



## MODEL PRZEŻYCIA DLA POLSKIEJ POPULACJI CHORYCH Z PIERWOTNĄ ŻÓŁCIOWĄ MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

dr med. Piotr Krzeski<sup>2</sup>

### Wprowadzenie

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (*pżmw*) jest postępującą i nieodwracalną chorobą o nieznannej etiologii, występującą najczęściej u młodych kobiet. Patomechanizm *pżmw* polega prawdopodobnie na autoimmunologicznej reakcji skierowanej przeciwko antygenom znajdującym się na komórkach nabłonka przewodników żółciowych. W obrazie klinicznym choroby dominują cechy cholestazy - żółtaczka i uporczywy świąd skóry. W późniejszym okresie występują typowe objawy marskości wątroby. Zgon następuje po kilku - kilkunastu latach choroby przeważnie 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 mogą 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)<sup>1</sup>. 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 liczbą ( $i$ ) ocenianych parametrów 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 Clinic 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:

$$R = 0.871 \times \ln(\text{stężenie bilirubiny}) - 2.53 \times \ln(\text{stężenie albumin}) + \\ + 0.039 \times \text{wiek} + 2.38 \times \ln(\text{czas protrombinowy}) + 0.859 \times \text{obrzęki}$$

---

<sup>2</sup> Procter & Gamble Operations Polska S.A.



Powyższy model jest oparty na danych uzyskanych w jednym punkcie czasowym *pźmw* („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 *pźmw* często dochodzi do nieprzewidzianych zdarzeń, jak np. krwawienia z żyłaków przełyku lub zatrucia pokarmowego wywołującego encefalopatię, które zmuszają do wykonania nie planowanej wcześniej transplantacji. Stąd też istnieją próby stworzenia innego niż „time-fixed” modelu prognostycznego opartego na danych zmieniających się w czasie („time-dependent”). Dotychczas opublikowano dwie, różniące się metodologicznie próby stworzenia takiego modelu<sup>ii,iii</sup>.

O przydatności w praktyce każdego modelu przeżycia decyduje jego sprawdzenie na niezależnej populacji chorych z tym samym rozpoznaniem. Model Mayo był sprawdzony u chorych z *pźmw* w kilku ośrodkach Ameryki Północnej i w Europie Zachodniej i stwierdzono jego przydatność w prognozowaniu przeżycia w tych populacjach chorych<sup>iv,v,vi,vii</sup>. W Polsce, ani w innych krajach Europy Środkowo-Wschodniej model Mayo Clinic nie był sprawdzany. Wyniki wstępnej analizy przeprowadzonej przeze mnie na małej grupie polskich chorych z *pźmw* wskazywały, że model Mayo zawyża wskaźnik ryzyka zgonu u tych chorych i z tego powodu powstały wątpliwości co do jego zastosowania w polskiej populacji<sup>viii</sup>.

## Cel pracy

Celem pracy jest:

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

## Materiał

Materiał stanowiło 232 chorych z *pźmw*. Rozpoznanie *pźmw* 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 z Mayo Clinic dla polskiej populacji chorych z *pźmw*, 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 z Mayo Clinic. Analizie poddano 116 chorych.

Wyodrębnienie czynników ryzyka i opracowanie własnego modelu przeżycia przeprowadzono na 162 chorych z udokumentowaną *pźmw*. Są to pacjenci, którzy w trakcie obserwacji zmarli (obserwacja pełna - op), osoby, które nie pozostają w obserwacji z innych powodów niż zgon (obserwacja niepełna - on) oraz pacjenci żyjący i znajdujący się obecnie w obserwacji. Do obliczeń wybrano parametry wyselekcjonowane przez autorów z Mayo Clinic, z tym że zamiast czasu protrombinowego w sekundach wzięto 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. Następnie połączono obie grupy i stworzono wspólny, bardziej precyzyjny model na wszystkich 162 chorych.

Do trzeciej części pracy, tj. opracowania modelu przeżycia w *pźmw* 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 zbliżonej liczbie zgonów. Pierwsza grupa (103 chorych, 20 zgonów) posłużyła do opracowania modelu, który został następnie sprawdzony w drugiej grupie (105 chorych, 18 zgonów).

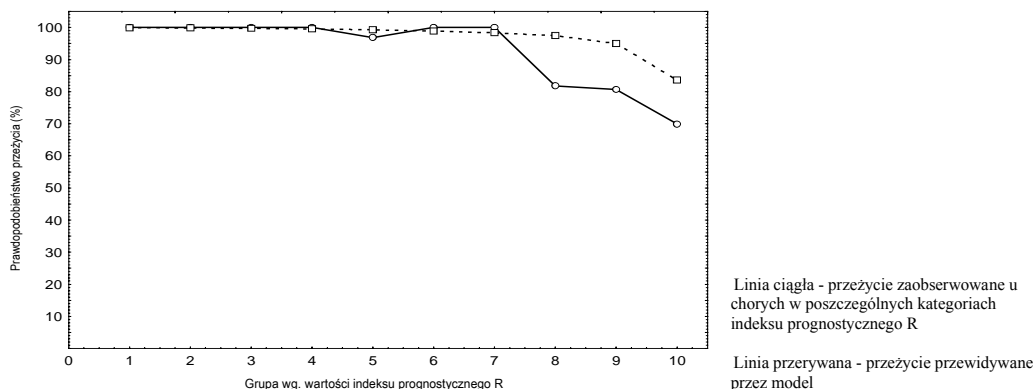
## Metoda

Sprawdzenie modelu Mayo Clinic wykonano przy pomocy jednopróbkowego testu log-rank<sup>ix</sup>. Chorzy zostali podzieleni według wartości wskaźnika prognostycznego R na 3 podgrupy z jednakową liczbą zgonów. Podgrupę I o małym ryzyku zgonu stanowili chorzy z  $R < 6,32$ . 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 Clinic. Przewidywane na podstawie modelu Mayo Clinic przeżycie chorych zostało graficznie porównane w każdej podgrupie z rzeczywistym przeżyciem wykreślonym według metody Kaplana-Meiera<sup>x</sup>.

Przy opracowywaniu własnego modelu przeżycia chorych z *pźmw*, w celu znalezienia funkcji przeżycia, posłużono się metodą proporcjonalnego hazardu Cox'a<sup>xi</sup>. Metodą selekcji wstecznej wybrano zmienne istotne statystycznie na poziomie 0.05. Istotność współczynników regresji poszczególnych parametrów modelu sprawdzono testem Walda<sup>xii</sup>. Sprawdzenie założenia o proporcjonalnym hazardzie dokonano za pomocą formalnego testu na istotność interakcji zmienna \* funkcja czasu<sup>xiii</sup>. Ostateczne sprawdzenie modelu przeprowadzono graficznie przy pomocy reszt Schoenfelda względem czasu obserwacji i wykresu reszt martyngałowych względem zmiennej niezależnej oraz indeksu liniowego  $(X * \beta)^{xiv,xv}$ . Sprawdzenia nowego modelu dokonano na niezależnej grupie 81 chorych, a następnie połączono obie grupy w celu uzyskania ostatecznego modelu.

W analizie wykorzystano model Cox'a dla zmiennych zależnych od czasu<sup>2,xvi</sup>. 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. Jednopróbkowym testem log-rank porównano rzeczywistą liczbę zgonów z liczbą zgonów wyliczoną wg modelu. Sprawdzenie modelu przeprowadzono porównując liczbę zgonów zaobserwowaną w drugiej grupie z liczbą zgonów przewidywaną przez model dla całej grupy i po jej podziale na 3 podgrupy pod względem wartości wskaźnika prognostycznego. Jako punktów odcięcia użyto 60 (3 mg/dl) i 90 (14,41 mg/dl) kwantyla rozkładu stężenia bilirubiny. Dopasowanie sprawdzono również graficznie, wykreślając oszacowane i rzeczywiste przeżycie roku dla różnych wartości indeksu prognostycznego (wszystkie obserwacje podzielono na 10 równych podgrup pod względem indeksu prognostycznego - rys. 1).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu *STATISTICA*.

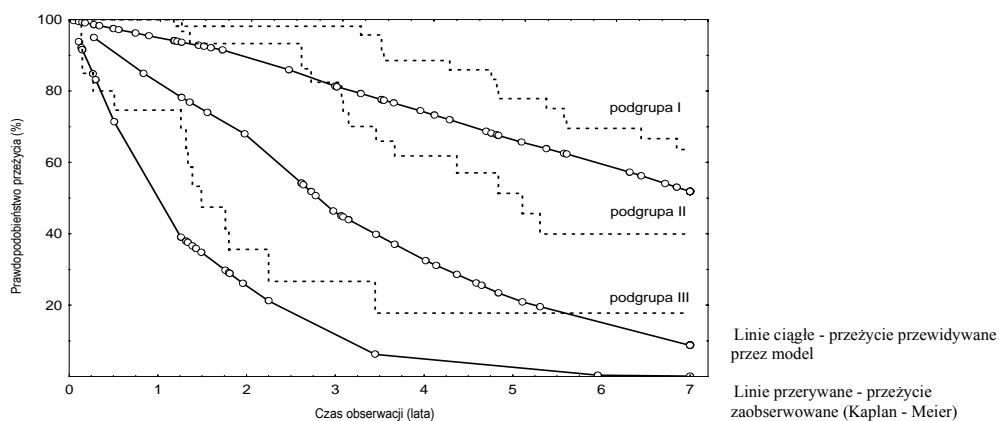


Rys. 1. Dopasowanie modelu zależnego od czasu do zaobserwowanego przeżycia w 10 kategoriach wartości indeksu prognostycznego R (grupa, na której model został sprawdzony)

## Wyniki

### 1. Sprawdzenie modelu Mayo Clinic.

W analizowanej grupie 116 chorych w ciągu 7 lat obserwacji były 42 zgony (op), a 46 obserwacji krótszych niż 7 lat uznano jako on. W poszczególnych podgrupach oczekiwane na podstawie modelu Mayo Clinic i faktyczne liczby zgonów wynosiły odpowiednio: I - 23,25 i 14 ( $p=0,055$ ), II - 37,67 i 14 ( $p<0,001$ ), III - 29,18 i 14 ( $p<0,01$ ) (rys. 2). Uzyskane wyniki wskazują na nieprzydatność modelu przeżycia Mayo Clinic dla polskiej populacji chorych z *pżmw*.



Rys. 2. Sprawdzenie modelu Mayo w 3 podgrupach chorych z *pżmw* utworzonych wg wartości wskaźnika R

### 2. Własny model przeżycia chorych z *pżmw*.

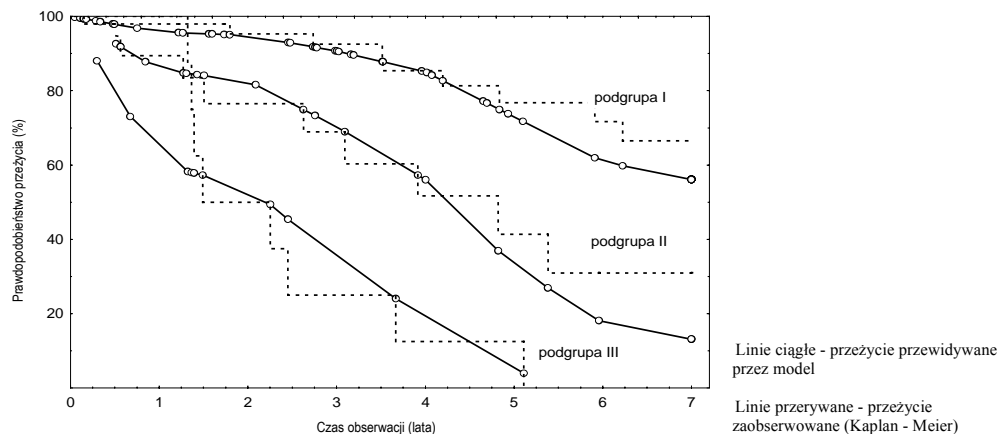
Własny model został stworzony z danych uzyskanych od 81 chorych. Założenia o proporcjonalnym hazardzie zostały spełnione dla wszystkich wybranych parametrów modelu wieloczynnikowego.

Po analizie metodą selekcji wstecznej i odpowiednim przekształceniom najlepiej dopasowany okazał się model oparty na logarytmie naturalnym stężenia bilirubiny.

Własny model przeżycia chorych z *pźmw* 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  $R < 1,646$ , do podgrupy II o średnim ryzyku zgonu włączono chorych z  $1,65 \leq R \leq 2,867$ , a do podgrupy III o wysokim ryzyku zgonu zostali zakwalifikowani chorzy o wartości współczynnika  $R \geq 2,868$ ), 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 ( $p = 0,35$ ) (rys. 3). Ostateczny wzór modelu stworzony na danych od 162 chorych 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 *pźmw* utworzonych wg wartości wskaźnika R

### 3. Własny model przeżycia zależny od czasu.

Po analizie najlepiej dopasowany okazał się model oparty na logarytmie naturalnym stężenia bilirubiny

$$(\beta = 1,348, \text{ s.e.} = 0,225, p < 0,001).$$

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 dobrze odwzorowywał zaobserwowane i przewidywane 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 jednego roku, a 0,9984 dla 6 miesięcy.

## Wnioski

- ◆ Model przeżycia opracowany dla chorych z *pżmw* w Mayo Clinic nie sprawdził się w polskiej populacji z tą chorobą.
- ◆ 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.
- ◆ 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.

---

## LITERATURA

- <sup>i</sup> Dickson E.R., Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989;10:1.
- <sup>ii</sup> Christensen E., Altman D.G. Updating prognosis in primary biliary cirrhosis using a time-dependent Cox regression model. *Gastroenterol* 1993;105:1865.
- <sup>iii</sup> Murtaugh P.A., Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 1994;20:126.
- <sup>iv</sup> Grambsch P.M., Extramural cross-validation of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model establishes its generalizability. *Hepatology* 1989;10:846.
- <sup>v</sup> Jeffrey G.P., Validation of prognostic models in primary biliary cirrhosis. *Aust NZ J Med*. 1990;20:107.
- <sup>vi</sup> 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.
- <sup>vii</sup> Franklin M., Klion F.M., Prediction of survival of patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:310.
- <sup>viii</sup> Krzeski P., Model przeżycia dla polskiej populacji chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby. *Gastroenterol Pol* 1996;3:W35.
- <sup>ix</sup> Woolson R.F., Rank tests and a one-sample logrank test for comparing observed survival data to a standard population. *Biometrics* 1981;37:687.
- <sup>x</sup> Kaplan E.L., Meier P., Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statistical Association* 1958;53:457-81.
- <sup>xi</sup> Cox D.R., Regression models and life-table (with discussion). *J R Stat Soc (B)* 1972;34:187-202.
- <sup>xii</sup> Survival Analysis in Microsoft Statistica. *Statistics II*. Statsoft 1995;3485-3538.
- <sup>xiii</sup> Cox D.R. Oakes D., Analysis of survival data. First Ed. London, Chapman and Hall, 1984.
- <sup>xiv</sup> Schoenfeld D., Partial residuals for proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982;69:239-41.
- <sup>xv</sup> Therneau M.T., Grambsch P.H. Martingale-based residuals for survival models. *Biometrika* 1990;77:147-60.
- <sup>xvi</sup> 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.