

Revisión histórico - narrativa del ALPPS

ALPPS: a historical review

José R. Oliver Guillén¹ , José M. Ramia Ángel² , Mario Serradilla Martín¹ 

1. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón,
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
2. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
José R. Oliver Guillén
E-mail:
jose.oliver.1210@gmail.com

RESUMEN

Las resecciones hepáticas en dos tiempos se desarrollaron para aumentar la resecabilidad de los tumores hepáticos en pacientes con futuro remanente hepático insuficiente. El ALPPS, descrito en 2011, ha representado un gran avance en el mundo de la cirugía hepatobiliopancreática. Esta técnica acelera la hipertrofia del futuro remanente hepático y reduce el intervalo de tiempo entre las dos cirugías en comparación con las técnicas clásicas. El ALPPS ha ganado popularidad rápidamente, con más de 1200 pacientes incluidos en el registro mundial. Los comités internacionales de expertos se han reunido en dos ocasiones con el fin de emitir recomendaciones, principalmente sobre las indicaciones, selección de pacientes y estandarización de la técnica quirúrgica.

Aunque ha demostrado ser superior en términos de resecabilidad (entre el 80-100% frente al 60-90% de la hepatectomía en dos tiempos), su rápida implementación ha sido penalizada con alta morbilidad y mortalidad en las series publicadas, que llega a alcanzar el 40% y el 9%, respectivamente. Además, la evidencia actual sobre los posibles beneficios y desventajas se basa mayoritariamente en estudios observacionales.

Presentamos una revisión histórica, describiendo las diferentes modificaciones técnicas que se han llevado a cabo desde su inicio y realizando una revisión rigurosa en términos de morbilidad, mortalidad y resultados oncológicos.

■ **Palabras clave:** ALPPS, hepatectomía en dos tiempos, split in-situ, resección hepática.

ABSTRACT

Two-stage liver resections were described to increase the resectability of liver tumors in patients with insufficient future liver remnant. The ALPPS procedure, described in 2011, has represented a breakthrough in the field of hepatopancreatico-biliary surgery. This technique accelerates the hypertrophy of the future liver remnant and reduces the interval between the two surgeries compared with previous techniques. ALPPS has gained popularity rapidly, with more than 1200 patients included in the world registry. Recommendations about indications, patient selection and surgical standardization have been discussed twice in international expert meetings.

Although ALPPS has proven to be superior in terms of resectability (80-100% versus 60-90% of two-stage hepatectomy), its rapid implementation has been punished with high morbidity and mortality reaching up to 40% and 9%, respectively, in the published series. The current evidence on the possible benefits and disadvantages is mainly based on observational studies.

We present a historical review, describing the different technical modifications that have been carried out since its description, with a rigorous review in terms of morbidity, mortality, and oncological outcomes.

■ **Keywords:** ALPPS, two stage hepatectomy, in-situ split, liver resection.

Introducción

El ALPPS (*associating liver partition and portal vein occlusion for staged hepatectomy*) es un procedimiento que ha representado un gran avance en la cirugía hepatobiliopancreática^{1,2}.

La cirugía sigue siendo la única opción curativa para tumores malignos hepáticos. No es infrecuente que se requieran grandes resecciones hepáticas a fin de lograr unos márgenes tumorales libres. Para ello resulta fundamental mantener un volumen y futuro remanente hepático (FRH) adecuados, ya que la insuficiencia hepática posoperatoria (IHP) es una de las principales causas de morbilidad tras resecciones extensas^{3,4}. Clásicamente se establecía como necesario mantener al menos dos segmentos anatómicos contiguos, representando un FRH mínimo del 20-25%^{4,5} y del 40% en casos de hepatopatía. El ALPPS rompió este paradigma^{4,5}.

Material y métodos

Búsqueda de publicaciones en Pubmed empleando el término “ALPPS” y búsqueda en racimos, seleccionándolos por su relevancia e influencia histórica en la técnica.

Técnicas de regeneración hepática previas a ALPPS

En las últimas décadas se desarrollaron dos técnicas para inducir hipertrofia del FRH: la oclusión portal (OP) y la hepatectomía en dos tiempos (HDT)⁶, si bien ambas suelen asociarse.

La OP puede realizarse por embolización (EP) o ligadura (LP). La EP es actualmente la técnica de referencia (*gold standard*). Makuchi⁷ en los años 80 introdujo este nuevo concepto: embolizar la porta derecha para inducir la hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo, permitiendo la exéresis de tumores de gran tamaño o múltiples de forma segura. Sin embargo, la hipertrofia del FRH no siempre es suficiente, lo que da lugar a una IHP, y en algunos pacientes la enfermedad progresiva tras la EP^{4,8}. Hasta el 40% de los pacientes no son candidatos a cirugía por estos motivos^{4,9}.

La HDT fue descripta por Adam y col.¹⁰ en el año 2000. Se utilizó para tratamiento de la enfermedad bilobal por metástasis hepáticas de carcinoma colorectal (MHCCR) inicialmente irresecable. En un primer tiempo se reseca el mayor número posible de metástasis; tras un período de hipertrofia del FRH y quimioterapia sistémica, se puede proceder a un segundo tiempo con intención curativa. La morbilidad alcanza el 49-59% y la mortalidad oscila entre 6,4 y 8,8%⁴. Aproximadamente el 25% de los pacientes no consiguen completar la resección¹¹.

Primeros procedimientos de ligadura portal y partición hepática

En 2007, Hans Schlitt realizó por primera vez la técnica que posteriormente se conocería como ALPPS en una paciente con colangiocarcinoma hilar Bismuth de tipo IV. La primera comunicación fue una serie de tres casos presentada por Lang en el 9º congreso de la E-AHPBA (European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association) en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, en 2011, que creó gran expectación y controversia¹².

Ya en 2011, Álvarez y col.¹³ publicaron una nueva técnica de regeneración hepática llevada a cabo en una paciente con cáncer de colon izquierdo y metástasis hepáticas inicialmente irresecables; se practicó la hemicolectomía izquierda, exéresis de metástasis del hígado izquierdo y partición hepática *in situ* con ligadura portal derecha. Realizaron también la ligadura de vía biliar derecha, gesto que posteriormente se ha señalado que puede aumentar la fuga biliar¹⁴. Describieron un aumento del FRH > 40% al 6º día posoperatorio, completando la hepatectomía derecha al 7º día, y la paciente pudo ser dada de alta 11 días después.

Fue en 2012 cuando Schnitzbauer y col.⁵ publicaron una revisión retrospectiva de 25 casos tratados entre 2007 y 2011, mayoritariamente con MHCCR.

La técnica inicial consta de dos tiempos: en el primero, se practica la ligadura portal derecha y división *in situ* del parénquima a lo largo del ligamento falciforme, cubriendo el hígado derecho con una bolsa de plástico para evitar adherencias. Tras un intervalo medio de 9 días (rango 5-28 días) en el que se obtiene una hipertrofia aproximada del 75% del lóbulo hepático izquierdo, se realiza una volumetría. En el segundo, se completa la trisectorectomía derecha (Fig. 1).

El 64% presentaron complicaciones; de las 50 complicaciones descriptas, 22 (44%) fueron Clavien-Dindo grados III-IV. La mortalidad fue del 12%.

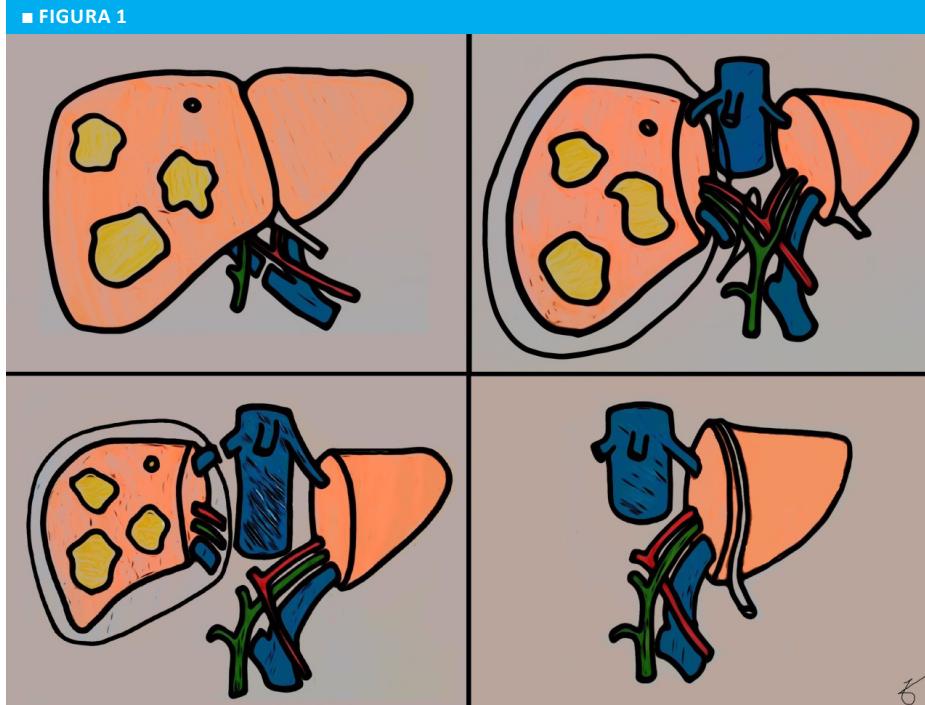
La técnica fue inicialmente denominada “hepatectomía en 2 etapas con LP derecha y división *in situ*”, pero fue rebautizada por de Santibañes y Clavien en 2012¹⁵ con el acrónimo ALPPS (Tabla 1).

Expansión y registro internacional

La técnica generó gran interés¹⁶, y se creó un registro internacional en 2012 que ha reclutado más de 1200 casos¹⁷. Ha contribuido a controlar los resultados, mejorar la selección de pacientes y estudiar las complicaciones y sus posibles soluciones.

El primer informe publicado con datos extraídos del registro recogía 202 pacientes hasta enero de 2014¹⁸. Al año y dos años, la supervivencia global (SG) fue del 73% y 59% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 60% y 42%, respectivamente, con una

■ FIGURA 1



Técnica ALPPS descripta inicialmente

Superior izquierda (1^a fase): tumoraciones hepáticas principalmente localizadas en hemihígado derecho. Ligadura portal derecha.

Superior derecha (1^a fase): Split in situ, cobertura de hígado derecho en bolsa plástica, referencia de hilio derecho.

Inferior izquierda (2^a fase): ligadura de hilio hepático derecho y vena suprahepática derecha.

Inferior derecha (2^a fase): resultado final con FRH hipertrofiado.

■ TABLA 1

Cronología de la técnica ALPPS

	Antes de 2007...	A partir de 2007	Modificaciones	
80s		Makuuchi Embolización portal	2007 Schlitt Primera resección hepática con Split in-situ	2012 Machado ALPPS laparoscópico
2000		Adam Hepatectomía en dos tiempos	2011 Lang Primera serie de 3 casos	2014 Robles ALTTS modificado
			2015 Montalvá Oron, Schadde ALPPS monosegmento	
			Gall RALPPS (radiofrequency-assisted ALPPS)	
			Gringeri LAPS (laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy)	
2012		de Santibañes, Clavien Denominación ALPPS definitiva	2015 Vicente ALPPS robótico	
2015		Reunión Expertos Hamburgo	2016 Hong PALPP (percutaneous microwave ablation liver partition and portal vein embolization)	
2017		10º Aniversario ALPPS	Li Hybrid-ALPPS	
			Sakamoto TIPE-ALPPS (trans ileocecal portal embolization)	
			Melekhina PRALPPS (percutaneous radiofrequency-assisted liver partition)	

supervivencia media de 24 meses. La mortalidad a 90 días fue del 9%. Los factores predictivos de complicaciones graves fueron: tumores hepáticos primarios, edad > 60 años, necesidad de transfusión intraoperatoria y tiempo quirúrgico > 5 horas. Los peores resultados correspondían a pacientes con cáncer de vesícula y colangiocarcinoma¹⁸, probablemente relacionado con la alta tasa de complicaciones biliares⁴.

El registro también ha permitido analizar las indicaciones de ALPPS¹⁹. Se evaluaron los pacientes incluidos entre 2012 y 2017, considerando que una *ratio* entre FRH y peso corporal ≥ 0,5% en hígados sanos y ≥ 0,8% en hígados enfermos resultaría potencialmente resecable en un solo tiempo y, por tanto, una hepatectomía derecha podría haberles evitado ese riesgo adicional. Concluyó que hasta un tercio de los pacientes intervenidos de ALPPS no cumplían criterios. Este artículo ha reabierto un debate que surgió desde los inicios, ya que muchos autores consideran que el ALPPS ha generado una “moda” que ha aumentado su uso indebidamente y debe entenderse como otra opción para tener en cuenta dentro de las posibilidades de las que dispone todo cirujano²⁰.

Modificaciones de la técnica original

Desde la descripción inicial del ALPPS se han publicado variaciones técnicas:

- ALPPS mínimamente invasivo (MIS). En 2012, Machado y col.²¹ realizaron el primer ALPPS laparoscópico, y Vicente y col.²² publicaron en 2016 el primer ALPPS robótico. La revisión sistemática de Melandro y col.²³ incluyó veintisiete pacientes intervenidos en alguna de las etapas por esta vía; el 15,4% presentaron complicaciones grado III y no hubo mortalidad. En la revisión de Michal y col.²⁴ se compararon 46 pacientes MIS-ALPPS frente a 1088 por vía abierta. Los parámetros operatorios (tiempo y pérdida sanguínea) no mostraron diferencias; el grupo abierto presentó más comorbilidades de base, mayor número de hepatectomías derechas extendidas, de complicaciones graves y mortalidad; en conclusión, por el momento, la evidencia es limitada.
- ALPPS torniquete (ALTPS). Descripto por Robles y col.²⁵ en 2012, consiste en la LP con colocación de un torniquete sobre la línea de transección, acelerando la hipertrofia y consiguiendo una regeneración eficaz, con índices de morbimortalidad aceptables²⁶.
- ALTPS modificado²⁷. Ideado para tumores perihilares en los que prima la técnica “non-touch”. Se evita la ligadura de la porta realizando una EP derecha en el 4º día posoperatorio.
- ALPPS monosegmento. En 2015, Montalvá Oron y col.²⁸ y Schadde y col.⁶ publicaron series de ALPPS monosegmento en 8 y 12 pacientes, respectivamente. En la primera serie, la morbilidad alcanzó el 50%, la mortalidad el 25% y la recurrencia de enfermedad fue 100%, con una mediana de SLE de 155 días²⁸. En la segunda, no hubo fallecidos y la morbilidad grado III fue del 33,3%, con una recurrencia de la enfermedad del 50% a 14 meses de seguimiento⁶.
- RALPP (*radiofrequency-assisted ALPPS*). La opción publicada por Gall y col.²⁹ en 2015 es la realización de un ALPPS por abordaje laparoscópico mediante el uso de radiofrecuencia (RFA), produciendo una línea de necrosis a lo largo de la futura línea de transección. Esta técnica interrumpe el flujo sanguíneo desde el FRH hacia el hemihígado enfermo mientras induce la hipertrofia del FRH sin una división física del parénquima.
- LAPS (*laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy*). Referida por Gringeri y col.³⁰ en 2015; es similar a la RFA, pero utiliza las microondas para la partición.
- Mini-ALPPS. Descripto por de Santibañes y col.¹ en 2016. Se propone que la embolización portal intraoperatoria y la transección parcial del parénquima (hasta la vena suprahepática media) en comparación con la partición completa (hasta la vena cava inferior) minimizan el impacto de la primera etapa y favorecen la recuperación. Los pacientes no presentaron complicaciones graves y desarrollaron un FRH adecuado⁴.
- PALPP (*percutaneous microwave ablation liver partition and portal vein embolization*). De Hong y col.³¹, en 2016, realizaron una técnica percutánea con microondas para el *split* (partición).
- Hybrid-ALPPS32: descripto por Li y col.³² en 2016, para tumores con infiltración tumoral de la porta derecha cuando no es posible su ligadura. Realiza una técnica “non-touch” con *split in-situ* mediante abordaje anterior y EP derecha por radiología intervencionista (pudiendo acceder a través de la vena ileocólica), sin manipular el ligamento hepatoduodenal ni el hemihígado derecho; se completa la segunda fase, aconsejando resecar la bifurcación portal.
- TIPE-ALPPS (*trans ileocecal portal embolization*): técnica descripta por Sakamoto y col.³³, en 2016. En la primera fase se practica la EP accediendo a través de la vena ileocecal, sin manipular el ligamento hepatoduodenal y practicando una partición parcial a lo largo de la línea de Rex-Cantlie.
- PRALPPS (*percutaneous radiofrequency-assisted liver partition*): técnica descripta en el estudio casos-control de Melekhina y col.³⁴ en 2020, en pacientes con colangiocarcinoma perihilär. En la primera fase se practica EP y ablación por RFA ecoguiada a lo largo del margen lateral de la vena suprahepática (VSH) bajo anestesia general. La ablación térmica incluía aproximadamente el 50% del futuro plano de transección, manteniendo una distancia mínima de 2 cm de la placa hiliar para evitar lesionarla.

Dada la gran cantidad de términos surgieron la necesidad, expresada por Linecker y col.², de emplear una terminología de consenso: Rescue-ALPPS (ALPPS reacondicionado por una hipertrofia inadecuada tras EP), ALPPS

laparoscópico (empleo de laparoscopia en alguna etapa), EP-ALPPS (uso de EP como parte de la primera etapa), ALPPS parcial (en caso de transección incompleta: ALTPS, RALPP y LAPS) o ALPPS monosegmento.

Reuniones de consenso

1^a Reunión de Expertos de Hamburgo

La primera reunión de expertos en ALPPS se celebró en 2015 en Hamburgo¹⁶. Se emitieron ocho recomendaciones:

- Resulta crucial el conocimiento de la anatomía hepática, además de preservar el flujo arterial y el drenaje venoso del hígado “deportalizado”, evitándose toda manipulación innecesaria del hilus hepático.
- No se puede recomendar ninguna técnica de transección como superior al resto.
- El colangiograma puede favorecer la identificación del árbol biliar y posibles fugas. El “marcado” de las estructuras anatómicas puede facilitar la segunda fase.
- La primera volumetría debería realizarse a los 8-10 días y repetir semanalmente durante 4 semanas si no se alcanza un FRH suficiente.
- La principal indicación son MHCCR, alertándose de su uso en carcinoma hepatocelular (CHC) y colangiocarcinoma por la elevada morbimortalidad.
- El ALPPS es una opción viable en casos de FRH pequeño o enfermedad bilobar, con menores tasas de abandono que EP/HDT. Se abre la posibilidad del “rescue-ALPPS” en esos casos.
- Se debe posponer la segunda fase en caso de MELD > 10. La edad > 60 años se asocia a peores resultados, aconsejándose mayores intervalos entre las dos fases.
- En MHCCR, el ALPPS debería realizarse tras neoadyuvancia. La progresión es contraindicación de ALPPS. En caso de tumor sincrónico hepático y colorrectal, la estrategia inversa puede ser una buena opción. Se alerta acerca de realizar procedimientos en hígado y colon de forma simultánea.

Reunión de expertos “10^º aniversario de ALPPS”

Con la necesidad de seguir estableciendo indicaciones claras, selección de pacientes y estandarización de la técnica quirúrgica, se celebró durante el 12^º Congreso de la E-AHPBA (Mainz, Alemania, 2017) una nueva reunión de expertos³⁵. Entre los múltiples aspectos valorados, destacan:

- Las modificaciones técnicas que minimizan la extensión del primer procedimiento se asocian a una mayor seguridad
- El grado de hipertrofia del futuro remanente hepático en hígados cirróticos/fibróticos, parece ser inferior que en aquellos no cirróticos

- Las tasas de resección son superiores con ALPPS frente a la HDT, con morbilidad y mortalidad perioperatorias similares
- ALPPS es eficaz incluso tras fallo de la embolización portal.

Situación actual del ALPPS

Esta cirugía ha demostrado ofrecer una oportunidad de curación a pacientes que, de inicio, no tienen opción quirúrgica^{11,15,23,36}. En comparación con la HDT, el metanálisis de Moris y col.¹¹ demostró que 90,9% de los pacientes operados mediante ALPPS logran la resección completa, comparados con 74,6% intervenidos mediante HDT. En relación con la SG y SLE, algunos estudios no hallaban diferencias entre ambas técnicas^{11,37,38}. Sin embargo, los resultados del LIGRO trial^{39,40} en pacientes con MHCCR han demostrado la superioridad del ALPPS frente a HDT, con mejor tasa de resección y supervivencia, como se verá posteriormente.

La morbimortalidad de la técnica es motivo de preocupación. Con el objetivo de predecir la mortalidad a 90 días, Linecher y col.⁴¹ validaron dos modelos de riesgo, y, recientemente, Raptis y col.⁴² establecieron los resultados de referencia (“benchmarks”) del ALPPS.

No hay datos que demuestren que el crecimiento de volumen vaya en paralelo a la función hepática⁴³. La mayoría de muertes por IHP aparecen tras la segunda fase. Surge así el dilema de cuál puede ser el momento óptimo de realizar la segunda intervención. La reunión de Hamburgo determinó unos valores mínimos para proceder con la segunda fase de FRH > 30% o una ratio FRH/peso corporal (FRH/PC) > 0,5% y, según la calidad del hígado, un FRH > 40% o FRH/PC > 0,8%^{4,16}. Se aconseja realizar la primera tomografía computarizada (TC) a los 8-10 días tras completar la primera cirugía y se puede repetir semanalmente durante 4 semanas en caso de FRH insuficiente⁴⁴. Las pruebas funcionales, entre ellas gammagrafía o verde de indocianina, deben convertirse en rutinarias antes de completar la segunda fase del ALPPS. Pueden resultar especialmente útiles en pacientes con un FRH borderline para decidir el mejor momento para la intervención y prevenir la IHP. Serenari y col.⁴⁵ realizaron una centellografía HIDA (ácido iminodiacético) incluyendo técnica de SPECT previa a la segunda fase del ALPPS y desarrollaron el índice HIBA-i con el que se mide la proporción de radionúclido acumulado en el FRH. En su artículo, ninguno de los pacientes con un valor de corte del 15% o superior desarrolló IHP.

Los resultados obtenidos difieren en dependencia de la patología intervenida:

MHCCR

Las MHCCR son la principal indicación de ALPPS^{18,39,46-53}. Se han descripto como factor independiente predictor de menores tasas de complicaciones

graves, con una morbilidad mayor (Clavien-Dindo IIIa o superior) del 36%. La SG a 1 y 2 años es del 76% y 62%, respectivamente, con una SLE del 59% y 41%¹⁸. El LIGRO trial³⁹ es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico con aleatorización 1:1 ALPPS:HDT de 97 pacientes con MHCCR. En los resultados emitidos por Sandström y col.³⁹, la tasa de resección fue del 92% en el grupo ALPPS frente al 57% de la HDT ($p < 0,0001$). El ALPPS se asoció a mayor hipertrofia del FRH (ALPPS: 92% vs. HDT: 57%, $p < 0,0001$). No hubo diferencias significativas en cuanto a complicaciones mayores (\geq IIIa) (ALPPS: 43% vs. HDT: 43%, $p = 1$) o mortalidad a 90 días (ALPPS: 9,1% vs. HDT: 10,7%, $p = 0,64$). Los tiempos entre la primera y segunda etapa resultaron superiores en HDT (ALPPS: 11±11 vs. HDT: 43±15 días, $p < 0,0001$). La mediana de supervivencia descripta por Hasselgren y col.⁴⁰ fue de 46 meses en el grupo ALPPS frente a 26 meses de HDT ($p = 0,028$).

CHC

Los hígados con CHC parecen presentar menor velocidad e hipertrofia del FRH (40-47% frente a 76-138%)⁵⁴⁻⁵⁶, correlacionándose con el grado de fibrosis. La mortalidad oscila entre 9%⁵⁶ y 31%⁵⁴, por lo cual se aconseja el ALPPS en pacientes con bajos grados de fibrosis y un mayor intervalo entre las dos fases que permita una hipertrofia suficiente⁹. En estos pacientes, la transección parcial parece no inducir una hipertrofia suficiente, en contraste con la transección completa (17,5 mL/día frente a 31,2 mL/día, $p = 0,022$)⁵⁶. En comparación con otras técnicas, el ALPPS ha presentado una mejor SG y SLE frente a la quimioembolización transarterial (TACE, por sus siglas en inglés)⁵⁷, además de una mayor tasa de resección frente a EP⁵⁸.

Colangiocarcinoma

Los pacientes intervenidos por colangiocarcinoma presentan una elevada morbimortalidad. La SG descripta frente a quimioterapia paliativa⁵⁹ es superior con el ALPPS, alcanzando a 1, 2 y 3 años el 82,4%, 70,5% y 39,6% frente a 51,2%, 21,4% y 11,3% ($p < 0,01$). Este beneficio no se aprecia en aquellos pacientes con IHP o colangiocarcinoma intrahepático multifocal. La morbi-

dad grave alcanza el 6,1% tras la primera fase, el 41,4% tras la segunda fase, y la mortalidad el 21,2%.

Sobre el colangiocarcinoma perihilial, los resultados inicialmente descriptos alcanzaban una mortalidad del 40%⁶⁰ al 48% a 90 días y una SG de 6 meses^{61,62}. Se ha descripto el uso de partial-TIPE-ALPPS⁶³ y PRALPPS³⁴ para estos tumores. Sin embargo, Olthof y col.⁶² informaron los resultados de casos de colangiocarcinoma perihilial incluidos en el registro ALPPS; la mortalidad a 90 días fue del 48% con una SG media de 6 meses. En comparación con hepatectomías mayores, el ALPPS logró una hipertrofia similar del FRH, con mayor mortalidad y menor SG. Por ello, desaconsejan el ALPPS en colangiocarcinoma perihilial y aconsejan la EP para incrementar el remanente hepático.

ALPPS en pediatría

La primera indicación de ALPPS en pediatría fue comunicada en 2014 por Chan y col.⁶⁴. Posteriormente, en 2015, la serie de 5 pacientes de Wiederkehr y col.⁶⁵, no presentó complicaciones graves o muertes.

Conclusiones

El ALPPS es un procedimiento que ha generado gran interés a pesar de una importante morbimortalidad. Su análisis ha permitido una mejor selección de pacientes, definir el momento de la segunda cirugía y mejorar las técnicas quirúrgicas, lo que ha logrado tasas de morbimortalidad aceptables en comparación con las resecciones hepáticas estándar. Las modificaciones técnicas, que en su mayoría minimizan la extensión del primer procedimiento, se asocian con mejoras significativas en la seguridad, al tiempo que se conserva una alta tasa de resección curativa. La segunda etapa debe retrasarse o abandonarse en caso de compromiso clínico, complicaciones o FRH insuficiente. Los datos recientes confirman tasas de resección más altas en ALPPS que con procedimientos clásicos. Si bien el ALPPS es un concepto establecido, varias preguntas siguen sin respuesta, principalmente en cuanto a resultados oncológicos a largo plazo. El ALPPS no reemplaza otras técnicas, sino que forma parte del arsenal terapéutico.

■ ENGLISH VERSION

Introduction

The current associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure has represented breakthrough in the field of hepato-pancreato-biliary (HPB) surgery^{1,2}.

Surgery remains the only curative option for malignant liver tumors. Large liver resections are commonly required to achieve clear surgical

margins. Thus, an adequate volume and future liver remnant (FLR) is mandatory, as posthepatectomy liver failure (PHLF) is one the main causes of morbidity and mortality after extensive liver resections^{3,4}. Classically, at least two anatomically contiguous liver segments had to be preserved, representing a critical minimum FLR of 20-25%^{4,5}, and of 40% in the presence of chronic liver disease. ALPPS broke this paradigm^{4,5}.

Material and methods

We conducted a bibliographic search in PubMed using the term "ALPPS", and a clustering approach selecting the articles by their relevance and historical influence on the technique.

Techniques for liver regeneration before ALPPS

Over the past decades, two methods have been developed to induce hypertrophy of the FLR: portal vein occlusion (PVO) through embolization (PVE) or ligation (PVL) and two-stage hepatectomy (TSH)⁶; both methods are usually used in association. PVE is currently the gold standard method. In the eighties, Makuuchi⁷ introduced this new concept: right PVE to induce hypertrophy of the left liver lobe to safely resect large or multiple tumors. However, hypertrophy of the FLR is not always sufficient resulting in PHLF. Even more, the disease may accelerate in some patients after PVE^{4,8}. Up to 40% of the patients are not candidates for surgery for these reasons^{4,9}.

Two-stage hepatectomy was described by Adam et al.¹⁰ in 2000 to treat patients with bilobar involvement due colorectal liver metastases (CRLM) initially unresectable. During first-stage hepatectomy the greatest number of metastases are resected, and after a period of hypertrophy of the FLR and systemic chemotherapy, the second hepatectomy can be carried out as a curative intent procedure. Morbidity is between 49% and 59% and mortality ranges between 6.4% and 8.8%. Complete resection is not achieved in about 25% of the patients¹¹.

First procedures of portal vein ligation and liver partition

In 2007, Hans Schlitt performed the technique that was later known as ALPPS for the first time in a patient with Bismuth type IV hilar cholangiocarcinoma. The first report was a case series of three patients presented by Lang at the 9th congress of the E-AHPBA (European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association) in Cape Town, South Africa, in 2011, which generated significant excitement and controversy¹².

In 2011, Alvarez et al.¹³ published a new technique for liver regeneration performed on a patient with colorectal cancer and initially unresectable liver metastases: left hemicolectomy, cleaning of the metastases in the left liver and in situ liver split with right PVL. The procedure also included ligation of the right bile duct, a gesture that was later associated with increased risk of bile leak¹⁴. They described a 40% increase of the FLR on postoperative day 6 and completed the right liver resection on day 7; the patient was discharged 11 days later.

In 2012, Schnitzbauer et al.⁵ published a retrospective review of 25 cases, mostly of CRLM, treated between 2007 and 2011 with a 2-step technique. In the first step, right portal vein ligation and in situ splitting of the liver parenchyma along the falciform ligament were performed. The right lobe was covered in a plastic bag to prevent adhesions. After a median interval of 9 days (range: 5–28 days), hypertrophy of about 75% of the left liver lobe was induced and volumetry was performed. In the second step, patients underwent right trisectorectomy (Fig. 1).

Sixty-four percent of the patients presented complications. Of the 50 complications documented, 22 (44%) were classified as grade III or IV of the Clavien-Dindo classification. Mortality rate was 12%.

The technique was initially described as "2-staged extended right hepatectomy with initial surgical exploration, right PVL, and in situ splitting". In 2012, de Santibañes and Clavien⁵ proposed the acronym "ALPPS" to describe this novel approach (Table 1).

Expansion and international registry

The approach aroused considerable interest¹⁶, and an international registry created in 2012 recruited more than 1200 cases¹⁷. The registry contributed to monitoring the results, improving patient selection and analyzing complications and their possible solutions.

The first report published data of 202 patients retrieved from the registry until January 2014¹⁸. Overall survival (OS) at 1 and 2 years was 73% and 59%, respectively, and disease-free survival (DFS) was 60% and 42%, respectively, with mean survival rate of 24 months. Mortality at 90 days was 9%. Predictors for severe complications were primary liver tumors, age > 60 years, need for intraoperative red blood cell transfusions and operative time > 5 hours. Patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer had worse outcomes¹⁸, probably due to the high rate of biliary complications⁴.

The registry was also useful to analyze the indications of ALPPS¹⁹. Records from 2012 to 2017 were screened, considering that patients with a remnant liver to body weight ratio $\geq 0.5\%$ in healthy livers and $\geq 0.8\%$ in case of liver damage could undergo one-stage hepatectomy, and thus, a right liver resection could have avoided such additional risk. The authors concluded that about one third of patients undergoing ALPPS did not fulfill the criteria. This article has reopened the debate that emerged from the beginning, since many authors consider that ALPPS has almost become a fashion that has increased its misuse and should be understood as another option available for surgeons²⁰.

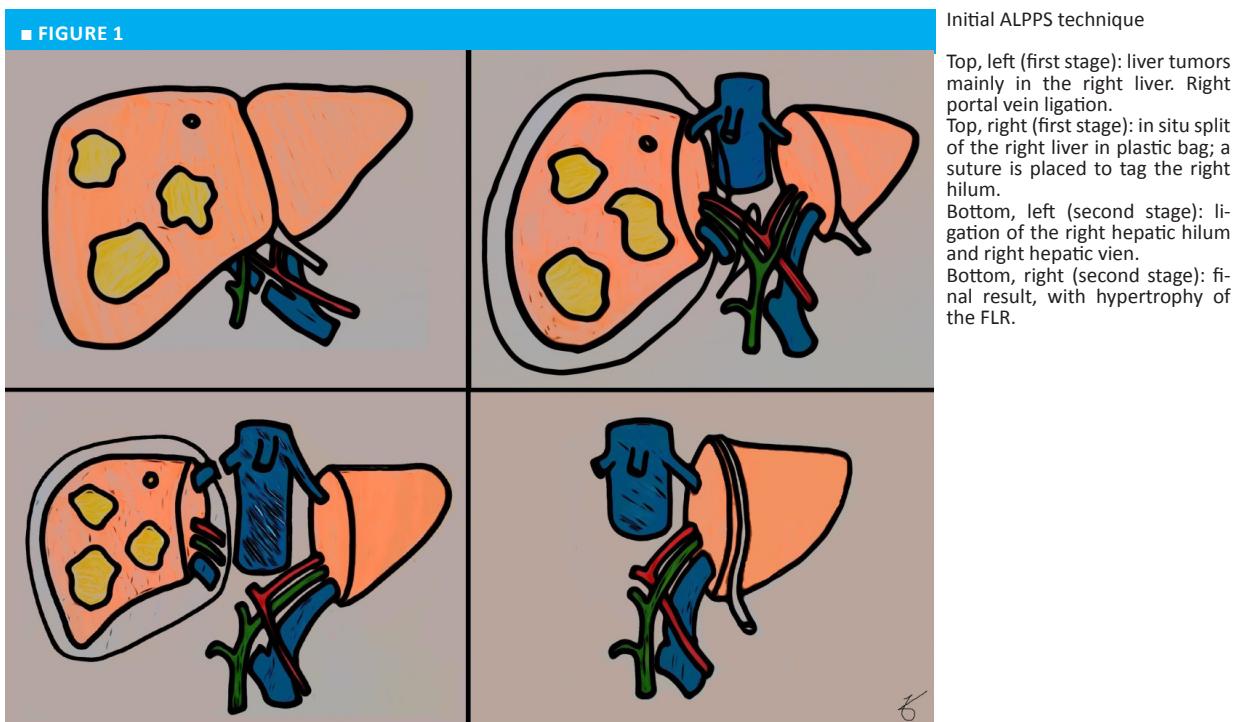


TABLE 1

Chronology of ALPPS

	Before 2007	After 2007	Modificaciones	
80s		Makuuchi Portal vein embolization	2007 Schlitt First liver resection with <i>in situ</i> split	2012 Machado Laparoscopic ALPPS
2000		Adam Two-stage hepatectomy	2011 Lang First case series of 3 patients	2014 Robles Modified ALTPS
			2015 Montalvá Oron, Schadde Monosegment ALPPS	
			Gall RALPPS (radiofrequency-assisted ALPPS)	
			Gringeri LAPS (laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy)	
		2012	De Santibañes Definite ALPPS	
			Vicente Robotic ALPPS	
		2015	Hong PALPP (percutaneous microwave ablation liver partition and portal vein embolization)	
			Li Hybrid-ALPPS	
		2017	Sakamoto TIPE-ALPPS (transileocecal portal embolization ALPPS)	
			Melekhina PRALPPS (percutaneous radiofrequency-assisted liver partition)	

Modifications of the original technique

Many technical variations of ALPPS have been described since the initial description:

- Minimally invasive surgery (MIS) for ALPPS. In 2012, Machado et al.²¹ performed the first laparoscopic ALPPS, and Vivent et al.²² published the first robotic ALPPS in 2016.
- The systematic review by Melandro et al.²³ included 27 patients undergoing MIS-ALPPS using a laparoscopic or robotic approach; 15.4% of the patients presented grade III complications, and no deaths were reported. In their review, Michal et al.²⁴ compared 46 patients undergoing MIS-ALPPS versus 1088 treated with open surgery. Operative parameters (time and blood loss) did not differ between the two groups. Open ALPPS patients had a more diverse profile of underlying comorbidities, more right extended hepatectomies, and higher rate of severe complications and mortality. In conclusion, there is still limited evidence.
- Tourniquet-ALPPS (ALTPS). The procedure, described by Robles et al.²⁵ in 2012, consists of right portal vein ligation and applying a tourniquet on the transection line, accelerating hypertrophy, and achieving efficient regeneration with acceptable morbidity and mortality rates²⁶.
- Modified ALTPS²⁷. The technique was designed for perihilar tumors requiring a “non-touch” technique to avoid left portal ligation; right PVE is performed on postoperative day 4.
- Monosegment ALPPS. In 2015, Montalvá Oron et al.²⁸ and Schadde et al.⁶ published a case series of monosegment ALPPS in 8 and 12 patients, respectively. In the first case series, morbidity was 50%, mortality 25% and disease recurrence was 100%, with median DFS of 155 days 28. In the second series, there were no deaths and 33.3% of the patients presented grade III complications, while disease recurrence was 50% after 14-month follow-up⁶.
- RALPP (radiofrequency-assisted ALPPS). The approach published by Gall et al.²⁹ in 2015 is through laparoscopic ALPPS with the use of radiofrequency ablation (RFA) to create a line of necrosis through the future transection line. This technique stops blood flow from the FLR to the contralateral liver while inducing hypertrophy of the FLR without a physical partition of the parenchyma.
- LAPS (laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy). Gringeri et al.³⁰ described this technique in 2015, which is similar to RFA but uses microwave ablation for liver partition.
- Mini-ALPPS. In 2016, de Santibañes et al.¹ suggested that partial parenchymal transection combined with intraoperative portal vein embolization (up to the middle hepatic vein) minimized the impact of the first stage and improved recovery compared with complete liver partition (up to the inferior vena cava). There were no serious complications and an adequate FLR was achieved⁴.
- PALPP (percutaneous microwave ablation liver partition and portal vein embolization). De Hong et al.³¹ published the use of percutaneous liver partition using microwave ablation in 2016.
- Hybrid-ALPPS³²: Li et al.³² described this technique in 2016 for tumors with infiltration to the right portal vein in which portal vein ligation is not feasible. They performed a “non-touch” technique with in-situ split using anterior approach, right PVE through interventional radiology (even through the ileocolic vein) without touching the hepatoduodenal ligament and the right liver, and finally completing 2-stage hepatectomy with transection of the portal bifurcation.
- TIPE_ALPPS (transileocecal portal embolization): Sakamoto et al.³³ documented this technique in 2016. Portal vein embolization is performed via the ileocecal vein avoiding the hepatoduodenal ligament with partial partition of the liver along the Rex-Cantlie line.
- PRALPPS (percutaneous radiofrequency-assisted liver partition): this technique was described in a case-control study by Melekhina et al.³⁴ in 2020 in patients with perihilar cholangiocarcinoma. The first stage of PRALPPS included percutaneous embolization of the right portal vein guided by ultrasonography and RFA along the right side of the middle hepatic vein under general anesthesia. Thermal ablation involved around 50% of the future transection plane, retaining a minimum distance of 2 cm from the hilar plate to avoid injury.

Because many variants of the ALPPS procedure emerged, Linecker et al.² proposed the development of a consensus terminology: Rescue-ALPPS (ALPPS after failure of PVE to induce hypertrophy), laparoscopic ALPPS (use of laparoscopy in any stage), PVE-ALPPS (use of PVE as part of the first stage), partial ALPPS (used for incomplete transection: ALTPS, RALPP and LAPS) or monosegment ALPPS.

Expert meetings

First International Expert Meeting

The first expert meeting on ALPPS was held in Hamburg, Germany, in 2015¹⁶. The meeting produced eight recommendations:

- Knowledge of individual hepatic anatomy is crucial. All efforts should be made to preserve arterial inflow and venous drainage of the “deportalized” part of the liver. Every unnecessary manipulation of the hilum should be strictly avoided.
- No technical variation of the transection technique can currently be recommended as superior.
- A cholangiogram can simplify visualizing biliary tree anatomy and possible bile leaks. Tagging anatomical structures can be performed to facilitate stage 2.
- The first liver volumetry should be done on days

- 8 to 10 and repeated weekly for 4 weeks if FLR is insufficient.
- CRLM is the main indication. Caution is called to use ALPPS for hepatocellular carcinoma (HCC) and cholangiocarcinoma, in view of the associated higher morbidity and mortality.
 - ALPPS is a viable option in cases with very small FLR or bilobar lesions, as drop-out rates seem to be lower compared with PVE or TSH. A “rescue” ALPPS procedure can be feasible in these cases.
 - With MELD score >10, step 2 should be postponed. Age > 60 years is associated with higher risk of poor outcomes and may justify longer intervals between both stages.
 - ALPPS in CRLM should only be performed after neoadjuvant systemic therapy. Tumor progression on chemotherapy is a contraindication for ALPPS. In case of synchronous colorectal liver tumors, the liver-first approach can be a good option. Caution is given to balance performing simultaneous procedures in liver and bowel.

The “10th anniversary of ALPPS” expert meeting

The 10th anniversary of ALPPS was celebrated during the 12th congress of the E-AHPBA (Mainz, Germany, 2017) at an expert meeting to advance in establishing clear indications, selection of patients and standardization of the surgical technique³⁵. The main conclusions of the meeting are:

- New technical modifications, minimizing the extensiveness of the first-stage procedure, are associated with significant improvements in safety.
- The degree of FLR hypertrophy in fibrotic/cirrhotic livers appears somewhat less substantial than in noncirrhotic livers.
- Resection rates are higher with ALPPS compared with TSH, with similar perioperative morbidity and mortality.
- ALPPS is effective after failure of portal vein embolization.

Current situation of ALPPS

This procedure has demonstrated to offer an opportunity for cure to patients who, initially, have no surgical option^{11,15,23,36}. In the meta-analysis by Moris et al.¹¹, complete resection was achieved in 90.9% of the patients undergoing ALPPS compared with 74.6% in those undergoing TSH. Some studies did not find differences in OS and DFS between both techniques^{11,37,38}. However, the results of the LIGRO trial^{39,49} demonstrated that ALPPS improved survival in patients with CRLM compared with TSH, with higher resection and survival rates.

The rate of complications and mortality associated with the technique is a matter of concern. Linecher et al.⁴¹ validated two risk models for predicting 90-day mortality, and Raptis et al.⁴² established the benchmark values for ALPPS.

There are no data demonstrating that liver volume increase runs parallel to liver function⁴³. Most deaths due to PHLF occur after the second stage. Thus, a dilemma emerges about the optimal timing for the second procedure. The meeting in Hamburg determined that minimum values for proceeding to stage 2 were FLR > 30% or a FLR/body weight ratio (FLR/BW) > 0.5%, and FLR > 40% or FLR/BW > 0.8%, depending on parenchymal quality^{4,16}. The first CT scan should be done on days 8 to 10 after stage 1 and repeated weekly for 4 weeks, if FLR is insufficient⁴⁴. Functional tests such as scintigraphy or indocyanine green test should become routine before completing the second stage. They can be especially useful in patients with a borderline FLR to decide the best timing for the intervention and to prevent PHLF. Serenari et al.⁴⁵ performed hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy combined with single photon emission-computed tomography (SPECT) before ALPPS stage 2 and developed the HIBA index (HIBA-i), which represents the proportion of radionuclide accumulated in the FLR. None of the patients with a cut-off value of 15% or greater developed PHLF.

The results obtained differ according to the disease that led to surgery:

CRLM

Colorectal liver metastasis is the main indication for ALPPS^{18,39,46-53} and has been described as independent predictor of lower rate of serious complications (Clavien-Dindo IIIa or greater) > 36%. Overall survival at 1 and 2 years is 76% and 62%, respectively, with DFS of 59% and 41%, respectively¹⁸. The LIGRO trial³⁹ is a multicenter, randomized control trial (RCT) that included 97 patients with CRLM randomized in a 1:1 manner to ALPPS or TSH. The resection rate for patients randomized to ALPPS was 92% versus 57% in those undergoing TSH ($p < 0.0001$). ALPPS induced greater hypertrophy of the FLR (ALPPS: 92% vs. TSH: 57%, $p < 0.0001$). There were no significant differences in the rate of serious complications (\geq IIIa) (ALPPS: 43% vs. TSH: 43%, $p = 1$) or 90-day mortality (ALPPS: 9.1% vs. TSH: 10.7%, $p = 0.64$). Time between stage 1 and stage 2 was longer in TSH (ALPPS: 11 ± 11 vs. TSH: 43 ± 15 days, $p < 0.0001$). Hasselgren et al.⁴⁰ described median survival of 46 months for ALPPS vs. 26 months for TSH ($p = 0.028$).

HCC

Hypertrophy of the FLR develops less rapid and to a lesser extent (40-47% vs. 76-138%) in livers

with HCC⁵⁴⁻⁵⁶ according to the degree of fibrosis. Mortality ranges between 9%⁵⁶ and 31%⁵⁴, so ALPPS is recommended in HCC with low degree of fibrosis and with a longer interval between stage 1 and 2 to allow the development of sufficient hypertrophy⁹. In these patients, partial split does not seem to induce sufficient hypertrophy compared with complete split (17.5 mL/day vs. 31.2 mL/day, p = 0.022)⁵⁶. ALPPS presents better OS and DFS than transcatheter arterial chemoembolization (TACE)⁵⁷ and higher resection rate than PVE⁵⁸.

Cholangiocarcinoma

Patients operated due to cholangiocarcinoma present high morbidity and mortality. The OS is higher with ALPPS compared with palliative chemotherapy⁵⁹ at 1, 2 and 3 years: 82.4%, 70.5% and 39.6%, respectively versus 51.2%, 21.4% and 11.3% (p < 0.01). This benefit is not observed in those patients with PHLF or multifocal intrahepatic cholangiocarcinoma. The rate of serious complications is 6.1% after stage 1, 41.1% after stage 2, and mortality is 21.2%.

The initial results reported for perihilar cholangiocarcinoma described mortality rate between 40%⁶⁰ and 48% at 90 days and OS of 6 months^{61,62}. The use of TIPE-ALPPS⁶³ and PRALPPS³⁴ have been reported for these tumors. Olthof et al.⁶² reported the results of cases of perihilar cholangiocarcinoma included in the ALPPS registry; 90-day mortality was 48% and mean OS was 6 months. FLR hypertrophy induced by ALPPS was similar to the one produced by major hepatectomies, but mortality was higher, and OS was lower. Thus,

the authors do not recommend ALPPS in perihilar cholangiocarcinoma and suggest PVE to increase the FLR.

ALPPS in pediatrics

The first indication of ALPPS in pediatrics was reported by Chan et al.⁶⁴ in 2014. In 2015, Wiederkehr et al.⁶⁵ published a series of 5 patients without serious complications or deaths.

Conclusions

The ALPPS procedure has generated considerable interest despite its significant morbidity and mortality. A better selection of patients has been possible, along with the definition of timing for the second stage and improved surgical techniques, which have led to acceptable rate of complications and mortality compared with standard liver resections. The technical modifications, have minimized the extensiveness of the first-stage procedure and are associated with significant improvements in safety, preserving a high rate of curative resection. The second stage must be delayed or even not performed in case of clinical impairment, complications or insufficient FLR. Recent data have confirmed higher resection rates achieved with ALPPS than with the standard procedures. ALPPS is an already established concept; nevertheless, several questions remain unanswered, particularly in terms of long-term oncological outcomes. ALPPS does not replace other technique but expands the therapeutic armament.

Referencias bibliográficas /References

- de Santibañes E, Álvarez FA, Ardiles V, Pekolj J, de Santibañes M. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. Langenbeck's Arch Surg. 2016; 401:557-63. doi:10.1007/s00423-016-1424-1.
- Linecker M, Kron P, Lang H, de Santibañes E, Clavien P-A. Too Many Languages in the ALPPS: Preventing Another Tower of Babel? Ann Surg. 2016; 263:837-8. doi:10.1097/SLA.00000000000001632.
- Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. Ann Surg. 2009; 250:540-8. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b674df.
- de Santibañes M, Boccalatte L, de Santibañes E. A literature review of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): so far, so good. Updates Surg. 2017; 69:9-19. doi:10.1007/s13304-016-0401-0.
- Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg. 2012; 255:405-14. doi:10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- Schadde E, Malagó M, Hernández-Alejandro R, Li J, Abdalla E, Ardiles V, et al. Monosegment ALPPS hepatectomy: extending resectability by rapid hypertrophy. Surgery. 2015; 157:676-89. doi:10.1016/j.surg.2014.11.015.
- Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery. 1990; 107:521-7.
- Hayashi S, Baba Y, Ueno K, Nakajo M, Kubo F, Ueno S, et al. Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization. Acta Radiol. 2007; 48:721-7. doi:10.1080/02841850701424514.
- Au KP, Chan ACY. Current status of associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy: Comparison with two-stage hepatectomy and strategies for better outcomes. World J Gastroenterol. 2019; 25:6373-85. doi:10.3748/wjg.v25.143.6373.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg. 2000; 232:777-85. doi:10.1097/00000658-200012000-00006.
- Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Kostakis ID, Tsilimigras DI, Beal EW, Papalampros A, et al. Operative Results and Oncologic Outcomes of Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Versus Two-Stage Hepatectomy (TSH) in Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Anal. World J Surg. 2018; 42:806-15. doi:10.1007/s00268-017-4181-6.
- Abstracts of the 9th Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA). April 12-16, 2011. Cape Town, South Africa. HPB (Oxford). 2011;13 (Suppl 2):1-145.

- doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00308.x.
13. Álvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibañes E. Nuevo método de regeneración hepática. *Cir Esp.* 2011; 89:645-9. doi:10.1016/j.ciresp.2011.08.001.
 14. Edmondson MJ, Sodergren MH, Pucher PH, Darzi A, Li J, Petrowsky H, et al. Variations and adaptations of associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): Many routes to the summit. *Surgery.* 2016; 159:1058-72. doi:10.1016/j.surg.2015.11.013.
 15. de Santibañes E, Clavien P-A. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg.* 2012; 255:415-7. doi:10.1097/SLA.0b013e318248577d.
 16. Oldhafer KJ, Stavrou GA, van Gulik TM, Core Group. ALPPS—Where Do We Stand, Where Do We Go?: Eight Recommendations From the First International Expert Meeting. *Ann Surg.* 2016; 263:839-41. doi:10.1097/SLA.0000000000001633.
 17. (ALPPS) W registry of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. Worldwide registry of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) n.d. www.alpps.net.
 18. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernández-Alejandro R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2014; 260:829-36; discussion 836-8. doi:10.1097/SLA.0000000000000947.
 19. Schnitzbauer AA, Schadde E, Linecker M, Machado MA, Adam R, Malago M, et al. Indicating ALPPS for Colorectal Liver Metastases: A Critical Analysis of Patients in the International ALPPS Registry. *Surgery.* 2018; 164:387-94. doi:10.1016/j.surg.2018.02.026.
 20. Schlitt HJ, Hackl C, Lang SA. "In-Situ Split" Liver Resection/ALPPS - Historical Development and Current Practice. *Visc Med.* 2017; 33:408-12. doi:10.1159/000479850.
 21. Machado MAC, Makdissi FF, Surjan RC. Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. *Ann Surg.* 2012; 256:e13; author reply e16-9. doi:10.1097/SLA.0b013e318265ff2e.
 22. Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, Fabra I. First ALPPS procedure using a total robotic approach. *Surg Oncol.* 2016; 25:457. doi:10.1016/j.suronc.2015.10.001.
 23. Melandro F, Giovanardi F, Hassan R, Larghi Laureiro Z, Ferri F, Rossi M, et al. Minimally Invasive Approach in the Setting of ALPPS Procedure: A Systematic Review of the Literature. *J Gastrointest Surg.* 2019; 23:1917-24. doi:10.1007/s11605-018-04092-x.
 24. Michal K, Sau M, Tamara GMH, Long JR. A better route to ALPPS: minimally invasive vs open ALPPS. *Surg Endosc.* 2020; 34:2379-89. doi:10.1007/s00464-020-07437-3.
 25. Robles Campos R, Parrilla Paricio P, López Conesa A, Marín Hernández C, García Pérez R, Fuster Quiñonero M. Una nueva estrategia quirúrgica para metástasis hepáticas bilobares múltiples:clusión portal derecha y torniquete en la línea de sección parenquimatosa. *Cir. Esp.* 2012; 90:191-6. doi:10.1016/j.ciresp.2012.01.002.
 26. Robles R, Parrilla P, López-Conesa A, Brusadin R, de la Peña J, Fuster M, et al. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. *Br J Surg.* 2014; 101:1129-34; discussion 1134. doi:10.1002/bjs.9547.
 27. Robles Campos R, Brusadin R, López Conesa A, Parrilla Paricio P. Staged liver resection for perihilar liver tumors using a tourniquet in the umbilical fissure and sequential portal vein embolization on the fourth postoperative day (a modified ALTPS). *Cir Esp.* 2014; 92:6826. doi:10.1016/j.ciresp.2014.07.006.
 28. Montalvá Orón EM, Maupoey Ibáñez J, Bañuelos Carrillo R, Bosca Robledo A, Orbis Castellanos JF, Moya Herreira Á, et al. Monosegment ALPPS: A new variant of the techniques for rapid hepatic regeneration. Critical review of the initial results of our series. *Cir Esp.* 2015; 93:436-43. doi:10.1016/j.ciresp.2015.02.011.
 29. Gall TMH, Sodergren MH, Frampton AE, Fan R, Spalding DR, Habib NA, et al. Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Ann Surg.* 2015; 261:e45-6. doi:10.1097/SLA.0000000000000607.
 30. Gringeri E, Boetto R, D'Amico FE, Bassi D, Cillo U. Laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy (LAPS): a minimally invasive first-step approach. *Ann Surg.* 2015; 261:e42-3. doi:10.1097/SLA.0000000000000606.
 31. Hong DF, Zhang YB, Peng SY, Huang DS. Percutaneous Microwave Ablation Liver Partition and Portal Vein Embolization for Rapid Liver Regeneration: A Minimally Invasive First Step of ALPPS for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2016; 264:e1-2. doi:10.1097/SLA.00000000000001707.
 32. Li J, Kantas A, Ittrich H, Koops A, Achilles EG, Fischer L, et al. Avoid "All-Touch" by Hybrid ALPPS to Achieve Oncological Efficacy. *Ann Surg.* 2016; 263:66-7. doi:10.1097/SLA.0000000000000845.
 33. Sakamoto Y, Inagaki F, Omichi K, Ohkura N, Hasegawa K, Kokudo N. Associating Liver Partial Partition and Transileocecal Portal Vein Embolization for Staged Hepatectomy. *Ann Surg.* 2016; 264:e21-2. doi:10.1097/SLA.00000000000001757.
 34. Melekhina O, Efkanov M, Alikhanov R, Tsvirkun V, Kulezneva Y, Kazakov I, et al. Percutaneous radiofrequency-assisted liver partition versus portal vein embolization before hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *BJS Open.* 2020; 4:101-8. doi:10.1002/bjs.5.50225.
 35. Lang H, de Santibañes E, Schlitt HJ, Malagó M, van Gulik T, Machado MA, et al. 10th Anniversary of ALPPS-Lessons Learned and quo Vadis. *Ann Surg.* 2019; 269:114-9. doi:10.1097/SLA.0000000000002797.
 36. Schadde E, Schnitzbauer AA, Tschiuor C, Raptis DA, Bechstein WO, Clavien P-A. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:3109-20. doi:10.1245/s10434-014-4213-5.
 37. Ratti F, Schadde E, Masetti M, Massani M, Zanello M, Serenari M, et al. Strategies to Increase the Resectability of Patients with Colorectal Liver Metastases: A Multi-center Case-Match Analysis of ALPPS and Conventional Two-Stage Hepatectomy. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:1933-42. doi:10.1245/s10434-014-4291-4.
 38. Kambakama P, Linecker M, Alvarez FA, Samaras P, Reiner CS, Raptis DA, et al. Short Chemotherapy-Free Interval Improves Oncological Outcome in Patients Undergoing Two-Stage Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23:3915-23. doi:10.1245/s10434-016-5419-5.
 39. Sandström P, Røsok BI, Sparreli E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared with Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results from a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg.* 2018; 267:833-40. doi:10.1097/SLA.0000000000002511.
 40. Hasselgren K, Røsok BI, Larsen PN, Sparreli E, Lindell G, Schultz NA, et al. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Ann Surg.* 2019; Publish Ah. doi:10.1097/SLA.0000000000003701.
 41. Linecker M, Kuemmerli C, Kambakama P, Schlegel A, Muijesan P, Capobianco I, et al. Performance validation of the ALPPS risk model. *HPB.* 2019; 21:711-21. doi:10.1016/j.hpb.2018.10.003.
 42. Raptis DA, Linecker M, Kambakama P, Tschiuor C, Müller PC, Hadjitschifi C, et al. Defining Benchmark Outcomes for ALPPS. *Ann Surg.* 2019; 270:835-41. doi:10.1097/SLA.0000000000003539.
 43. Olthof PB, Schnitzbauer AA, Schadde E. The HPB controversy of the decade: 2007-2017 - Ten years of ALPPS. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44:1624-7. doi:10.1016/j.ejso.2018.06.005.
 44. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschiuor C, Le-surtel M, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2015; 262:780-5; discussion 785-6. doi:10.1097/SLA.0000000000001450.
 45. Serenari M, Collaud C, Alvarez FA, de Santibañes M, Giunta D, Pekolj J, et al. Interstage Assessment of Remnant Liver Function in ALPPS Using Hepatobiliary Scintigraphy: Prediction of Posthepatectomy Liver Failure and Introduction of the HIBA Index. *Ann Surg.* 2018; 267:1141-7. doi:10.1097/SLA.0000000000002150.
 46. Alvarez FA, Ardiles V, De Santibañes M, Pekolj J, De Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: A prospective study at a single center. *Ann Surg.* 2015; 261:723-32. doi:10.1097/SLA.0000000000001046.
 47. Adam R, Imai K, Castro Benítez C, Allard M-A, Vibert E, Sa Cunha A, et al. Outcome after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy and conventional two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2016; 103:1521-9. doi:10.1002/bjs.10256.
 48. Tanaka K, Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D, Hiroshima Y, Koda K, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): short-term outcome, functional changes in the future liver remnant, and tumor growth activity. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41:506-12. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.031.
 49. Croome KP, Hernández-Alejandro R, Parker M, Heimbach J, Rosen C, Nagorney DM. Is the liver kinetic growth rate in ALPPS unprecedented when compared with PVE and living donor liver transplant? A multicentre analysis. *HPB.* 2015; 17:477-84. doi:10.1111/hpb.12386.
 50. Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D, Hiroshima Y, Koda K, Yamazaki K, et al. Histologic features after surgery associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus those after hepatectomy with portal vein embolization. *Surgery.* 2016; 159:1289-98. doi:10.1016/j.surg.2015.12.004.
 51. Chia DKA, Yeo Z, Loh SEK, Iyer SG, Madhavan K, Kow AWC. ALPPS

- for Hepatocellular Carcinoma Is Associated with Decreased Liver Remnant Growth. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22:973-80. doi:10.1007/s11605-018-3697-x.
52. Shindoh J, Vauthey J-N, Zimmetti G, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, et al. Analysis of the Efficacy of Portal Vein Embolization for Patients with Extensive Liver Malignancy and Very Low Future Liver Remnant Volume, Including a Comparison with the Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy Approach. *J Am Coll Surg.* 2013; 217:126-33. doi:10.1016/j.jamcoll-surg.2013.03.004.
53. Robles-Campos R, Brusadin R, López-Conesa A, López-López V, Navarro-Barrios Á, López-Espín JJ, et al. Long-Term Outcome After Conventional Two-Stage Hepatectomy Versus Tourniquet-ALPPS in Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Matching Analysis. *World J Surg.* 2019; 43:2281-9. doi:10.1007/s00268-019-05031-w.
54. D'Haese JG, Neumann J, Weniger M, Pratschke S, Björnsson B, Arduiles V, et al. Should ALPPS be Used for Liver Resection in Intermediate-Stage HCC? *Ann Surg Oncol.* 2016; 23:1335-43. doi:10.1245/s10434-015-5007-0.
55. Chan ACY, Poon RTP, Chan C, Lo CM. Safety of ALPPS Procedure by the Anterior Approach for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2016; 263:e14-6. doi:10.1097/SLA.0000000000001272.
56. Chan ACY, Chok K, Dai JWC, Lo CM. Impact of split completeness on future liver remnant hypertrophy in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in hepatocellular carcinoma: Complete-ALPPS versus partial-ALPPS. *Surgery.* 2017; 161:357-64. doi:10.1016/j.surg.2016.07.029.
57. Wang Z, Peng Y, Hu J, Wang X, Sun H, Sun J, et al. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy for Unresectable Hepatitis B Virus-related Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Study of 45 Patients. *Ann Surg.* 2020; 271:534-41. doi:10.1097/SLA.0000000000002942.
58. Chan A, Zhang WY, Chok K, Dai J, Ji R, Kwan C, et al. ALPPS Versus Portal Vein Embolization for Hepatitis-related Hepatocellular Carcinoma: A Changing Paradigm in Modulation of Future Liver Remnant Before Major Hepatectomy. *Ann Surg.* 2019; XX. doi:10.1097/SLA.0000000000003433.
59. Li J, Moustafa M, Meiners J, Stüben O, Izicki J, Heumann A. ASO Author Reflections: Optimizing the Oncological Outcome for Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27:1385-6. doi:10.1245/s10434-020-08274-3.
60. Serenari M, Zanello M, Schadde E, Toschi E, Ratti F, Gringeri E, et al. Importance of primary indication and liver function between stages: results of a multicenter Italian audit of ALPPS 2012–2014. *HPB.* 2016; 18:419-27. doi:10.1016/j.hpb.2016.02.003.
61. Balci D. Pushing the Envelope in Perihilar Cholangiocellular carcinoma Surgery: TIPE-ALPPS. *Ann Surg.* 2018; 267:e21-2. doi:10.1097/SLA.0000000000002604.
62. Olthof PB, Coelen RJS, Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Malago M, Hernández-Alejandro R, et al. High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry. *HPB.* 2017; 19:381-7. doi:10.1016/j.hpb.2016.10.008.
63. Sakamoto Y, Matsumura M, Yamashita S, Ohkura N, Hasegawa K, Kokudo N. Partial TIPE ALPPS for Perihilar Cancer. *Ann Surg.* 2018; 267:e18-20. doi:10.1097/SLA.0000000000002484.
64. Chan A, Chung PHY, Poon RTP. Little girl who conquered the "ALPPS". *World J Gastroenterol.* 2014; 20:10208-11. doi:10.3748/wjg.v20.i29.10208.
65. Wiederkehr JC, Avilla SG, Mattos E, Coelho IM, Ledesma JA, Conceição AF, et al. Associating liver partition with portal vein ligation and staged hepatectomy (ALPPS) for the treatment of liver tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2015; 50:1227-31. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.019.