

Alvarez, Fernando Andrés

Resultados oncológicos a corto y largo plazo en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal operados mediante hepatectomía en dos tiempos con técnica de ALPPS

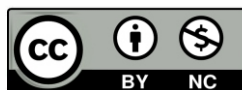
Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2022

Cita sugerida: Fernando FA. Resultados oncológicos a corto y largo plazo en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal operados mediante hepatectomía en dos tiempos con técnica de ALPPS. [tesis de maestría] [internet]. [Buenos Aires]. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2022 [citado AAAA MM DD]. 36 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisyr/20230731114613/tesis-alvarez-fernando.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



**MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA
INSTITUTO UNIVERSITARIO HOSPITAL ITALIANO**

TÍTULO DE TESIS

“Resultados oncológicos a corto y largo plazo en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal operados mediante hepatectomía en dos tiempos con técnica de ALPPS”

AÑO DE INGRESO A LA MAESTRÍA
2017

MAESTRANDO

Fernando Andrés Alvarez

Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D. Perón 4190.
C1181ACH. Buenos Aires, Argentina.

DIRECTOR DE TESIS

Prof. Dr. Eduardo de Santibañes

Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D. Perón 4190.
C1181ACH. Buenos Aires, Argentina.

TUTOR

Dra. Victoria Ardiles

Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires. Juan D. Perón 4190.
C1181ACH. Buenos Aires, Argentina.

Fecha de entrega de la Tesis

22/12/2022

TABLA DE CONTENIDOS

	Pag.
1. RESÚMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. PREGUNTA	5
4. OBJETIVOS	5
4.1. OBJETIVO GENERAL	
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
5. MATERIALES Y METODOS	5
5.1. DISEÑO	
5.2. ÁMBITO	
5.3. POBLACIÓN Y PERÍODO DE ESTUDIO	
5.4. EVALUACIÓN PREOPERATORIA Y VOLUMETRÍA	
5.5. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	
5.6. PERÍODO ENTRE LOS PROCEDIMIENTOS Y SEGUIMIENTO	
5.7. VARIABLES DEL ESTUDIO	
5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
5.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	
6. RESULTADOS	9
7. DISCUSIÓN	11
8. CONCLUSION	16
9. FIGURAS	17
9.1. FIGURA 1	
9.2. FIGURA 2	
9.3. FIGURA 3	
9.4. FIGURA 4	
10. TABLAS	19
10.1. TABLA 1	
10.2. TABLA 2	
10.3. TABLA 3	
10.4. TABLA 4	
10.5. TABLA 5	
10.6. TABLA 6	
10.7. TABLA 7	
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
12. ABREVIATURAS	31
13. ANEXOS	32
13.1. CARTA DE CONFORMIDAD DIRECTOR Y TUTORA DE TESIS	
13.2. APROVACIÓN DE PROTOCOLO POR EL CEPI	

1. RESUMEN:

Introducción: La asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida (ALPPS), es una técnica innovadora que posibilita la resección tumoral completa en un intervalo de tiempo más corto y en un mayor número de pacientes que la hepatectomía en 2 tiempos clásica. Sin embargo, existe poca evidencia respecto de los resultados oncológicos a largo plazo en pacientes con MCR, y las altas tasas de recurrencia y pobre supervivencia reportada en algunas series retrospectivas con poco seguimiento plantean controversias sobre el beneficio de este nuevo método. El presente estudio tiene por objetivo evaluar nuestros resultados oncológicos a corto y largo plazo en pacientes con MCR operados mediante la técnica de ALPPS, e identificar qué factores clínico-patológicos se asocian a recurrencia de enfermedad y supervivencia global en estos pacientes.

Materiales y Métodos: Estudio observacional y analítico de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de MCR irresecables debido a un RHF insuficiente, tratados mediante ALPPS entre Junio de 2011 y Junio de 2021 en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes, cuya mediana de edad fue de 56 años (rango= 29-81) y 21 pacientes eran varones (66%). En 30 pacientes (93,7%) se pudo completar ambos tiempos del ALPPS con una resección R0 en 80% de estos. La morbilidad mayor fue del 37,5% y la mortalidad del 0%. La mediana de supervivencia global (SG) y libre de recurrencia (SLR) en los pacientes que completaron el segundo tiempo fue de 28,1 meses y 8,8 meses (respectivamente). La SG y SLR a 1, 3 y 5 años fue de 86%, 45% y 21% y de 42%, 14% y 14% respectivamente. El único factor de riesgo independiente asociado a una pobre SLR (5,7 vs 11,6 meses; $p=0,038$) y SG (15 vs 37 meses; $p=0,009$) fue el no haber recibido quimioterapia adyuvante luego del ALPPS. Si bien no alcanzó un nivel de significancia estadística, los pacientes de nuestra serie con KRAS mutado que completaron ambos tiempos de ALPPS tuvieron una menor mediana de SLR (5,5 vs 9,4 meses; $p=0,072$) y SG (11,9 vs 29,2 meses; $p=0,325$) a la de aquellos con KRAS no mutado. En el análisis por intención de tratar desde el diagnóstico de la enfermedad, la mutación del gen KRAS se asoció a una peor SG (24,3 vs 38,9 meses; $p=0,025$).

Conclusiones: El presente estudio demuestra que la estrategia de ALPPS es factible y segura en pacientes con MCR, y está asociada con resultados oncológicos prometedores a corto y largo plazo, comparables a las estrategias tradicionales para aumentar la resecabilidad en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Por otro lado, nuestros resultados sugieren por primera vez que recibir quimioterapia adyuvante es un factor asociado de manera independiente a mejores resultados oncológicos a corto y largo plazo después de ALPPS. La selección preoperatoria de pacientes con marcadores biológicos de enfermedad más agresiva, como las mutaciones KRAS, debe ser realizada con cautela dado que podría afectar los resultados oncológicos de esta estrategia.

PALABRAS CLAVES: Partición hepática; ligadura portal; hepatectomía en 2 tiempos; ALPPS; supervivencia; resultados oncológicos.

2. INTRODUCCIÓN:

La resección quirúrgica sigue siendo la única opción potencialmente curativa para pacientes con metástasis hepáticas colorrectales (MCR), con supervivencias reportadas a 5 años de entre 30% y 50%[1]. La posibilidad de lograr una resección tumoral completa (R0) esta muchas veces limitada por la cantidad y calidad del remanente hepático futuro (RHF), siendo la insuficiencia hepática posthepatectomía (IHP) la complicación más temida y grave después de resecciones hepáticas mayores [2]. En pacientes con enfermedad hepática previa o toxicidad secundaria a la quimioterapia, la mortalidad debido a IHP puede alcanzar un 32% [3]. El volumen mínimo de parénquima hepático que debe preservarse para que el paciente tolere el procedimiento minimizando el riesgo de IHP es de 25-30% del volumen hepático total en hígados sanos y 40% en hígados con enfermedades parenquimatosas tales como la fibrosis o cirrosis [4,5]. En pacientes con un RHF demasiado pequeño para mantener una adecuada función hepática posterior a una hepatectomía, la oclusión preoperatoria de la rama portal correspondiente al lóbulo hepático a reseccionar mediante embolización percutánea (EP) o ligadura quirúrgica (LP) ha demostrado ser un procedimiento seguro, bien tolerado y con un importante rol terapéutico, ya que induce la hipertrofia del lóbulo sano contralateral [6,7]. Cuando la carga tumoral es bilateral, dicha oclusión se combina con una resección hepática en 2 tiempos, es decir la resección de las metástasis del lóbulo menos afectado (contralateral a la oclusión portal) en el primer tiempo seguido de la resección del lóbulo enfermo en el segundo tiempo, entre 1 y 2 meses después [8]. Estos procedimientos secuenciados posibilitan la resección quirúrgica en muchos pacientes con lesiones hepáticas, a menudo bilaterales, que de lo contrario serían considerados inoperables. La desventaja de la EP o la LP en cirugía en 2 tiempos clásica, sin embargo, es la necesidad de intervalos prolongados entre ambas cirugías, donde hasta un 40% de los pacientes no llegan a la resección con intención curativa debido a progresión tumoral en el período de intervalo o a insuficiente hipertrofia del RHF [3,9-11].

La innovación más reciente en el campo de las resecciones hepáticas en 2 tiempos es hoy conocida con el acrónimo ALPPS (del inglés “Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy”) [12]. Dicha técnica consiste en la combinación de una oclusión portal derecha con una partición del parénquima hepático durante el primer tiempo, seguida en 7 a 10 días después de un segundo tiempo en el que se completa la resección del hemi-hígado enfermo [13]. Esta nueva técnica se caracteriza por permitir un mayor y más rápido crecimiento del RHF, lo que posibilita la resección tumoral completa en un intervalo de tiempo más corto y en un mayor número de pacientes que la hepatectomía en 2 tiempos clásica [14,15]. Si bien los resultados disponibles del registro Internacional de ALPPS indican que los pacientes con MCR tienen el mejor perfil de seguridad en términos de morbi-mortalidad entre las diferentes etiologías tumorales [16,17], las altas tasas de recurrencia y la pobre supervivencia reportada en algunas series retrospectivas con resultados a corto plazo plantea controversias sobre la aplicabilidad de este nuevo método [18,19]. En la actualidad sabemos que el pronóstico de los pacientes con MCR es heterogéneo y varios factores clínico-patológicos han sido identificados como predictores de peores resultados oncológicos después de la resección [20-22]. La edad mayor a 70 años, el sexo masculino, las lesiones mayores a 5 cm, un nivel de antígeno carcinoembrionario sérico preoperatorio mayor de 200 ng/ml, 3 o más metástasis en el RHF, la progresión durante la quimioterapia y la presencia de enfermedad extrahepática han sido identificados en estudios previos como factores de riesgo de fracaso en completar la hepatectomía en 2

tiempos clásica [23]. Sin embargo, a la fecha existe poca evidencia respecto de los resultados oncológicos a largo plazo de ALPPS en pacientes con MCR, en su mayoría proveniente del registro multicéntrico con sus respectivos sesgos; y más aún, se desconoce cuál es la implicancia pronóstica de los distintos factores de riesgo clásicos en pacientes operados mediante ALPPS. En 2015 nuestro grupo reportó los resultados iniciales de la que por aquel entonces era la serie inicial más importante de centro único sobre ALPPS a nivel mundial, pero lamentablemente no fue posible evaluar de manera adecuada los resultados oncológicos dado el bajo número de pacientes incluidos, la mezcla de etiologías tumorales y el poco seguimiento de estos [24]. Si bien los candidatos habituales a ALPPS representan por sí mismo un subgrupo oncológico de alto riesgo, con un comportamiento biológico agresivo, el conocimiento de factores pronósticos sería de gran utilidad en el escenario clínico diario para optimizar la selección de pacientes y su manejo, pudiendo ayudar a identificar aquellos pacientes con una buena probabilidad de lograr un resultado favorable a largo plazo y evitando una cirugía agresiva de alto riesgo en pacientes que no se beneficiaran de la misma.

3. PREGUNTA: Habiendo cumplido 10 años de experiencia en ALPPS por MCR nos preguntamos: ¿cuáles con nuestros resultados oncológicos en pacientes con MCR operados mediante la técnica de ALPPS y que factores clínico-patológicos se asocian a recurrencia de enfermedad y supervivencia global en estos pacientes?

4.1. OBJETIVO GENERAL: El presente estudio tiene por objetivo evaluar los resultados oncológicos de pacientes operados mediante ALPPS en una cohorte de centro único.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Reportar los resultados a corto y largo plazo en nuestra cohorte de pacientes.
- Describir los patrones de recurrencia de la enfermedad y su tratamiento.
- Determinar la supervivencia global y libre de recurrencia.
- Identificar factores pronósticos clínico-patológicos de recurrencia local o a distancia de la enfermedad posterior a la resección.
- Identificar factores pronósticos clínico-patológicos de supervivencia global a largo plazo posterior a la resección.

5. MATERIALES Y MÉTODOS:

5.1. Diseño: Estudio observacional y analítico de cohorte retrospectiva.

5.2. Ámbito: Sección de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática (HPB). Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

5.3. Población y período de estudio: Se estudiaron en forma retrospectiva aquellos pacientes con diagnóstico de MCR tratados mediante cirugía hepática con técnica de ALPPS entre Junio de 2011 y Junio de 2021 que cumplieren con todos los criterios de

inclusión y ninguno de exclusión. El análisis final de los datos fue realizado a partir de una base de datos mantenida prospectivamente.

1. Criterios de inclusión:

- Edad \geq 18 años
- Diagnóstico de MCR.
- Intervenido mediante la cirugía de ALPPS.

2. Criterios de exclusión:

- Presencia de metástasis extrahepáticas no resecables o tumor primario no resecable.

La indicación de cirugía de ALPPS se realizó en comité de tumores multidisciplinario siguiendo criterios previamente reportados [24]. La misma se consideró para pacientes con un volumen insuficiente de RHF (<30% del volumen hepático total en hígados sanos y <40% en hígados cirróticos) y al menos uno de los siguientes: (1) un margen tumoral cercano al RHF o sus pedículos vasculares, (2) metástasis bilobares con contraindicación para embolización portal, (3) fracaso de embolización o ligadura portal previo, (4) extensión tumoral inesperada durante la exploración quirúrgica haciendo necesaria una hepatectomía mayor que la planificada, o (5) la necesidad de una gran hipertrofia (> 65%) en un RHF extremadamente pequeño.

5.4. Evaluación preoperatoria y volumetría: La estadificación oncológica preoperatoria en todos los pacientes constó de evaluación por imágenes que incluye tomografía computarizada (TC) multicorte del tórax, abdomen y pelvis para excluir enfermedad extrahepática y una resonancia magnética nuclear (RMN) del hígado para una mejor evaluación en pacientes con lesiones pequeñas, hígado graso o que recibieron quimioterapia. En aquellos casos donde la extensión tumoral no pudo ser definida claramente en TC o RMN, se realizó adicionalmente una tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa F-18. La determinación del volumen del RHF antes de ambos tiempos quirúrgicos se realizó según la técnica descrita previamente [24]. Para la misma se utilizaron imágenes por TC o RMN contrastadas como estudio de referencia. Una vez adquiridas, las imágenes se enviaron a una estación de trabajo (Imagen Vital Inc., EE.UU.) para las reconstrucciones volumétricas de representación y de evaluación. Un radiólogo con experiencia en TC abdominal dibujó manualmente los contornos del RHF restando las resecciones planificadas en el hígado remanente. En base al estudio volumétrico se calcularon los siguientes parámetros:

- Volumen hepático total estandarizado (VHTe): se utilizó la fórmula $-794.41 + 1267.289 \times \text{área de superficie corporal (m}^2\text{; según fórmula de Mosteller)}$ [25].
- Volumen del RHF: su volumen absoluto en cm^3 se relacionó (%) tanto con el volumen VHTe ($\text{RHF}_{\text{e}} = \text{RHF}/\text{VHTe}$), como con el peso corporal total ($\text{RHF}_{\text{pc}} = \text{RHF}/\text{PC}$).

Se consideró suficiente para tolerar una resección hepática mayor un RHF_{e} de al menos 30% en hígados sanos o que recibieron quimioterapia y un 40% en hígados cirróticos. Así mismo, se consideró suficiente un RHF_{pc} del 0,5% en hígados sanos o que recibieron quimioterapia y un 0,8% en hígados cirróticos.

5.5. Procedimiento quirúrgico:

La técnica quirúrgica de ALPPS ha sido descrita en detalle previamente [24]. La cirugía de ALPPS podría resumirse como una hepatectomía mayor en 2 tiempos con un intervalo corto entre ambos procedimientos. La misma fue realizada tanto por abordaje convencional como mínimamente invasivo laparoscópico según la técnica que se describe a continuación:

- **Primer tiempo:** en caso de enfermedad hepática bilateral, el primer paso es lograr una resección total de las lesiones en el RHF (limpieza del RHF). Para esto se realizaron tanto resecciones anatómicas como no anatómicas, siendo éstas últimas de preferencia a fin de preservar la mayor cantidad de parénquima posible. En algunas ocasiones extremas incluso fue necesario dejar sólo un segmento hepático como RHF. Luego se procedió a seccionar la vena porta del lado a reseccionar (habitualmente el derecho), y a realizar la partición hepática parcial o total entre el lóbulo a reseccionar y el RHF. La partición total se realizó en aquellos casos en los que el tumor se encontraba cercano al plano de la partición por el riesgo potencial de invasión del RHF durante el intervalo entre ambos procedimientos. El plano de la partición se realizó de acuerdo con la patología y la extensión de la misma pudiendo ser el de una hepatectomía derecha, una triseccionectomía derecha o, excepcionalmente, una triseccionectomía izquierda. En los casos en los que se planificó una hepatectomía derecha, se preservó la vena suprahepática media a fin de evitar complicaciones por congestión venosa del hemi-hígado enfermo. En aquellos casos con metástasis sincrónicas en los que se había planificado una resección simultánea del tumor primario, esta se realizó en todos los casos durante la primera cirugía. Mas recientemente, a partir de mayo de 2015, se incorporó una variante técnica conocida como Mini-ALPPS que incorpora la combinación de la partición parcial del parénquima y la embolización portal de las ramas del lóbulo a reseccionar, con el objetivo minimizar el impacto quirúrgico del primer tiempo [26]
- **Segundo tiempo:** Una vez que el RHF alcanzó los parámetros volumétricos y funcionales para considerar una cirugía segura y el paciente se encontraba en buen estado clínico, se realizó el segundo tiempo quirúrgico. Durante el segundo tiempo quirúrgico se procedió a completar la resección del lóbulo hepático enfermo completando la transección del parénquima utilizando suturas mecánicas o mediante disección y ligadura selectiva de los vasos. La sección de los pedículos vasculobiliares glissonianos y vena suprahepática del lóbulo hepático enfermo se realizó mediante sutura mecánica vascular o sutura y sección manual de los mismos.

5.6. Período entre los procedimientos y seguimiento: Al sexto día postoperatorio del primer tiempo quirúrgico de ALPPS se realizó de manera rutinaria una TC con volumetría del RHF. En caso de hipertrofia insuficiente, se realizó una nueva TC semanalmente hasta que se alcanzó un volumen de RHF suficiente. La evaluación funcional postoperatoria consistió en una evaluación clínica y análisis de sangre de la función hepática en forma diaria. En aquellos pacientes con un volumen limítrofe del RHF o con dudas sobre la suficiencia funcional, se realizó adicionalmente una Centellografía Hepatobiliar para determinar la actividad funcional regional de la RHF cuantificando la captación de ^{99m}Tc-ácido dimetiliminodiacético (HIDA) según la técnica previamente descrita [27]. El seguimiento oncológico postoperatorio consistió en evaluación clínica, marcadores tumorales (CEA) y evaluación por imágenes (TC o RMN) al mes de la segunda cirugía y luego cada 4 meses.

5.7. Variables del estudio:

1. Variables de resultado:

- Supervivencia global (SG): definida como el tiempo transcurrido desde el primer tiempo quirúrgico hasta la fecha de la muerte por cáncer o el último seguimiento.
- Recurrencia de enfermedad: definida como la reaparición (recidiva) de la enfermedad posterior a la resección, evidenciada en imágenes, mediante nuevas lesiones tanto a nivel local en hígado como a distancia.
- Supervivencia libre de recurrencia (SLR): definida como el tiempo transcurrido desde el segundo tiempo quirúrgico hasta la fecha de recurrencia, el último seguimiento o muerte por cualquier causa.

2. Variables de exposición: Sexo, edad, estadio TNM del tumor primario, metástasis sincrónicas, número de metástasis, tamaño de la lesión mayor, enfermedad metastásica bilateral, enfermedad extrahepática no resecada al momento del primer tiempo quirúrgico, metástasis pulmonares al diagnóstico, quimioterapia pre y postoperatoria (esquema, número de ciclos), más de 1 línea de quimioterapia, intervalo entre cirugía y quimioterapia adyuvante, marcador tumoral CEA al diagnóstico y pre-operatorio, respuesta radiológica a quimioterapia según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) [28], transfusión sanguínea durante alguna de las cirugías, intervalo entre ambos procedimientos, margen quirúrgico en anatomía patológica (margen positivo R1: células tumorales a <1 mm del margen), status mutacional del gen KRAS en exón-2 (codones 12 y 13) y exón-3 (codón 61) de ADN aislado a partir del tumor primario o de las metástasis hepáticas, y respuesta histológica a la quimioterapia según la clasificación de Rubbia Brandt [29].

3. Otras variables: Peso, altura, índice de masa corporal (BMI), Riesgo quirúrgico ASA (American Society of Anesthesiologists), índice de Comorbilidad de Charlson [30], resección hepática previa, resección colorrectal previa, localización del tumor primario, tipo de hepatectomía según nomenclatura de Brisbane 2000[31], resección simultánea del tumor primario, estadía hospitalaria total, complicaciones según la clasificación de Dindo-Clavien[32] (morbilidad dentro de los 30 días postoperatorios y mortalidad durante la estadía hospitalaria o hasta los 90 días postoperatorios), causa de muerte, localización de la recurrencia, tratamiento de la recurrencia y supervivencia post-recurrencia (SPR).

5.8. Consideraciones estadísticas: Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas son expresadas con mediana y rango intercuartílico (RIC). Para el análisis bivariado de las variables relacionadas a recurrencia, se utilizaron en las variables continuas el test de t para muestras independientes (con varianzas iguales o desiguales según correspondiese) o el test de Mann Whitney para las variables con distribución asimétrica. Para el análisis de los datos categóricos se utilizaron el test de Chi² o Fischer según correspondiese. La normalidad de los datos se verificó a través del test Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov, según correspondiese. Las curvas de supervivencia se calcularon usando el método de Kaplan-

Meier, realizando las comparaciones por subgrupos con Log Rank test. Para el análisis de los factores asociados a supervivencia se utilizó regresión de Cox bi- y multi-variada. Se realizó análisis bivariado para evaluar las variables potencialmente asociadas con la SG y SLE. Todas las variables asociadas en el análisis bivariado con un valor de $p < 0,1$ y aquellas clínicamente relevantes fueron incluidas en un modelo de riesgo proporcional multivariado de Cox. Se reportan los hazard ratios (HR) con sus respectivos IC95. Todas las pruebas estadísticas fueron a dos colas y las diferencias se consideraron significativas con un valor de $p \leq 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 14 para Mac (StataCorp, College Station, TX, USA).

5.9. Consideraciones éticas: El protocolo perteneciente a este estudio, así como formulario de consentimiento y otros documentos específicos del estudio, fueron aprobados por el Comité de Ética y Protocolos de Investigación del Hospital Italiano (CEPI) (N° 3555). El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: la Resolución del Ministerio de La Nación Argentina Número 1480/2011, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera de identificada, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26.529/09. En aquellos casos en los que fue necesario recurrir al contacto por vía telefónica de pacientes o familiares, se realizó la toma de consentimiento informado oral para el estudio.

6. RESULTADOS:

Durante el período de estudio, 32 de los 45 pacientes tratados con ALPPS (71%) tenían diagnóstico de MCR. Las características clínico-patológicas basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1. El debut de las MCR fue sincrónico con el tumor primario en 29 de 32 pacientes (90,6%). La mayoría de los pacientes (75%) presentaron tumores colorrectales clasificados histológicamente como T3-T4, con metástasis ganglionares concomitantes. Veintiocho pacientes (87,5%) padecían de enfermedad bilobar y 20 (62,5%) tenían al menos una lesión mayor de 5 cm. Sólo 1 paciente no recibió quimioterapia preoperatoria, el resto recibieron una mediana de 9 ciclos (RIC 6-14) de tratamiento, incluyendo en 20 casos anticuerpos monoclonales (64,5%).

El primer tiempo de ALPPS se realizó en una mediana de 7,4 semanas (RIC 5,4-9,1) después del último ciclo de tratamiento. Luego del primer tiempo la mediana de hipertrofia obtenida en el RHF fue de 79,4% (RIC 50,1-137,4) en una mediana de 8 días (RIC 6-26). En 30 pacientes (93,7%) se pudo completar ambos tiempos del ALPPS en una mediana de 12 días (RIC 7-26) de intervalo, en la mayoría de los casos durante una única hospitalización (72%). En la mayoría de los pacientes se requirieron resecciones hepáticas extendidas (60%) sumado a la limpieza del RHF en los pacientes que padecían enfermedad bilobar (90,6%). A 9 pacientes (28%) se le realizó una resección colorrectal simultánea durante el primer tiempo, dejando una ileostomía de protección en todos los casos. Los resultados operatorios y perioperatorios se detallan en la Tabla 2. La morbilidad mayor global ($\geq 3a$ según Dindo-Clavien) fue del 37,5%. Sólo 3 pacientes presentaron IHP grado A después de completar el segundo tiempo y ningún paciente falleció dentro de los 90 días posteriores a la cirugía. Teniendo en cuenta las resecciones en ambos tiempos quirúrgicos, se obtuvieron

márgenes libres de tumor (R0) en 24 de los 32 pacientes que comenzaron la estrategia (75%).

La mediana de seguimiento de la cohorte estudiada fue de 26,8 meses (RIC 15-45,7) y ninguno de los pacientes se perdió durante este periodo. Dieciocho de los 30 pacientes que completaron ambos tiempos (60%) recibieron quimioterapia adyuvante en el postoperatorio. Los detalles del tratamiento adyuvante y seguimiento oncológico se encuentran en la Tabla 3. Del total de pacientes en quienes se pudo completar ambos tiempos quirúrgicos, 24 pacientes (80%) tuvieron recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento y en 18 de estos (75%) la recurrencia se diagnosticó dentro de los 12 meses posteriores al segundo tiempo. La mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de 7,9 meses (RIC 4,5-13,5). El sitio más común de recurrencia fue el hígado en 18 de 24 pacientes (75%). Independientemente del sitio de recurrencia, la SLR mediana de los pacientes que completaron ambos tiempos fue de 8,8 meses (RIC 4,5-14,2). De los 18 pacientes que desarrollaron recurrencia en el remanente hepático, en 10 (55%) fue aislada en hígado y los restantes tuvieron recurrencias pulmonares y/o peritoneales concomitantes (Tabla 3). Del total que recurrieron en hígado, sólo en 5 se pudo realizar re-hepatectomía (27,8%), en todos los casos R0. La mediana de supervivencia post-recurrencia (SPR), independientemente del sitio de recurrencia y su tratamiento, fue de 22,8 meses (RIC 11-36,8). Los pacientes con recurrencias que pudieron ser tratadas con cirugía tuvieron una mediana de SPR superior a aquellos que sólo recibieron tratamientos paliativos (34,5 vs 15,9 meses, $p=0,09$), aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. En total 28 pacientes (87,5%) fallecieron durante el seguimiento posterior al primer tiempo de ALPPS, siendo la progresión oncológica de su enfermedad la causa de deceso en 25 pacientes (89,3%). Tres pacientes fallecieron libres de recurrencia por causas no relacionadas a la enfermedad oncológica ni a complicaciones postoperatorias a los 4, 13 y 37 meses del seguimiento respectivamente (infarto agudo de miocardio, neumonía grave y accidente cerebrovascular). La mediana de SG en los pacientes que completaron el segundo tiempo fue de 35,2 meses (RIC 25,8-63,2) desde el momento del diagnóstico de las MCR y de 28,1 meses (RIC 15,6-51,8) desde el primer tiempo quirúrgico respectivamente. Los dos pacientes en quienes no se completó el segundo tiempo fallecieron por progresión de la enfermedad bajo tratamiento quimioterápico a los 10 y 23 meses respectivamente. La SG a 1, 3 y 5 años desde el momento del diagnóstico de las MCR para quienes completaron ambos tiempos quirúrgicos fue de 97%, 52% y 33% respectivamente, mientras que desde el primer tiempo quirúrgico fue de 86% y 45% y 21% respectivamente (Figura 1). La SLR a 1, 3 y 5 años fue de 42%, 14% y 14% respectivamente (Figura 2).

El único factor de riesgo independiente asociado a una pobre SLR (HR 3,10; IC 95%: 1,20 – 8,20; $p=0,019$) y SG (HR 3,21; IC 95%: 1,34 – 7,73; $p=0,009$) fue el no haber recibido quimioterapia adyuvante luego del segundo tiempo del ALPPS (Tablas 4 y 5). Los pacientes de nuestra serie que no recibieron quimioterapia adyuvante luego del segundo tiempo de ALPPS tuvieron una mediana de SLR (5,7 vs 11,6 meses; $p=0,038$) y SG (15 vs 37 meses; $p=0,009$) inferior a la de aquellos que si la recibieron (Figuras 3 y 4). Las características basales y postoperatorias de los pacientes con y sin quimioterapia adyuvante se comparan en la Tabla 6. Por otro lado, si bien no alcanzó un nivel de significancia estadística, los pacientes de nuestra serie con KRAS mutado que completaron ambos tiempos de ALPPS tuvieron una menor mediana de SLR (5,5 vs 9,4 meses; $p=0,072$) y SG (11,9 vs 29,2 meses; $p=0,325$) a la de aquellos con KRAS no mutado. Así mismo, es importante recalcar que los únicos 2 pacientes en quienes no fue posible realizar el segundo tiempo de ALPPS por progresión en el período de intervalo tenían KRAS mutado. De hecho, en el análisis por

intención de tratar desde el diagnóstico de la enfermedad, la mutación del gen KRAS se asoció a una peor supervivencia (24,3 vs 38,9 meses; HR 2,43; IC 95%: 1,11 – 5,33; $p=0,025$).

7. DISCUSIÓN:

El presente estudio demuestra que la estrategia de ALPPS es factible y segura en pacientes con MCR. El 93,7% de los pacientes completó la estrategia con resección tumoral completa, la mayoría de los cuales (75%) lo alcanzó en una única hospitalización, y se beneficiaron de una cirugía con intención curativa con baja morbilidad y sin mortalidad. Por otro lado, como hallazgo distintivo de este estudio, nuestros resultados indican por primera vez que recibir quimioterapia adyuvante es un factor asociado de manera independiente a mejores resultados oncológicos a corto y largo plazo después de ALPPS. Estos resultados son de gran utilidad para maximizar el beneficio de los pacientes sometidos a una cirugía agresiva de alto riesgo. Por otro lado, hasta donde tenemos conocimiento, esta es la serie más importante de centro único a nivel mundial y la única a nivel nacional en reportar los resultados oncológicos a largo plazo del ALPPS en pacientes con MCR.

El ALPPS es la innovación quirúrgica más reciente para catalizar una hipertrofia hepática acelerada y empujar los límites de la resección en una dimensión que nunca se había pensado que fuera posible. Esto ha motivado acalorados debates entre los cirujanos hepáticos durante la última década [18,33-38]. Desde el comienzo del ALPPS, los escépticos plantearon preocupaciones respecto a la elevada morbimortalidad en series iniciales y al desconocimiento de resultados oncológicos a largo plazo, que la ponían en inferioridad de condiciones respecto a otros abordajes clásicos para incrementar la resecabilidad. Desafortunadamente, ninguna de las series iniciales más grandes publicadas, proporcionaron un análisis en profundidad de estos aspectos, teniendo todas poco tiempo de seguimiento de los pacientes [24,39-41]. Con el objetivo de generar datos que permitiesen mejorar los resultados a corto y largo plazo de ALPPS, en el año 2012 es creado el Registro Internacional ALPPS por los cirujanos Eduardo de Santibañes, Pierre Alain Clavien y Hauke Lang [42]. Con el tiempo, se fueron identificado varios factores de riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el procedimiento y el resultado perioperatorio de ALPPS ha ido mejorado paulatinamente [16,43-46]. Una reciente publicación del Registro Internacional de ALPPS, analizó la evolución de la morbimortalidad y de los criterios de selección en 437 pacientes de 16 centros [44]. En línea con el ajuste en la selección de los pacientes, se observó una disminución de la mortalidad a 90 días, pasando de 17% al inicio de la serie a un 4% 5 años después ($p=0,002$). En forma similar, las complicaciones mayores a grado IIIb descendieron de 10 a 3% ($p=0,011$). Esta disminución en la morbimortalidad, producto del aumento de la experiencia en la aplicación del ALPPS, puede ser explicada tanto por un refinamiento en la selección de los pacientes como así también en los refinamientos técnicos que se fueron realizando. A pesar de que ALPPS se propuso y aplicó originalmente para cualquier tipo de tumores hepáticos, datos recientemente publicados del Registro Internacional indican que los pacientes con MCR se encuentran entre los que más se benefician de este abordaje, con perfiles de morbilidad y mortalidad perioperatoria comparables con los de las hepatectomías mayores en dos tiempos clásicas [16,43-47]. La morbilidad del 56% y mortalidad del 0% en la presente serie se comparan favorablemente con las previamente reportadas en series de ALPPS y resultan comparables con la mayoría de las series publicadas de hepatectomías en 2 tiempos

clásicas [48-53]. Más aún, cabe destacar que estos buenos resultados fueron alcanzados inclusive habiendo realizado en 9 pacientes (28%) resecciones simultáneas de los tumores primarios colorrectales, lo que aumenta la complejidad de la cirugía.

El aspecto distintivo de ALPPS, que lo pone en ventaja con respecto a las técnicas en 2 tiempos clásicas para incrementar la resecabilidad, es ofrecer una hipertrofia rápida y considerable del RHF, lo que reduce el “drop-out” o pérdida de la posibilidad de resección en pacientes con enfermedad marginalmente resecable a quienes se le realiza EP o LP. La mediana de hipertrofia del 80% en 12 días observada en este estudio es superior a las estrategias tradicionales de oclusión portal y similar a la literatura publicada sobre ALPPS [15,39-41]. En la presente serie, 30 pacientes (93,7% de factibilidad) completaron la segunda cirugía, con una tasa de resección R0 del 80%. En la hepatectomía en 2 tiempos clásica, hasta el 32% de los pacientes no llegan a la resección definitiva del tumor debido a la progresión de la enfermedad en el intervalo o una insuficiente hipertrofia del RHF [54]. La edad mayor a 70 años, el sexo masculino, las lesiones mayores a 5 cm, un nivel de antígeno carcinoembrionario sérico preoperatorio mayor de 200 ng/ml, 3 o más metástasis en el RHF, la progresión durante la quimioterapia y la presencia de enfermedad extrahepática han sido identificados como factores de riesgo de fracaso en completar la hepatectomía tanto en análisis uni como multivariados [23]. Una experiencia multicéntrica publicada por Schadde y colaboradores [14] demostró que el ALPPS tiene una mayor eficacia en términos de resección tumoral comparado con la EP o LP (83% vs 66%, $P=0,027$). En línea con dichos hallazgos previamente publicados, la tasa de resecabilidad del ALPPS en la presente serie es claramente superior a la reportada en las series de resecciones en 2 tiempos de algunos de los centros oncológicos más importantes mundo [48-53]. En una revisión sistemática reciente de Lam y colaboradores [54] incluyendo 459 pacientes a quienes se les realizó una hepatectomía en 2 tiempos, el 76% alcanzó el segundo tiempo quirúrgico con una resección R0 en el 75% de los casos. Sin embargo, la evidencia más sólida de la cual disponemos respecto de la superioridad del ALPPS comparado con las estrategias clásicas es el primer estudio prospectivo randomizado recientemente publicado que compara ALPPS vs hepatectomía en 2 tiempos en pacientes con MCR [15]. En consonancia con estudios retrospectivos previos, la primera publicación del ensayo LIGRO escandinavo en 2018 demostró una mayor tasa de resecabilidad en ALPPS frente a hepatectomía en 2 tiempos clásica (92% vs 57%; $p<0,0001$), sin aumentar los márgenes quirúrgicos positivos (23% vs 43%; $p=0,11$), las complicaciones graves (43% vs 43%; $p=0,99$) o la mortalidad a 90 días (9,1% vs 10,7%; $p=0,82$) [15]. Además, ALPPS permitió rescatar quirúrgicamente más de la mitad (57%) de los fracasos en el grupo de hepatectomía en 2 tiempos.

Hasta hace pocos años se desconocía si el beneficio de mayor resecabilidad en pacientes con enfermedad avanzada se traduciría realmente en un beneficio oncológico a largo plazo del ALPPS. Los primeros datos de supervivencia a 5 años se conocieron de manera preliminar en la Conferencia de expertos de ALPPS realizada en el marco del 13° Congreso Mundial de la “International Hepato-Pancreato-Biliary Association” (IHPBA) de 2018 en Ginebra. En dicha oportunidad se presentó un análisis multicéntrico en 213 pacientes de 9 centros, que reveló tasas de supervivencia a 3 y 5 años del 54% y 34% respectivamente [55]. Más recientemente se publicaron los resultados oncológicos a largo plazo del Registro Internacional de ALPPS en 468 pacientes con MCR, donde se reportó una supervivencia de 52% y 27% a 3 y 5 años respectivamente [56]. Por otro lado, los resultados oncológicos en el último informe del ensayo LIGRO escandinavo demuestran que ALPPS no sólo no se asoció con una tasa más alta de recurrencias rápidas que la

hepatectomía en 2 tiempos clásica dentro del 1 año de seguimiento, sino que ofreció una mejor supervivencia mediana (46 vs 26 meses; $p=0,028$) [68,71]. Con respecto a los resultados oncológicos en nuestra serie, la supervivencia a 1, 3 y 5 años desde el momento del diagnóstico de las MCR del 97%, 52% y 33% respectivamente y del 86% y 45% y 21% respectivamente desde el primer tiempo quirúrgico es similar a la reportada en las series más importantes publicadas de ALPPS (Tabla 7). Así mismo, debe tenerse en cuenta al analizar los resultados oncológicos de nuestra serie, que los pacientes tratados con ALPPS habían sido juzgados inicialmente irresecables por un comité multidisciplinario y tenían un comportamiento agresivo de su enfermedad, lo que se puede ver reflejado en que el 91% de los pacientes tenían metástasis sincrónicas, el 75% ganglios positivos en el tumor primario y 87,5% enfermedad bilobar entre otras variables que ensombrecen el pronóstico. Por lo tanto, se trata de una población que de por sí tiene alta chance de recurrencia y peor supervivencia, en la que el ALPPS fue realizado como la única chance de tratamiento potencialmente curativo.

La recurrencia post-resección en pacientes MCR ocurre entre en el 60 a 80% de los pacientes y la mayoría de estas recurrencias aparecen dentro de los 2 años posteriores a la cirugía [22]. En nuestra serie, a pesar de una baja tasa de márgenes positivos (18,7%), la mayoría de los pacientes (60%) experimentaron recurrencia dentro de los 12 meses posteriores a ALPPS, con una mediana de 8 meses. Estos resultados son similares a los reportados en otras series de ALPPS, hepatectomía en 2 tiempos clásica y hepatectomía en 1 tiempo en pacientes con enfermedad avanzada [56,65,71-73]. Los candidatos a ALPPS representan por sí mismo un subgrupo oncológico de alto riesgo, con un comportamiento biológico agresivo y en quienes una pobre SLR no debería ser sorprendente. De hecho, la SLR mediana de 8,8 meses en nuestra serie es similar a los 7,5 meses y 7,1 meses reportados en pacientes con enfermedad avanzada tratados con hepatectomía en 2 tiempos clásica en el Hospital Paul Brousse (Francia) y en el Centro de Cáncer MD Anderson (USA), con 117 y 82 pacientes respectivamente [72,73]. Sin embargo, la SLR no es más un predictor fiable de supervivencia global en pacientes con MCR, ya que las resecciones repetidas ante recurrencia y otras terapias multimodales mejoraran sustancialmente los resultados de supervivencia global [74-76]. De hecho, en la presente serie, la supervivencia global fue de 3 veces la SLR (28,1 vs 8,8 meses) y la supervivencia mediana post-recurrencia de casi 2 años (23 meses). Mas aún, los 6 pacientes con recurrencia que fueron tratados con cirugía tuvieron una supervivencia global mediana post-resección de 44 meses y 2 de estos pacientes se encuentran vivos y libres de enfermedad a 7 y 10 años del ALPPS. Estos resultados convalidan la importancia resaltada en la literatura de las re-resecciones hepáticas ante la recurrencia de MCR en pacientes seleccionados, preferentemente aquellos con recurrencias no precoces únicas u oligometastásicas aisladas en hígado y sin progresión bajo tratamiento sistémico.

Si bien la utilidad de la quimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer colorrectal en estadios II/III ha sido consistentemente demostrada, la adyuvancia en pacientes resecados con enfermedad metastásica avanzada es actualmente controvertida, y depende de múltiples factores, tales como el haber recibido quimioterapia previamente y por cuantos ciclos, la presencia de márgenes positivos, la respuesta previa al tratamiento, toxicidad previa y el status performance postoperatorio, entre otros [77]. En nuestra serie, los pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante tuvieron una mediana de supervivencia global de 15 meses, en comparación con 37 meses para aquellos que recibieron adyuvancia, y se encontró que el no recibir adyuvancia representa un factor de

riesgo independiente de mal pronóstico. En el análisis de regresión de Cox, el no recibir quimioterapia adyuvante se asoció con un peor resultado, cuyo impacto negativo siguió siendo significativo en el análisis de regresión multivariable. Del mismo modo, aquellos pacientes que no recibieron adyuvancia posterior al segundo tiempo de ALPPS tuvieron una mediana de SLR significativamente inferior (5,7 vs 11,6 meses; $p=0,038$). En el presente estudio el 54% de los pacientes que recurrieron desarrollaron enfermedad a distancia fuera el hígado, hallazgos que enfatizan la importancia del tratamiento quimioterápico para el control de la enfermedad sistémica oculta asociada en pacientes con enfermedad avanzada. Si bien este es el primer estudio en poder evaluar correctamente y demostrar un impacto positivo de la quimioterapia adyuvante sobre la SLR y SG luego de ALPPS, estudios previos demostraron que un intervalo corto sin quimioterapia (≤ 10 semanas) mejora los resultados oncológicos de pacientes tratados mediante hepatectomía en 2 tiempos, y que el ALPPS permite reanudación más rápida de la quimioterapia en comparación con las estrategias en 2 tiempos clásicas [78]. En el presente estudio, a excepción de una menor edad en el grupo de pacientes que sí recibió adyuvancia, el resto de las características basales y postoperatorias entre pacientes que recibieron y no recibieron adyuvancia resultaron similares (Tabla 6). Si bien el grupo de pacientes que no recibió quimioterapia tuvo mayor frecuencia de tumores KRAS mutados (41,7% vs 16,7%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa y tampoco anuló el impacto negativo de no recibir quimioterapia adyuvante sobre la SLR en el modelo multivariado de regresión de Cox. Un factor que podría explicar los mejores resultados de supervivencia global en el grupo de pacientes que recibieron adyuvancia, además del haber tenido recurrencias más tardías, es que estos pudieron ser tratados con re-cirugía de las recurrencias en una proporción mayor en comparación con aquellos que no recibieron adyuvancia (33,3% vs 10%), lo que estuvo en relación con recurrencias más favorables en esta población de pacientes. En este sentido, los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante tuvieron un menor número de lesiones hepáticas recurrentes (1, RIC 1-2 vs 2, RIC 2-5) y con mayor frecuencia lesiones únicas (4 vs 0).

Dado que los candidatos a ALPPS representan per se un subgrupo de mal pronóstico, resulta fundamental seleccionar aquellos pacientes de este subgrupo que más se beneficiarán con un procedimiento invasivo que acarrea morbimortalidad. Con respecto a los factores pronósticos preoperatorios que podrían ser de utilidad en la selección de pacientes para ALPPS. Los pacientes con mutación del gen KRAS en nuestra serie tuvieron una menor supervivencia global (11,9 vs 29,2 meses) y libre de recurrencia (5,5 vs 9,4 meses) posterior a ALPPS, menor de la mitad y de casi la mitad respectivamente. Si bien esta diferencia no alcanzó una significancia estadística, probablemente relacionado a un error de tipo beta por insuficiente número de pacientes, es probable que sea un factor que impacte negativamente en los resultados como ha sido puesto en evidencia por otros estudios [56,61]. Las mutaciones activadoras de KRAS están presentes en el 35-45% de los pacientes con MCR y se han asociado con una mala supervivencia, pobres respuestas radiológicas y/o patológicas a la quimioterapia, y altas tasas de resecciones con margen positivo [22,79,80]. Por ello no sorprende, aunque no podemos extrapolarlo por falta de significancia estadística, que en nuestra serie los resultados de pacientes con KRAS mutado hayan sido tan malos. Sin embargo, si fue posible identificar con significancia estadística que la mutación del gen KRAS se asocia a una peor supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad en la población global por intención de tratar (24,3 vs 38,9 meses; $p=0,025$), es decir incluyendo los 2 pacientes en quienes no fue posible completar ambos tiempos de

ALPPS. Los pacientes a los cuales se les indica un ALPPS pertenecen a un subgrupo con enfermedad muy avanzada y con múltiples factores de mal pronóstico (metástasis sincrónicas, bilobares múltiples o de gran tamaño, alta incidencia de ganglios positivos en el tumor primario, extensos tratamientos de quimioterapia preoperatoria, etc). Esto podría explicar por qué en el presente trabajo la mayoría de estos factores pronósticos preoperatorios tradicionales no hayan estado asociados a un peor resultado oncológico del ALPPS en el análisis de regresión de Cox, incluso en el análisis bivariado. Así mismo, otros factores consistentemente asociados a mejores resultados como la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, no pudo ser demostrado en nuestra serie porque 97% de los pacientes recibieron neoadyuvancia y sólo fueron operados aquellos con respuesta (81%) o enfermedad estable (19%). Aunque en la práctica clínica la mutación del KRAS por sí sola no debería ser una justificación para excluir a los pacientes de la cirugía, el hallazgo de un KRAS no mutado puede respaldar el uso de tratamientos quirúrgicos más agresivos como el ALPPS en pacientes con enfermedad de otro modo irresecable. El conocimiento preoperatorio del estado del gen KRAS podría ayudar a identificar a los pacientes con una buena probabilidad de lograr un resultado positivo a largo plazo y que también podrían beneficiarse de un tratamiento agresivo en caso de recurrencia.

Las principales limitaciones del presente estudio son su carácter retrospectivo y el número relativamente reducido de la cohorte estudiada. Sin embargo, hasta donde sabemos, esta serie representa la mayor experiencia proveniente de un solo centro con respecto a la utilización del abordaje ALPPS para CRLM, donde ninguno de los pacientes se perdió durante el seguimiento y las variables habitualmente asociadas a supervivencia estuvieron disponibles en todos los casos. Por otro lado, esta serie es única ya que proviene de un centro de alto volumen de cirugía hígato-bilio-pancreática y trasplante hepático, en el que todos los pacientes fueron tratados por el mismo equipo quirúrgico, utilizando principios técnicos idénticos e igual manejo perioperatorio. Estos datos, fundamentalmente los relacionados a la selección de pacientes y las distintas variables pronósticas clínico-quirúrgicas, tienen un valor especial porque dicha información detallada es limitada o no está disponible en grandes bases de datos multicéntricas como el registro mundial (www.alpps.net), con porcentajes no despreciables de pacientes excluidos por datos insuficientes. Los trabajos multicéntricos disponibles en su mayoría están basados en el Registro Mundial, con los bien conocidos sesgos que pueden introducirse a partir de registros voluntarios, como los de reporte y selección (Biased reporting in surgery PA. Clavien) [82]. De hecho, estudios recientes del propio Registro Mundial ponen en duda la calidad de los datos incluidos y por ende la representatividad de los resultados publicados, dado que por ejemplo se identificó que hasta un tercio de los pacientes registrados no tenían la necesidad generalmente aceptada de una hepatectomía en 2 tiempos [81]. Además, no puede descartarse que las pequeñas variaciones de las técnicas y manejo onco-quirúrgico entre los diferentes centros hayan también afectado los resultados. Es en este contexto que los resultados presentados en este estudio son oportunos, ya que el ALPPS está entrando en la fase 3 (Evaluación o "Assessment"), de las etapas de innovación quirúrgica "IDEAL" propuestas por el grupo Balliol [83], y la comunidad quirúrgica está debatiendo los beneficios de este nuevo método teniendo en cuenta los resultados oncológicos a largo plazo como eje de la discusión.

8. CONCLUSIÓN:

El presente estudio, basado en la experiencia más grande de un solo centro en ALPPS para MCR, muestra que este abordaje es seguro y está asociado con resultados oncológicos prometedores a corto y largo plazo, comparables a las resecciones hepáticas en 2 tiempos tradicionales o incluso hepatectomías en 1 tiempo en pacientes similares con MCR múltiples y factores de mal pronóstico. Esta estrategia tiene una alta factibilidad de alcanzar una resección R0 en pacientes con enfermedad localmente avanzada y RHF pequeño, donde casi todos los pacientes eventualmente se benefician de una resección potencialmente curativa. Si bien la aplicación de quimioterapia adyuvante es controvertida luego de la resección en enfermedad metastásica avanzada convertida a resecable, el presente estudio muestra por primera vez que en ALPPS podría tener un rol importante para retrasar la recurrencia, permitir con mayor frecuencia tratamientos resectivos de la recurrencia, y prolongar la supervivencia de los pacientes. Por otro lado, nuestros resultados sugieren que la selección preoperatoria de pacientes con marcadores biológicos de enfermedad más agresiva, como las mutaciones KRAS, debe ser realizada con cautela dado que podría afectar los resultados a corto y largo plazo en pacientes operados mediante ALPPS.

9. FIGURAS:

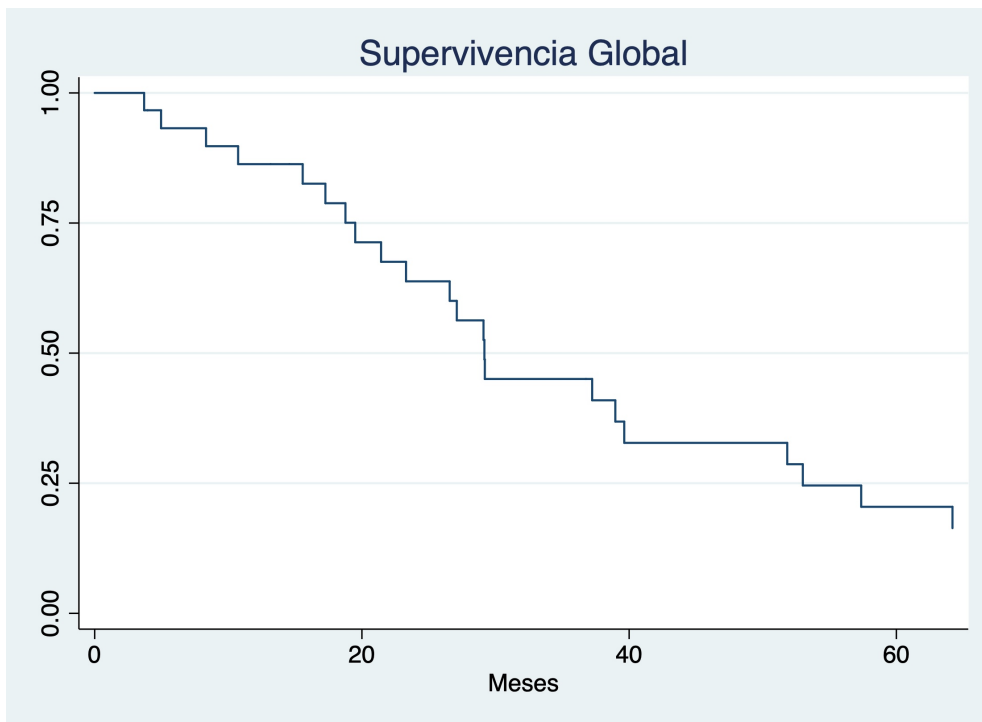


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global desde el primer tiempo quirúrgico de ALPPS.

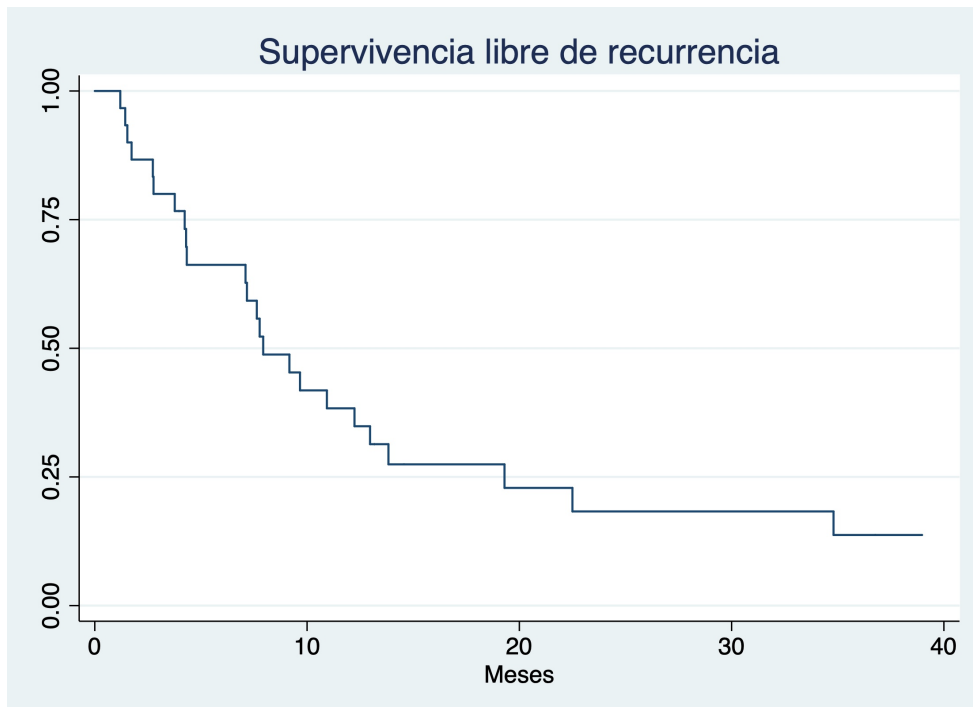


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de recurrencia desde el segundo tiempo quirúrgico de ALPPS.

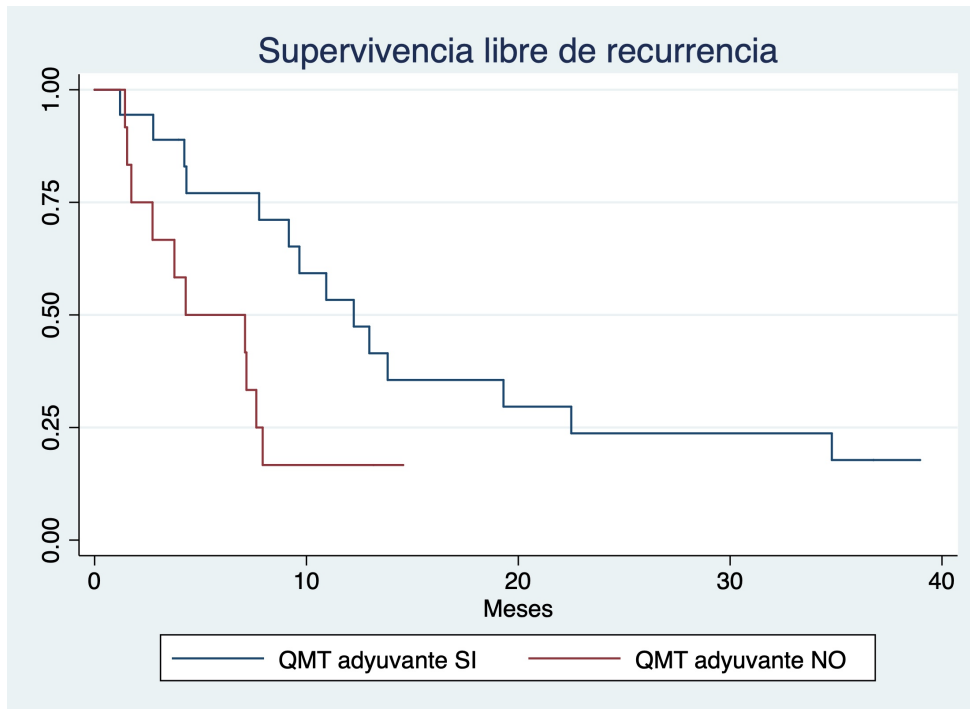


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de recurrencia en pacientes con (línea azul) y sin (línea roja) quimioterapia (QMT) adyuvante. Log rank test, $p=0,038$

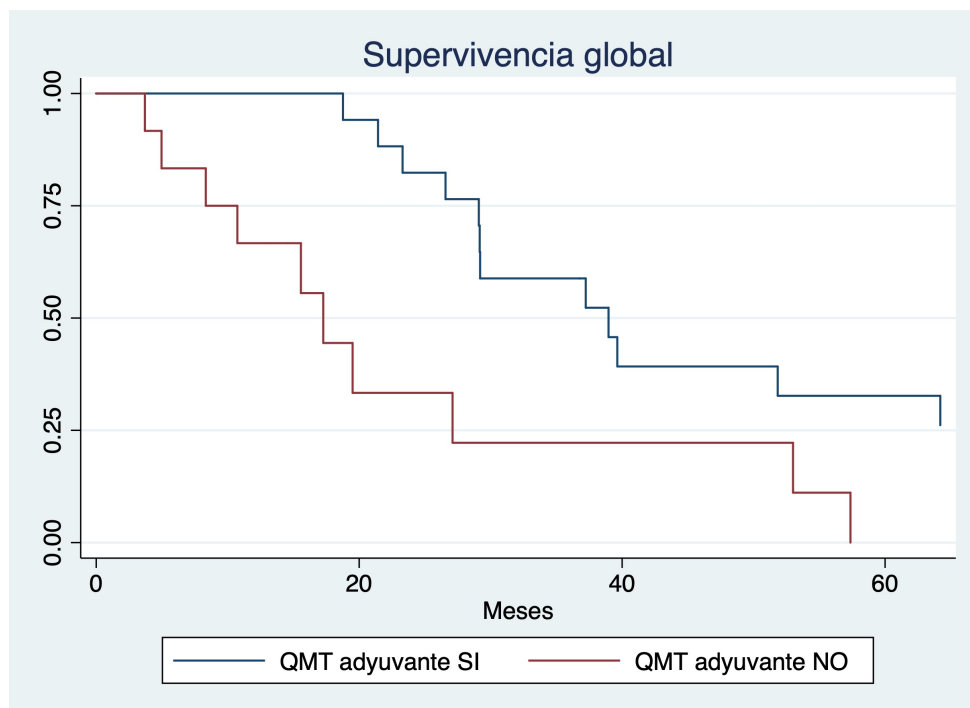


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global en pacientes con (línea azul) y sin (línea roja) quimioterapia (QMT) adyuvante. Log rank test, $p=0,009$

10. TABLAS:

TABLA 1. Características clínico-patológicas de los pacientes	
Variable	Pacientes (n=32)
Edad, años, mediana (rango)	56 (29-81)
Sexo masculino, n (%)	21 (65,6)
Riesgo quirúrgico ASA, n (%)	
1-2	28 (87,5)
3-4	4 (12,5)
Índice Charlson, mediana (RIC)	7 (6-8)
IMC, kg/m², mediana (RIC)	25 (22-27)
Sitio del tumor primario, n (%)	
Colon izquierdo	18 (56,2)
Colon derecho	6 (18,8)
Colon transverso	1 (3,1)
Recto	7 (21,9)
Categoría T del tumor primario, n (%)	
T1-T2	5 (15,6)
T3-T4	24 (75)
Desconocido	3 (9,4)
Categoría N del tumor primario, n (%)	
N0	5 (15,6)
N1-N2	24 (75)
Desconocido	3 (9,4)
Estatus mutacional KRAS, n (%)	
Mutado	10 (31)
No mutado	22 (69)
Diferenciación Histológica, n (%)	
Bien diferenciado	14 (43,8)
Moderadamente diferenciado	17 (53,1)
Pobrementemente diferenciado	1 (3,1)
Resección colorrectal previa, n (%)	19 (59,4)
Resección hepática previa, n (%)	4 (12,5)
Enfermedad extrahepática, n (%)	14 (43,7)
Tm primario	10
Metástasis pulmonares	2
Tumor primario + metástasis pulmonares	2
Quimioterapia preoperatoria, n (%)	31 (97)
Basada en Oxaliplatino	26 (84)
Basada en Irinotecan	1 (3)
Otra	4 (13)
Ac. monoclonales	20 (62)
> 1 línea de quimioterapia, n (%)	9 (28)
Ciclos de quimioterapia, mediana (RIC)	9 (6-14)
Respuesta imagenológica a quimioterapia, n (%)	
Estable	6 (19)
Respuesta parcial	25 (81)
Respuesta completa	0
Progresión	0
ILQ preoperatorio, semanas, mediana (RIC)	7,4 (5,4-9,1)
Tipo de metástasis, n (%)	

Sincrónicas	29 (90,6)
Mecatrónicas	3 (9,4)
Número de lesiones, mediana (RIC)	5,5 (4-12,5)
Tamaño de lesión mayor, mm, mediana (RIC)	62,5 (40-86)
Lesión >5cm, n (%)	20 (62,5)
Distribución tumoral, n (%)	
Unilobar	4 (12,5)
Bilobar	28 (87,5)
CEA al diagnóstico >200, n (%)	13 (40,6)
CEA al diagnóstico, ng/ml, mediana (RIC)	60,9 (12,9-348)
CEA previo al ALPPS, ng/ml, mediana (RIC)	16,5 (3,4-44,5)

RIC, rango intercuartilo; **ASA**, american society of anesthesiologists; **IMC**, índice de masa corporal; **KRAS**, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; **ILQ**, intervalo libre de quimioterapia; **CEA**, antígeno carcinoembrionario.

TABLA 2. Datos volumétricos, operatorios y postoperatorios

Variable	Pacientes (n=32)
RHFe previo a 1^{er} tiempo, %, mediana (RIC)	25,3 (19,4-27)
RHFpc previo a 1^{er} tiempo, %, mediana (RIC)	0,54 (0,42-0,58)
RHFe previo a 2^{do} tiempo, %, mediana (RIC)	41,7 (36,3-47,2)
RHFpc previo a 2^{do} tiempo, %, mediana (RIC)	0,89 (0,77-0,99)
Hipertrofia RHF, %, mediana (RIC)	79,4 (50,1-137,4)
Intervalo entre cirugías, días, mediana (RIC)	12 (7-26)
Segundo tiempo completado, n (%)	30 (93,7)
Doble Hospitalización, n (%)	8 (25)
Abordaje reverso (hígado primero), n (%)	3 (9,4)
Resección colorrectal simultánea 1^{er} tiempo, n (%)	9 (28,1)
Hemicolectomía izquierda	4 (44,4)
Resección anterior de recto	4 (44,4)
Colectomía transversa	1 (11,2)
Tipo de resección hepática, n (%)	
Hepatectomía derecha	12 (40)
Trisegmentectomía derecha	17 (56,7)
Trisegmentectomía izquierda	1 (3,3)
Hepatectomía parcial del RHF, n (%)	29 (90,6)
Transfusión de GR, n (%)	17 (53,1)
Primer tiempo	6 (18,7)
Segundo tiempo	12 (37,5)
Mini-ALPPS, n (%)	9 (28,1)
Morbilidad global, n (%)	18 (56,2)
Morbilidad mayor[#] global, n (%)	12 (37,5)
Morbilidad mayor[#] luego de 1^{er} tiempo, n (%)	6 (18,7)
Morbilidad mayor[#] luego de 2^{do} tiempo, n (%)	7 (23,3)
Estadía hospitalaria total, días, mediana (RIC)	16 (12-22,5)
Mortalidad a 90 días, n (%)	0
Márgenes quirúrgicos[§], n (%)	
R0	24 (80)
R1	6 (20)

Respuesta histológica a quimioterapia*, n (%)

Grado 1	0
Grado 2	7 (21,9)
Grado 3	14 (43,7)
Grado 4	10 (31,2)
Grado 5	1 (3,1)

RHFe, remanente hepático futuro estandarizado; **RHFpc**, remanente hepático futuro relacionado al peso corporal; **RIC**, rango intercuartílico; **GR**, glóbulos rojos.

Morbilidad et al [32].

* Regresión tumoral según Rubbia Brandt et al [29].

§ Sobre 30 pacientes resecados

Tabla 3. Tratamiento adyuvante y seguimiento oncológico

Variable	Pacientes (n=30*)
Quimioterapia adyuvante, n (%)	18 (60)
Basada en Oxaliplatino	11 (61,1)
Basada en Irinotecan	5 (27,8)
Otra	2 (11,1)
Ac. monoclonales	11 (61,1)
Ciclos de quimioterapia adyuvante, mediana (RIC)	6 (4-6)
Tiempo al inicio de adyuvancia, semanas, mediana (RIC)	6,4 (4,7-8,3)
Recurrencia, n (%)	24 (80)
<24 meses, n (%)	23 (76,6)
<12 meses, n (%)	18 (60)
<6 meses, n (%)	10 (33)
Tiempo a la recurrencia, meses, mediana (RIC)	7,9 (4,5-13,5)
Primer sitio de recurrencia, n (%)	
Hepático	10 (41,6)
Extrahepático	6 (25)
Pulmón	1
Cerebro	1
Peritoneo	2
Pulmón + Peritoneo	1
Pulmón + Retroperitoneo	1
Ambos	7 (29,2)
Hígado + Pulmón	6
Hígado + Peritoneo	2
Tipo de recurrencia, n (%)	
Sitio único	15 (62,5)
Sitio múltiple	9 (37,5)
Número de lesiones hepáticas recurrentes, mediana (RIC)	2 (1-3)
Tratamiento de la recurrencia, n (%)	
Hepática	
Quimioterapia	5 (45,4)
Quimioterapia + ARF + Radioembolización Y90	1 (9,1)
Quimioterapia + Cirugía	3 (27,3)
Quimioterapia + Cirugía + ARF	2 (18,2)
Extrahepática	
Quimioterapia	4 (66,7)

Quimioterapia + cirugía	2 (33,3)
Hepática + extrahepática	
Quimioterapia	5 (71,4)
Quimioterapia + ARF	1 (14,3)
Quimioterapia + DPVB + Stent metálico	1 (14,3)
TLQ hasta adyuvancia o recurrencia , meses, mediana (RIC)	4,7 (3,5-8,7)
TLQ global , meses, mediana (RIC)	8,9 (4,8-15,3)
Supervivencia Global desde diagnóstico , meses, mediana (RIC)	34,8 (25,8-60,5)
Supervivencia Global desde ALPPS , meses, mediana (RIC)	28,1 (16-52)
Supervivencia Libre de recurrencia , meses, mediana (RIC)	8,8 (4,5-14,2)
Supervivencia post-recurrencia , meses, mediana (RIC)	22,8 (10,2-39,5)
Supervivencia post-resección de la recurrencia , meses, mediana (RIC)	44,5 (29,1-82,3)
Supervivencia Global a 5 años , n (%)	21
Supervivencia libre de recurrencia a 5 años , n (%)	14

RIC, rango intercuartilo; ARF, ablación por radiofrecuencia; DPVB, drenaje percutáneo de vía biliar; TLQ, tiempo libre de quimioterapia. * 2 pacientes que no completaron segundo tiempo quirúrgico fueron excluidos.

Tabla 4. Factores clínico-patológicos asociados a supervivencia libre de recurrencia

Variable	Bivariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad >65 años	0,96	0,38 – 2,42	0,926			
Sexo Masculino	0,64	0,27 – 1,53	0,320			
MTS sincrónicas	1,05	0,24 – 4,56	0,947			
MTS recurrentes	0,36	0,1 – 1,27	0,113			
MTS bilobares	1,02	0,30 – 3,46	0,975			
>5 MTS	1,18	0,48 – 2,87	0,722			
MTS >5 cm	1,23	0,53 – 2,84	0,620			
CEA >200	1,75	0,78 – 3,96	0,176			
Ausencia de QMT adyuvante	2,55	1,05 – 6,14	0,038	3,10	1,2 – 8,03	0,019
Enfermedad extrahepática	0,72	0,30 – 1,78	0,489			
T3-4	0,65	0,24 – 1,78	0,405		-	
N1-2	0,56	0,20 – 1,57	0,270		-	
Transfusión GR	0,60	0,27 – 1,35	0,221			
Respuesta QMT	0,81	0,30 – 2,18	0,683			
Complicaciones	0,45	0,19 – 1,06	0,070	0,55	0,22 – 1,37	0,200
Primario derecho	0,31	0,09 – 1,09	0,068	0,32	0,09 – 1,14	0,080
KRAS Mutado	2,36	0,93 – 6,02	0,072	1,81	0,67 – 4,86	0,238
Pobre regresión (GRT 4-5)	1,92	0,82 – 4,47	0,130			
R1	1,58	0,62 – 3,99	0,336		-	

IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; MTS, metástasis; QMT, quimioterapia; T, categoría T del tumor primario; N, categoría N del tumor primario; R1, margen microscópico positivo.

Tabla 5. Factores clínico-patológicos asociados a supervivencia global luego de ALPPS

Variable	Bivariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad >65 años	1,36	0,53 – 3,50	0,521			
Sexo Masculino	0,90	0,38 – 2,15	0,825			
MTS sincrónicas	0,78	0,18 – 3,39	0,738			
MTS recurrentes	1,06	0,36 – 3,15	0,912			
MTS bilobares	1,53	0,45 – 5,19	0,493			
>5 MTS	1,05	0,44 – 2,50	0,906			
MTS >5 cm	1,14	4,49 – 2,63	0,766			
CEA >200	1,82	0,79 – 4,20	0,161			
Ausencia de QMT Adyuvante	3,21	1,34 – 7,73	0,009			
Enfermedad extrahepática	1,30	0,52 – 3,25	0,572			
T3-4	0,53	0,19 – 1,48	0,226			
N1-2	1,33	0,45 – 3,98	0,604			
Transfusión GR	0,87	0,38 – 1,99	0,750			
Respuesta QMT	0,88	0,32 – 2,41	0,810			
Complicaciones	0,87	0,38 – 1,99	0,753			
Primario derecho	0,87	0,30 – 2,58	0,811			
KRAS Mutado	1,60	0,63 – 4,10	0,325			
Pobre regresión (GRT 4-5)	0,97	0,42 – 2,26	0,947			
R1	1,31	0,51 – 3,38	0,571			

IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; MTS, metástasis; QMT, quimioterapia, T, categoría T del tumor primario; N, categoría N del tumor primario; R1, margen microscópico positivo

Tabla 6. Características basales y postoperatorias de pacientes con y sin QMT adyuvante

Variable	QMT adyuvante	QMT adyuvante	p
	SI (n: 18)	NO (n: 12)	
Edad, años, mediana (RIC)	49 (39-60)	60,5 (56-70)	0,037
Sexo Masculino, n (%)	12 (66,7%)	8 (66,7%)	1,000
Riesgo quirúrgico ASA 3-4, n (%)	1 (5,6%)	3 (25%)	0,274
Índice Charlson, mediana (RIC)	6,5 (6-8)	8 (6,5-9)	0,121
MTS sincrónicas, n (%)	18 (100%)	9 (75%)	0,054
MTS recurrentes, n (%)	4 (22,2%)	1 (8,3%)	0,622
MTS bilobares, n (%)	16 (88,9%)	10 (83,3%)	1,000
>5 MTS, n (%)	13 (72,2%)	6 (50%)	0,266
MTS >5 cm, n (%)	11 (61,1%)	8 (66,7%)	1,000
CEA >200, n (%)	8 (44,4%)	5 (41,7%)	0,880
Enfermedad extrahepática, n (%)	6 (33,3%)	3 (25%)	0,704
Tumor primario T3-4, n (%)	13 (81,2%)	10 (83,3%)	1,000
Tumor primario N1-2, n (%)	13 (81,2%)	10 (83,3%)	1,000
Tumor bien diferenciado, n (%)	8 (44,4%)	5 (41,7%)	0,880
QMT preoperatoria, ciclos, mediana (RIC)	10 (6-14)	8 (6,5-13,5)	0,625
Respuesta a QMT, n (%)	15 (88,2%)	8 (66,7%)	0,198
Primario derecho, n (%)	4 (22,2%)	2 (16,7%)	1,000
KRAS Mutado, n (%)	3 (16,67%)	5 (41,7%)	0,210
Transfusión GR, n (%)	10 (55,6%)	6 (50%)	0,765

Complicaciones , n (%)	11 (61,1%)	7 (58,3%)	1,000
Complicaciones mayores , n (%)	7 (38,9%)	5 (41,7%)	1,000
Pobre regresión (GRT 4-5) , n (%)	5 (27,8%)	5 (41,7%)	0,461
R1 , n (%)	2 (11,1%)	4 (33,3%)	0,184
Tiempo a la recurrencia , meses, mediana (RIC)	11,8 (6,7-15,5)	5,2 (3,4-7,3)	0,013
Recurrencia <6 meses , n (%)	4 (22,2%)	6 (50%)	0,184
Recurrencia hepática aislada , n (%)	6 (33,3%)	4 (33,3%)	0,650
Lesiones hepáticas recurrentes , mediana (RIC)	1 (1-2)	2 (2-5)	0,137
Cirugía de la recurrencia , n (%)	6 (33,3%)	1 (10%)	0,190

IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; MTS, metástasis; QMT, quimioterapia, T, categoría T del tumor primario; N, categoría N del tumor primario; R1, margen microscópico positivo

Tabla 7. Resultados de supervivencia en ALPPS por metástasis de cáncer colorrectal

Autor	Año	Serie	N	Mediana (#)	1 año	2 años	3 años	5 años
Schadde (57)	2014	Multicéntrica	141	-	76%	62%	-	-
Lang (41)	2015	Centro único	7	41,7	67%	-	50%	-
Ratti (58)	2015	Multicéntrica	12	-	92%	-	-	-
Adam (19)	2016	Centro único	17	20	-	42%	-	-
Björnsson (59)	2016	Multicéntrica	23	-	83%	59%	-	-
Olthof (60)	2017	Multicéntrica	70	24	-	62%	-	-
Serenari (61)	2018	Centro único	26	28,6	83%	-	49%	-
Wanis (62)	2018	Multicéntrica	58	36	93%	66%	50%	-
Schnitzbauer (63)	2018	Multicéntrica	403	30	77%	60%	45%	-
Baumgart (64)	2019	Centro único	8	36,2	86%	72%	54%	-
Torzilli (65)	2019	Multicéntrica	26	31,7	77,8%	-	44,7%	-
Robles (66)	2019	Centro único	21	36	76%	-	57%	23%
Linecker (55)	2019	Multicéntrica	213	-	84%	66%	54%	34%
Petrowsky (56)	2020	Multicéntrica	510	37	82%	-	52%	27%
Bednarsch (67)	2020	Centro único	21	28	100%	-	37%	37%
Hasselgren (68)	2021	Multicéntrica	48	46	83%	73%	61%	-
Maupoey (69)	2021	Centro único	17	23,2	76%	45%	35%	35%
Cassese (70)	2022	Multicéntrica	15	-	72%	-	27,4%	-
Presente serie	2022	Centro único	32	28,1	86%	-	45%	21%

Mediana de supervivencia en meses

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarez FA, Sanchez Claria R, Oggero S, de Santibañes E. Parenchymal-sparing liver surgery in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(6):407-423.
2. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713–724.
3. Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg.* 2009;197:686–690.
4. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut.* 2005;54(2):289–96.
5. Breitenstein S, Apestegui C, Petrowsky H, Clavien PA. “state of the art” in liver resection and living donor liver transplantation: A worldwide survey of 100 liver centers. *World J Surg.* 2009;33(4):797–803.
6. Mise Y, Sakamoto Y, Ishizawa T, Kaneko J, Aoki T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. A worldwide survey of the current daily practice in liver surgery. *Liver Cancer.* 2013;2(1):55-66.
7. Yang C, Rahbari NN, Mees ST, Schaab F, Koch M, Weitz J, Reissfelder C. Staged resection of bilobar colorectal liver metastases: surgical strategies. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(6):633-640.
8. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232(6):777-85.
9. Mueller L, Hillert C, Möller L, et al. Major hepatectomy for colorectal metastases: is preoperative portal occlusion an oncological risk factor?. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):1908-17.
10. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2008;248:994–1005.
11. Alvarez FA, Castaing D, Figueroa R, Allard MA, Golse N, Pittau G, Ciaccio O, Sa Cunha A, Cherqui D, Azoulay D, Adam R, Vibert E. Natural history of portal vein embolization before liver resection: a 23-year analysis of intention-to-treat results. *Surgery.* 2018;163(6):1257-1263.
12. de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg.* 2012;255(3):415-7.
13. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, et al. Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS): Tips and Tricks. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:814-21.
14. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: Results of a multicenter analysis. *World J Surg* 2014;38:1510–1519.
15. Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Rizell M, Björnsson B. 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(5):833-840.
16. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, et al.

- Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Ann Surg* 2015;262:780-785.
17. 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 (Oxford)* 2016;18:419–427.
 18. Oldhafer KJ, Donati M, Jenner RM, Stang A, Stavrou GA. ALPPS for patients with colorectal liver metastases: Effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. *World J Surg* 2014;38:1504–1509.
 19. Adam R, Imai K, Castro Benitez C, Allard MA, 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(11):1521-1529.
 20. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318.
 21. Andreatos N, Ronnekleiv-Kelly S, Margonis GA, Sasaki K, Gani F, Amini N, et al. From bench to bedside: Clinical implications of KRAS status in patients with colorectal liver metastasis. *Surg Oncol* 2016;25:332–338.
 22. Hallet J, Sa Cunha A, Adam R, Goéré D, Bachellier P, Azoulay D, et al. Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2016;103:1366–1376.
 23. Giuliante F, Ardito F, Ferrero A, Aldrighetti L, Ercolani G, Grande G, et al. Tumor Progression During Preoperative Chemotherapy Predicts Failure to Complete 2-Stage Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: Results of an Italian Multicenter Analysis of 130 Patients. *J Am Coll Surg* 2014;219:285–294.
 24. 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(4):723-732.
 25. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl*. 2002;8:233-40.
 26. de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V, Pekolj J, de Santibañes M. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(4):557-63.
 27. Serenari M, Collaud C, Alvarez FA, de Santibañes M, Giunta D, Pekolj J, Ardiles V, de Santibañes E. 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(6):1141-1147.
 28. www.RECIST.com
 29. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol*. 2007;18:299-304.
 30. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
 31. Strasberg SM, Phillips C. Use and dissemination of the Brisbane 2000 nomenclature of liver anatomy and resections. *Ann Surg*. 2013;257:377–382.

32. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187–196.
33. Clavien PA, Lillemoe KD. Note from the editors on the ALPPS e-Letters-to-the-Editor. *Ann Surg.* 2012;256(3):552.
34. Figueras J, Belghiti J. The ALPPS approach: should we sacrifice basic therapeutic rules in the name of innovation? *World J Surg.* 2014 Jun;38(6):1520-1.
35. Lang H. ALPPS - Beneficial or detrimental? *Surg Oncol.* 2020;33:249-253.
36. Olthof PB, Schnitzbauer AA, Schadde E. The HPB controversy of the decade: 2007-2017 - Ten years of ALPPS. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(10):1624-1627.
37. Aloia TA. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy: Portal Vein Embolization Should Remain the Gold Standard. *JAMA Surg.* 2015;150(10):927-8.
38. Sparrelid E, van Gulik TM. Tumor progression in two-stage liver resections-is the shorter inter-stage period in associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) of benefit to the patient? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019;8(3):316-317.
39. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, 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(3):405-414.
40. Torres OJ, Fernandes Ede S, Oliveira CV, Lima CX, Waechter FL, Moraes-Junior JM, Linhares MM, Pinto RD, Herman P, Machado MA. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): the Brazilian experience. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(1):40-3.
41. Lang SA, Loss M, Benseler V, Glockzin G, Schlitt HJ. Long-term results after in-situ split (ISS) liver resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(3):361-9.
42. <https://www.ALPPS.net>
43. Linecker M, Stavrou GA, Oldhafer KJ, et al. The ALPPS Risk Score: Avoiding Futile Use of ALPPS. *Ann Surg.* 2016;264(5):763-771.
44. Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, et al. Risk Adjustment in ALPPS Is Associated With a Dramatic Decrease in Early Mortality and Morbidity. *Ann Surg.* 2017;266(5):779-786.
45. Lang H, Baumgart J, Mittler J. Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Registry: What Have We Learned? *Gut Liver.* 2020;14(6):699-706.
46. Lang H, de Santibañes E, Schlitt HJ, et al. 10th Anniversary of ALPPS-Lessons Learned and quo Vadis. *Ann Surg.* 2019;269(1):114-119.
47. 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(5):839-841.
48. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29:1083-90.
49. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB (Oxford).* 2010;12:262-9.
50. Imai K, Benitez CC, Allard MA, Vibert E, Cunha AS, Cherqui D, Castaing D, Bismuth H, Baba H, Adam R. Failure to Achieve a 2-Stage Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: How to Prevent It? *Ann Surg.* 2015;262(5):772-8.

51. Passot G, Chun YS, Kopetz SE, Zorzi D, Brudvik KW, Kim BJ, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN. Predictors of Safety and Efficacy of 2-Stage Hepatectomy for Bilateral Colorectal Liver Metastases. *J Am Coll Surg*. 2016;223(1):99-108.
52. Regimbeau JM, Cosse C, Kaiser G, Hubert C, Laurent C, Lapointe R, Isoniemi H, Adam R. Feasibility, safety and efficacy of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases of colorectal cancer: a LiverMetSurvey analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(5):396-405.
53. Chavez MI, Gholami S, Kim BJ, Margonis GA, Ethun CG, Tsai S, Christians KK, Clarke C, Mogal H, Maithel SK, Pawlik TM, D'Angelica MI, Aloia TA, Eastwood D, Gamblin TC. Two-Stage Hepatectomy for Bilateral Colorectal Liver Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(3):1457-1465.
54. Lam VW, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2013;15(7):483-91.
55. Linecker M, Kuemmerli C, Clavien PA, Petrowsky H. Dealing with insufficient liver remnant: Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *J Surg Oncol*. 2019;119(5):604-612.
56. Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, Kuemmerli C, Fritsch R, Kirimker OE, Balci D, Ratti F, Aldrighetti L, Voskanyan S, Tomassini F, Troisi RI, Bednarsch J, Lurje G, Fard-Aghaie MH, Reese T, Oldhafer KJ, Ghamarnejad O, Mehrabi A, Abraham MET, Truant S, Pruvot FR, Hoti E, Kambakamba P, Capobianco I, Nadalin S, Fernandes ESM, Kron P, Lodge P, Olthof PB, van Gulik T, Castro-Benitez C, Adam R, Machado MA, Teutsch M, Li J, Scherer MN, Schlitt HJ, Ardiles V, de Santibañes E, Brusadin R, Lopez-Lopez V, Robles-Campos R, Malagó M, Hernandez-Alejandro R, Clavien PA. First long-term oncologic results of the ALPPS procedure in a large cohort of patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2020;272(5):793-800.
57. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, Soubrane O, Schnitzbauer AA, Raptis D, Tschuor C, Petrowsky H, De Santibanes E, Clavien PA; ALPPS Registry Group. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg*. 2014;260(5):829-36.
58. Ratti F, Schadde E, Masetti 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. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(6):1933-1942.
59. Björnsson B, Sparrelid E, Røsok B, Pomianowska E, Hasselgren K, Gasslander T, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Sandström P. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in patients with colorectal liver metastases--Intermediate oncological results. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(4):531-7.
60. Olthof PB, Huiskens J, Wicherts DA, Huespe PE, Ardiles V, Robles-Campos R, Adam R, Linecker M, Clavien PA, Koopman M, Verhoef C, Punt CJ, van Gulik TM, de Santibanes E. Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: A case-matched comparison with palliative systemic therapy. *Surgery*. 2017;161(4):909-919.
61. Serenari M, Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, Pekolj J, de Santibañes E. The ALPPS Approach for Colorectal Liver Metastases: Impact of KRAS Mutation Status in Survival. *Dig Surg*. 2018;35(4):303-310.
62. Wanis KN, Ardiles V, Alvarez FA, Tun-Abraham ME, Linehan D, de Santibañes E, Hernandez-Alejandro R. Intermediate-term survival and quality of life outcomes in

- patients with advanced colorectal liver metastases undergoing associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *Surgery*. 2018;163(4):691-697.
63. Schnitzbauer AA, Schadde E, Linecker M, Machado MA, Adam R, Malago M, Clavien PA, de Santibanes E, Bechstein WO. Indicating ALPPS for Colorectal Liver Metastases: A Critical Analysis of Patients in the International ALPPS Registry. *Surgery*. 2018;164(3):387-394.
 64. Baumgart J, Jungmann F, Bartsch F, Kloth M, Mittler J, Heinrich S, Lang H. Two-Stage Hepatectomy and ALPPS for Advanced Bilateral Liver Metastases: a Tailored Approach Balancing Risk and Outcome. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(12):2391-2400.
 65. Torzilli G, Serenari M, Viganò L, Cimino M, Benini C, Massani M, Ettorre GM, Cescon M, Ferrero A, Cillo U, Aldrighetti L, Jovine E. Outcomes of enhanced one-stage ultrasound-guided hepatectomy for bilobar colorectal liver metastases compared to those of ALPPS: a multicenter case-match analysis. *HPB (Oxford)*. 2019;21(10):1411-1418.
 66. Robles-Campos R, Brusadin R, López-Conesa A, López-López V, Navarro-Barrios Á, López-Espín JJ, Arévalo-Pérez J, Parrilla P. 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(9):2281-2289.
 67. Bednarsch J, Czigany Z, Sharmeen S, van der Kroft G, Strnad P, Ulmer TF, Isfort P, Bruners P, Lurje G, Neumann UP. ALPPS versus two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases--a comparative retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):140.
 68. Hasselgren K, Røsok BI, Larsen PN, Sparrelid E, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Larsson AL, Rizell M, Björnsson B, Sandström P. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Ann Surg*. 2021;273(3):442-448.
 69. Maupoey Ibáñez J, Montalvá Orón EM, Boscà Robledo A, Camacho Ramírez A, Hernando Sanz A, Granero Castro P, Alegre Delgado A, López-Andújar R. From conventional two-stage hepatectomy to ALPPS: Fifteen years of experience in a hepatobiliary surgery unit. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2021;20(6):542-550.
 70. Cassese G, Troisi RI, Khayat S, Quenet F, Tomassini F, Panaro F, Guiu B. Liver venous deprivation versus associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for colo-rectal liver metastases: a comparison of early and late kinetic growth rates, and perioperative and oncological outcomes. *Surg Oncol*. 2022;43:101812.
 71. Røsok BI, Høst-Brunsell T, Brudvik KW, et al. Characterization of early recurrences following liver resection by ALPPS and two stage hepatectomy in patients with colorectal liver-metastases and small future liver remnants; a translational substudy of the LIGRO-RCT. *HPB (Oxford)*. 2019;21(8):1017-1023.
 72. Faitot F, Faron M, Adam R, Elias D, Cimino M, Cherqui D, et al. Two-Stage Hepatectomy Versus 1-Stage Resection Combined With Radiofrequency for Bilobar Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2014;260(5):822-7.
 73. Abbott DE, Sohn VY, Hanseman D, Curley SA. Cost-effectiveness of simultaneous resection and RFA versus 2-stage hepatectomy for bilobar colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2014;109(6):516-20.
 74. Oba M, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a

- potential surrogate endpoint for time to surgical failure. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):1817-24.
75. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg*. 2013;100:808 – 818.
 76. Lillemoe HA, Kawaguchi Y, Passot G, et al. Surgical resection for recurrence after two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases is feasible, is safe, and improves survival. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:84 – 92.
 77. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Farkas L, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Johung KL, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Gurski LA. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):329-359.
 78. Kambakamba P, Linecker M, Alvarez FA, Samaras P, Reiner CS, Raptis DA, Kron P, de Santibanes E, Petrowsky H, Clavien PA, Lesurtel M. Short Chemotherapy-Free Interval Improves Oncological Outcome in Patients Undergoing Two-Stage Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3915-3923.
 79. Brudvik KW, Mise Y, Chung MH, et al. RAS Mutation Predicts Positive Resection Margins and Narrower Resection Margins in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2635-2643.
 80. Brudvik KW, Kopetz SE, Li L, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN: Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2015;102:1175–1183.
 81. Schnitzbauer AA, Schadde E, Linecker M, Machado MA, Adam R, Malago M, Clavien PA, de Santibanes E, Bechstein WO. Indicating ALPPS for Colorectal Liver Metastases: A Critical Analysis of Patients in the International ALPPS Registry. *Surgery*. 2018;164(3):387-394.
 82. Clavien PA, Puhan MA. Biased reporting in surgery. *Br J Surg*. 2014;101(6):591-2.
 83. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al.; for the Balliol Collaboration. Surgical Innovation and Evaluation 3: no surgical innovation without evaluation—the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009;374:1105–1112.

12. ABREVIATURAS

ALPPS: asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida.
ARF: ablación por radiofrecuencia.
ASA: score de riesgo anestesiológico de la American Society of Anesthesiologists.
CEPI: Comité de Ética y Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.
CEA: antígeno carcinoembrionario.
DPVB: drenaje percutáneo de vía biliar.
EP: embolización portal.
GR: glóbulos rojos.
HIDA: centellograma con ácido dimetil iminodiacético marcado con tecnecio 99m.
HPB: cirugía Hepato-Bilio-Pancreática.
HR: hazard ratio.
IC: intervalos de confianza del 95%.
IHPBA: International Hepato-Pancreato-Biliary Association.
IHP: insuficiencia hepática posthepatectomía.
ILQ: intervalo libre de quimioterapia.
IMC: índice de masa corporal.
KRAS: gen kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.
LP: ligadura portal.
MCR: metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.
PC: peso corporal.
PET: tomografía por emisión de positrones.
QMT: quimioterapia.
RHF: remanente hepático futuro.
RHFe: remanente hepático futuro estandarizado.
RHFpc: remanente hepático futuro relacionado al peso corporal.
RIC: rango intercuartílico.
RMN: resonancia magnética nuclear.
R1: margen microscópico positivo.
SG: supervivencia global.
SLR: supervivencia libre de recurrencia.
SPR: supervivencia post-recurrencia
TC: tomografía computada.
TLQ: tiempo libre de quimioterapia.
VHT: volumen hepático total.
VHTe: volumen hepático total estandarizado.

11. ANEXOS:


Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 17 de noviembre de 2022

Sr. Director
Maestría en Investigación Clínica
Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires
Dr. Diego Giunta

De nuestra mayor consideración:

Por medio de la presente manifestamos nuestra conformidad con el contenido de la Tesis de Maestría titulada "*Resultados oncológicos a corto y largo plazo en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal operados mediante hepatectomía en dos tiempos con técnica de ALPPS*", presentada por Fernando Andrés Álvarez por lo que solicitamos se proceda a su evaluación en el marco de la Maestría en Investigación Clínica. La presente Tesis fue realizada en total concordancia con la normativa y marco legal internacional y nacional que regula la investigación en seres humanos, y con el código de ética y conducta del Instituto Universitario. Declaramos así mismo no tener conflicto de intereses con los contenidos expuestos.

Saluda a Usted muy atentamente.


VICTORIA ARDILES
MÉDICA-CIRUJANA
E.N. 105088
Dra. Victoria Ardiles
Tutora de Tesis


DR. EDUARDO DE SANTIBAÑES
MAT. 45911
MÉDICO CIRUJANO
Prof. Dr. Eduardo de Santibañes
Director de Tesis

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO N° 3555

MIEMBROS
DEL COMITÉ

Coordinador:

DR. AUGUSTO
PÉREZ
Médico

DR. ANIBAL
ARIAS
Médico

DR. JORGE
BORETTO
Médico

DR. CARLOS
BURGER
Abogado

DRA. PAOLA
CASCIATO
Médica

DR. OSCAR
MAZZA
Médico

DRA.
LUCRECIA
PIÑEIRO
Dra. en Química

SRA. MARIA E.
SAHORES
Lego

DRA. PAULA
SCIBONA
Médica

DRA. DEBORA
SZEINMAN
Médica

DRA. JULIETA
TRINKS
Médica

Buenos Aires, 5 de julio de 2018.

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación* del Hospital Italiano de Buenos Aires ha evaluado y aprobado el protocolo "FACTORES PRONÓSTICOS DE RECURRENCIA DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL SOMETIDOS A HEPATECTOMÍA EN DOS TIEMPOS CON TÉCNICA DE ALPPS". Se aprueba la realización del estudio en este Hospital a cargo de FERNANDO ALVAREZ, no requiere la aprobación de ANMAT.-----

[APROBADO EN REUNIÓN DEL 5 DE JULIO DE 2018, SEGÚN CONSTA EN LIBRO DE ACTAS N° 12, FOLIO 101]

*Este Comité funciona de acuerdo con las normativas establecidas por el I.C.H. (F.D.A., -EEUU, Comunidad Europea, Japón)

IRB00010193

**El Consentimiento que se adjunta, con firma y sello de este Comité, es el que corresponderá fotocopiar para entregar a los pacientes enrolados en el Hospital Italiano.
***No se podrá enrolar pacientes en el estudio hasta que este Comité no reciba la aprobación de ANMAT del Protocolo, del Centro y del Consentimiento Informado (si lo hubiera).

IMPORTANTE¹:

Los investigadores deberán presentar a este Comité los formularios adjuntos, en el caso que corresponda:

- 1- Copia de la aprobación del protocolo por la ANMAT
- 2- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1° paciente)
- 3- Informe sobre la marcha del protocolo dentro del año de inicio del mismo:
 - ✓ El progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiese, una vez por año, (salvo que este Comité decida que el informe deba ser más frecuente).
 - ✓ Los eventos adversos informados por el patrocinante o detectados por Uds. mismos.
 - ✓ Otras modificaciones al protocolo no se podrán aplicar sin ser antes evaluadas por este Comité, salvo en casos de riesgo de vida para el paciente.
 - ✓ En caso de suspensión del protocolo, la comunicación deberá ser inmediata.
- 4- Comunicación de finalización de la investigación

De este documento se emiten tres copias: una para el archivo del Comité otra para el investigador y otra para el patrocinante (en el caso que corresponda).

¹ Ver Plan de seguimiento de protocolo en página 3 de este documento

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN PROTOCOLO N° 3555

Fecha: 5 de julio de 2018.

SIN OBJECIONES ÉTICAS

Se respondieron las observaciones del Informe de Evaluación del 22/03/2018.

Desde ya, muchas gracias.

CEPI
Comité de Ética de Protocolos de Investigación

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN PROTOCOLO N° 3555

PLAN DE SEGUIMIENTO

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, de acuerdo con la disposición 6677/10 de ANMAT, vigente desde el 1 día hábil del año 2011 realizará un seguimiento de este protocolo de investigación, a través de dos mecanismos:

1. El centro deberá remitir, siempre y en el caso que corresponda, completando los formularios adjuntos a la aprobación
 - a. El formulario de aprobación de ANMAT, con la fotocopia de la disposición correspondiente en el caso del protocolo y del centro, enmiendas y consentimientos informados.
 - b. informe de inicio de la investigación, completando correctamente el formulario de incorporación del Primer paciente
 - c. El formulario de Remito de droga o dispositivo, debidamente acompañado del remito de la droga / dispositivo
 - d. Informes periódicos (cada 6 meses) e informe final, completando el formulario de este comité correctamente,
 - e. Informando sobre las inspecciones a realizarse en el centro a este comité, con el formulario correspondiente
 - f. Informe de desviaciones, en el formulario de este comité.
 - g. informe final con el formulario de este comité debidamente completo
 - h. informes de eventos adversos enviados al investigador en formato electrónico de acuerdo a normativa del mismo.

En caso de que de la documentación arriba mencionada se desprenda un alto reclutamiento de pacientes, un alto número de eventos adversos, y numerosas desviaciones, se procederá a realizar monitoreo y/o al menos una vez mientras este dure revisando, además de la documentación arriba mencionada, las historias clínicas de los pacientes, los consentimientos informados y toda otra documentación pertinente.

2. Y, acorde con la Disposición de ANMAT 690/05, (Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos)
 - a. Por involucrar el estudio Población vulnerable,
 - b. Por la Fase de investigación,
 - c. Por ser la Investigación con riesgo mayor,
 - d. Criterios de Selección de Centro,
 - e. Alto reclutamiento,
 - f. Por bajo/alto número de reportes de seguridad;
 - g. Antecedentes del investigador;
 - h. Elevado número de estudios por parte del investigador;
 - i. Cualquier información relevante recibida en los reportes de seguridad, y/o en los informes de avance, que a criterio de este Comité amerite un monitoreo

Este Comité, por cumplir con las normas de GCP para actuar como Comité Independiente, no acepta ingerencia de otro comité independiente para este protocolo.



INSTITUTO UNIVERSITARIO
DEL HOSPITAL ITALIANO



HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACION DEL PROTOCOLO N° 3555

MIEMBROS DEL COMITÉ

NOMBRE Y APELLIDO	CARGO	SEXO	FIRMA
Dr. Anibal ARIAS	Médico de planta del Servicio de Cardiología	Masculino	
Dr. Jorge BORETTO	Médico de Planta Sección de Patología del Miembro Superior Servicio de Ortopedia Integrante del Equipo de Trasplante del Sistema Muscoesquelético	Masculino	
Dr. Carlos BURGER	Abogado Doctor en Ciencias Jurídicas y Sociales Prof. Jefe de Trabajos Prácticos Fac. Medicina UBA Prof. en Bioética Universidad Nacional Jauretche Director Maestría en Bioética UMSA Ex Prof. Adjunto Fac. de Derecho UBA	Masculino	
Dra. Paola CASCIATO	Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica, Sección Hepatología	Femenino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dr. Oscar MAZZA	Médico de Planta del Servicio de Cirugía General - Cirugía de hígado, vía biliar y páncreas	Masculino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dr. Augusto PÉREZ	Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Médico de Planta Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	Masculino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dra. Lucrecia PIÑEIRO	Dra. en Ciencias Químicas Profesor Titular Universidad Favaloro Investigador asociado al Laboratorio Proteoglicanos y Matriz Extracelular, IBYME-CONICET	Femenino	
Sra. María Elena SAHORES	Lego	Femenino	
Dra. Paula SCIBONA	Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica, Sección Farmacología Clínica	Femenino	
Dra. Débora SZEINMAN	Médico Asociado del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria	Femenino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dra. Julieta TRINKS	Investigadora CONICET ICBME-Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires Médica Doctora en Medicina Prof. Titular Fac. Medicina USAL	Femenino	

CEPI | Juan D. Perón 4190 - 4192 Capital Federal, (C1199ABB) | Av. Pte. Perón 2231 - B1754AZK San Justo
TEL: (005411) 4959-0200 int. 8425
e-mail: cepi@hospitalitaliano.org.ar | www.hospitalitaliano.org.ar

Página 4 de 4