

**PAULO FIGUEIREDO COSTA**

**Rehepatectomia para tratamento da recorrência de  
metástases hepáticas de câncer colorretal: análise  
comparativa dos resultados precoces e tardios**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
a obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fabricio Ferreira Coelho

**São Paulo**

**2023**

**PAULO FIGUEIREDO COSTA**

**Rehepatectomia para tratamento da recorrência de  
metástases hepáticas de câncer colorretal: análise  
comparativa dos resultados precoces e tardios**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
a obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fabricio Ferreira Coelho

**São Paulo**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Paulo Figueiredo

Rehepatectomia para tratamento da recorrência de metástases hepáticas de câncer colorretal : análise comparativa dos resultados precoces e tardios / Paulo Figueiredo Costa. -- São Paulo, 2023.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Fabricio Ferreira Coelho.

Descritores: 1.Neoplasias colorretais  
2.Metástases 3.Hepatectomia 4.Complicações pós-operatórias 5.Análise de sobrevida

USP/FM/DBD-393/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# DEDICATÓRIA

Aos meus pais que me trouxeram de um lugar distante de tudo e mesmo com pequena estatura, me deram seus ombros para alcançar grandes alturas.

Aos meus colegas de turma, em especial ao Dr. Clauston Carvalho de Mendonça, que precocemente partiu deste mundo deixando sua amizade eterna.

À minha esposa Luara, pelo amor, amizade e compreensão que mudaram o rumo da minha vida.

# AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Fabrício Ferreira Coelho, meu orientador, pelos ensinamentos e entusiasmo, principal incentivador para elaboração e condução deste trabalho.

Aos colegas de Pós-graduação e aos Professores Drs. Alex Cassenote e José Jukemura pelos ensinamentos diários nas reuniões das quartas-feiras.

Ao professor Dr. Orlando Jorge Martins Torres, grande professor, preceptor e exemplo de como fazer medicina e cirurgia baseada nas melhores evidências científicas.

Ao Me. José Antônio Ferreira Bezerra, médico-cirurgião brilhante que me guiou nos primeiros procedimentos cirúrgicos. Um ser humano iluminado, genial em tudo que faz, um exemplo de vida.

# NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**RESUMO**

**ABSTRACT**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Recorrência pós hepatectomia .....</i>	<i>7</i>
1.2 <i>Justificativa.....</i>	<i>9</i>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>11</b>
<b>3. MÉTODO .....</b>	<b>13</b>
3.1 <i>Definições e variáveis estudadas.....</i>	<i>15</i>
3.2 <i>Análise estatística .....</i>	<i>17</i>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
4.1 <i>Análise de subgrupos.....</i>	<i>25</i>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>35</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>39</b>

**APÊNDICE**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ALPPS</b>	<i>Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy</i>
<b>ASA</b>	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
<b>CAPPesq</b>	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
<b>CCR</b>	Câncer colorretal
<b>CEA</b>	Antígeno carcinoembrionário
<b>CRLM</b>	<i>Colorectal liver metástases</i>
<b>dp</b>	<i>Desvio padrão</i>
<b>EGF</b>	<i>Epidermal growth fator</i>
<b>FOLFIRI</b>	esquema de quimioterápico composto por ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina
<b>FOLFOX</b>	esquema quimioterápico composto por ácido folínico, 5-fluorouracil e irinotecano
<b>HC-FMUSP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>INR</b>	<i>International normalized ratio</i>
<b>IC95%</b>	Intervalo de confiança de 95%
<b>MHCCR</b>	Metástases hepáticas de câncer colorretal
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>



<b>RP</b>	Recorrência precoce
<b>RT</b>	Recorrência tardia
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLD</b>	Sobrevida livre de doença
<b>STROBE</b>	<i>Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology</i>
<b>UTI</b>	Unidade de terapia intensiva
<b>VEGF</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo\_\_\_\_\_18

**Figura 2** - Sobrevida global (A) e livre de doença (B) dos pacientes submetidos à primeira hepatectomia (linha vermelha) e rehepatectomia (linha verde)\_\_\_23

**Figura 3** - Sobrevida global (A) e livre de doença (B) dos pacientes com recidiva precoce (RP, linha verde) e recidiva tardia (RT, linha vermelha) submetidos à rehepatectomia \_\_\_\_\_24

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Dados demográficos e cirúrgicos dos pacientes submetidos à primeira hepatectomia e rehepatectomia por metástases hepáticas de câncer \_\_\_\_\_ 20

**Tabela 2** – Resultados perioperatórios dos pacientes submetidos à primeira hepatectomia e rehepatectomia por metástases hepáticas de câncer colorretal \_\_\_\_\_ 22

## RESUMO

Costa PF. Rehepatectomia para tratamento da recorrência de metástases hepáticas de câncer colorretal: análise comparativa dos resultados precoces e tardios [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** A recorrência hepática é frequente após a ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR), ocorrendo em mais de 50% dos casos. Alguns destes pacientes são candidatos a uma nova ressecção hepática. Apesar de estudos não comparativos demonstrarem resultados satisfatórios, ainda persistem dúvidas quanto aos resultados perioperatórios e tardios de pacientes submetidos à rehepatectomia devido à recorrência de MHCCR. Além disso, não existem dados conclusivos sobre se pacientes com recorrência precoce poderiam se beneficiar da reabordagem cirúrgica. **Objetivo:** Comparar os resultados precoces e tardios de pacientes submetidos à primeira hepatectomia e rehepatectomia por MHCCR. Adicionalmente, foram comparados os resultados oncológicos de pacientes com recidiva precoce ( $\leq 6$  meses) e tardia submetidos à rehepatectomia. **Método:** Foram estudados pacientes adultos consecutivos submetidos à ressecção hepática por MHCCR entre junho de 2000 e fevereiro de 2020. Os pacientes incluídos foram divididos em dois grupos: primeira hepatectomia e rehepatectomia. **Resultado:** Foram incluídos 709 pacientes, 649 no grupo primeira hepatectomia e 60 no grupo de rehepatectomia. Os pacientes submetidos à rehepatectomia receberam um maior número mediano de ciclos de quimioterapia (4 [3–6] vs. 3 [2–4],  $p=0,003$ ). Os pacientes do grupo primeira hepatectomia foram mais frequentemente submetidos a ressecções hepáticas maiores (34% vs. 16,7%,  $p=0,004$ ), com um maior número de lesões ressecadas ( $2,9 \pm 3,6$  vs.  $1,9 \pm 1,8$ ,  $p=0,011$ ). Não houve aumento no tempo operatório, perda sanguínea estimada, tempo de internação, complicações ou mortalidade nos pacientes submetidos à rehepatectomia. Não houve diferença na sobrevida global ( $p=0,626$ ) e sobrevida livre de doença ( $p=0,579$ ) entre os grupos. Da mesma forma, não foi encontrada diferença na sobrevida global ( $p=0,999$ ) e livre de doença ( $p=0,279$ ) entre os pacientes que apresentaram

recidiva precoce e tardia após a primeira hepatectomia. **Conclusão:** A rehepatectomia tem resultados perioperatórios e tardios semelhantes aos da primeira hepatectomia. O tratamento cirúrgico da recidiva hepática precoce oferece resultados oncológicos semelhantes aos obtidos em pacientes com recidiva tardia.

**Palavras-chave:** Neoplasias colorretais. Metástases. Hepatectomia. Complicações pós-operatórias. Análise de sobrevida.

## ABSTRACT

Costa PF. Repeat hepatectomy for treatment of recurrent colorectal liver metastases: a comparative analysis of short and long-term results [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Background:** Hepatic recurrence is frequent after resection of colorectal cancer liver metastases (CRLM), occurring in more than 50% of patients. Some of these patients are candidates to a new liver resection. Despite, a few non-comparative studies have shown satisfactory results, there are few comparative studies evaluating the perioperative and long-term outcomes of patients who underwent repeat hepatectomies due to CRLM recurrence. Moreover, there is a lack of data supporting repeat hepatectomy for patients with early recurrence after the first liver resection. **Aim:** To compare the short and long-term results of patients undergoing first hepatectomy and repeat hepatectomy for CRLM. Additionally, the oncological outcomes of patients with early ( $\leq 6$  months) and late recurrence that underwent repeat hepatectomy were compared. **Methods:** Consecutive adult patients undergoing hepatic resection for CRLM between June 2000 and February 2020 were studied. The patients included were divided into two groups: first hepatectomy and repeat hepatectomy. **Results:** A total of 709 patients were included, 649 in the first hepatectomy group and 60 in the repeat hepatectomy group. Patients undergoing repeat hepatectomy received a higher number of chemotherapy cycles (4 [3–6] vs. 3 [2–4],  $P=0.003$ ). Patients in the first hepatectomy group were most frequently subjected to major hepatic resections (34% vs. 16.7%,  $P=0.004$ ), with a greater number of resected lesions ( $2.9 \pm 3.6$  vs.  $1.9 \pm 1.8$ ,  $P=0.011$ ). There was no increase in operative time, estimated blood loss, length of hospital stay, complications or mortality in patients who underwent repeat hepatectomy. There was no difference in terms of overall survival ( $P=0.626$ ) and disease-free survival ( $P=0.579$ ) between the groups. Similarly, no differences were observed in the overall survival ( $P=0.999$ ) and disease-free survival ( $P=0.279$ ) among patients who presented early and late recurrence after the first hepatectomy. **Conclusion:** Repeat hepatectomy has similar short and long-term results when

compared to first hepatectomy. Surgical treatment of early hepatic recurrence offers similar oncological outcomes to those obtained on late relapse.

**Keywords:** Colorectal neoplasms. Metastasis. Hepatectomy. Postoperative complications. Survival analysis.

# 1. INTRODUÇÃO



O câncer colorretal (CCR) é a terceira neoplasia maligna mais incidente no mundo, com aproximadamente 1.930.000 casos novos por ano.<sup>1</sup> Em 2022, estima-se que ocorreram mais de 935.000 óbitos relacionados à doença no mundo, sendo a segunda causa mais frequente de mortalidade entre as neoplasias, atrás apenas do câncer de pulmão.<sup>1</sup> No Brasil, o número de casos novos estimados para esta afecção em 2023 é de 45.630, sendo o segundo câncer mais frequente nos gêneros feminino e masculino.<sup>2</sup> Ao contrário do que ocorre em alguns países desenvolvidos, em que a incidência do CCR está estável ou decrescente, no Brasil observa-se ainda tendência de aumento tanto da incidência quanto da mortalidade relacionada ao CCR.<sup>1-3</sup>

O CCR ocorre mais comumente acima dos 50 anos, no entanto, tem sido diagnosticado com frequência em pacientes mais jovens.<sup>4</sup> Dentre os principais fatores de risco descritos para o seu desenvolvimento estão: histórico familiar, dieta pobre em fibras e alto teor de gordura, sedentarismo, obesidade, tabagismo, além do consumo excessivo de álcool.<sup>3</sup> Os pacientes com doença inflamatória intestinal também apresentam risco aumentado de CCR, sendo este proporcional ao tempo de duração e gravidade da doença.<sup>5,6</sup> Neste contexto, a introdução de estratégias de rastreamento, com a realização de exames periódicos para a detecção precoce do CCR, aumenta a possibilidade de tratamento potencialmente curativo e tem impacto no prognóstico destes pacientes.<sup>7,8</sup>

A sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD) de pacientes com CCR tem melhorado nas últimas décadas, especialmente em países com alta renda *per capita*. A SG em 5 anos de pacientes com CCR em países como Austrália, Canadá, Estados Unidos da América e vários países europeus, tem alcançado 65%, incluindo pacientes em todos os estadiamentos clínicos.<sup>10,11</sup> No entanto, em países de baixa renda a SG de pacientes com CCR pode ser inferior a 50%.<sup>11,12</sup> No Brasil, a sobrevida estimada para pacientes com esse diagnóstico foi de 37,7% entre 2000–2004, 45,7% entre 2005–2009, e 42,4% entre 2010–2014.<sup>12</sup> Por outro lado, os dados de pacientes acompanhados em centros oncológicos especializados nacionais, mostram SG de 63,5% em 5 anos, o que reforça a importância do diagnóstico precoce e tratamento multidisciplinar destes pacientes.<sup>13</sup>

Durante o seguimento dos pacientes com CCR o aparecimento de metástases à distancia é frequente, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes.<sup>14</sup> A presença da doença metastática tem grande impacto no prognóstico desses pacientes, com SG em 5 anos relatadas menores do que 20%.<sup>15,16</sup> De fato, estima-se que a doença metastática seja responsável por 2/3 dos óbitos relacionados ao CCR.<sup>17</sup>

O fígado é o sítio mais comum de acometimento secundário, ocorrendo em até 80% dos pacientes.<sup>14,17</sup> Aproximadamente 25% destes apresentam metástases hepáticas ao diagnóstico do tumor primário, chamadas de metástases sincrônicas.<sup>14,18</sup> Após isso, a incidência de metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR) é de aproximadamente 4,3% em 1 ano, 8,7% em 2 anos, 12,7% em 3 anos e 16,5% em 5 anos.<sup>18</sup>

Por sua vez, o prognóstico das MHCCR pode ser influenciado por diversos fatores, incluindo a relação temporal entre a detecção da metástase e do tumor primário (sincrônica vs. metacrônica), o número de lesões hepáticas, a extensão do acometimento hepático, os níveis de marcadores tumorais (em especial o antígeno carcinoembrionário [CEA]), a presença de doença extra-hepática, o perfil genético, entre outros.<sup>13,14,19,20</sup>

O primeiro tratamento proposto para as MHCCR foi a sua ressecção cirúrgica. As primeiras hepatectomias bem sucedidas para o tratamento das MHCCR foram descritas na década de 60, em pacientes com lesões hepáticas secundárias identificadas incidentalmente durante cirurgias para tratamento de tumores de cólon. Em 1976, Wilson e Adson<sup>21</sup> publicaram o primeiro trabalho comparativo que avaliou a sobrevida de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica em comparação àqueles seguidos apenas com medidas paliativas. Foram analisados 60 pacientes e, considerando um seguimento de 5 anos, houve sobreviventes apenas no grupo operado com doença uninodular. O estudo concluiu que a hepatectomia traria benefício em pacientes com baixo volume tumoral e doença oligometastática.

Em 1984, Adson et al.<sup>22</sup> compararam o benefício da intervenção cirúrgica sobre o fígado em comparação à evolução natural da doença, incluindo pacientes com doença multinodular e submetidos a ressecções hepáticas maiores. Nos casos não operados, a sobrevida média foi de 24 meses para lesões únicas e 18 meses para lesões múltiplas. Os 141 casos operados (74 ressecções menores e 67 ressecções maiores) apresentaram evolução mais favorável, com SG em 5 anos de 25% (chegando a 51% no subgrupo de pacientes classificados como Dukes A), sem mortalidade nas

ressecções menores e 4% de mortalidade nas hepatectomias maiores. Este estudo consolidou as hepatectomias para o tratamento das MHCCR como seguras, com baixa mortalidade e ganho de sobrevida em pacientes outrora considerados incuráveis. Alguns anos mais tarde (1988), o benefício oncológico das ressecções hepáticas foi reafirmado em trabalho multicêntrico incluindo 24 instituições norte-americanas e europeias (859 pacientes operados), o qual mostrou de forma consistente a possibilidade de sobrevida tardia nesses pacientes, alcançando SG e SLD em 5 anos de 33% e 21%, respectivamente.<sup>23</sup>

A partir destes trabalhos iniciais, ocorreu grande evolução no entendimento e indicações do tratamento cirúrgico para as MHCCR nas últimas décadas. Foram desenvolvidas estratégias para aumentar a ressecabilidade das MHCCR, tais como a hepatectomia em dois tempos, a embolização de portal seletiva, e o ALPPS (*Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*).<sup>24-26</sup> Observamos ainda mudança nos conceitos cirúrgicos, com o entendimento de que margens subcentimétricas podem garantir sobrevida tardia e a utilização crescente de técnicas poupadoras de parênquima.<sup>27-29</sup> Diversos estudos comparativos demonstraram que a realização de ressecções não-regradas mas com margens microscopicamente livres, visando a conservação de parênquima, não tem impacto negativo no prognóstico destes pacientes, cursando, ao contrário, com maior sobrevida após a recidiva hepática, por aumentar a chance de retratamento locorregional.<sup>20,28</sup>

Concomitante a isso, houve uma mudança nos paradigmas do tratamento cirúrgico das MHCCR, desta forma, atualmente, a ressecção das

lesões hepáticas não tem mais como limitantes o número, o tamanho ou o acometimento bilateral, e mesmo a presença de doença extra-hepática, desde que ressecável, não é uma contraindicação absoluta à ressecção em casos selecionados.<sup>19,30</sup> Com isso, um número crescente de pacientes podem ser submetidos a tratamento potencialmente curativo em centros especializados, porcentagem que pode chegar a 30%-40% dos casos.<sup>19</sup> Além disso, a evolução da técnica cirúrgica e o uso de abordagens minimamente invasivas, como a cirurgia laparoscópica e a robótica, tem permitido reduzir a morbidade associada à hepatectomia.<sup>31-33</sup>

A transformação na visão do tratamento das MHCCR também foi alavancada pelo desenvolvimento e aprimoramento dos exames diagnósticos, da radiologia intervencionista, e de novas e efetivas drogas quimioterápicas. Atualmente, esquemas baseados em oxaliplatina (FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI), associados ou não a anticorpos monoclonais, tais como bevacizumabe (um anticorpo monoclonal anti-VEGF [do inglês, *vascular endothelial growth fator*], ou cetuximabe e panitumumabe (anti-receptores do EGF [do inglês, *epidermal growth factor*]) tem mostrado bons resultados, com altas taxas de resposta (acima de 50%) e impacto na sobrevida dos pacientes portadores de MHCCR.<sup>33-35</sup>

De fato, a abordagem multidisciplinar, envolvendo a colaboração de diferentes profissionais tais como oncologistas, cirurgiões, radiologistas e radiologistas intervencionistas tem melhorado os resultados dos pacientes portadores de MHCCR.<sup>32</sup> Empregando os pilares atuais de tratamento, que incluem a seleção adequada dos pacientes, o emprego de esquemas de quimioterapia com alta taxa de resposta e a ressecção completa das lesões

com margens livres (ressecção R0), centros especializados tem reportado SG em 5 anos variando de 40 a 60%.<sup>17,20,30</sup> Consonante com os resultados internacionais, no Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), após a implementação do cuidado integrado e multidisciplinar, observamos incremento na sobrevida dos pacientes portadores de MHCCR (atingindo 51,5% em 5 anos), mesmo tratando pacientes com maior complexidade (maior número de nódulos e doença bilateral).<sup>20,29</sup>

### **1.1 Recorrência pós hepatectomia**

Apesar dos bons resultados com relação à SG, a recidiva da doença metastática após a ressecção hepática é um evento frequente. Séries recentes mostram que a taxa de recorrência pode alcançar 50 a 78% em 5 anos.<sup>20,29,37</sup> Nesse contexto, a maioria dos pacientes portadores de MHCCR necessitarão de novas estratégias de tratamento após a primeira hepatectomia, as quais podem ser quimioterapia sistêmica, terapias ablativas e/ou nova ressecção.<sup>38-39</sup>

Em aproximadamente 30% dos casos a recidiva é limitada ao fígado.<sup>40</sup> Neste cenário, o tratamento preconizado para a recidiva metastática é locorregional, associado ou não à quimioterapia perioperatória. As modalidades mais utilizadas são a ablação por radiofrequência (ou micro-ondas) e rehepatectomia. Os estudos comparativos existentes mostram que

apesar de uma maior morbidade perioperatória, a ressecção hepática oferece melhor SLD a longo prazo, quando comparada à ablação por radiofrequência.<sup>41</sup>

No início da década de 90, alguns autores mostraram potenciais benefícios na realização de re hepatectomias em casos selecionados de pacientes portadores de metástases recidivadas restritas ao fígado.<sup>42</sup> No entanto, apesar de exequíveis, os primeiros estudos mostravam que as re hepatectomias estavam associadas a piores resultados perioperatórios.<sup>39,43</sup>

Por outro lado, estudos não comparativos mais recentes têm demonstrado que as re hepatectomias tem resultados perioperatórios satisfatórios, com baixa morbimortalidade.<sup>40,44</sup> Metanálises de estudos observacionais mostraram morbidade associada as re hepatectomias menores do que 30% e mortalidade perioperatória inferior a 5%.<sup>40,44</sup>

Apesar de menos estudado na literatura, algumas séries de casos e coortes têm demonstrado que a reabordagem cirúrgica pode oferecer sobrevida tardia em pacientes com recidiva das MHCCR.<sup>40,44</sup> Em metanálise de estudos observacionais (n=1.610 pacientes), Lam et al.<sup>44</sup> observaram sobrevida mediana de 35 meses (variando de 19 a 56 meses) nos pacientes submetidos à re hepatectomia, com SG em 3 e 5 anos de 55% (11-82%) e 42% (31-73%), respectivamente.

Apesar dos resultados promissores em estudos não comparativos, poucas séries analisaram comparativamente os resultados das re hepatectomias em relação à primeira hepatectomia.<sup>45</sup> Da mesma forma, ainda não existe consenso com relação à seleção dos melhores candidatos à re hepatectomia. Nesse sentido, alguns estudos recentes compararam os

resultados de pacientes submetidos à rehepatectomia por recorrência precoce (RP), definida como aquelas diagnosticadas até 6 ou 8 meses após a primeira hepatectomia) e tardias (RT), mostrando resultados inferiores em termos de sobrevida a longo prazo no primeiro subgrupo.<sup>38,46</sup> Desta forma, não está claro se pacientes com RP teriam benefício clínico em serem submetidos à rehepatectomia para ressecção de MHCCR recidivadas.

## **1.2 Justificativa**

Com o desenvolvimento da técnica cirúrgica, a utilização de estratégias poupadoras de parênquima e a melhoria dos cuidados perioperatórios, a reabordagem cirúrgica tem sido proposta como alternativa de tratamento para portadores de MHCCR recorrentes em diversos centros especializados.

No entanto, o corpo de evidências que embasa sua realização é proveniente em sua maioria de séries de casos e estudos observacionais não comparativos, existindo poucos estudos comparativos sobre o tema. Por esta razão, persistem dúvidas se os resultados precoces e tardios de pacientes submetidos à rehepatectomia são superponíveis aos da primeira hepatectomia.

Da mesma forma, ainda não existe consenso com relação à seleção dos melhores candidatos à rehepatectomia, em especial se pacientes com RP teriam benefício em ser submetidos à reabordagem cirúrgica.

Pelo exposto, justifica-se a realização de estudo clínico comparativo, visando responder às principais dúvidas atuais sobre o tema: 1) Os resultados perioperatórios dos pacientes submetidos à rehepatectomia são similares aos



da primeira hepatectomia? Ou existe incremento na morbidade e/ou mortalidade? 2) A rehepatectomia oferece chance de sobrevida tardia semelhante à da primeira hepatectomia? 3) Pacientes com RP após a primeira hepatectomia devem ser candidatos à nova ressecção hepática?

## **2. OBJETIVO**

O objetivo primário do presente estudo foi comparar os resultados perioperatórios e tardios de pacientes submetidos à primeira hepatectomia e rehepatectomia por MHCCR. O objetivo secundário foi comparar os resultados à longo prazo de pacientes com RP e RT submetidos à rehepatectomia com intenção curativa.

## **3. MÉTODO**

Foi realizado estudo observacional comparativo a partir de um banco de dados eletrônico mantido prospectivamente pelo Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP. O protocolo de pesquisa do presente trabalho foi aprovado Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq) (Anexo A). Para a organização e condução do presente estudo foram utilizadas as recomendações *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE).<sup>47</sup>

Foram incluídos no estudo pacientes consecutivos maiores de 18 anos portadores de MHCCR, submetidos à hepatectomia com intenção curativa. Foram considerados elegíveis pacientes operados no período de junho de 2000 a fevereiro de 2020. Os critérios de exclusão de pacientes foram:

- Pacientes submetidos à hepatectomia em dois tempos clássica ou ALPPS;
- Pacientes submetidos a ressecções paliativas (R2);

Após a inclusão dos pacientes, estes foram divididos em dois grupos: àqueles submetidos à primeira hepatectomia e os que foram submetidos a re-hepatectomia por recorrência de MHCCR. Os pacientes do segundo grupo tiveram sua primeira cirurgia incluída no grupo primeira hepatectomia.

A indicação cirúrgica dos pacientes foi definida após discussão em reunião multidisciplinar semanal do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP. Os pacientes foram avaliados quanto à indicação da abordagem cirúrgica de acordo com a localização da(s)

lesão(ões), o volume do parênquima hepático remanescente e a *performance* clínica do paciente. Sempre que possível foram utilizadas técnicas poupadoras de parênquima hepático, ressecções regradas foram realizadas somente quando necessário por questões anatômicas ou funcionais. O remanescente mínimo necessário para elegibilidade cirúrgica foi de 25-30% do volume hepático total em fígados normais, 30-35% em fígados esteatóticos ou com lesão sinusoidal secundária à quimioterapia, e 40% em portadores de hepatopatia crônica.

### 3.1 Definições e variáveis estudadas

As ressecções hepáticas foram definidas de acordo com a terminologia de Brisbane.<sup>48</sup> Hepatectomia maior foi definida como a ressecção de três ou mais segmentos hepáticos contíguos.

Foram classificadas como MHCCR sincrônicas aquelas diagnosticadas no mesmo momento do tumor primário, MHCCR metacrônicas precoces quando diagnosticadas até 12 meses após à ressecção do câncer colorretal, e metacrônicas tardias quando diagnosticadas após esse período, conforme proposto por Adam et al.<sup>49</sup> Foi definida como RP quando a recidiva hepática ocorreu até 6 meses após a primeira hepatectomia, e RT quando esta ocorreu após esse período.<sup>38</sup>

As seguintes características pré-operatórias foram estudadas: idade, gênero, índice de massa corpórea (IMC), exames laboratoriais pré-operatórios, *American Society of Anesthesiologists physical status score* (ASA), tamanho e

localização das lesões, cirurgias abdominais prévias, estadiamento do tumor primário, além da porcentagem de pacientes que foram submetidos à quimioterapia pré-operatória e o número de ciclos realizados. Com relação ao intraoperatório e pós-operatório as informações de interesse foram: tipo de procedimento, frequência de radioablação associada, ressecção em monobloco de órgãos adjacentes, tempo operatório, perda sanguínea estimada, necessidade de transfusão, taxa de conversão, necessidade e tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI), além do tempo de internação hospitalar, complicações e mortalidade perioperatória. Das peças cirúrgicas foram analisadas a frequência de margens livres (ressecções R0) e a distância (aferida em milímetros [mm]). As ressecções foram definidas como R0 quando a margem microscópica foi  $\geq 1$  mm e R1 quando  $< 1$  mm.

Morbidade pós-operatória foi definida como qualquer complicação ocorrida durante os primeiros 90 dias de pós-operatório e estratificada de acordo com a classificação de Dindo-Clavien.<sup>50</sup> Mortalidade perioperatória foi definida como óbito nos primeiros 90 dias após a ressecção hepática. A SG foi definida como o intervalo de tempo entre a ressecção hepática e data do óbito ou da última consulta para os pacientes vivos, e a SLD como o intervalo de tempo entre a ressecção hepática e o diagnóstico da recidiva tumoral ou última consulta do paciente.

### 3.2 Análise estatística

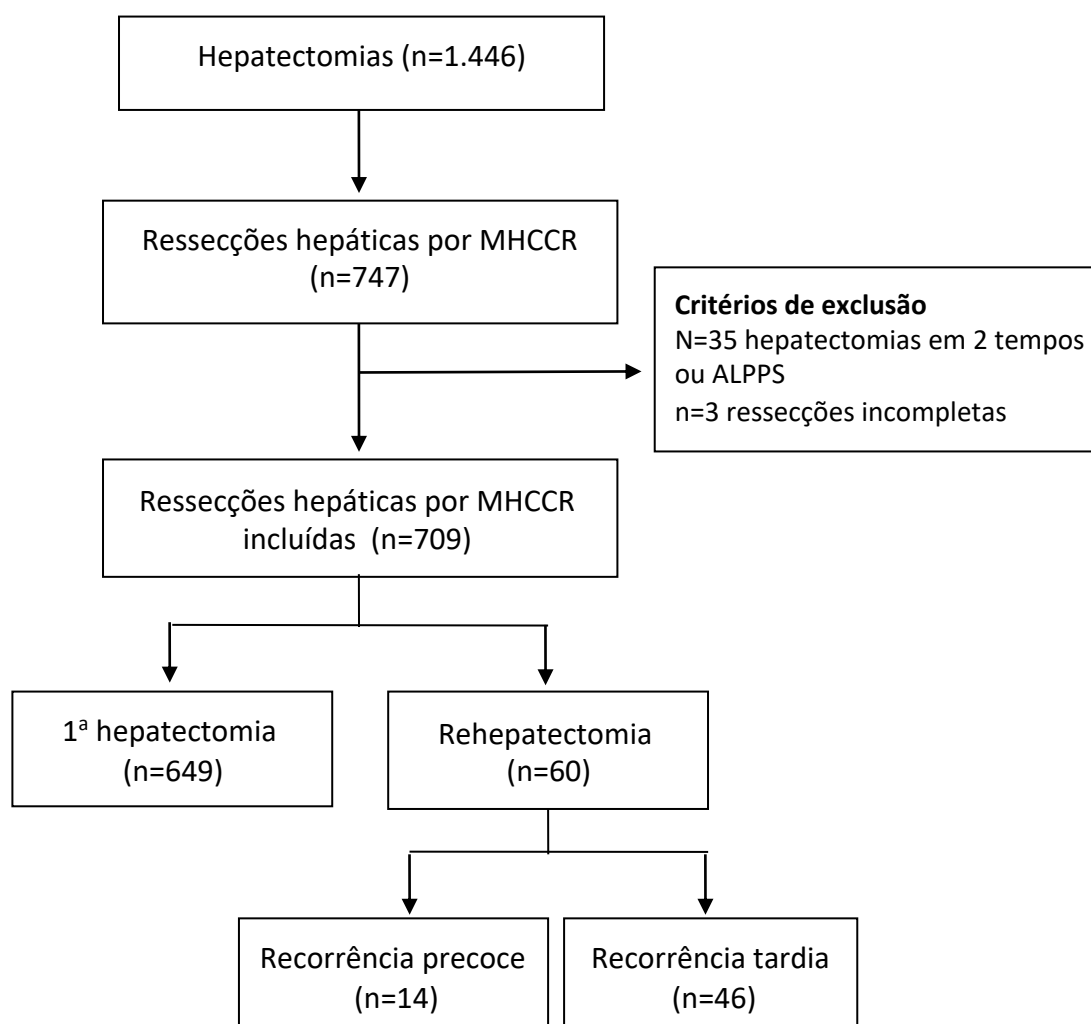
As variáveis quantitativas foram expressas por meio da média e desvio padrão (dp), ou mediana e quartis. Para a comparação entre médias, foram utilizados o teste t ou teste não paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram descritas por meio das frequências absolutas e relativas, e comparadas utilizando o Teste exato de Fischer ou Qui-quadrado, quando apropriado.

As curvas de sobrevida foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de *log-rank*. Foi utilizado um nível de significância de 5%.



## **4. RESULTADOS**

Durante o período de estudo, foram realizadas 1.446 hepatectomias no Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP. Destas, 747 (51,7%) foram por MHCCR. Após aplicação dos critérios de exclusão, foram efetivamente incluídos no estudo 709 pacientes: 649 no grupo primeira hepatectomia e 60 no grupo re hepatectomia (Figura 1).



**Figura 1** – Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo

ALPPS: *Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*

MHCCR: metástases hepáticas de câncer colorretal

As características clínicas e cirúrgicas de ambos os grupos são mostradas na Tabela 1. Os grupos foram homogêneos com relação à idade, gênero, IMC, classificação ASA, estadiamento do tumor primário e exames laboratoriais pré-operatórios, incluindo o nível do CEA. Com relação ao momento do diagnóstico das MHCCR, observou-se maior frequência de metástases sincrônicas e metacrônicas precoces no grupo primeira hepatectomia e um predomínio de metacrônicas tardias no grupo re-hepatectomia. Os pacientes no grupo re-hepatectomia foram mais frequentemente submetidos à cirurgia abdominal prévia (100% vs. 90,6%,  $p=0,002$ ) e receberam maior número de ciclos de quimioterapia (4 [3-6] vs. 3 [2-4],  $p=0,003$ ). Já os pacientes do grupo primeira hepatectomia foram submetidos mais frequentemente a ressecções hepáticas maiores (34% vs. 16,7%,  $p=0,004$ ), especialmente hepatectomias direitas (22% vs. 6,7%,  $p=0,004$ ), sendo ressecado um maior número de lesões por paciente ( $2,9 \pm 3,6$  vs.  $1,9 \pm 1,8$ ,  $p=0,011$ ).

**Tabela 1** – Dados demográficos e cirúrgicos dos pacientes submetidos à primeira hepatectomia e rehepatectomia por metástases hepáticas de câncer colorretal

	<b>1ª hepatectomia (n=649)</b>	<b>Rehepatectomia (n=60)</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos, média ± dp)</b>	60±11,4	59,2±11,1	0,709
<b>Gênero (%)</b>			0,892
<b>Masculino</b>	304 (46,8%)	27 (45%)	
<b>Feminino</b>	345 (53,2%)	33 (55%)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>, média ± dp)</b>	26±4,6	25,8±5,6	0,933
<b>Metástases hepáticas</b>			
<b>Sincrônica</b>	254 (39,1%)	8 (13,3%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Metacrônica precoce</b>	219 (33,7%)	9 (15%)	<b>0,002</b>
<b>Metacrônica tardia</b>	176 (27,1%)	43 (71,7%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Doença extra-hepática</b>	86 (13,6%)	11 (16,7%)	0,323
<b>ASA (%)</b>			0,857
<b>I</b>	114 (17,6%)	11 (18,3%)	
<b>II</b>	488 (75,2%)	44 (73,3%)	
<b>III</b>	47 (7,2%)	5 (8,3%)	
<b>Estadiamento tumor primário (T)</b>			0,221
<b>T1-T2</b>	56 (8,6%)	8 (13,3%)	
<b>T3-T4</b>	573 (88,3%)	47 (78,3%)	
<b>Indisponível</b>	20 (3,1%)	5 (8,3%)	
<b>Estadiamento tumor primário (N)</b>			0,300
<b>N0</b>	253 (39%)	25 (41,6%)	
<b>T+</b>	368 (56,7%)	26 (43,3%)	
<b>Indisponível</b>	28 (4,3%)	6 (10%)	
<b>Quimioterapia pré-operatória</b>			0,463
<b>Sim</b>	563 (86,7%)	48 (80%)	
<b>Não</b>	106 (16,3%)	12 (20%)	
<b>Quimioterapia: nº de ciclos (mediana, quartil 25-75)</b>			<b>0,003</b>
	3 (2-4)	4 (3-6)	
<b>Hemoglobina (g/dL, média ± dp)</b>	13±1,6	13,4±1,1	0,071
<b>Plaquetas (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, média ± dp)</b>	204±78	194±80	0,147
<b>Bilirrubina (g/dl, média ± dp)</b>	0,6±0,7	0,7±0,3	0,081

Albumina (g/dl, média $\pm$ dp)	4,2 $\pm$ 1,1	4,3 $\pm$ 0,4	0,722
INR (média $\pm$ dp)	1,1 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,901
CEA (ng/dl, mediana, quartil 25-75)	10,3 (3,7-42)	12,3 (3,2-42)	0,705
<b>Tipo de ressecção (%)</b>			
Bissegmentectomia 2-3	46 (8,7%)	8 (13,3%)	0,119
Bissegmentectomia 6-7	32 (4,9%)	3 (5%)	1,000
Hepatectomia direita	143 (22%)	4 (6,7%)	<b>0,004</b>
Hepatectomia esquerda	54 (7,2%)	4 (6,7%)	0,808
Segmentectomia	55 (8%)	7 (11,7%)	0,470
Ressecção não regrada	271 (39,1%)	30 (50%)	0,223
Outras ressecções	48 (7,4%)	4 (6,7%)	1,000
Hepatectomia maior (%)	224 (34,5%)	10 (16,7%)	<b>0,004</b>
Radiofrequência associada (%)	73 (11,2%)	7 (11,7%)	0,833
Ressecção de órgãos adjacentes (%)	30 (4,6%)	5 (8,3%)	0,207
Número de nódulos ressecados (média $\pm$ dp)	2,9 $\pm$ 3,6	1,9 $\pm$ 1,8	<b>0,011</b>
Tamanho do maior nódulo (mm, média $\pm$ dp)	36 $\pm$ 27,8	36,8 $\pm$ 23	0,378

IMC: índice de massa corpórea, ASA: *American Society of Anesthesiologists physical status score*, INR: *international normalized ratio*, CEA: antígeno carcinoembrionário, dp: desvio padrão

Os resultados perioperatórios são mostrados na Tabela 2. Observamos que quando comparados aos pacientes submetidos à primeira hepatectomia, não houve incremento no tempo operatório, sangramento intraoperatório, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar, e complicações ou mortalidade nos pacientes que foram submetidos à re-hepatectomia por MHCCR.

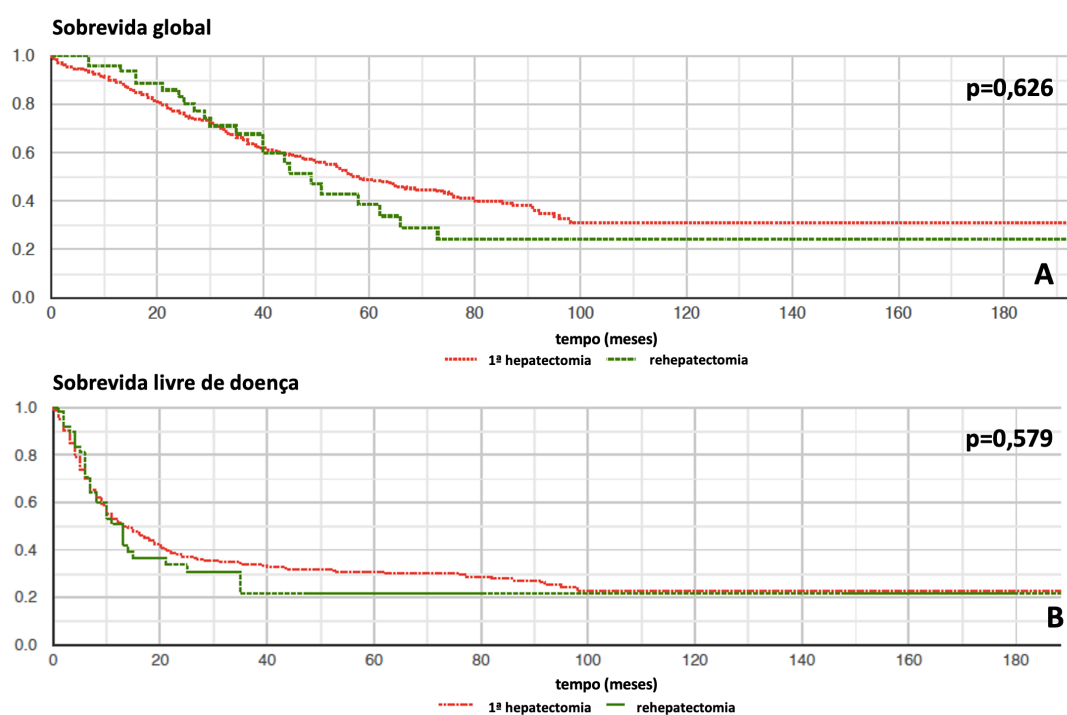
**Tabela 2** – Resultados perioperatórios dos pacientes submetidos à primeira hepatectomia e rehepatectomia por metástases hepáticas de câncer colorretal

	<b>1ª hepatectomia (n=649)</b>	<b>Rehepatectomia (n=60)</b>	<b>p</b>
<b>Perda sanguínea (ml)</b>			0,382
<b>Média ± dp</b>	459,4±610,8	482±469,1	
<b>Mediana (quartil 25-75)</b>	300 (150-300)	400 (190-525)	
<b>Transfusão (%)</b>	68 (10,5%)	11 (13,3%)	0,083
<b>Tempo cirúrgico (min)</b>			0,477
<b>Média ± dp</b>	376,1±134,9	359,4±132,1	
<b>Mediana (quartil 25-75)</b>	360 (280-460)	360 (260-446)	
<b>UTI (%)</b>	528 (81,4%)	47 (78,3%)	0,604
<b>Tempo de UTI (dias)</b>			0,850
<b>Média ± dp</b>	2,7±3,4	2,5±1,7	
<b>Mediana (quartil 25-75)</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	
<b>Tempo de internação (dias)</b>			0,629
<b>Média ± dp</b>	9,1±3,9	8,6±7,3	
<b>Mediana (quartil 25-75)</b>	7 (4-9)	6 (5-10)	
<b>Morbidade<sup>a</sup> (%)</b>	169 (26%)	20 (33,3%)	0,225
<b>Morbidade (%)</b>			
<b>Complicações menores<sup>a</sup></b>	116 (17,9%)	16 (26,7%)	0,117
<b>Complicações maiores<sup>a,b</sup></b>	53 (5,4%)	4 (6,7%)	1,000
<b>Mortalidade perioperatória<sup>a</sup> (%)</b>	18 (2,8%)	2 (3,3%)	0,683
<b>Reoperação (%)</b>	21 (3,2%)	1 (1,7%)	1,000
<b>Margem (%)</b>			0,487
<b>Livre</b>	590 (90,1%)	53 (88,3%)	
<b>Coincidente</b>	59 (9,9%)	7 (11,7%)	
<b>Margem (mm)</b>			0,705
<b>Média ± dp</b>	7,6±8,2	7,7±6,4	
<b>Mediana (quartil 25-75)</b>	5 (2-10)	5 (3-11,5)	

UTI: unidade de terapia intensiva, dp: desvio padrão

<sup>a</sup>até 90 dias após a ressecção cirúrgica; <sup>b</sup>Dindo-Clavien III-IV

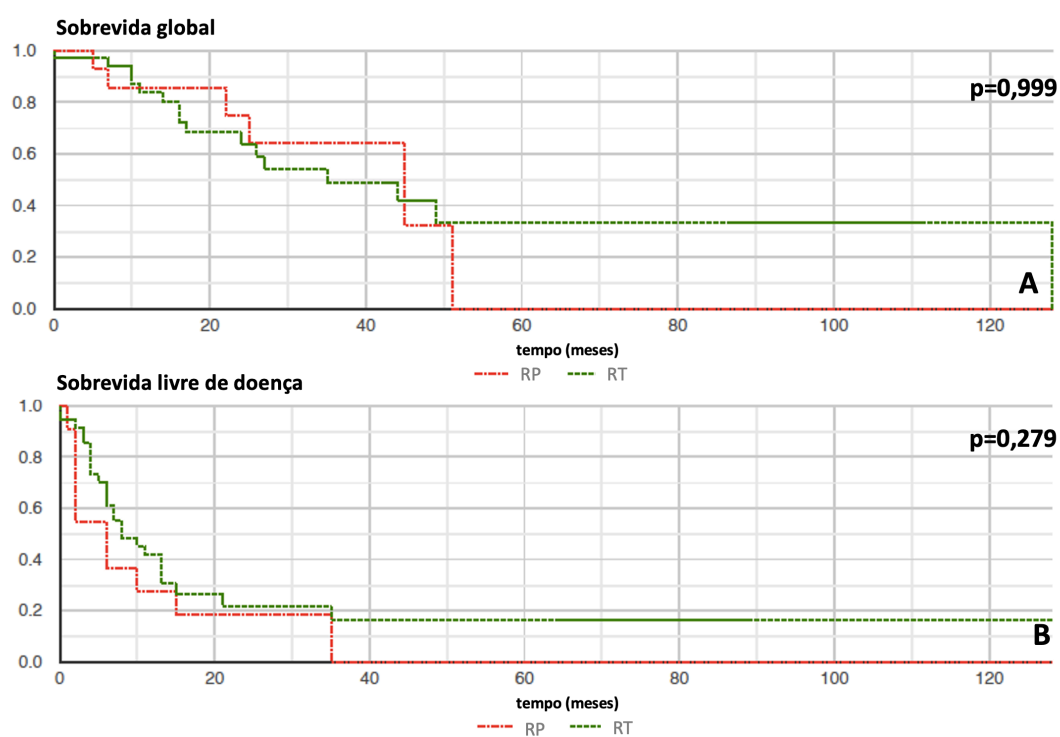
Com relação aos resultados oncológicos, a SG dos pacientes submetidos à primeira hepatectomia foi de 88,4% em 1 ano, 64% em 3 anos, 49% em 5 anos e 31,5% em 10 anos. Resultado semelhante ao dos pacientes submetidos à re hepatectomia (95% em 1 ano, 68% em 3 anos, 39% em 5 anos e 24,5% em 10 anos;  $p=0,626$ ; Figura 2A). Da mesma forma, não foi observada diferença na SLD entre os grupos primeira hepatectomia vs. re hepatectomia (53,3% vs. 50,8% em 1 ano, 33,9% vs. 30,5% em 3 anos, 30,4% vs. 21,8% em 5 anos, 21,8% vs. 21,8% em 10 anos;  $p=0,579$ ; Figura 2B).



**Figura 2** - Sobrevida global (A) e livre de doença (B) dos pacientes submetidos à primeira hepatectomia (linha vermelha) e re hepatectomia (linha verde).

#### 4.1 Análise de subgrupos

Quando comparamos os pacientes que apresentaram recidiva precoce após a primeira hepatectomia (até 6 meses) com aqueles com recidiva tardia (> 6 meses) submetidos a rehepatectomia, observamos que a SG ( $p=0,999$ , Figura 3A) e a SLD ( $p=0,279$ , Figura 3B) foram semelhantes.



**Figura 3** - Sobrevida global (A) e livre de doença (B) dos pacientes com recidiva precoce (RP, linha verde) e recidiva tardia (RT, linha vermelha) submetidos à rehepatectomia.



## **5. DISCUSSÃO**

A transformação na abordagem dos pacientes com MHCCR vivenciada nas últimas décadas a partir do desenvolvimento do tratamento sistêmico, melhor seleção de pacientes, evolução dos conceitos cirúrgicos e a consolidação da abordagem multidisciplinar levaram a uma sensível melhora dos resultados tardios destes pacientes.<sup>32,37</sup> No final do século passado, a SG de pacientes portadores de MHCCR era de 25 a 40%, sendo atualmente reportadas sobrevidas que variam de 40 a 60%.<sup>20,23,52,53</sup>

No entanto, mesmo utilizando o melhor tratamento disponível, com esquemas quimioterápicos com alta taxa resposta e ressecção completa das lesões hepáticas (R0), a recorrência da doença neoplásica é frequente após a primeira hepatectomia, ocorrendo em 50 a 78% dos pacientes.<sup>38,39</sup> Em aproximadamente 30% destes a recidiva é restrita ao fígado,<sup>39,53</sup> e estima-se que aproximadamente 1/3 serão candidatos à rehepatectomia, sendo os critérios de indicação semelhantes aos da primeira cirurgia, baseados no número e localização das lesões, volume tumoral e volume do remanescente hepático. Nesse sentido, Park et al.<sup>53</sup> reportaram em sua série que 31% dos pacientes com recidiva das MHCCR foram submetidos à nova ressecção hepática, sendo os principais fatores de contraindicação à rehepatectomia, a recorrência hepática extensa, a presença de doença extra-hepática e a perda da condição clínica do paciente.<sup>37</sup> Em nossa casuística, observamos proporções semelhantes às relatadas na literatura, com recidiva neoplásica após a primeira hepatectomia ocorrendo em 399 pacientes (56,3%). Destes,

207 pacientes (29,1%) apresentaram recidiva hepática, dos quais 60 (28,9%) foram submetidos à nova ressecção hepática.

O primeiro ponto de discussão do presente trabalho é se haveria a necessidade de algum tipo de homogeneização ou pareamento entre os grupos primeira hepatectomia e rehepatectomia. Em nossa opinião, não é necessária tal estratégia, pois o objetivo precípua do estudo foi comparar os resultados entre os grupos segundo os critérios de seleção para cirurgia empregados na prática clínica. Desta forma, nossos dados mostram que a rehepatectomia foi indicada mais frequentemente para pacientes com doença metacrônica tardia e um menor número de nódulos. Adicionalmente, estes pacientes receberam mais ciclos de quimioterapia, fator de extrema importância, pois, em geral, após a recidiva hepática, utilizamos quimioterapia sistêmica como forma de selecionar os pacientes com melhor comportamento biológico para reabordagem cirúrgica. Em consonância com nossos achados, Kulaylat et al.<sup>54</sup> estudaram os fatores que influenciaram a indicação de rehepatectomia em pacientes com MHCCR e observaram que a resposta à quimioterapia (*Odds ratio* [OR]=15,5; IC95% 1,5-15,76; p=0,02), e metástases únicas (OR=13,5; IC95% 2,98-61,23; p=0,001) foram fatores independentes preditores para realização da rehepatectomia. Apesar de não haver significância estatística na análise multivariada, o intervalo livre de recorrência > 12 meses também foi um fator potencial associado à segunda ressecção hepática (OR=2,5; IC95% 0,89-7,07; p=0,08).

Com relação aos aspectos técnicos das ressecções hepáticas para tratamento das MHCCR, as hepatectomias maiores têm sido cada vez menos realizadas, existindo tendência crescente nos últimos anos de utilizar

estratégias poupadoras de parênquima, em especial ressecções não regradas associadas ou não a métodos ablativos.<sup>55,56</sup> A implementação deste conceito foi possível a partir do entendimento de que margens subcentimétricas podem proporcionar sobrevida a longo prazo em pacientes com MHCCR.<sup>29,57</sup> Desta forma, hoje o objetivo da ressecção cirúrgica é a obtenção de margens microscopicamente livres ( $\geq 1$  mm).<sup>27-30</sup> Mais recentemente, foi proposto o conceito de que margens  $< 1$  mm (consideradas comprometidas – R1), podem ser suficientes em lesões próximas a grandes vasos e pedículos hepáticos (denominado R1 vascular).<sup>58,59</sup> Trabalhos atuais mostram que pacientes submetidos à ressecção R1 vascular tem sobrevida tardia semelhante àqueles com margem R0 e superiores aos que apresentaram margens R1 no parênquima hepático.<sup>60</sup>

Dentre as principais vantagens das ressecções poupadoras de parênquima, está sua associação com maior sobrevida tardia, já que propiciam maior chance de tratamento em caso de recidiva hepática. Mise et al.<sup>56</sup> compararam retrospectivamente pacientes que foram submetidos a ressecções poupadoras de parênquima (n=156) com aqueles não submetidos à esta estratégia (n=154) e observaram que ressecções menores não afetaram negativamente a SG ou SLD destes pacientes. De fato, essa estratégia permitiu que mais pacientes fossem submetidos à rehepatectomia (68% vs. 24%,  $p < 0,01$ ), apresentando maior SG após a recidiva hepática (68% vs. 24%,  $p < 0,01$ ). Na análise multivariada, ressecção hepáticas maiores foram fator independente para não realização da reabordagem cirúrgica (*Hazard ratio* [HR]= 8,18; IC95% 1,89-45,7;  $p < 0,01$ ). Em nosso serviço, o emprego de estratégias poupadoras de parênquima foi analisado em um estudo recente

comparando duas eras (era 1 entre 2000-2009 e era 2 entre 2009-2014). Entre os dois períodos foi observado aumento na frequência de ressecções de lesões bilaterais (23,2% vs. 37,1%,  $p=0,014$ ), ressecções menores (45,1% vs. 63,4%,  $p=0,019$ ) e ressecções não anatômicas (13,4% vs. 31,4%,  $p=0,006$ ) sem prejuízo na SG ou SLD dos pacientes.<sup>20</sup>

Apesar de cada vez mais indicada em centros especializados, a rehepatectomia para tratamento de MHCCR recidivadas é embasada, principalmente em séries de casos e coortes não comparativas, as quais mostram bons resultados perioperatórios.<sup>39,44</sup> Metanálise recente incluindo 34 estudos não comparativos ( $n=3.039$  pacientes) mostrou morbidade mediana associada ao procedimento de 23% (variando de 8 a 71%) e mortalidade de 0% (variando de 0 a 6%), o que está em acordo com os nossos resultados.<sup>39</sup>

Estudos comparativos avaliando os resultados da rehepatectomia e da primeira hepatectomia ainda são raros na literatura.<sup>43,61</sup> Alguns autores mostraram resultados perioperatórios inferiores das rehepatectomias.<sup>43</sup> No entanto, Wurster et al.<sup>45</sup> em metanálise incluindo oito estudos comparativos (450 rehepatectomias vs. 2.669 primeiras hepatectomias) não encontraram diferença no sangramento estimado (OR=91,55 ml; IC95% 155,28-338,38;  $p=0,47$ ), morbidade ou mortalidade perioperatórias (OR=1,13; IC95% 0,46-2,74;  $p=0,79$ ), achado semelhante ao encontrado em nosso estudo.

A SG em 5 anos de pacientes submetidos à rehepatectomia por MHCCR é de aproximadamente 42% (variando de 17 a 73%) em estudos não comparativos,<sup>40</sup> sobrevida semelhante à encontrada em nosso estudo. Adicionalmente, não observamos diferença na SG e SLD quando comparada ao grupo de primeira hepatectomia, o que está em acordo com outros trabalhos

comparativos existentes na literatura.<sup>45,61,62</sup> Os fatores relatados como preditores de menor SG após resectomia são estadiamento T3/T4 do tumor primário, doença multinodular e bilobar, lesões  $\geq 5$  cm, margem comprometida na primeira hepatectomia, CEA elevado, doença extra-hepática e intervalo livre de doença  $\leq 12$  meses.<sup>40,61,62</sup>

Um achado importante observado em nosso estudo foi o de que porcentagem similar de pacientes de ambos os grupos permaneceu livre de doença a longo prazo, o que também foi observado por outros autores, e denota o potencial de cura da reabordagem cirúrgica em casos selecionados.<sup>63-65</sup>

Poucos autores avaliaram os resultados da reabordagem cirúrgica em pacientes com RP ( $\leq 6$  meses) após a primeira hepatectomia.<sup>66,67</sup> Os estudos existentes mostram que este subgrupo de pacientes tem pior prognóstico.<sup>39,46</sup> Inoue et al.<sup>39</sup> observaram menor sobrevida neste subgrupo de pacientes, mesmo após a ressecção cirúrgica com intenção curativa. Similarmente, Watanabe et al.<sup>46</sup> observaram que estes pacientes apresentaram pior sobrevida quando comparados com a RT (24% vs. 57,7%,  $p < 0,01$ ), mas maior do que aquela dos pacientes não submetidos ao resgate cirúrgico (HR=6,48; IC95% 3,22-13,1;  $p=0,01$ ). Diferentemente, em nosso estudo, não encontramos diferença na SG e SLD em pacientes com RP e RT. Este achado ressalta o potencial do tratamento cirúrgico na RP em pacientes selecionados. Em nossa instituição, indicamos a reoperação para pacientes com recidiva oligonodular e utilizamos sistematicamente a resposta à quimioterapia como um dos fatores para indicar reoperação nos pacientes com RP, o que pode explicar a ausência de diferença na sobrevida observada em nossa série.

O presente estudo possui limitações, sendo a principal o próprio caráter retrospectivo, que pode produzir grupos desiguais por covariáveis confundidoras. Apesar disso, com citado anteriormente, nosso objetivo foi avaliar os resultados da re hepatectomia a partir de um estudo de “vida real”, utilizando os critérios de seleção empregados na rotina clínica do Serviço. Acreditamos que a utilização de critérios de inclusão bem definidos, excluindo pacientes submetidos a hepatectomias em dois tempos, e ressecções não curativas sejam suficientes para as comparações pretendidas. Outro fator que pode ter impactado nossos resultados foi o pequeno número de pacientes, em especial, no subgrupo submetido à re hepatectomia por RP, o que pode ter influenciado na ausência de diferença na sobrevida quando comparada ao grupo RT, pelo aumento do erro beta.

Apesar das limitações, acreditamos que tenhamos conseguido resultados consistentes e fidedignos, os quais demonstram os benefícios da re hepatectomia para pacientes selecionados com recorrências das MHCCR, sendo este um dos maiores estudos publicados sobre o tema.<sup>40,64,65</sup>

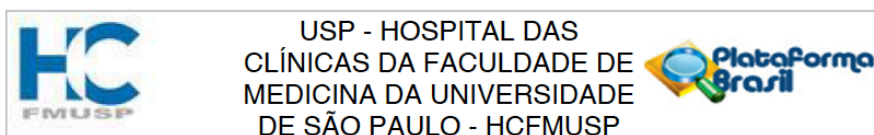
## **6. CONCLUSÃO**



A rehepatectomia para o tratamento da recorrência de MHCCR apresenta resultados perioperatórios e tardios semelhantes aos da primeira hepatectomia. O tratamento cirúrgico da RP oferece resultados oncológicos semelhantes aos da RT, sendo opção terapêutica nesse subgrupo de pacientes.

## **7. ANEXOS**

## ANEXO A - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Rehepatectomia para recorrência de metástases hepáticas de câncer colorretal: análise comparativa dos resultados precoces e tardios

**Pesquisador:** Fabricio Ferreira Coelho

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 48204921.2.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.022.537

#### Apresentação do Projeto:

Rehepatectomia para recorrência de metástases hepáticas de câncer colorretal: análise comparativa dos resultados precoces e tardios

#### Objetivo da Pesquisa:

Conforme os pesquisadores, "o objetivo do presente estudo é comparar os resultados perioperatórios e tardios de pacientes submetidos à 1ª hepatectomia e rehepatectomia por MHCCR".

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme os pesquisadores:

"Riscos: nenhum (estudo retrospectivo);

Benefícios: avaliação dias resultados de pacientes submetidos a rehepatectomia por MHCCR"

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo proposto é pertinente e segue os preceitos éticos esperados.

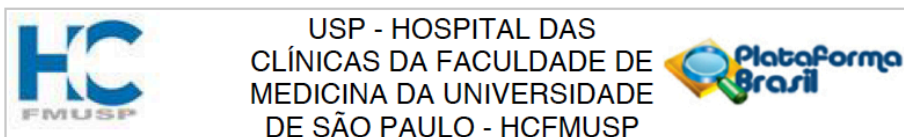
#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados seguem os preceitos éticos esperados.

#### Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.022.537

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado sem pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

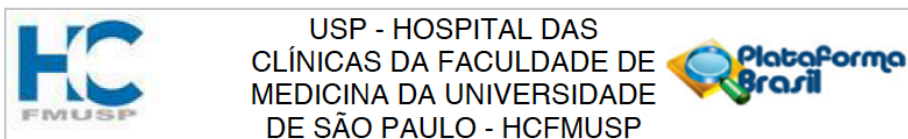
**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1735813.pdf	27/09/2021 17:46:11		Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartarespostadoParecer4999886.pdf	27/09/2021 17:45:34	Fabricio Ferreira Coelho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_rehepatectomia_modificado.pdf	27/09/2021 17:45:00	Fabricio Ferreira Coelho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	2CartarespostadoParecer4832947.pdf	27/08/2021 11:31:29	Fabricio Ferreira Coelho	Aceito
Folha de Rosto	FR_FABRICIO_19476.pdf	24/05/2021 07:57:49	Fabricio Ferreira Coelho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Rehepatectomia.docx	03/05/2021 08:06:08	Fabricio Ferreira Coelho	Aceito
Outros	Termo_Dados_de_Saude.pdf	15/04/2021 20:18:08	Fabricio Ferreira Coelho	Aceito
Orçamento	Declaracao_orcamento_rehepatectomia.pdf	15/04/2021 20:11:10	Fabricio Ferreira Coelho	Aceito
Cronograma	Cronograma_projeto_rehepatectomia.doc	15/04/2021 19:53:03	Fabricio Ferreira Coelho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.022.537

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 06 de Outubro de 2021

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar      **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP      **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585      **Fax:** (11)2661-7585      **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## **8. REFERÊNCIAS**

1. Global Cancer Observatory. Global Cancer Observatory [Internet]. iarc.fr. 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>
2. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Disponível em : <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
5. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(6):839-55.
6. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35

7. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1634-48.
8. Williams JR, Ayscue JM. Colorectal cancer screening: A review of current screening options, timing, and guidelines. *J Surg Oncol*. 2023;127(8):1236-46.
9. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Mills GM, Allen JI, Feld AD et al. Randomized Trial of Facilitated Adherence to Screening Colonoscopy vs Sequential Fecal-Based Blood Test. *Gastroenterology*. 2023:S0016-5085(23)00505-X.
10. Jiang Y, Yuan H, Li Z, Ji X, Shen Q, Tuo J et al. Global pattern and trends of colorectal cancer survival: a systematic review of population-based registration data. *Cancer Biol Med*. 202;19(2):175–86.
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
12. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one



of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75.

13. Aguiar Junior S, Oliveira MM, Silva DRME, Mello CAL, Calsavara VF, Curado MP. Survival of patients with colorectal cancer in a cancer center. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2):172-7.

14. Coimbra FJ, Ribeiro HS, Marques MC, Herman P, Chojniak R, Kalil AN et al. First Brazilian consensus on multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 1: pre-treatment evaluation. *Arq Bras Cir Dig* 2015;28:222–30.

15. Liu Z, Xu Y, Xu G, Baklaushev VP, Chekhonin VP, Peltzer K et al. Nomogram for predicting overall survival in colorectal cancer with distant metastasis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):103.

16. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: Colorectal cancer. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>

17. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271-80.

18. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006;244(2):254-9.
19. Lupinacci RM, Coelho FF, Perini MV, Lobo EJ, Ferreira FG, Szutan LA et al. Current management of liver metastases from colorectal cancer: recommendations of the São Paulo Liver Club. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(3):251-60.
20. Krüger JAP, Fonseca GM, Makdissi FF, Jeismann VB, Coelho FF, Herman P. Evolution in the surgical management of colorectal liver metastases: Propensity score matching analysis (PSM) on the impact of specialized multidisciplinary care across two institutional eras. *J Surg Oncol.* 2018;118(1):50-60.
21. Wilson SM, Adson MA. Surgical Treatment of Hepatic Metastases from Colorectal Cancers. *Arch Surg.* 1976;111(4):330-4.
22. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg.* 1984;119(6):647-51.
23. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon*

- Rectum*. 1988;31(1):1-4.
24. Perini MV, Coelho FF, Makdissi FF, Lupinacci RM, Machado MA, Herman P. Estratégias para aumentar a ressecabilidade em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais. *Arq Bras Cir Dig*. 2011;24(4):324–7.
25. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;240:1037–51
26. Schnitzbauer A, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling two-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255:405–14
27. Fontana R, Herman P, Pugliese V, Perini MV, Coelho FF, Cecconello I. Surgical outcomes and prognostic factors in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(1):4-9.
28. Deng G, Li H, Jia GQ, Fang D, Tang YY, Xie J et al. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2019;8(14):6165-75.

29. Fonseca GM, de Mello ES, Faraj SF, Kruger JAP, Jeismann VB, Coelho FF et al. Histopathological factors versus margin size in single colorectal liver metastases: Does a 1-cm margin size matter? *Scand J Surg.* 2022;111(1):14574969211069329.
30. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford).* 2013;15(2):119-30.
31. Ghotbi J, Aghayan D, Fretland Å, Edwin B, Syn NL, Cipriani F et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on the difficulty and outcomes of laparoscopic and robotic major liver resections for colorectal liver metastases: A propensity-score and coarsened exact-matched controlled study. *Eur J Surg Oncol.* 2023:S0748-7983(23)00080-X.
32. Herman P, Fonseca GM, Coelho FF, Kruger JAP, Makdissi FF, Jeismann VB et al. Two decades of liver resection with a multidisciplinary approach in a single institution: What has changed? Analysis of 1409 cases. *Clinics (Sao Paulo).* 2022;77:100088.
33. Macacari RL, Coelho FF, Bernardo WM, Kruger JAP, Jeismann VB, Fonseca GM et al. Laparoscopic vs. open left lateral sectionectomy: An update meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2019;61:1-10.

34. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
35. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(Suppl 3):1-9.
36. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
37. House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP et al. Survival after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Trends in Outcomes for 1,600 Patients during Two Decades at a Single Institution. *J Am Coll Surg.* 2010;210(5):744-52.
38. Inoue Y, Fujii K, Kagota S, Tomioka A, Yamaguchi T, Ohama H et al. The Management of Recurrence within Six Months after Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Dig Surg.* 2020;37(4):282-91.
39. Yan TD, Sim J, Black D, Niu R, Morris DL. Systematic Review on Safety and Efficacy of Repeat Hepatectomy for Recurrent Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):2069-77.

40. Wang SJ, Si XY, Cai ZB, Zhou YM. Survival after repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: A review and meta-analysis of prognostic factors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019;18(4):313-20.
41. Dupré A, Jones RP, Diaz-Nieto R, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Curative-intent Treatment of Recurrent Colorectal Liver Metastases: A Comparison Between Ablation and Resection. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(10):1901-7.
42. Griffith KD, Sugarbaker PH, Chang AE. Repeat hepatic resections for colorectal metastases. *Surgery.* 1990;107(1):101-4.
43. Pesaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G, Arnoud JP. Repeat Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastases. *J Surg Oncol.* 2006;93(1):1-7.
44. Lam VW, Pang T, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC et al. A systematic review of repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(7):1312-21.
45. Wurster EF, Tenckhoff S, Probst P, Jensen K, Dolger E, Knebel P et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of repeated versus single hepatic resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford).* 2017;19(6):491-7.

46. Watanabe G, Mise Y, Ito H, Inoue Y, Ishizawa T, Takahashi Y et al. Repeat hepatectomy for early recurrence of colorectal liver metastases-prognostic impacts assessed from the recurrence pattern. *World J Surg.* 2020;44(1):268-76.
47. Von Elm E, Egger M, Altman DG, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenberghe JP. Strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Br Med J.* 2007;335(20):806-8.
48. Belghiti J, Clavien P, Gadzijev E, Garden JO, Lau W, Makuuchi M et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB.* 2000;2:333-9.
49. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729-41
50. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2),187–96.

51. Fong Y, Cohen AF, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):938–46.
52. Day RW, Brudvik KW, Vauthey JN, Conrad C, Gottumukkala V, Chun YS et al. Advances in hepatectomy technique: Toward zero transfusions in the modern era of liver surgery. *Surgery*. 2016;159(3):793-801.
53. Park J, Lee SD, Han SS, Kim SH, Park SJ, Oh JH, et al. Repeat Hepatectomy for recurred colorectal liver metastasis: Is it justified? *Ann Surg Treat Res*. 2019;97(1):7-14.
54. Kulaylat AN, Bhayani NH, Stokes AL, Schubart JR, Wong J, Kimchi ET et al. Determinants of repeat curative intent surgery in colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(11):1894-901.
55. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnamai-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C et al. Parenchymal-sparing versus anatomic liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(6):1076-85.
56. Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwartz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves salvageability and survival. *Ann Surg*. 2016;263(1):146-52.



57. Jayme VR, Fonseca GM, Amaral IMA, Coelho FF, Kruger JAP, Jeismann VB et al. Infiltrative tumor borders in colorectal liver metastasis: should we enlarge margin size? *Ann Surg Oncol*. 2021;28(12):7636-46.
58. Iwaki K, Kaihara S, Kitamura K, Uryuhara K. Resection strategy for colorectal liver metastasis focusing on intrahepatic vessels and resection margins. *Surg Today*. 2021;51(9):1440-5.
59. Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G et al. Is tumor detachment from vascular structures equivalent to R0 resection in surgery for colorectal liver metastases? An observational cohort. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1352-60.
60. Procopio F, Viganò L, Cimino M, Donadon M, Del Fabbro D, Torzilli G. Does KRAS mutation status impact the risk of local recurrence after R1 vascular resection for colorectal liver metastasis? An observational cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(5):818-24.
61. Cunha AS, Laurent C, Rault A, Couderc P, Rullier E, Saric J. A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases. *Arch Surg*. 2007;142(12):1144-9.
62. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(9):1036-48.

63. Tran Cao HS, Vauthey, JN. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal cancer liver metastases after two-stage hepatectomy - limitations and opportunities. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(1),65–6.
64. Valenzuela CD, Moaven O, Gawdi R, Stauffer JA, Del Piccolo NR, Cheung TT et al. Outcomes after repeat hepatectomy for colorectal liver metastases from the colorectal liver operative metastasis international collaborative (COLOMIC). *J Surg Oncol.* 2022;126(7):1242–52.
65. Takeda Y, Mise Y, Ito H, Ono Y, Sato T, Inoue Y, et al. Repeat resection for advanced colorectal liver metastases - Does it have the potential for cure? *World J Surg.* 2020,46(9):2253–61.
66. Ynoue Y, Fujii K, Kagota S, Tomioka A, Yamaguchi T, Ohama H et al. The management of recurrence within six months after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Dig Surg.* 2020;37(4):282-91.
67. Hellingman T, de Swart ME, Heymans MW, Jansma EP, van der Vliet HJ, Kazemier G. Repeat hepatectomy justified in patients with early recurrence of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2021;74:101977.

# APÊNDICE

**APÊNDICE A** - Publicação do resumo da apresentação oral no *Digestive Disease Week (DDW) 2022*

Gastroenterology  [Log in](#) [Register](#) [Subscribe](#) [Claim](#)  
[Cart \(1 item\)](#)

SSAT ABSTRACTS | VOLUME 162, ISSUE 7, SUPPLEMENT , S-1358-S-1359,  
MAY 01, 2022

      
Purchase Subscribe Save Share Reprints

< 1032: REPEAT HEPATECTOMY FOR COLORECTAL LIVER  
METÁSTASES: THE IMPACT OF EARLY AND LATE RECURRENCE  
ON LONG TERM RESULTS

Paulo F. Costa • Fabrício F. Coelho

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(22\)63966-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(22)63966-0)

SAFETY AND OUTCOMES OF REPEATED LIVER RESECTION FOR COLORECTAL LIVER METASTASES: A REVIEW OF 23 YEARS OF HEPATECTOMY DATA

Allison N. Martin, Harufumi Maki, Elsa M. Arvide, Whitney L. Dewhurst, Teresa L. Phan, Timothy E. Newhook, Hop Tran Cao, Yun Shin Chun, Ching-Wei D. Tzeng, Jean-Nicolas Vauthey

Background: Rates of liver resections for recurrent colorectal liver metastases have become increasingly common at high-volume hepatobiliary centers. We sought to compare safety and outcomes for patients undergoing single hepatectomy compared to patients undergoing repeated liver resections. Methods: Twenty-three years of consecutive hepatectomies for colorectal liver metastases (CRLM) from a single institutional database (1/1998 through 5/2021) were collected and characterized, including clinicopathologic characteristics, perioperative factors, somatic gene mutations, and 90-day outcomes, such as Clavien-Dindo (C-D) complications, including liver-specific complications and surgical site infections (SSIs). Patients undergoing combined procedures and planned 2-stage hepatectomy were excluded. Patients undergoing single resection were compared to those undergoing repeated resection using a propensity score matching (PSM) approach, stratified by eight preoperative variables. Results: A total of 1,948 patients meeting criteria underwent primary liver resection for CRLM during the study period. Among those patients, 1,661 (85.3%) underwent a single, primary ("initial") hepatectomy and 287 (14.7%) underwent repeated hepatectomy. Of patients undergoing repeated hepatectomy, 36 (12.5%) underwent ≥3 repeated resections. Patients undergoing repeated hepatectomy had similar age, sex, median operative time, estimated blood loss and transfusion rates to patients undergoing initial hepatectomy (all p>0.05). Repeated hepatectomy patients were more likely to have a rectal cancer primary (22% vs. 5.6%, p<0.001) and receive portal vein embolization (10.3% vs. 6.2%, p=0.02); initial hepatectomy patients were more likely to receive pre-resection chemotherapy (55.5% vs. 28.7%, p<0.001) and undergo major hepatectomy (49.2% vs. 23.6%, p<0.001). Rates of RAS mutations were higher in the initial hepatectomy group (55% vs 43%, p=0.02). Propensity score matching (PSM) was performed to account for differences in perioperative characteristics between initial and repeated hepatectomies. After successful matching, PSM groups of 70 patients each were produced. Rates of grade 3 or higher C-D complications, bile leakage and surgical site infection (SSI)/wound complications were higher, and operative time was longer in the repeated group compared to the initial group (see Table 1). Length of stay did not differ between groups (p=0.05). Conclusions: Repeated hepatectomy is a technically demanding procedure; repeated surgery should be considered for a carefully selected patient population. Surgeons should be aware of the higher risk of 90-day postoperative bile leak and SSI in patients undergoing repeated hepatectomy, even for repeated hepatectomy patients with an initially routine postoperative course.

Table 1. Initial versus repeated hepatectomy for CRLM before (initial) and after propensity score matching (initial)

Table with columns: Variable, n, Before matching, n, Reported, p-value, After matching, n, Reported, p-value. Rows include Demographic factors, Primary tumor factors, Liver metastases clinical factors, Intraoperative factors, Postoperative factors.



TRENDS IN MINIMALLY INVASIVE HEPATECTOMY AND BILE DUCT RESECTION FOR INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA: A RETROSPECTIVE REVIEW

Franklin A. Valdeira, Elizabeth L. Carpenter, Ankur Tiwari, Daniel Nelson, Guy T. Clifton, Timothy J. Vreeland

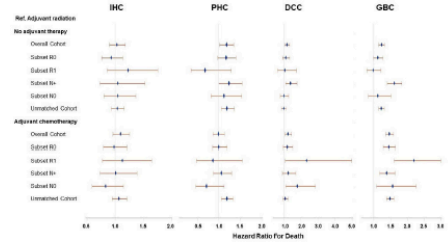
INTRODUCTION Ideal treatment of hilar cholangiocarcinoma, or intrahepatic cholangiocarcinoma with bile duct involvement, involves hepatectomy and bile duct resection to negative margins, as well as a portal lymphadenectomy. Use of minimally invasive surgery (MIS) is increasingly utilized in cancer operations, but less so for complicated biliary resections. We sought to explore the impact of MIS techniques in combined hepatectomy and bile duct resection. METHODS A retrospective review of the NCDB was queried from 2004-2017 for all patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who underwent partial hepatectomy and bile duct excision. After applying exclusion criteria, patients were divided into two groups,

MIS or open. Conversion to open was included with MIS. The impact of each approach on surgical margins, lymph node yield, unplanned readmission within 30 days of discharge, and survival were explored. Surgical margins were divided into no residual cancer (R0), microscopically residual (R1), macroscopically residual (R2), and residual not otherwise specified (NOS). Lymph node yield was divided into no nodes, 1-3 nodes, and ≥4 nodes. Outcomes were analyzed statistically with chi-square and Kaplan-Meier survival analysis. RESULTS A total of 353 patients were included in this study, with 55 patients (15.6%) in the MIS group and 298 patients (84.4%) in the open group. A total of 17 patients (31%) from the MIS group were converted to open. The majority (64%) of MIS cases were performed in the last 3 years of collected data (2014-2017). R0, R1 and R2 rates did not differ significantly between MIS and open approaches (R0: 62% vs 65%, R1: 21% vs 21%, R2: 2% vs 1%, p=0.93). Residual disease NOS post-operatively also did not differ (15% vs 13%, p=0.93). There were significant differences in lymph node harvest, with the MIS group yielding fewer lymph nodes than the open group (0 nodes: 37% vs 16.6%, 1-3 nodes: 29% vs 29.8%, ≥4 nodes: 34% vs 53.6%, p=0.01). There was a trend towards an increase in the rate of unplanned readmissions within 30 days of discharge in the MIS group relative to the open group, 18.2% of patients vs 9.5% of patients, respectively, p=0.06. Mean overall survival was similar between MIS and open groups (41.7 months and 42.6 months, respectively, p=0.80). CONCLUSIONS In a highly selected cohort undergoing MIS hepatectomy with bile duct resection for intrahepatic cholangiocarcinoma, survival and margin outcomes are similar to open surgery. However, the MIS approach yielded significantly fewer lymph nodes. As the MIS approach to complex hepatobiliary resection evolves, an emphasis on adequate portal lymphadenectomy is needed.

DEFINING THE ROLE OF ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR BILE DUCT CANCERS: A SITE-SPECIFIC PROPENSITY-MATCHED ANALYSIS

Andrew D. Newton, Yu-Ju Chang, Timothy E. Newhook, Ching-Wei D. Tzeng, Yun Shin Chun, Ehan B. Ludmir, Eugene Kouy, Milind Javle, Jean-Nicolas Vauthey, Hop Tran Cao

Introduction: The benefit of adjuvant radiation for resected bile duct cancers is unknown. Methods: Patients with resected intrahepatic (IHC), perihilar (PHC) and distal cholangiocarcinoma (DCC), and gallbladder cancer (GBC) were identified in the National Cancer Database (2004-2017). Patients who died within 90 days of surgery or with R2 resections were excluded. For each disease site, patients were propensity-matched 1:1 on predictors of adjuvant radiation identified by logistic regression. Overall survival (OS) with no adjuvant treatment, adjuvant chemotherapy alone, or adjuvant radiation + chemotherapy was compared by Kaplan-Meier estimates. Following multivariable logistic regression, the association of treatment strategy with OS stratified by margin and lymph node status was compared. Results: There were 22,722 patients in the entire cohort and 8,478 propensity-matched patients (n=1,548 IHC, n=1,334 PHC, n=1,568 DCC, n=4,028 GBC). In propensity-matched patients, median OS with adjuvant radiation vs. no adjuvant treatment was: IHC: 32.8 vs. 36.9 months, p=0.55; PHC: 31.8 vs. 27.3 months, p=0.12; DCC: 32.4 vs. 26.9 months, p=0.008; and GBC: 28.0 vs. 23.0 months, p<0.001. Median OS with adjuvant radiation vs. chemotherapy alone was: IHC: 33.1 vs. 32.0 months, p=0.25; PHC: 31.4 vs. 31.7 months, p=0.86; DCC: 34.2 vs. 27.5 months, p=0.003; and GBC: 27.0 vs. 18.2 months, p<0.001. The association of adjuvant treatment with OS stratified by margin and lymph node status is shown in Figure 1. Conclusions: Adjuvant radiation is associated with improved OS for DCC, GBC, and when compared to no adjuvant therapy, PHC, but not IHC. This should be studied further in randomized trials.



REPEAT HEPATECTOMY FOR COLORECTAL LIVER METASTASES: THE IMPACT OF EARLY AND LATE RECURRENCE ON LONG TERM RESULTS

Paulo F. Costa, Fabricio F. Coelho

Background: Hepatic recurrence after resection of colorectal cancer liver metastases (CRLM) is frequent. Repeat hepatectomy has been shown to have satisfactory perioperative results; however, the long-term outcomes and the benefits for patients with early recurrence have not been clarified. Aim: To compare the short- and long-term outcomes of patients undergoing first hepatectomy and repeat hepatectomy for CRLM. Additionally, the oncological outcomes of patients with early (≤ 6 months) and late recurrence who underwent repeat hepatectomy were compared. Methods: Consecutive adult patients undergoing hepatic resection for CRLM between June 2000 and February 2020 were included and divided into two groups: first hepatectomy and repeat hepatectomy. Quantitative data were compared using the Mann-Whitney U-test. For the categorical variables the Fisher's exact test or the Chi-squared test was used. Survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method and compared

using the log-rank test. Significance level was set at 5%. Results: A total of 709 patients were included: 649 in the first hepatectomy group and 60 in the repeat hepatectomy group. Patients in the repeat hepatectomy group underwent more cycles of preoperative chemotherapy (4 [3-6] vs. 3 [2-4],  $P=0.003$ ). Patients in the first hepatectomy group more frequently underwent major hepatic resections (34% vs. 16.7%,  $P=0.004$ ) and had more lesions resected ( $2.9 \pm 3.6$  vs.  $1.9 \pm 1.8$ ,  $P=0.011$ ). There was no increase in operative time, estimated blood loss, length of hospital stay, complications, or mortality in the repeat hepatectomy group. There were no differences in overall survival ( $P=0.626$ ) and disease-free survival ( $P=0.579$ ) between the groups (Figure 1). Similarly, no difference was observed between the early and late recurrence groups after resection in terms of overall survival ( $P=0.771$ ) or disease-free survival ( $P=0.350$ ) (Figure 2). Conclusions: Repeat hepatectomy is feasible and safe for recurrent CRLM, with similar perioperative and long-term outcomes compared to first hepatectomy. Surgical treatment of early hepatic recurrence offers oncological outcomes similar to those obtained for late recurrence and is an important therapeutic option in this subgroup of patients.

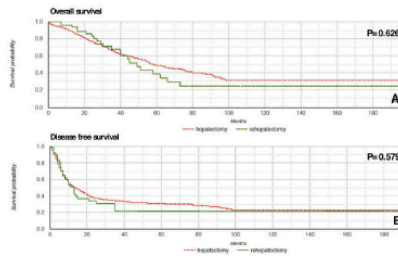


Figure 1. Overall survival (A) and disease-free survival (B) of patients who underwent first hepatectomy and repeat hepatectomy.

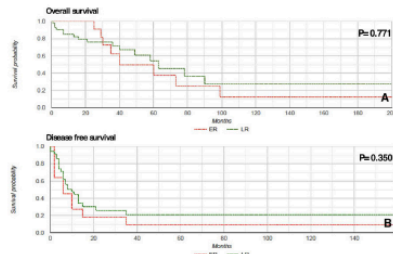


Figure 2. Overall survival (A) and disease-free survival (B) of patients with early recurrence (ER) and late recurrence (LR) who underwent repeat hepatectomy.

1033

#### SURGICAL MANAGEMENT OF COLORECTAL LIVER METASTASES WITH MAJOR VESSEL INVOLVEMENT

Janine Baumgart, Sebastian Hiller, Michael Kloth, Hauke Lang

**Background:** Treatment of colorectal liver metastases (CLM) with major vessel involvement is still challenging and valid data on outcome are lacking. The aim of this study was to analyse our institutional experience of hepatectomies in combination with resection/reconstruction of major hepatic vessels with regard to surgical approaches and outcome. **Methods:** Data of 32 combined hepatectomies with major hepatic vessel resections/reconstructions were included. Results were correlated with perioperative and oncological outcome. **Results:** The vena cava inferior (VCI) alone was resected and reconstructed in 17, the portal vein (PV) in 6 and a hepatic vein (HV) in 10 cases. One patient received a combined resection and reconstruction of the VCI and the PV and another of the VCI and a HV. Histopathological examination confirmed an infiltration of the vascular structures in 6 patients (18.75%). The VCI was affected in 3/17 patients, a HV in 2/10 patients and the PV in 1/6 patient. There were 27 R0- and 5 R1-resections. All R1-situations were at the parenchymal margin. In-hospital mortality was 0, respectively. The overall survival (OS) was 33.3 months (COI 22.1–44.4 months). **Conclusion:** Liver resection with vascular resection/reconstruction is a safe and feasible surgical approach. Our preferred intention-to-treat concept in these cases is parenchymal sparing liver resection with vascular resection and reconstruction to

achieve a negative margin. In technically difficult cases with supposed higher risk for postoperative complications tumor detachment from vessels without vascular resection and achievement of a R1 vascular situation is a most reasonable surgical alternative.

1034

#### ANALYSIS OF RECURRENCE FOLLOWING POST-NEOADJUVANT PANCREATECTOMY IN RESECTABLE AND BORDERLINE RESECTABLE PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA

Laura Maggino, Giuseppe Mallo, Stefano Ciripa, giulio bellotti, Sara Noble, Giulia Gasparini, Gabriella Lionetto, Claudio Bassi, Massimo Falconi, Roberto Salvia

**Background and aims:** Evidence on the incidence and characteristics of recurrence in patients who receive post-neoadjuvant pancreatectomy has been to date scant. Moreover, post-treatment predictors of recurrence are ill-defined, impairing a data-driven approach to surgical decision-making. The aim of this study was twofold. First, to investigate the incidence and pattern of recurrence in a large contemporary cohort of initially resectable and borderline resectable PDAC patients undergoing post-neoadjuvant pancreatectomy. Second, to determine post-treatment variables associated with recurrence-free survival (RFS), with particular regard to the possible interplay between various radiographic and biochemical parameters. **Methods:** Patients receiving post-neoadjuvant pancreatectomy for initially resectable and borderline resectable pancreatic cancer at two academic facilities (2013-2017) were included.  $\Delta\text{Ca19.9}$  was computed as: (baseline Ca19.9–post-treatment Ca19.9)/baseline Ca19.9. A minimum p-value approach was applied for continuous variables categorization. The possible interplay between preoperative parameters was scrutinized including interaction terms in the multivariable Cox models. **Results:** Among 315 included patients, 152 (48.3%) were anatomically resectable. The median postoperative follow-up was 24.9 months overall, 30.8 months in censored cases. The median recurrence-free survival (RFS) was 15.7 months, with a 1-year and 3-year recurrence rates of 41.9% and 74.2%. Distant recurrence occurred in 83.3% of patients, with the lung-only pattern exhibiting the most favorable prognostic outlook. Normal post-treatment Ca19.9,  $\Delta\text{Ca19.9}$  (both in patients with normal and elevated baseline levels) and post-treatment tumor size were associated with RFS. Critical thresholds for  $\Delta\text{Ca19.9}$  and tumor size were set at 50% and 20 mm, respectively. Uni and multivariable survival analyses are displayed in the Table. Interaction between  $\Delta\text{Ca19.9}$  and post-treatment Ca19.9 suggested a significant risk reduction in patients with elevated values when  $\Delta\text{Ca19.9}$  exceeded 50%. Moreover, post-treatment tumor size interacted with post-treatment Ca19.9 and  $\Delta\text{Ca19.9}$ , suggesting an increased risk in the instance of elevated post-treatment Ca19.9 values and a protective effect associated with Ca19.9 response in patients with tumor size >20 mm. **Conclusion:** Recurrence following post-neoadjuvant pancreatectomy is common. A preoperative tumor size < 2cm, normal post-treatment Ca 19.9 values, and  $\Delta\text{Ca19.9} > 50\%$  were independently associated with longer RFS. These variables should not be taken in isolation as their interaction significantly modulates the recurrence risk.

Table. Uni- and multivariable analysis of factors associated with recurrence-free survival in the study cohort (n=315)

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Hazard Ratio (95% CI)	p-value	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Age at diagnosis, years	1.077 (0.986-1.167)	0.154	-	-
Sex	-	-	-	-
Male	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Female	1.055 (0.806-1.392)	0.695	-	-
Body mass index	0.903 (0.829-1.040)	0.836	-	-
ASA score	-	-	-	-
1-2	1 (ref)	-	1 (ref)	-
3-4	1.239 (0.526-1.658)	0.148	-	-
Tumor location	-	-	-	-
Head	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Body-tail	1.537 (1.134-2.082)	0.006	1.527 (1.119-2.083)	0.008
Resectability at diagnosis (SCCN)	-	-	-	-
Resectable	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Borderline resectable	1.141 (0.872-1.493)	0.315	-	-
Serum Ca19.9 at diagnosis*	0.996 (0.990-1.001)	0.135	-	-
Normal (<37 U/mL)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Elevated (>37 U/mL)	1.039 (0.728-1.516)	0.762	-	-
Not expressed	0.605 (0.253-1.227)	0.113	-	-
Tumor size at diagnosis, mm	1.004 (0.995-1.013)	0.364	-	-
MIKACS class	-	-	-	-
Resectable	1 (ref)	-	1 (ref)	-
B	1.058 (0.766-1.461)	0.711	-	-
C	1.125 (0.770-1.642)	0.543	-	-
E	1.207 (0.674-2.124)	0.429	-	-
Type of neoadjuvant therapy	-	-	-	-
Chemotherapy	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Chemotherapy + radiotherapy	0.829 (0.587-1.164)	0.742	-	-
Chemotherapy regimen	-	-	-	-
FOLFOX	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Capecitabine + nab-paclitaxel	1.142 (0.838-1.520)	0.343	-	-
EMSOX	1.120 (0.653-1.913)	0.652	-	-
Gemtuzumab	1.997 (0.574-6.563)	0.101	-	-
Antitumor drug NAT	-	-	-	-
No	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Yes	1.045 (0.71-1.548)	0.799	-	-
Duration of chemotherapy (months)	1.004 (1.002-1.006)	0.001	1.336 (1.047-1.671)	0.001
Preoperative resectability (SCCN)	-	-	-	-
Resectable	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Borderline resectable	1.176 (0.891-1.553)	0.253	-	-
Partial response	1 (ref)	-	1 (ref)	-
None	1.512 (1.176-1.949)	0.001	-	-
Yes	1.015 (0.776-1.354)	0.462	-	-
Time from diagnosis to surgery	1.011 (0.994-1.028)	0.256	-	-
Postoperative Ca 19.9 Serum level†	-	-	-	-
Normal (<37 U/mL)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Elevated (>37 U/mL)	1.288 (1.040-1.601)	0.021	1.219 (1.040-1.444)	0.012
Not expressed	0.657 (0.376-1.145)	0.138	0.706 (0.404-1.233)	0.211
$\Delta\text{Ca19.9} \geq 50\%$ ‡	0.992 (0.985-0.999)	0.023	0.991 (0.984-0.998)	0.018
Tumor size at post-op	-	-	-	-
No	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Yes	0.615 (0.408-0.925)	0.001	0.640 (0.475-0.863)	0.003
Not expressed	0.405 (0.228-0.711)	0.002	0.430 (0.252-0.741)	0.007
Postoperative tumor size, mm¶	1.037 (1.025-1.052)	<0.001	1.033 (1.019-1.047)	<0.001
≤20 mm	1 (ref)	-	1 (ref)	-
>20 mm	1.929 (1.463-2.542)	<0.001	2.224 (1.603-3.085)	0.001
ASA, American Society of Anesthesiologists; SCCN, National Comprehensive Cancer Network; MDACC, MD Anderson Cancer Center	-	-	-	-

\*non-expressors excluded (n=28)  
 †To avoid collinearity, these variables were analyzed in mutually exclusive multivariable models  
 ‡To avoid collinearity, these variables were analyzed in mutually exclusive multivariable models  
 ††Hazard Ratios refer to a 100 U/mL, unitary increase  
 NAT, neoadjuvant treatment

S-1359

SSAT Abstracts

SSAT Abstracts



Contents lists available at ScienceDirect

Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/hbpd](http://www.elsevier.com/locate/hbpd)



Original Article/Liver

## Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases: A comparative analysis of short- and long-term results

Paulo Figueiredo Costa<sup>a</sup>, Fabricio Ferreira Coelho<sup>b,\*</sup>, Vagner Birk Jeismann<sup>b</sup>, Jaime Arthur Pirola Kruger<sup>c</sup>, Gilton Marques Fonseca<sup>b</sup>, Ivan Cecconello<sup>b</sup>, Paulo Herman<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Postgraduate Course in Digestive Surgery Brazilian College of Digestive Surgery (Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva - CBCD), São Paulo, Brazil

<sup>b</sup> Digestive Surgery Division, Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

<sup>c</sup> Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, Brazil

### ARTICLE INFO

Article history:  
Received 13 September 2020  
Accepted 16 August 2021  
Available online 27 August 2021

Keywords:  
Colorectal cancer  
Metastasis  
Hepatectomy  
Postoperative complications  
Survival analysis

### ABSTRACT

**Background:** Liver recurrence after resection of colorectal liver metastases (CRLM) is frequent. Repeat hepatectomy has been shown to have satisfactory perioperative results. However, the long-term outcomes and the benefits for patients with early recurrence have not been clarified. The aim of this study was to compare the short- and long-term outcomes of patients undergoing single hepatectomy and repeat hepatectomy for CRLM. Additionally, the oncological outcomes of patients with early ( $\leq 6$  months) and late recurrence who underwent repeat hepatectomy were compared.

**Methods:** Consecutive adult patients undergoing hepatectomy for CRLM between June 2000 and February 2020 were included and divided into two groups: single hepatectomy and repeat hepatectomy.

**Results:** A total of 709 patients were included: 649 in the single hepatectomy group and 60 in the repeat hepatectomy group. Patients in the repeat hepatectomy group underwent more cycles of preoperative chemotherapy [4 (3–6) vs. 3 (2–4),  $P = 0.003$ ]. Patients in the single hepatectomy group more frequently underwent major hepatectomies (34.5% vs. 16.7%,  $P = 0.004$ ) and had a greater number of lesions resected ( $2.9 \pm 3.6$  vs.  $1.9 \pm 1.8$ ,  $P = 0.011$ ). There was no increase in operative time, estimated blood loss, length of hospital stay, complications, or mortality in the repeat hepatectomy group. There were no differences in overall survival ( $P = 0.626$ ) and disease-free survival ( $P = 0.579$ ) between the two groups. Similarly, for patients who underwent repeat hepatectomy, no difference was observed between the early and late recurrence groups in terms of overall survival ( $P = 0.771$ ) or disease-free survival ( $P = 0.350$ ).

**Conclusions:** Repeat hepatectomy is feasible and safe, with similar short- and long-term outcomes when compared to single hepatectomy. Surgical treatment of early liver recurrence offers similar oncological outcomes to those obtained for late recurrence.

© 2021 First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine in China. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

### Introduction

Colorectal cancer is the third most common cancer worldwide, with approximately 1.85 million new cases per year. It is estimated that more than 0.88 million disease-related deaths occur annually, making colorectal cancer the second leading cause of cancer mortality worldwide [1]. Approximately 50% of patients with colorectal cancer will develop metastases, and liver is the most common site (up to 80% of patients) [2]. After diagnosis of the primary tumor, the incidence of colorectal liver metastases (CRLM) is approximately 4.3% in the first 1 year, 8.7% in the second year, 12.7% in

the third year, and 16.5% in the fifth year [3]. Metastatic disease has a major prognostic impact on patients with colorectal cancer, accounting for two-thirds of the associated deaths [4].

Currently, the mainstay of CRLM treatment is a combination of chemotherapy regimens and complete resection of the liver lesions with clear surgical margins (R0 resection), which provides a 5-year overall survival (OS) ranging from 40% to 60% [5–8]. However, relapse after hepatectomy is frequent, occurring in more than 50% of patients [9,10]. Therefore, most patients with recurrent CRLM will require new treatment strategies after undergoing initial hepatectomy, such as systemic chemotherapy, ablative therapy, and/or a repeat resection of liver lesions. The first report in the early 1990s, demonstrated the potential benefits of repeat hepatectomy in selected cases of recurrent CRLM [11]. With the development of sur-

\* Corresponding author.  
E-mail address: [fabricio.coelho@hcfm.usp.br](mailto:fabricio.coelho@hcfm.usp.br) (F.F. Coelho).

gical techniques, the use of parenchyma-sparing strategies, and the improvement in perioperative care, repeat hepatectomy has been systematically offered to patients with recurrent CRLM in specialized centers [12].

Case series and retrospective cohort studies have shown that repeat hepatectomy leads to satisfactory perioperative outcomes with low morbidity and mortality [12,13]. In addition, some authors have shown that reoperation provides long-term survival in patients with recurrent CRLM [14,15]. However, few studies have compared the outcomes of patients undergoing repeat hepatectomy with those who underwent single hepatectomy; therefore, the oncological benefits have not been clarified. Another controversial issue is the selection of the best candidates for repeat hepatectomy, especially whether patients with early recurrence would benefit from the procedure.

The aim of this study was to compare the short- and long-term outcomes of patients undergoing repeat hepatectomy with those of contemporary patients who underwent single hepatectomy for CRLM. In addition, the long-term survival of patients with early and late recurrence who underwent repeat hepatectomy was compared.

## Methods

This study was approved by the Institutional Ethics Committee (19476) and was conducted following the Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations [16].

From a prospective database, consecutive adult patients undergoing hepatectomy for CRLM between June 2000 and February 2020 were evaluated. The exclusion criteria were as follows: patients who underwent a two-stage hepatectomy or associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS), patients who underwent palliative resection (R2 resection), and patients with incomplete data. The indication of the surgical procedure was carried out after discussion in a multidisciplinary meeting. Briefly, single and repeat hepatectomies were indicated if a complete resection could be achieved on all CRLM with an adequate future liver remnant (> 25% in healthy livers and > 30% after long-term exposure to chemotherapy). Patients with initially unresectable CRLM or with worrisome prognostic features [i.e., synchronous metastases, multiple nodules, and elevated serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels] were initially managed with systemic treatment. As a rule, in our institution we use the response to chemotherapy as a guide to indicate surgery in patients with liver recurrence after single hepatectomy. Limited extrahepatic disease, whenever resectable, was not considered a contraindication for hepatectomy.

After inclusion, patients were divided into two groups: single hepatectomy group and repeat hepatectomy group. Recurrence occurring within 6 months of the procedure was defined as early recurrence [10,17].

Hepatectomies were defined according to Brisbane terminology [18]. Major hepatectomy was defined as resection of at least three contiguous liver segments. CRLM were defined as synchronous when diagnosed at the same time as the primary tumor, early metachronous when diagnosed within 12 months of colorectal cancer, and as late metachronous when diagnosed after this period, as proposed by Adam et al. [19]. For all hepatectomies, including repeat hepatectomies, we used the initial diagnosis of liver metastases (before single hepatectomy) to classify patients as having synchronous or metachronous disease. In the cases of synchronous metastases, we also evaluated the timing of liver/primary tumor resection (primary tumor resection first, simultaneous resection, or liver first approach).

The following preoperative parameters were analyzed: age, sex, BMI, preoperative laboratory tests, American Society of Anesthesi-

ologists (ASA) physical status score, size and location of lesions, interval between primary tumor treatment and initial hepatectomy, primary tumor staging, percentage of patients who underwent preoperative chemotherapy, and the number of cycles of chemotherapy. Preoperative chemotherapy was defined as any chemotherapy treatment before hepatectomy in the presence of liver metastases. Extrahepatic disease was defined as any colorectal metastases outside the liver, excluding cases of contiguous invasion of adjacent organs/structures to the liver. For the intra- and postoperative periods, the following data were retrieved: type of hepatectomy, associated ablation of liver metastases (at the same time of hepatectomy), *en-bloc* resection of adjacent organs, operative time, estimated blood loss, transfusion rate, length of stay in ICU, length of hospital stay, postoperative complications, and perioperative mortality. The specimens obtained were assessed for free margin frequency and smaller distances in millimeters (mm).

Postoperative morbidity was defined as any complication occurring in the first 90 postoperative days and was stratified according to the Clavien-Dindo classification [20]. Perioperative mortality was defined as death within the first 90 days of hepatectomy.

Patients were followed up according to the institutional protocol with cross-sectional imaging and CEA levels obtained every 4–6 months for the first 2 years and screening and consultations every 6 months thereafter for up to five years [7]. For both groups, OS was defined as the time interval between the initial hepatectomy and the date of death or the most recent follow-up, and disease-free survival (DFS) was defined as the time interval between the initial hepatectomy and diagnosis of relapse or the most recent date of follow-up.

Continuous data were expressed as median and interquartile range (IQR) or mean and standard deviation (SD); categorical variables were expressed as percentage. Quantitative data were compared using the Mann-Whitney *U* test. For the categorical variables the Fisher's exact test or the Chi-square test was used. Survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. A *P* value < 0.05 was defined as statistically significant.

## Results

During the study period, from 1465 patients submitted to hepatectomy at our institution, 709 patients who underwent hepatectomy for CRLM were included: 649 in the single hepatectomy group and 60 in the repeat hepatectomy group.

The clinical and surgical characteristics of the groups are shown in Table 1. The groups were homogeneous in terms of age, sex, BMI, ASA classification, primary tumor staging, and preoperative laboratory test results (including CEA level). There was a higher frequency of synchronous and early metachronous metastases in the single hepatectomy group and a predominance of late metachronous metastases in the repeat hepatectomy group. In addition, patients who underwent repeat hepatectomy also underwent more cycles of preoperative chemotherapy [4 (3–6) vs. 3 (2–4), *P* = 0.003]. Patients in the single hepatectomy group were more frequently subjected to major hepatectomies (34.5% vs. 16.7%, *P* = 0.004), especially right hepatectomies (22.0% vs. 6.7%, *P* = 0.004), with a greater number of resected lesions per patient (2.9 ± 3.6 vs. 1.9 ± 1.8, *P* = 0.011).

The perioperative results are shown in Table 2. There was no increase in the operative time, estimated blood loss, length of ICU or hospital stay, and complications or perioperative mortality among patients who underwent repeat hepatectomy compared with patients who underwent the single hepatectomy for CRLM.

The OS of patients in the single hepatectomy group was 88.4% at 1 year, 64.0% at 3 years, 49.0% at 5 years, and 31.5% at 10 years, which was similar to that of patients in the repeat hepatectomy group (95.0% at 1 year, 68.0% at 3 years, 39.0% at 5 years, and 24.5%



**Table 1**  
Patients' demographic and surgical data.

Variables	Single hepatectomy (n = 649)	Repeat hepatectomy (n = 60)	P value
Age (yr)	60.0 ± 11.4	59.2 ± 11.1	0.709
Sex			0.892
Male	304 (46.8%)	27 (45.0%)	
Female	345 (53.2%)	33 (55.0%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.0 ± 4.6	25.8 ± 5.6	0.933
Liver metastases			
Synchronous	254 (39.1%)	8 (13.3%)	< 0.001
Early metachronous	219 (33.7%)	9 (15.0%)	0.002
Late metachronous	176 (27.1%)	43 (71.7%)	< 0.001
Management of synchronous metastases			
Primary tumor resection first	159 (62.6%)	6 (75.0%)	0.714
Simultaneous resection	70 (27.6%)	2 (25.0%)	1.000
Liver first approach	25 (9.8%)	0	1.000
Interval between primary tumor treatment and initial hepatectomy (mon)	12 (7–22)	13 (6–32)	0.092
Extrahepatic disease	86 (13.3%)	11 (18.3%)	0.323
ASA			0.857
I	114 (17.6%)	11 (18.3%)	
II	488 (75.2%)	44 (73.3%)	
III	47 (7.2%)	5 (8.3%)	
Primary tumor staging (T)			0.221
T1–T2	56 (8.6%)	8 (13.3%)	
T3–T4	573 (88.3%)	47 (78.3%)	
Unavailable	20 (3.1%)	5 (8.3%)	
Primary tumor staging (N)			0.300
N0	253 (39.0%)	25 (41.7%)	
N+	368 (56.7%)	26 (43.3%)	
Unavailable	28 (4.3%)	6 (10.0%)	
Preoperative chemotherapy	563 (86.7%)	48 (80.0%)	0.463
Preoperative chemotherapy: number of cycles	3 (2–4)	4 (3–6)	0.003
Preoperative laboratory test results			
Hemoglobin (g/dL)	13.0 ± 1.6	13.4 ± 1.1	0.071
Platelets (× 10 <sup>9</sup> /L)	204 ± 78	194 ± 80	0.147
Total bilirubin (g/dL)	0.6 ± 0.7	0.7 ± 0.3	0.081
Albumin (g/dL)	4.2 ± 1.1	4.3 ± 0.4	0.722
INR	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.901
CEA (ng/dL)	10.3 (3.7–42.0)	12.3 (3.2–42.0)	0.705
Hepatectomy			
Bisegmentectomy 2–3	46 (7.1%)	8 (13.3%)	0.119
Bisegmentectomy 6–7	32 (4.9%)	3 (5.0%)	1.000
Right hepatectomy	143 (22.0%)	4 (6.7%)	0.004
Left hepatectomy	54 (8.3%)	4 (6.7%)	0.808
Segmentectomy	55 (8.5%)	7 (11.7%)	0.470
Wedge resection	271 (41.8%)	30 (50.0%)	0.223
Other resections	48 (7.4%)	4 (6.7%)	1.000
Major hepatectomy	224 (34.5%)	10 (16.7%)	0.004
Type of surgery			0.094
Open	511 (78.6%)	53 (88.3%)	
Minimally invasive	138 (21.3%)	7 (11.7%)	
Intraoperative associated radiofrequency ablation	73 (11.2%)	7 (11.7%)	0.833
Resection of adjacent organs	30 (4.6%)	5 (8.3%)	0.207
Number of resected nodules	2.9 ± 3.6	1.9 ± 1.8	0.011
Size of the largest node (mm)	36.0 ± 27.8	36.8 ± 23.0	0.378

BMI: body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists physical status score, INR: international normalized ratio, CEA: carcinoembryonic antigen.

at 10 years;  $P = 0.626$ ; Fig. 1A). Similarly, no difference in DFS was observed between the two groups (53.3% vs. 50.8% at 1 year, 33.9% vs. 30.5% at 3 years, 30.4% vs. 21.8% at 5 years, and 21.8% vs. 21.8% at 10 years;  $P = 0.579$ ; Fig. 1B).

No differences were observed between the patients who underwent repeat hepatectomy for early recurrence ( $\leq 6$  months,  $n = 14$ ) versus late recurrence ( $> 6$  months,  $n = 46$ ) in terms of OS ( $P = 0.771$ , Fig. 2A) and DFS ( $P = 0.350$ , Fig. 2B).

### Discussion

Currently, the treatment for CRLM is multidisciplinary, including the use of modern combination chemotherapy regimens (based on oxaliplatin and irinotecan, associated or not to monoclonal antibodies) and the radical resection and/or ablation of liver lesions [6,21,22]. Recent studies have shown that the survival rates after treatment for CRLM have increased, reaching

40%–60% at 5 years [6,7]. However, despite the use of the best available treatment, the recurrence rate can reach 50%–78% at 5 years [9,10], and in approximately 30% of cases, the recurrence is limited to the liver [14]. Therapeutic options for the treatment of recurrent CRLM are chemotherapy and/or locoregional treatment, with ablative methods and surgical resection being the most common. A recent study by Dupré et al. [23] compared radiofrequency to reoperation for treating recurrence of liver metastases and showed that despite a higher rate of perioperative complications, resection offered better progression-free survival.

In recent years, reoperation for CRLM in specialized centers has been shown to be feasible and safe [12,24]. However, repeat hepatectomy is possible in only a small proportion of patients. In a recent study, Park et al. [25] reported that repeat hepatectomies were performed on only 31% of patients who developed CRLM recurrence. The main factors implicated in the non-indication of re-

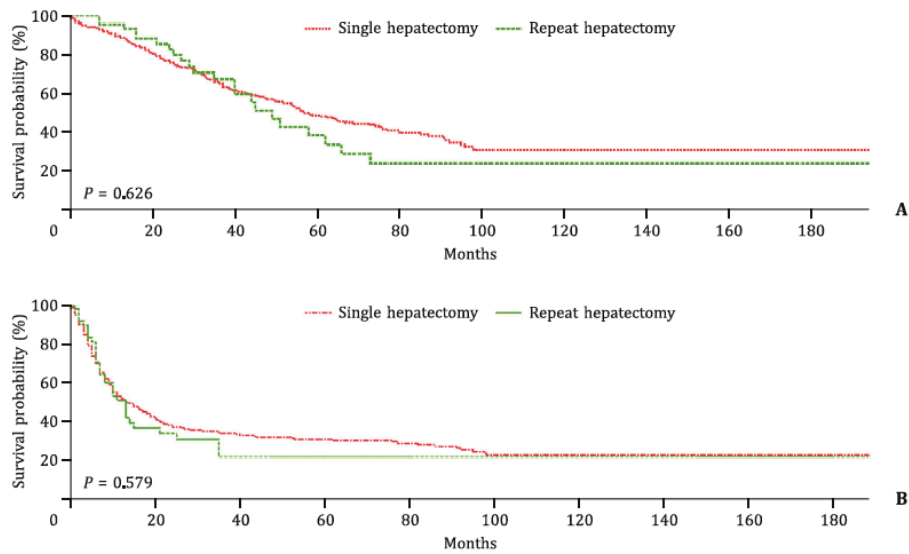
**Table 2**  
Perioperative results.

Variables	Single hepatectomy (n = 649)	Repeat hepatectomy (n = 60)	P value
Blood loss (mL)	459.4 ± 610.8	482 ± 469.1	0.382
Transfusion	68 (10.5%)	11 (18.3%)	0.083
Operative time (min)	376.1 ± 134.9	359.4 ± 132.1	0.477
ICU stay	528 (81.4%)	47 (78.3%)	0.604
Length of ICU stay (d)	2.7 ± 3.4	2.5 ± 1.7	0.850
Length of hospital stay (d)	9.1 ± 3.9	8.6 ± 7.3	0.629
Morbidity <sup>a</sup>	169 (26.0%)	20 (33.3%)	0.225
Minor complications <sup>b</sup>	116 (17.9%)	16 (26.7%)	0.117
Major complications <sup>c</sup>	53 (8.2%)	4 (6.7%)	1.000
Perioperative mortality	18 (2.8%)	2 (3.3%)	0.683
Reoperation	21 (3.2%)	1 (1.7%)	1.000
Margin			0.487
Clear	590 (90.9%)	53 (88.3%)	
Involved	59 (9.1%)	7 (11.7%)	
Margin (mm)	7.6 ± 8.2	7.7 ± 6.4	0.705

<sup>a</sup> up to 90 days after hepatectomy;

<sup>b</sup> Clavien-Dindo I-II;

<sup>c</sup> Clavien-Dindo III-IV.



**Fig. 1.** Overall survival (A) and disease-free survival (B) of patients who underwent single hepatectomy and repeat hepatectomy.

operation were extensive liver relapse, extrahepatic disease, and insufficient patient's clinical performance [25]. In our study, 207 patients (29.2%) had liver recurrence, of which 60 (29.0%) underwent repeat hepatectomy.

Our results showed that repeat hepatectomy was indicated more frequently for patients with late metachronous disease, who had undergone more cycles of chemotherapy and those with a limited number of liver nodules. These data show the profile of patients that can benefit from a repeat hepatectomy. Kulaylat et al. [26] studied the factors influencing the indication for repeat hepatectomy and observed that response to chemotherapy [odds ratio (OR) = 15.5; 95% CI: 1.5–157.6;  $P = 0.02$ ] and a single metastasis (OR = 13.5; 95% CI: 2.98–61.23;  $P = 0.001$ ) were independent factors for a second resection. Despite a lack of statistical significance in the multivariate analysis, a disease-free interval > 12

months was a potential positive factor associated with second resection (OR = 2.5; 95% CI: 0.89–7.07;  $P = 0.08$ ).

Currently, major hepatectomies are performed less frequently for CRLM treatment. Parenchyma-sparing resections are associated with increased survival due to the increased possibility of reoperation in liver recurrence [7,27]. Mise et al. [27] retrospectively compared patients who underwent parenchyma-sparing resections with those who underwent non-sparing resections and observed that minor resections did not negatively impact OS or DFS. In fact, they allowed more patients to undergo a repeat hepatectomy (68% vs. 24%,  $P < 0.01$ ) and were associated with a higher OS after liver recurrence (73.6% vs. 30.1%,  $P = 0.018$ ). The multivariate analysis showed that the need for an extended resection was an independent predictive factor for not performing a repeat hepatectomy [hazard ratio (HR) = 8.18; 95% CI: 1.89–45.7;  $P < 0.01$ ]. In our cen-

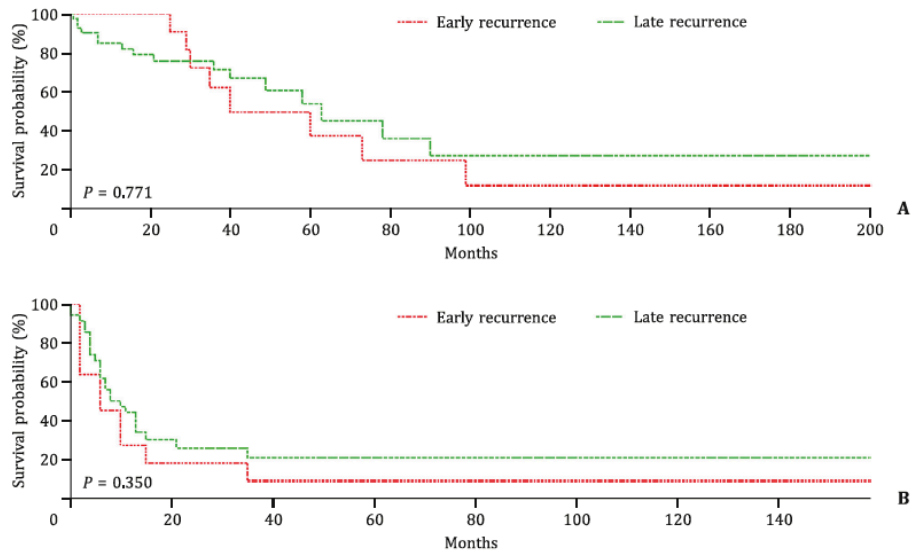


Fig. 2. Overall survival (A) and disease-free survival (B) of patients with early and late recurrence who underwent repeat hepatectomy.

ter, the use of parenchyma-sparing techniques was analyzed in a recent study comparing two different eras: 2000–2009 and 2009–2014. Across these institutional eras we observed an increase in frequency of patients with bilobar disease who underwent resection (23.2% vs. 37.1%,  $P = 0.014$ ), in non-anatomic parenchyma preserving resections (13.4% vs. 31.4%,  $P = 0.006$ ) and in minimally invasive procedures (1.2% vs. 20.1%,  $P < 0.001$ ) without impairment in OS and DFS [7].

Although repeat hepatectomies are increasingly performed in specialized centers, the evidence supporting their use is mainly drawn from case series and non-comparative cohorts [10,13–15]. A recent meta-analysis, including 34 non-comparative studies (3039 patients), showed that the median morbidity rate associated with repeat hepatectomy was 23% (8%–71%) and that the median mortality was 0% (0%–6%) [14], which is consistent with our results.

Comparative studies evaluating the outcomes after reoperation for CRLM are scarce [24,28]. A few studies have shown poorer perioperative results associated with repeat hepatectomies, with increased blood loss and operative time [13,24]. However, Wurster et al. [15] in their meta-analysis including eight comparative studies (450 repeat hepatectomies vs. 2669 single hepatectomies) showed no differences in morbidity and perioperative mortality between the groups, which is similar to the findings of the present study.

The median OS at 5 years in patients who underwent repeat hepatectomy was 42% (17%–73%) in non-comparative studies [14]. This result is similar to that obtained in our study. Moreover, there was no difference in OS compared to the single hepatectomy group, which is also consistent with previous studies [13–15]. The main factors that negatively affect OS after repeat hepatectomy are the following: primary tumor stage T3/T4, multiple metastases, lesion size  $\geq 5$  cm, positive margin in the initial hepatectomy, increased CEA level, disease-free interval  $\leq 12$  months, bilobar dis-

ease, and extrahepatic disease [14,29]. An important finding of our study was the significant percentage of patients who remained disease free after undergoing repeat hepatectomy, which was similar to that of patients who underwent single hepatectomy, in line with some recent series [14,25].

Few studies have evaluated the role of repeat hepatectomy in patients with early relapse ( $\leq 6$  months) after initial hepatectomy [10,17]. We found no difference in OS and DFS between patients who underwent resection after early or late recurrence. This result indicates the potential role of reoperation for early recurrence; however, it should be interpreted with caution because of the limited number of patients in this subgroup. In other series addressed to this issue, early recurrence was associated with a worse prognosis [10,17]. Inoue et al. [10] showed that patients with early relapse had worse survival, even after surgical treatment with curative intent. Similarly, Watanabe et al. [17] observed that patients with early relapse had worse OS at 5 years compared with patients with late relapse (24.0% vs. 57.7%,  $P < 0.01$ ); however, patients with early relapse undergoing reoperation had increased survival rates compared with those who did not undergo surgery (HR = 6.48; 95% CI: 3.22–13.10;  $P = 0.01$ ). In this context, preoperative chemotherapy may play an important role in the selection of the best candidates for reoperation. In our institution, we systematically use the response to chemotherapy as a guide to refer patients with early relapse to surgery, which can explain the absence of differences in survival observed in our study.

In conclusion, repeat hepatectomy is feasible and safe for recurrent CRLM, with similar perioperative and long-term outcomes compared to single hepatectomy. Surgical treatment of early liver recurrence offers oncological outcomes similar to those obtained for late recurrence and is an important therapeutic option in this subgroup of patients.

## Acknowledgments

None.

## CRedit authorship contribution statement

**Paulo Figueiredo Costa:** Conceptualization, Formal analysis, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Fabricio Ferreira Coelho:** Conceptualization, Formal analysis, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Vagner Birk Jeismann:** Conceptualization, Data curation, Writing - review & editing. **Jaime Arthur Pirola Kruger:** Conceptualization, Data curation, Writing - review & editing. **Gilton Marques Fonseca:** Conceptualization, Data curation, Writing - review & editing. **Ivan Ceconello:** Supervision, Writing - review & editing. **Paulo Herman:** Conceptualization, Supervision, Writing - original draft, Writing - review & editing.

## Funding

None.

## Ethical approval

This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil (19476).

## Competing interest

No benefits in any form have been received or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this article.

## References

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941–1953.
- [2] Coimbra FJ, Ribeiro HS, Marques MC, Herman P, Chojniak R, Kalil AN, et al. First Brazilian consensus on multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 1: pre-treatment evaluation. *Arq Bras Cir Dig* 2015;28:222–230.
- [3] Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244:254–259.
- [4] Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1271–1280.
- [5] House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010;210:744–755.
- [6] Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2019;3:50–56.
- [7] Krüger JAP, Fonseca GM, Makdissi FF, Jeismann VB, Coelho FF, Herman P. Evolution in the surgical management of colorectal liver metastases: Propensity score matching analysis (PSM) on the impact of specialized multidisciplinary care across two institutional eras. *J Surg Oncol* 2018;118:50–60.
- [8] Araujo RL, Gönen M, Herman P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3070–3078.
- [9] Fontana R, Herman P, Pugliese V, Perini MV, Coelho FF, Ceconello I. Surgical outcomes and prognostic factors in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Arq Gastroenterol* 2014;51:4–9.
- [10] Inoue Y, Fujii K, Kagota S, Tomioka A, Yamaguchi T, Ohama H, et al. The Management of recurrence within six months after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Dig Surg* 2020;37:282–291.
- [11] Griffith KD, Sugarbaker PH, Chang AE. Repeat hepatic resections for colorectal metastases. *Surgery* 1990;107:101–104.
- [12] Lam VW, Pang T, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, et al. A systematic review of repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2013;17:1312–1321.
- [13] Yan TD, Sim J, Black D, Niu R, Morris DL. Systematic review on safety and efficacy of repeat hepatectomy for recurrent liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2069–2077.
- [14] Wang SJ, Si XY, Cai ZB, Zhou YM. Survival after repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: A review and meta-analysis of prognostic factors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:313–320.
- [15] Wurster EF, Tenckhoff S, Probst P, Jensen K, Dölger E, Knebel P, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of repeated versus single hepatic resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)* 2017;19:491–497.
- [16] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344–349.
- [17] Watanabe G, Mise Y, Ito H, Inoue Y, Ishizawa T, Takahashi Y, et al. Repeat hepatectomy for early recurrence of colorectal liver metastases-prognostic impacts assessed from the recurrence pattern. *World J Surg* 2020;44:268–276.
- [18] Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadjzjev E, Garden JO, Lau WY, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000;2:333–339.
- [19] Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729–741.
- [20] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
- [21] Vera R, González-Flores E, Rubio C, Urbano J, Valero Camps M, Clampl-Dopazo JJ, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol* 2020;22:647–662.
- [22] Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2019;51:1357–1363.
- [23] Dupré A, Jones RP, Díaz-Nieto R, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Curative-intent treatment of recurrent colorectal liver metastases: A comparison between ablation and resection. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1901–1907.
- [24] Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G, Arnaud JP. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006;93:1–7.
- [25] Park J, Lee SD, Han SS, Kim SH, Park SJ, Oh JH, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: is it justified? *Ann Surg Treat Res* 2019;97:7–14.
- [26] Kulaylat AN, Bhayani NH, Stokes AL, Schubart JR, Wong J, Kimchi ET, et al. Determinants of repeat curative intent surgery in colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1894–1901.
- [27] Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves salvageability and survival. *Ann Surg* 2016;263:146–152.
- [28] Sa Cunha A, Laurent C, Rault A, Couderc P, Rullier E, Saric J. A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases. *Arch Surg* 2007;142:1144–1150.
- [29] Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1036–1048.