

**Dissection 032 – Janvier 2024, écrite par :**  
Marc-Anthony Chouillard, Christian Hobeika (Paris)Journal : *Annals of Surgery*, 2023 Oct 20  
IF 10.1**An APRI+ALBI based multivariable model as preoperative predictor  
for posthepatectomy liver failure**

*Auteurs: Santol, Jonas MD; Kim, Sarang; Gregory, Lindsey A.; Baumgartner, Ruth MD; Murtha-Lemekhova, Anastasia MD; Birgin, Emrullah MD; Gloor, Severin MD; Braunwarth, Eva MD; Ammann, Markus MD; Starlinger, Johannes MD, PhD; Pereyra, David MD, PhD; Ammon, Daphni MD; Ninkovic, Marijana MD; Kern, Anna E.; Rumpf, Benedikt MD; Ortmayr, Gregor MD; Herrmann, Yannic; Dong, Yawen MD; Huber, Felix X.; Weninger, Jeremias; Thiels, Cornelius A. DO, MBA; Warner, Susanne G. MD; Smoot, Rory L. MD; Truty, Mark J. MD; Kendrick, Michael L. MD; Nagorney, David N. MD; Cleary, Sean P. MD; Beldi, Guido MD; Rahbari, Nuh N. MD; Hoffmann, Katrin MD, MBA; Gilg, Stefan MD, PhD; Assinger, Alice PhD; Gruenberger, Thomas MD; Hackl, Hubert PhD; Starlinger, Patrick MD, PhD*

**Commentaires**

L'étude de Santol et al. (1) avait pour objectif d'élaborer un modèle prédictif du risque d'insuffisance hépatique post-hépatectomie (IHPO) de grade B et C, selon la définition de l'International Study Group of Liver Surgery (ISGL), en utilisant un modèle de régression logistique. L'originalité de ce modèle réside dans l'utilisation de la somme des scores APRI+ALBI en tant que variable composite, postulant qu'elle reflète diverses pathologies sous-jacentes du foie, telles que l'hépatopathie stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), l'hépatopathie induite par la chimiothérapie (CALI) ou le syndrome d'obstruction sinusoidal (SOS) (2) (3). Cette variable composite est combinée à des facteurs tels que l'âge, le sexe, le type de tumeur et le type d'hépatectomie (majeure ou mineure) pour former le modèle prédictif. Le modèle est calibré sur les données du National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), regroupant plus de 12 000 patients ayant eu une hépatectomie, puis validé sur une cohorte externe internationale multicentrique de 2525 patients. Les performances du modèle sont satisfaisantes, avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,74. L'étude est bien menée, présentant des qualités notables. Elle propose un outil simple, objectif et non invasif pour affiner la prédiction du risque de IHPO, s'appuyant sur une vaste cohorte et des outils déjà connus et validés (APRI et ALBI). La validation externe est solide avec des performances discriminatoires conservées dans la cohorte de validation. Pour faciliter l'adoption pratique de l'outil clinique, une application web et smartphone (TELLALBIAPRI) a été développée. En conclusion, cette étude renforce la pertinence de combiner différents biomarqueurs pour mieux appréhender la complexité des mécanismes de la IHPO (4).

Cette étude comporte des biais potentiels de sélection et d'information inhérents à l'utilisation d'un registre tel que celui de la NSQIP, limitant ainsi sa généralisation. Ces biais deviennent évidents à la vue des données démographiques de la population NSQIP. La population NSQIP présente un score APRI+ALBI relativement bas (médiane de -4,17), une morbidité peu élevée (17,7%), et un faible taux de IHPO de grade B/C (2,6% de la cohorte, représentant 59% des patients ayant présenté une IHPO tous grades confondus). Ces chiffres sont probablement liés au taux prédominant d'hépatectomies mineures (61,2%) et d'exérèses de métastases colorectales (CRLM) (43,4%), reflétant ainsi une population à faible risque de IHPO. Le taux de mortalité de 5,6% et le taux de IHPO de grade B/C de 11,6% dans la cohorte de validation (score médian APRI+ALBI à -2,29) sont plus cohérents avec les chiffres régulièrement rapportés dans les séries d'hépatectomies à risque. Cependant, l'absence de données histologiques compromet l'interprétation de ces résultats. Il est important de noter que même dans la cohorte de validation, le taux de carcinome hépatocellulaire (CHC) reste bas, et seulement 6,9% des patients avec des données histologiques présentent une fibrose sévère de stade F4. Ainsi, les résultats de cette étude semblent moins généralisables aux patients présentant une maladie hépatique sous-jacente, qui sont les plus à risque d'IHPO et potentiellement ceux qui pourraient bénéficier le plus d'un tel prédicteur.

Il reste à démontrer que la combinaison APRI+ALBI est la meilleure option. En effet, l'utilisation isolée d'APRI+ALBI présente des performances modestes sur la cohorte du NSQIP (AUC=0,698, pseudo-R<sup>2</sup>=0,044). Il est possible que l'incorporation des scores ALBI et APRI séparément dans le modèle puisse conduire à des performances améliorées. Les limitations liées au manque de granularité des données démographiques du registre NSQIP exposent à des biais potentiels dus à un risque d'hétérogénéité non observée important, ce qui est critique compte tenu de la rareté et de la nature multifactorielle de la IHPO. De fait, la sélection (semi-automatique) des variables incluses dans le modèle est peu susceptible de saisir l'ensemble du tableau clinique, englobant les comorbidités, les maladies hépatiques sous-jacentes, les stratégies d'optimisation du volume hépatique, le volume estimé restant, le type d'approche chirurgicale, la taille et le nombre de tumeurs, etc., qui déterminent le risque de IHPO en pratique courante. La spécification du modèle semble discutable ; quid de la gestion des données manquantes ? Le critère d'information d'Akaike est relativement élevés (par rapport à la cohorte de validation) et les intervalles de confiance larges, etc. L'ensemble de ces éléments pourraient expliquer des associations curieuses, comme celle observée chez les patients présentant des lésions bénignes affichant un risque indépendant accru (OR:2,14 ; 95%IC: 0,48-9,49) de IHPO par rapport aux patients atteints de CRLM (5).

Bien que la performance discriminatoire du score (AUC) puisse être considérée comme acceptable, des incertitudes subsistent quant à sa calibration dans la cohorte de validation. Il n'est pas clair dans quelle population le score de Brier a été calculé (nombre de malades inclus dans la multivariée après sélection semi-automatique ?), et aucune courbe de calibration n'est disponible (6). Les divergences entre les probabilités observées et prédites pour APRI+ALBI seul sont manifestes, surtout lorsque le risque prédit est inférieur à 10%, alors que le taux observé de IHPO dépasse 35-40%, même pour les hépatectomies majeures. La majorité des patients se situent entre les 4<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> déciles du score, lesquels sont associés à une faible variation de la probabilité estimée de IHPO (2,5% à 6,5%). Ces constatations limitent l'applicabilité du score, en particulier à travers l'outil TELLAPRIALBI. Bien que cet outil soit élégant, des questions subsistent quant au seuil de risque de IHPO considéré comme tolérable pour maintenir l'indication chirurgicale à l'utilisation de ce score et sur la manière dont ce risque se traduirait dans la réalité clinique (7).

Les études relatives à la prédiction de la IHPO ont connu un essor récent dans la littérature. Cependant, la manière dont ces modèles prédictifs pourraient être implémentés en pratique courante reste incertaine (4) (7). Une recherche PubMed avec les termes ((« pred\* » OR « nomogra\* » OR « model\* ») AND (« mortality » OR « liver failure » OR "PHLF") AND ("hepatect\*" OR "liver resect\*")) a permis de trouver vingt-neuf études portant sur la prédiction du risque de IHPO, réalisées entre janvier 2020 et novembre 2023. Vingt d'entre elles étaient dédiées à la prédiction du risque de IHPO de grade B/C (ISGLS) (Tableau 1). Toutes ces études étaient rétrospectives, et peu d'entre elles incluaient une validation externe. La grande majorité des patients inclus avait un CHC. De manière générale, il est crucial de souligner que la plupart de ces scores sont élaborés rétrospectivement au sein de cohortes d'hépatectomies, dans lesquelles les patients ont déjà méticuleusement été sélectionnés au préalable, ce qui permet des stratégies chirurgicales personnalisées et l'exclusion de certains candidats (4). Bien que ces scores présentent des perspectives prometteuses pour améliorer l'évaluation préopératoire dans des contextes spécifiques (notamment chez des patients déjà sélectionnés pour la chirurgie), leur validation en tant qu'alternatives aux méthodes de référence nécessiterait des évaluations prospectives afin de garantir leur pertinence et leur fiabilité.

#### Points faibles :

- Population NSQIP caractérisée par un très faible risque d'insuffisance hépatique post-opératoire (IHPO), limitant la généralisation des résultats.
- Les spécifications et la calibration du modèle semblent non optimales.
- L'applicabilité de ce type de prédicteurs en pratique courante suscite des incertitudes.

#### Forces :

- Grande puissance statistique, notamment dans le cadre de la validation externe.
- Performances discriminantes du prédicteur acceptables.
- Application en pratique courante facilitée grâce à une application web dédiée.

#### Lecture recommandée / Références

1. Santol J, Kim S, Gregory LA, Baumgartner R, Murtha-Lemekhova A, Birgin E, et al. An APRI+ALBI Based Multivariable Model as Preoperative Predictor for Posthepatectomy Liver Failure. *Annals of Surgery* [Internet]. 2023 Oct 20 [cited 2023 Dec 6]; Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/SLA.00000000000006127>
2. Shi JY, Sun LY, Quan B, Xing H, Li C, Liang L, et al. A novel online calculator based on noninvasive markers (ALBI and APRI) for predicting post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021 Jul 1;45(4):101534.
3. Pereyra D, Rumpf B, Ammann M, Perrodin SF, Tamandl D, Haselmann C, et al. The Combination of APRI and ALBI Facilitates Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Liver Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Mar;26(3):791–9.
4. Primavesi F, Maglione M, Cipriani F, Denecke T, Oberkofler CE, Starlinger P, et al. E-AHPBA–ESSO–ESSR Innsbruck consensus guidelines for preoperative liver function assessment before hepatectomy. *Br J Surg*. 2023 Aug 12;110(10):1331–47.
5. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014 Aug 1;35(29):1925–31.
6. de Hond AAH, Steyerberg EW, van Calster B. Interpreting area under the receiver operating characteristic curve. *Lancet Digit Health*. 2022 Dec;4(12):e853–5.
7. Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *BMJ*. 2016 Jan 25;352:i6.
8. Fagenson AM, Gleeson EM, Pitt HA, Lau KN. Albumin-Bilirubin Score vs Model for End-Stage Liver Disease in Predicting Post-Hepatectomy Outcomes. *J Am Coll Surg*. 2020 Apr;230(4):637–45.
9. Yamamoto G, Taura K, Ikai I, Fujikawa T, Nishitai R, Kaihara S, et al. ALPlat criterion for the resection of hepatocellular carcinoma based on a predictive model of posthepatectomy liver failure. *Surgery*. 2020 Feb;167(2):410–6.
10. Ye J zhou, Mai R yun, Guo W xing, Wang Y yan, Ma L, Xiang B de, et al. Nomogram for prediction of the international study Group of Liver Surgery (ISGLS) grade B/C Posthepatectomy liver failure in HBV-related hepatocellular carcinoma patients: an external validation and prospective application study. *BMC Cancer*. 2020 Dec;20(1):1036.
11. Mai RY, Wang YY, Bai T, Chen J, Xiang B de, Wu GB, et al. Combination Of ALBI And APRI To Predict Post-Hepatectomy Liver Failure After Liver Resection For HBV-Related HCC Patients. *Cancer Manag Res*. 2019;11:8799–806.

12. Starlinger P, Ubl DS, Hackl H, Starlinger J, Nagorney DM, Smoot RL, et al. Combined APRI/ALBI score to predict mortality after hepatic resection. *BJS Open*. 2021 Jan 8;5(1):zraa043.
13. Dhir M, Samson KK, Yepuri N, Yanala UR, Smith LM, Are C. Preoperative nomogram to predict posthepatectomy liver failure. *J Surg Oncol*. 2021 May;123(8):1750–6.
14. Wang YY, Xiang BD, Ma L, Zhong JH, Ye JZ, Wang K, et al. Development and Validation of a Nomogram to Preoperatively Estimate Post-hepatectomy Liver Dysfunction Risk and Long-term Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*. 2021 Dec;274(6):e1209.
15. Zhong W, Zhang F, Huang K, Zou Y, Liu Y. Development and Validation of a Nomogram Based on Noninvasive Liver Reserve and Fibrosis (PALBI and FIB-4) Model to Predict Posthepatectomy Liver Failure Grade B-C in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Oncol*. 2021;2021:6665267.
16. Cho HJ, Ahn YH, Sim MS, Eun JW, Kim SS, Kim BW, et al. Risk Prediction Model Based on Magnetic Resonance Elastography-Assessed Liver Stiffness for Predicting Posthepatectomy Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver*. 2022 Mar 15;16(2):277–89.
17. Xiang F, Liang X, Yang L, Liu X, Yan S. CT radiomics nomogram for the preoperative prediction of severe post-hepatectomy liver failure in patients with huge ( $\geq 10$  cm) hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2021 Dec 12;19:344.
18. Takahashi K, Gosho M, Kim J, Shimomura O, Miyazaki Y, Furuya K, et al. Prediction of Posthepatectomy Liver Failure with a Combination of Albumin-Bilirubin Score and Liver Resection Percentage. *J Am Coll Surg*. 2022 Feb 1;234(2):155–65.
19. Alaimo L, Endo Y, Lima HA, Moazzam Z, Shaikh CF, Ruzzenente A, et al. A comprehensive preoperative predictive score for post-hepatectomy liver failure after hepatocellular carcinoma resection based on patient comorbidities, tumor burden, and liver function: the CTF score. *J Gastrointest Surg*. 2022 Dec;26(12):2486–95.
20. Wang J, Zhang Z, Shang D, Liao Y, Yu P, Li J, et al. A Novel Nomogram for Prediction of Post-Hepatectomy Liver Failure in Patients with Resectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study. *J Hepatocell Carcinoma*. 2022;9:901–12.
21. Lei Z, Cheng N, Si A, Yang P, Guo G, Ma W, et al. A Novel Nomogram for Predicting Postoperative Liver Failure After Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2022 Mar 14;12:817895.
22. Xu Y, Hu X, Li J, Dong R, Bai X. An Improved Scoring System Based on Platelet-Albumin-Bilirubin in Predicting Posthepatectomy Liver Failure Outcomes. *Dig Dis*. 2021;39(3):258–65.
23. Hobeika C, Guyard C, Sartoris R, Maino C, Rautou PE, Dokmak S, et al. Performance of non-invasive biomarkers compared with invasive methods for risk prediction of posthepatectomy liver failure in hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2022 Apr 19;109(5):455–63.
24. Meng XQ, Miao H, Xia Y, Shen H, Qian Y, YanChen, et al. A nomogram for predicting post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma based on spleen-volume-to-platelet ratio. *Asian Journal of Surgery*. 2023 Jan 1;46(1):399–404.
25. Maehira H, Iida H, Mori H, Nitta N, Maekawa T, Takebayashi K, et al. Preoperative Predictive Nomogram Based on Alanine Aminotransferase, Prothrombin Time Activity, and Remnant Liver Proportion (APART Score) to Predict Post-Hepatectomy Liver Failure after Major Hepatectomy. *European Surgical Research*. 2022 Nov 14;64(2):220–9.
26. Long H, Peng C, Ding H, Zheng Y, Zhou J, Chen W, et al. Predicting symptomatic post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma: development and validation of a preoperative nomogram. *Eur Radiol*. 2023 Nov 1;33(11):7665–74.
27. Li C, Wang Q, Zou M, Cai P, Li X, Feng K, et al. A radiomics model based on preoperative gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging for predicting post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*. 2023 Jul 5;13:1164739.

**Tableau 1.** Études élaborant des prédicteurs du risque de IHPO grade B/C selon la définition ISGLS entre janvier 2020 et novembre 2023.

Étude	Pays	Population	Nb. de patients <sup>†</sup>	Nb. D'évènements (%) <sup>†</sup>	Paramètres inclus dans le prédicteur	AUROC (95% intervalle de confiance)
Fagenson et al. (8), 2020	Etats-Unis	CHC	13783	397 (2,9%)	ALBI	0,67
Yamamoto et al. ‡(9), 2020	Japon	CHC	876+250	92 (10,5%) + 27 (10,8%)	PLT, Alb, sFLR	0,749 (0,63–0,83)
Ye et al. ‡(10), 2020	Chine	CHC sur HBV	1200+387	154 (12,8%) + 78 (20,2%)	T-Bil PLT PreAlb AST PT sFLR	0,820 (0,756–0,861)
Mai et al. (11), 2020	Chine	Hémi-hépatectomie pour CHC	353	66 (18,7%)	Réseau de neurones, par ordre d'importance : sFLR, T-Bil, PLT AST, PT	0,876 (0,801–0,950)
Starlinger et al. (12), 2021	Etats-Unis	NSQIP	12055	96 (1,1%) §	ALBI+APRI	0,689
Dhir et al. (13), 2021	Etats-Unis	NSQIP	10808	316 (2,9%)	Age, IMC, Sexe, Diabète, Dyspnée, Ascite, corticoïdes, anticoagulation, prothèse biliaire, chimiothérapie, hépatite virale, résection mineures supplémentaires, reconstructions biliaires, type de résection, Na, Alb, T-Bil, INR	0,78
Wang et al. ‡ (14), 2021	Chine	CHC	2661+590	254 (9,5%) + 51 (8,6%)	T-Bil, Alb, GGT, PT, CSPH, résection majeure/mineure	0,856 (0,803–0,909)
Zhong et al. (15), 2021	Chine	CHC	574	85 (14,8%)	cirrhose, pertes sanguines, PALBI (Alb, T-Bil, PLT) , FIB-4 résection majeure/mineure, ascite	0,803 (0,723, 0,883)
Cho et al. (16), 2021	Corée du Sud	CHC	160	24 (15%)	ALBI, AFP, résection majeure/mineure, élasticité hépatique (IRM)	0,871
Xiang et al. (17), 2021	Chine	CHC > 10cm	186	54 (29%)	Rad-score (TDM), MELD, étendue de la résection	0,863 (0,750–0,975)
Takahashi et al. (18), 2022	Japon	CHC	361	39 (11%)	ALBI, sFLR	0,89 (0,83–0,96)
Alaimo et al. (19), 2022	Inter-national	CHC	1785	106 (5,9%)	CCI, ALBI, imaging tumor burden score	0,67 (0,61–0,73)
Wang et al. (20), 2022	Chine	CHC	595	40 (6,7%)	CSPH, PLT, ALT, T-Bil, résection mineure/majeure	0,753 (0,696–0,809)
Lei et al. (21), 2022	Chine	CHC	668+192	111 (12,6%) + 18 (9,4%)	âge, sexe, T-Bil, CSPH, PT	0,72 (0,65–0,78)

Xu et al. ‡ (22), 2022	Chine	CHC > 10cm	514+97	52 (15,2%) + 23 (23,7%)	CHILD, pertes sanguines, INR, cirrhosis, modified ALBI score	0,740 (0,624–0,856)
Hobeika et al. ‡ (23), 2022	France	CHC	323+165	19 (6,2%) + 22 (13,3%)	MELD, FIB-4, HCV, nodularité hépatique, sFLR	0,867 (0,802–0,955)
Meng et al. (24), 2023	Asie	CHC	971	183 (18,8%)	Age, IMC, ascite, ratio PLT-rate, pertes sanguines, preAlb, T-Bili	0,668
Maehira et al. ¶ (25), 2023	Japon	Hépatectomie majeure	65	21 (32%)	sFLR, ALT, PT	0,894
Long et al. ‡ (26), 2023	Chine	CHC	223+43	59 (26,5%) + 7 (16%)	CHILD, sFLR, élasticité hépatique, CSPH	0,845 (0,654–1.000)
Li et al (27), 2023	Chine	CHC	276	65 (24%)	Rad-score (IRM), ICG-R15, ALBI	0,82 (0,72–0,91)

Abréviations : AFP : Alpha-foetoprotéine, Alb : Albumine, AST/ALT : Aspartate/Alanine aminotransferase, AUROC : Area under the receiver operating characteristic, CCI index : Comprehensive complication index, CSPH : Hypertension portale cliniquement significative, GGT : Gamma glutamyl transpeptidase, CHC : Carcinome hépatocellulaire, HCV/HBV : Virus de l'hépatite B/C, ICG-R15 : Indocyanine green retention test after 15 minutes, INR : International normalized ratio, MRI : Magnetic resonance imaging, NSQIP : National Surgical Quality Improvement Program, IHPO : Insuffisance hépatique post-opératoire, ISGLS : International Study Group of Liver Surgery, PreAlb : Préalbume, PLT : Plaquettes, PT : Temps de Prothrombine, rad-score : Radiomics issues d'imageries, sFLR : estimation du futur foie restant, T-bil : Bilirubine totale.

† quand le cas se présente, les cohortes sont détaillées de la manière suivante : « n(cohorte(s) principale(s)) + n(cohorte de validation externe) »

‡ Études incluant une validation externe

§ Ne concerne que les IHPO de grade C

¶ Pas de validation interne ni externe

ALBI score =  $0.660 \times \log_{10} [\text{Tbil} (\mu\text{mol/L})] - 0.0852 \times (\text{ALB} [\text{g/L}])$

APRI score =  $100 \times [\text{AST Level (IU/L)} / \text{AST upper limit (IU/L)}] / \text{PLT} (10^9/\text{L})$

FIB-4 score =  $(\text{Age} \times \text{AST}(\text{IU/L})) / (\text{PLT}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{IU/L})})$

Tumor burden score (TBS) :  $[\text{TBS}^2 = (\text{maximal diameter})^2 + (\text{n lesions})^2]$