meier).

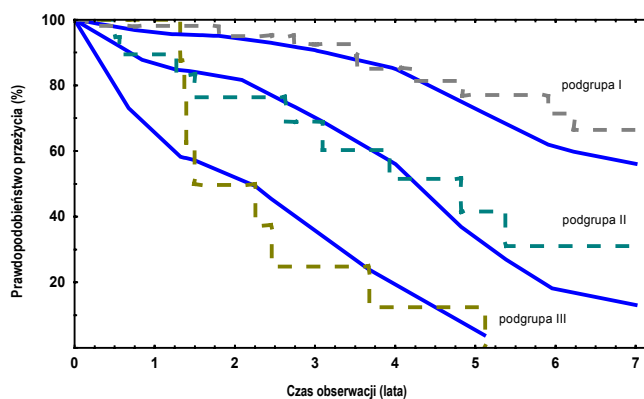
5.2 Własny model przeżycia chorych z pżmw

Własny model został stworzony z danych uzyskanych od 81 chorych. Założenia o proporcjonalnym hazardzie zostały spełnione dla wszystkich wybranych parametrów modelu wieloczynnikowego. Po analizie metodą selekcji wstecznej i odpowiednim przekształceniu najlepiej dopasowany okazał się model oparty na logarytmie naturalnym stężenia bilirubiny.

Własny model przeżycia chorych z pżmw sprawdzono na odrębnej grupie 81 chorych. W trzech podgrupach utworzonych w zależności od wartości wskaźnika rokowniczego (podgrupę I o małym ryzyku zgonu stanowili chorzy z $R < 1.65$, do podgrupy II o średnim ryzyku zgonu włączono chorych z $1.65 \leq R \leq 2.868$, a do podgrupy III o wysokim ryzyku zgonu zostali zakwalifikowani chorzy o wartości współczynnika $R > 2.868$), liczby zgonów oczekiwane i faktyczne wynosiły odpowiednio: podgrupa I - 14.88 i 9 ($p = 0,13$); podgrupa II - 12.51 i 9 ($p = 0.32$) i podgrupa III - 11.11 i 8 ($p = 0.35$) (rysunek 3). Uznano, że model stworzony na pierwszej grupie chorych dobrze przewiduje przeżycie na niezależnej grupie chorych i postanowiono obie grupy połączyć po to aby zwiększyć dokładność modelu. Ostateczny wzór modelu ma postać:

$$S(t,X) = S_0(t)^{\exp 1.11[\ln(\text{bilirubina w mg/dl})]}$$

gdzie $S(t,X)$ oznacza szansę przeżycia czasu t chorego z wartościami X parametrów rokowniczych, a $S_0(t)$ jest funkcją bazowego przeżycia i jest znane dla każdego momentu od rozpoznania przez 7 lat.



Rys. 3. Sprawdzenie własnego modelu w 3 podgrupach chorych z pżmw utworzonych wg wartości wskaźnika R. Linie ciągłe - przeżycie przewidywane przez model, linie przerywane - przeżycie zaobserwowane (Kaplan - Meier).

5.3 Własny model przeżycia zależny od czasu

Po analizie najlepiej dopasowany okazał się model oparty na logarytmie naturalnym stężenia bilirubiny ($\beta = 1.348$, $se = 0.225$, $p < 0.001$).

W ciągu 6 lat obserwacji skumulowane bazowe ryzyko dla modelu zależnego od czasu zmieniało się w sposób liniowy wg wzoru:

$$H_0(t) = 0.0032 * t(\text{lata})$$

Model został sprawdzony przy pomocy drugiej grupy chorych. Model dobrze odwzorowywał zaobserwowane i przewidywane na podstawie modelu liczby zgonów w całej grupie (18 i 23.03, $p = 0.29$) jak i w podgrupach wysokiego, średniego i małego ryzyka (odpowiednio 12 i 13.08, $p = 0.77$; 6 i 8.31, $p = 0.63$ oraz 0 i 1.64, $p = 0.69$).

Ostateczny wzór modelu zależnego od czasu jest następujący:

$$S(t) = S_0(t)^{\exp\{1.348[\ln(\text{bilirubina w mg/dl}) - 0.157]\}}$$

gdzie: $S_0(t)$ jest bazową funkcją przeżycia i wynosi 0.9968 dla roku, a 0.9984 dla 6 miesięcy.

6 Dyskusja

Własny model przeżycia został stworzony zgodnie z zasadami analizy statystycznej i sprawdzony na niezależnej grupie chorych. Kryterium, które uznano za najistotniejsze przy wyborze parametrów do analizy przeżycia była ich łatwa dostępność. W związku z ograniczeniami wynikającymi z przyjętej metody statystycznej zdecydowano się poddać analizie te parametry, które w dotychczasowej praktyce były najczęściej używane przez innych badaczy. Parametrami tymi były zmienne z modelu Mayo. Spośród stężenia bilirubiny i albumin w surowicy, wskaźnika protrombiny, obecności obrzęków i wieku chorych istotny statystycznie i przyjęty w naszym modelu przeżycia okazał się jedynie jeden parametr - stężenie bilirubiny, co sprawia, że opracowany własny model jest bardzo prosty. Od dawna sugerowano, że stężenie bilirubiny może być ważnym wskaźnikiem rokowniczym u chorych z pżmw. Taki wniosek, chociaż nie oparty na modelu przeżycia, a wynikający jedynie z obserwacji krzywych przeżycia u chorych z pżmw sformułował Shapiro i wsp. w 1979 ro-

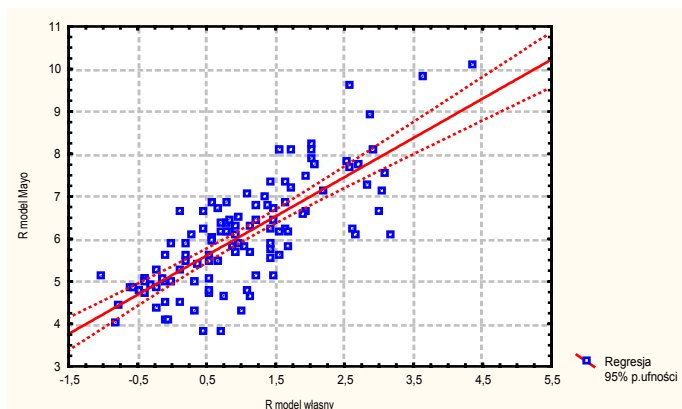
ku [21]. Zauważyli oni, że po stosunkowo stabilnej fazie choroby o różnym czasie trwania, stężenie bilirubiny zaczynało coraz szybciej rosnąć w okresie bezpośrednio poprzedzającym zgon. O dużym znaczeniu stężenia bilirubiny w prognozowaniu przebiegu pżmw dodatkowo przemawia fakt, że czynnik ten występuje we wszystkich analizach przeżycia w tej chorobie [2,22, 23, 24, 25, 26].

Można odnieść wrażenie, że stworzenie modelu przeżycia opartego na jednym parametrze może być zbyt uproszczeniem prowadzącym do szerokich przedziałów ufności funkcji przewidywanego przeżycia i braku precyzji w odniesieniu do indywidualnego chorego. Zjawisko to można wytłumaczyć mechanizmem patogenetycznym. Stężenie bilirubiny w surowicy chorych z pżmw jest wykładnikiem wewnątrzwątrobowej cholestazy i odzwierciedla zdolność wątroby do wydzielania barwnika na żółciowym biegunie hepatocyta. Stężenie bilirubiny rośnie wraz z nasileniem cholestazy i utratą aktywnego mięszu wątroby (zaawansowaniem marskości). W gruncie rzeczy zarówno zmniejszona produkcja albumin jak i czynników krzepnięcia przez wątrobę (ta druga ma swój wyraz w wydłużeniu czasu protrombinowego) wywołane są tą samą przyczyną - zaburzeniem funkcji hepatocyta [27]. Stężenie bilirubiny u naszych chorych „tłumaczy” również odpowiednie zmiany w pozostałych biochemicznych parametrach modelu Mayo.

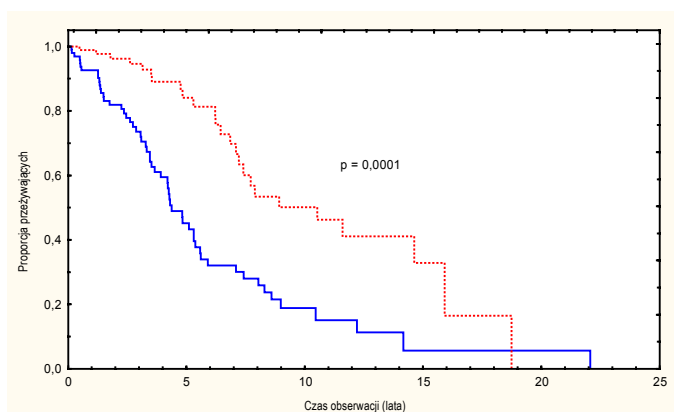
Zmienną uwzględnioną w modelu Mayo, a odrzuconą w naszej analizie jest wiek chorych. Nie wydaje się jednak aby mogło to istotnie wpływać na wartość modelu. Związek wieku chorych z przeżyciem, jak zostało to już wcześniej zauważone przez Elashoff w komentarzu do jednego z modeli przeżycia, może nie być związany z samą patologią wątroby lecz naturalnym procesem starzenia się organizmu.

Słuszność powyższych rozważań potwierdza również wykazanie liniowej korelacji naszego współczynnika prognostycznego, opartego wyłącznie na stężeniu bilirubiny w surowicy ze współczynnikiem modelu Mayo ($r = 0.773$, $r^2 = 0.6$, $p < 0.00001$). Analizy tej dokonano na dużej grupie 116 chorych (rysunek 4). Wysoce znamienne wypada również porównanie przeżycia chorych podzielonych na dwie grupy ze względu na stężenie bilirubiny w surowicy w momencie rozpoznania pżmw, używając mediany jako punktu odcięcia ($p = 0,0001$, test log-rank) (ry-

sunek 5). Ostatnim, równie ważnym argumentem potwierdzającym wartość naszego modelu jest rozłączność 95% przedziałów ufności przewidywanych przez nasz model krzywych przeżycia dla chorych z 3 grup ryzyka.



Rys. 4. Korelacja współczynnika prognostycznego R, opartego wyłącznie na stężeniu bilirubiny w surowicy ze współczynnikiem modelu Mayo ($r = 0,77$, $p < 0,0001$).



Rys. 5. Porównanie przeżycia chorych podzielonych na 2 grupy w zależności od stężenia bilirubiny w momencie rozpoznania pżmw (linia przerywana - grupa ze stężeniem bilirubiny powyżej mediany, linia ciągła - grupa ze stężeniem bilirubiny poniżej mediany).

Skonstruowany na własnych chorych model może być łatwo zastosowany w codziennej praktyce lekarskiej, ponieważ wymaga tylko jednego, łatwo dostępnego parametru, jakim jest stężenie bilirubiny.

Posługując się modelem dla zmiennych niezależnych od czasu można wyliczyć prawdopodobieństwo przeżycia od roku do siedmiu lat od rozpoznania pżmw. Formalnie model ten może zostać wykorzystany tylko raz, to jest w chwili rozpoznania choroby. Na przykład szansa przeżycia 1 roku chorego ze stężeniem bilirubiny 1 mg/dl w chwili rozpoznania wynosi:

$$S(t) = 0.992^{\exp\{1,11[\ln(1,2)]\}} \approx 99\%.$$

Ten sam chory ma 80% szansy przeżycia 7 lat. Odpowiednie wartości dla chorego ze stężeniem bilirubiny w chwili rozpoznania 5 mg/dl wynoszą 95% i 26%. Tabela 3 podaje gotowe wartości szansy przeżycia chorych w zależności od stężenia bilirubiny w momencie rozpoznania pżmw wyliczone wg naszego modelu. Wynika z niej, że chory z poziomem bilirubiny powyżej 10 mg/dl jest kandydatem do przeszczepu wątroby w ciągu 2 lat, ponieważ prawdopodobieństwo przeżycia przez niego 2 lat wynosi 73%. Granica 70% została uznana przez wielu autorów za rozsądny kompromis między ryzykiem zgonu wynikającym z zaawansowania choroby a ryzykiem związanym z operacją przeszczepienia wątroby [23, 24].

Tabela 3. Szansa przeżycia chorego w zależności od stężenia bilirubiny w momencie rozpoznania pżmw wyliczona wg własnego modelu (niezależnego od czasu)

Stężenie bilirubiny (mg/dl)	Prawdopodobieństwo przeżycia lat (%)						
	1	2	3	4	5	6	7
1,0	99,2	97,6	95,8	92,7	88,2	82,5	79,8
2,0	98,3	94,9	91,2	84,9	76,3	66,0	61,4
3,0	97,3	92,1	86,5	77,4	65,4	52,1	46,6
4,0	96,3	89,3	81,9	70,2	55,7	40,8	34,9
5,0	95,3	86,5	77,4	63,6	47,3	31,7	26,0
6,0	94,3	83,7	73,1	57,5	40,0	24,5	19,2
7,0	93,3	81,0	68,9	51,8	33,7	18,9	14,1
8,0	92,2	78,3	65,0	46,7	28,3	14,4	10,3
9,0	91,2	75,7	61,2	41,9	23,7	11,0	7,5
10,0	90,2	73,1	57,5	37,7	19,8	8,4	5,5
11,0	89,1	70,6	54,1	33,8	16,6	6,4	4,0
12,0	88,1	68,2	50,8	30,3	13,8	4,8	2,8
13,0	87,1	65,8	47,7	27,1	11,5	3,6	2,0
14,0	86,0	63,5	44,8	24,2	9,5	2,7	1,5
15,0	85,0	61,2	42,0	21,6	7,9	2,1	1,0
16,0	84,0	59,0	39,4	19,3	6,6	1,5	0,7
17,0	83,0	56,9	36,9	17,2	5,4	1,1	0,5
18,0	82,0	54,8	34,6	15,3	4,5	0,9	0,4
19,0	81,0	52,8	32,4	13,7	3,7	0,6	0,3
20,0	80,0	50,9	30,3	12,2	3,0	0,5	0,2
21,0	79,0	49,0	28,4	10,8	2,5	0,4	0,1
22,0	78,0	47,2	26,5	9,6	2,1	0,3	0,1
23,0	77,0	45,4	24,8	8,5	1,7	0,2	0,1
24,0	76,1	43,7	23,2	7,6	1,4	0,1	0,0
25,0	75,1	42,1	21,7	6,7	1,1	0,1	0,0
26,0	74,2	40,5	20,3	6,0	0,9	0,1	0,0
27,0	73,2	39,0	18,9	5,3	0,8	0,1	0,0
28,0	72,3	37,5	17,7	4,7	0,6	0,0	0,0
29,0	71,4	36,0	16,5	4,1	0,5	0,0	0,0
30,0	70,4	34,7	15,4	3,7	0,4	0,0	0,0

Model przeżycia uwzględniający parametry zmieniające się w czasie został stworzony po to aby umożliwić obliczenie prawdopodobieństwa przeżycia w każdym momencie od rozpoznania pżmw. Stworzenie takiego modelu traktowane

jest przez autorów analiz przeżycia jako naturalne rozwinięcie i udoskonalenie modelu niezależnego od czasu [2, 3]. Różnice w przewidywanej szansie przeżycia jednego roku wyliczone na podstawie modelu zależnego i niezależnego od czasu wypływają z faktu, że do opracowania pierwszego z nich stosuje się dane z całego okresu obserwacji. Informacje takie są pełniejsze, a wyliczone z nich prawdopodobieństwo przeżycia jest dokładniejsze niż w modelu niezależnym od czasu.

Na przykład szansa przeżycia jednego roku chorego ze stężeniem bilirubiny 20 mg/dl w jakimkolwiek momencie obserwacji po zastosowaniu modelu zależnego od czasu wynosi:

$$S(t) = 0,997^{\exp\{1,348[\ln(20)-0,157]\}} \approx 86\%.$$

Odpowiednia wartość dla chorego ze stężeniem bilirubiny 10 mg/dl wynosi 94%. W tabeli 4 zostały podane obliczone wg naszego wzoru prawdopodobieństwa przeżycia 6 miesięcy i 1 roku chorych z różnymi wartościami parametrów predykcyjnych. Wynika z niej, że kandydatem do przeszczepienia wątroby w czasie krótszym niż rok będzie chory ze stężeniem bilirubiny przekraczającym 27 mg/dl ponieważ prawdopodobieństwo przeżycia tego okresu wynosi 80%.

Tabela 4. Szansa przeżycia chorego z pżmw w zależności od stężenia bilirubiny wyliczona wg własnego modelu zależnego od czasu

Stężenie bilirubiny (mg/dl)	Prawdopodobieństwo przeżycia	
	1/2 roku	1 roku
1,0	99,9	99,7
2,0	99,7	99,3
3,0	99,4	98,9
4,0	99,2	98,3
5,0	98,9	97,7
6,0	98,6	97,1
7,0	98,2	96,5
8,0	97,9	95,8
9,0	97,5	95,1
10,0	97,2	94,3
11,0	96,8	93,6
12,0	96,4	92,8
13,0	96,0	92,0
14,0	95,6	91,3
15,0	95,1	90,4
16,0	94,7	89,6
17,0	94,3	88,8
18,0	93,8	87,9
19,0	93,4	87,1
20,0	92,9	86,2
21,0	92,4	85,4
22,0	92,0	84,5
23,0	91,5	83,6
24,0	91,0	82,8
25,0	90,5	81,9
26,0	90,1	81,0
27,0	89,6	80,1
28,0	89,1	79,2
29,0	88,6	78,3
30,0	88,1	77,4

7 WNIOSKI

1. Model przeżycia opracowany dla chorych z pżmw w Mayo Clinic nie sprawdził się w polskiej populacji z tą chorobą.
2. Opracowany własny model przeżycia dla chorych z pżmw („time-fixed”) opiera się na jednym parametrze - stężeniu bilirubiny. Jest on prosty i może być łatwo stosowany w praktyce. Model ten może być użyty jednorazowo, (np. w chwili rozpoznania choroby) i określa ryzyko zgonu pacjenta na każdy rok przez kolejne 7 lat choroby.
3. Model określający przeżycie chorych z pżmw zależny od czasu, również oparty tylko na stężeniu bilirubiny, może być zastosowany wielokrotnie. Model ten pozwala określić szansę przeżycia najbliższego roku od chwili jego obliczenia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., Fisher L.D., Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989;10:1-7
- 2) Christensen E., Altman D.G., Neuberger J., De Stavola B.L., Tygstrup N., Williams R. Updating prognosis in primary biliary cirrhosis using a time-dependent Cox regression model. *Gastroenterology* 1993;105:1865-1876
- 3) Murtaugh P.A., Dickson E.R., van Dam G.M., Malinchoc M., Grambsch P.M., Langworthy A.L., Gips C.H. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 1994;20:126-134
- 4) Hughes M.D. Prediction of short-term survival with an application in primary biliary cirrhosis. *Stat in Medicine* 1992;11:1731-45
- 5) Grambsch P.M. Extramural cross-validation of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model establishes its generalizability. *Hepatology* 1989;10:846
- 6) Jeffrey G.P. Validation of prognostic models in primary biliary cirrhosis. *Aust NZ J Med.* 1990;20:107
- 7) Matteoni C. Childs-Pugh score (CPS) as prognostic indicator for survival in primary biliary cirrhosis (PBC). *Gastroenterology* 1996;110:A1262 (abs.)
- 8) van Dam G.M. Primary biliary cirrhosis: Dutch application of the Mayo Model before and after orthotopic liver transplantation. *Hepato-Gastroenterology* 1997;44:732-743
- 9) Moreno Sanchez D. The prognostic factors and evolution of the quality of life in primary biliary cirrhosis. (abs) *Med Clin Barc* 1990;95:490-4
- 10) Franklin M., Klion F.M. Prediction of survival of patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:310
- 11) Rodriguez-Leal G. Primary biliary cirrhosis (PBC) survival model in Mexican patients. *Hepatology* 1993;18:218A (abs.)
- 12) Krzeski P. Model przeżycia dla polskiej populacji chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby. *Gastroenterol Pol* 1996;3:W35 (abs.)
- 13) Woolson R.F. Rank tests and a one-sample logrank test for comparing observed survival data to a standard population. *Biometrics* 1981;37:687
- 14) Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statistical Association* 1958;53:457-81
- 15) Cox D.R. Regression models and life-table (with discussion). *J R Stat Soc (B)* 1972;34:187-202
- 16) Survival Analysis in Microsoft Statistica. *Statistics II.* Statsoft 1995;3485-3538
- 17) Cox D.R. Oakes D. Analysis of survival data. First Ed. London, Chapman and Hall, 1984
- 18) D.Schoenfeld. Partial residuals for proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982;69:239-41
- 19) M.T.Therneau, P.H.Grambsch. Martingale-based residuals for survival models. *Biometrika* 1990;77:147-60
- 20) Altman D.G. Practical problems in fitting a proportional hazards model to data with updated measurements of the covariates. *Statistics in medicine* 1994;13:301-341
- 21) Shapiro J.M., Smith H., Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979;20:137-140
- 22) Christensen E., Neuberger J., Crowe J., Altman D.G., Popper H., Portmann B., Doniach D., Ranek L., Tygstrup N., Williams R. Beneficial effects of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1985;89:1084-1091
- 23) Roll J., Boyer J.L., Barry D., Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *NEJM* 1983;308:1-7
- 24) Rydning A., Schrupf E., Abdelnoor M., Elgjo K., Jensen E. Factors of prognostic importance in primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:119-126
- 25) Goudie B.M., Burt A.D., Macfarlane G.J., Boyle P., Gillis C.R., MacSween R.N.M., Watkinson G. Risk factors and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989;84:713-716
- 26) Inoue K., Hirohara J., Nakano T., Sasaki H., Higuchi K., Ohta Y., Onji M., Muto Y., Moriwaki H. Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. *Liver* 1995;15:70-77
- 27) Elashoff J.D. Surviving proportional hazards. *Hepatology* 1983;3:1031-1035.