

Resultados a corto y largo plazo de las rehepatectomías como parte del tratamiento multimodal de las metástasis de origen colorrectal. Un estudio biinstitucional

Short and long-term outcomes of the re-hepatectomies as part of multi-modal treatment of hepatic metastases from colo-rectal origin. Bi-institutional study

Gustavo Nari^{1,*}, Daniela Mariot¹, Javier Góngora-Ortega², Santiago López-Ben³, Maite Albio^β y Joan Figueras³

¹Servicio de Cirugía, Hospital Tránsito Cáceres de Allende, Córdoba, República Argentina; ²Unidad de Bioestadística, ISEA, Aguascalientes, México; ³Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática, Departamento de Cirugía, Hospital Josep Trueta, Girona, España

Resumen

Introducción: Un alto porcentaje de pacientes que reciben una hepatectomía por metástasis de cáncer colorrectal presentarán recidiva hepática, y en algunas será posible una nueva resección. La utilidad de las hepatectomías repetidas continúa siendo discutida. **Objetivo:** Evaluar los resultados obtenidos a corto y largo plazo. **Método:** Fueron analizadas 68 rehepatectomías de dos instituciones. Se analizaron datos demográficos y características de la enfermedad metastásica y de las resecciones hepáticas. Los tipos de complicaciones y la morbimortalidad también fueron analizados, al igual que la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad. Se evaluaron algunos de los factores de mal pronóstico mencionados en la literatura. **Resultados:** El análisis de los datos de corto plazo no mostró diferencias significativas entre los pacientes de primera hepatectomía y de hepatectomías repetidas, a excepción del porcentaje de fístulas biliares posoperatorias ($p = 0.001$). La supervivencia a 1 año es similar, mientras que a 3 y 5 años mostró diferencias significativas ($p = 0.024$ y 0.004 , respectivamente). Los factores de mal pronóstico referidos en la literatura no fueron representativos en esta serie. **Conclusión:** Los resultados a corto plazo de los pacientes con rehepatectomía son similares a los de aquellos resecados una vez. Los resultados a largo plazo de las rehepatectomías son inferiores a otros publicados.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepáticas. Colorrectales. Rehepatectomías. Sobrevida. Factores pronósticos.

Abstract

Introduction: A high percentage of patients undergoing hepatectomy for metastatic colorectal liver disease will have a recurrence. Of these, some can be subject to a new resection. The usefulness of repeated hepatectomy remains controversial. The aim of this study is to evaluate the results of short and long-term outcomes in repeated hepatectomies. **Methods:** They were re-analyzed 68 repeated hepatectomies from two institutions. Demographics, characteristics of metastatic disease and hepatic resections were analyzed. Types of complications, morbidity and mortality were also analyzed as survival and disease-free time. Some of the factors of poor prognosis mentioned in the literature were evaluated. **Results:** The analysis of short-term data showed no statistically significant differences between patients with first and repeated hepatectomy, except the percentage of postoperative biliary leakage ($p = 0.001$). The 1-year survival was similar while 3 and 5 years survival showed significant differences ($p = 0.024$ and 0.004 , respectively). The factors of poor prognosis referred in the literature were not representative in this series. **Conclusion:** The short-term results of repeated hepatectomy are similar to those resected once. Long term result are inferior to other published series.

KEY WORDS: Hepatic metastases. Colo-rectal. Repeated hepatectomy. Survival. Prognostic factors.

Correspondencia:

*Gustavo Nari

Servicio de Cirugía, Hosp. Tránsito Cáceres de Allende, Fecha de recepción: 27-03-2018

Buchardo 1200-5000, Córdoba, República Argentina Fecha de aceptación: 25-04-2018

E-mail: gusnari@hotmail.com

DOI://dx.doi.org/10.24875/CIRU.M18000053

Cir Cir. 2018;86:347-354

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Introducción

El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en frecuencia en los EE.UU. y es la segunda causa de muerte por cáncer en ese país. Un 50% de los pacientes con cáncer colorrectal presentarán metástasis hepáticas en el curso de su enfermedad¹.

El desarrollo de la cirugía hepática, con avances importantes tales como un mayor conocimiento de la anatomía, procedimientos anestésicos, embolización portal, resecciones en dos tiempos, Técnica de ligadura de vena portal con transección hepática (ALPPS) y radiofrecuencia, así como los nuevos agentes quimioterápicos²⁻¹¹, han favorecido que el número de pacientes que son sometidos a resección con intención curativa haya aumentado.

La resección hepática continúa siendo en la actualidad la que mejores posibilidades de cura ofrece a los pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal, con una sobrevida superior al 67% en casos bien seleccionados⁷.

El 50-70 % de los pacientes que recibieron una hepatectomía por metástasis de origen colorrectal presentarán recidiva de su enfermedad hepática, y un 30-40% de ellos lo hará de manera oligometastásica^{7,10-19}. En estos casos, las rehepatectomías, juntamente con la quimioterapia perioperatoria como parte de un tratamiento multimodal, mejorarían la sobrevida y lograrían supervivencias a 5 años que oscilan entre el 21 y el 88%^{7,20-25}, aunque algunos autores consideran que tendrían una efectividad «marginal»¹⁵.

Las nuevas resecciones alcanzan en algunas series el 30% de todas las resecciones hepáticas por metástasis colorrectales²⁶. Por otra parte, aquellos pacientes con recidivas irresecables poshepatectomía tendrían una sobrevida a 5 años que ronda el 0%.

El presente trabajo tiene por objetivo evaluar los resultados obtenidos a corto y largo plazo en una serie conjunta de pacientes resecados de nuevo, con la hipótesis de que las rehepatectomías son beneficiosas para estos pacientes.

Método

Se analizan los datos de pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de origen colorrectal en dos centros entre los años 1997 y 2013; datos que fueron extraídos prospectivamente de las bases de datos y analizados de manera retrospectiva. Los

pacientes con hepatectomías en dos tiempos fueron excluidos del análisis. Se recogieron las características demográficas y clínico-patológicas, así como también los datos referentes a las hepatectomías. La recidiva intrahepática fue identificada con tomografía computada; en algunos pacientes se utilizó la tomografía por emisión de positrones (PET) en la pesquisa de enfermedad extrahepática. Todos los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria en los últimos 10 años tuvieron un esquema basado en oxiplatino e irinotecán.

Resecciones hepáticas

Se consideraron resecables todos aquellos pacientes en los que la cirugía podía extirpar toda la masa tumoral hepática, independientemente del número y la situación de las metástasis en el hígado. Se definió como resección mayor aquella que involucró tres o más segmentos consecutivos de la clasificación de Couinaud. La nomenclatura utilizada es la propuesta en Brisbane²⁷. La transección del parénquima hepático fue realizada por diferentes procedimientos, que incluyeron el uso de Kellyclasia, bisturís monopolar y bipolar, bisturís armónicos y (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspiration). El tiempo de resección hepática fue medido en minutos desde el inicio de la incisión hasta el cierre definitivo de la piel. La oclusión de la vena porta se realizó mediante embolización o ligadura.

Resultados a corto plazo

Se consideró mortalidad posoperatoria dentro de los primeros 30 días, durante la internación o en el ingreso por complicaciones inherentes a la cirugía. La morbilidad se definió como cualquier evento adverso inherente al procedimiento quirúrgico, y se clasificó de acuerdo con la propuesta de Dindo-Clavien²⁸. La insuficiencia hepática se definió por el criterio «50-50»²⁹. Las transfusiones se midieron en mililitros. La estancia hospitalaria se contó en días.

Seguimiento posoperatorio

Los pacientes fueron seguidos de manera regular con controles de laboratorio, marcadores tumorales y diagnóstico por imágenes. El seguimiento y el control de sobrevida se hicieron hasta la muerte o la fecha de último control en consultorio. La supervivencia se calculó a 1, 3 y 5 años.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron comparadas con el test de ji al cuadrado, y las variables continuas con el sistema ANOVA. En el análisis de supervivencia se utilizó la prueba de Kaplan-Meier, y las diferencias en las curvas de supervivencia fueron comparadas usando el test de *log-rank*. Para el análisis estadístico se utilizó el sistema SPSS versión 20 (Chicago IL). Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Desde 1997 hasta 2013 se realizaron 530 hepatectomías, de las cuales 86 fueron excluidas del presente análisis por tratarse de hepatectomías en dos tiempos. De las 444 restantes (población de estudio), 68 fueron nuevas resecciones por recidivas y representan el 15.3% de la serie (Fig. 1).

El sexo masculino fue predominante, no existiendo diferencias significativas entre aquellos que recibieron una hepatectomía y los que fueron resecados de nuevo. La edad tampoco presentó diferencias significativas entre los grupos de estudio. El cáncer de colon fue más frecuente que el de recto, mientras que el tipo Dukes C, los tumores pT3 y 4, y n1 y 2, fueron los predominantes en cada grupo, sin que existan diferencias significativas (Tabla 1).

En lo que respecta a las metástasis, en el 39.5% de los resecados por segunda vez fueron bilobares, su tamaño se encontró por encima de los 3 cm en alrededor de un tercio y su número fue menor de 3 en la mayoría; tanto en estos datos como en los valores de los marcadores tumorales prehepatectomía no hubo diferencias con significación estadística (Tabla 2).

El margen de resección fue menor de 1 centímetro, pero mayor de 50 mm, tanto en la primera hepatectomía como en la segunda. La existencia de hepatopatía asociada fue similar, al igual que la presencia de enfermedad extrahepática (Tabla 2).

Si bien no hubo diferencias significativas en el tiempo operatorio, las necesidades transfusionales, la embolización portal y el número de resecciones menores, en estas dos últimas se nota un incremento importante en los pacientes resecados de nuevo (Tabla 2).

La estancia hospitalaria tuvo una media de 9.74 días para los pacientes con una resección y de 9.72 para los que tuvieron dos, mientras que la morbilidad fue del 44.35% y el 38.88%, respectivamente. La

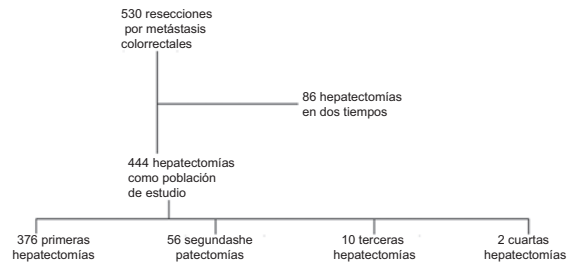


Figura 1. Distribución de las resecciones hepáticas

mortalidad no presentó diferencias significativas entre los grupos estudiados (Tabla 3).

Las principales complicaciones fueron fístula biliar, insuficiencia hepática, infección de la herida quirúrgica, ascitis, neumopatía, absceso intraabdominal y hemoperitoneo. De todas ellas, la única complicación que mostró una diferencia estadísticamente significativa fue la fuga biliar ($p = 0.001$) (Tabla 3).

La gravedad de las complicaciones según la clasificación de Dindo-Clavien en cada grupo de estudio puede verse en la tabla 4.

Las figuras 2, 3 y 4 muestran la supervivencia a 1, 3 y 5 años, respectivamente. La supervivencia a 1 año del grupo de resecados por segunda vez fue del 58.3% ($p = 0.223$), a 3 años fue del 18.5% ($p = 0.024$) y a 5 años fue del 3.5% ($p = 0.004$).

Se analizaron algunas de las variables mencionadas en la literatura como factores de mal pronóstico, tales como la localización rectal del tumor primario ($p = 0.511$), la presencia de enfermedad extrahepática ($p = 0.444$), la localización bilobar ($p = 0.666$), la resección mayor ($p = 0.286$), el margen menor de 5 mm ($p = 0.057$), las transfusiones ($p = 0.350$), la presencia de hepatopatía ($p = 0.176$) y tener más de tres lesiones ($p = 0.206$), y ninguna de ellas mostró ser un factor de mal pronóstico.

Discusión

En los pacientes que presentan recidiva hepática, las rehepatectomías como parte de un tratamiento multimodal mejorarían su supervivencia. Se reportan supervivencias a 5 años que oscilan entre el 21 y el 88%^{7,20-25,30-34}, aunque algunos autores consideran que las rehepatectomías tendrían una efectividad «marginal»¹⁵.

Las segundas resecciones alcanzan en algunas series el 30% de todas las resecciones hepáticas por metástasis colorrectales²⁶. En nuestra serie, y en coincidencia con algunos autores, el porcentaje de rehepatectomías rondó el 15%¹. Las resecciones menores

Tabla 1. Características demográficas

Variable	1. hepatectomía	2. hepatectomía	3. hepatectomía	4. hepatectomía	p
Sexo masculino	69.78%	64.28%	60%	-	0.680
Edad (± DE)	63.98 (± 10.466)	63.87 (± 8.299)	62.10 (± 8.316)	73	0.771
Cáncer de colon	65.86%	65.90%	77.7%	-	0.785
Cáncer de recto	34.14%	34.1%	22.3%	0%	
Dukes A	4.25%	2.63%	0%	0%	0.910
Dukes B	23.75%	28.94%	12.5%	0%	
Dukes C	71.98%	68.42%	87.5%	12.5%	
pT 1 y 2	9.86%	17.07%	0%	0%	0.562
pT 3 y 4	90.13%	82.92%	100%	100%	
N0	33.55%	34.14%	22.22%	0%	0.260
N1 y 2	66.44%	65.85%	77.77%	0%	

DE: desviación estándar

Tabla 2. Características de las metástasis y de las hepatectomías

Variable	1. hepatectomía	2. hepatectomía	3. hepatectomía	4. hepatectomía	p
Metástasis bilobares	41.45%	39.5%	30%	-	0.739
Enfermedad extrahepática	19.58%	13.63%	20%	-	0.767
Tamaño (cm)	3.85	3.30	3.37	2.8	0.780
1-3 metástasis	69.60%	40.62%	-	-	0.000
Más de 3 metástasis	30.39%	59.37%	-	-	
Embolización portal	10.62%	21.81%	11.1%	0	0.119
CEA prehepatectomía (± DE)	40.43 (± 141.564)	50.19 (± 221.930)	24.81 (± 24.152)	51.80	0.972
Ca19 9 prehepatectomía (± DE)	76.58 (± 241.432)	142.05 (± 431.4487)	93.58 (± 149.55)	80.00	0.688
Resección menor	60.32%	78.57%	90%	100%	0.14
Margen (mm ± DE)	0.84 (± 1.163)	0.96 (± 1.232)	0.21 (± 0.280)	0.00	0.339
Tiempo operatorio (min) (± DE)	235.73 (± 104.308)	214.17 (± 102.487)	214.38 (± 63.664)	255.00	0.508
Hepatopatía	5.22%	6.89%	11.11%	0	0.879

CEA: Antígeno Carcino-embriionario; DE: desviación estándar

fueron las predominantes, como es reportado por otros autores, con un importante incremento en las segundas resecciones que casi llega al 80% en nuestra serie y que coincide con lo informado por Wich- ters, et al.⁷, para quienes solo el 17% fueron hepatectomías mayores.

Por otra parte, observamos que el 59.37% de los pacientes que fueron sometidos a una segunda hepatectomía eran portadores de más de tres metástasis,

lo que demuestra una expansión de las indicaciones que apunta a reseccionar la carga tumoral hepática completa siempre que sea técnicamente posible^{7,34}.

Tanto la estancia hospitalaria como el tiempo operatorio fueron similares y coinciden con lo publicado por diferentes autores^{1,34}.

En lo que respecta a los resultados a corto plazo, la morbilidad (38.8%) se encuentra dentro de los parámetros reportados en la literatura^{7,8,13,30-32}. Los tipos

Tabla 3. Evolución

Variable	1. hepatectomía	2. hepatectomía	3. hepatectomía	4. hepatectomía	p
Estancia hospitalaria (días ± DE)	9.74 (± 10.046)	9.72 (± 10.206)	6.10 (± 1.370)	7.00	0.712
Morbilidad	44.35%	38.88%	10%	100%	0.093
Mortalidad	4.34%	3.57%	0%	0%	0.905
Fístula biliar	5.43%	10.71%	10%	100%	0.001
Absceso	11.68%	14.28%	10%	0	0.922
Infección de la incisión	8.15%	10.71%	10%	0	0.912
Neuropatía	4.07%	5.35%	0	0	0.876
Hemoperitoneo	7.06%	8.92%	0	0	0.772
Insuficiencia hepática	10.86%	8.92%	0	0	0.682
Ascitis	8.04%	7.14%	0	0	0.803

DE: desviación estándar

Tabla 4. Gravedad de las complicaciones según la clasificación de Dindo-Clavien

Gravedad	1. hepatectomía	2. hepatectomía	3. hepatectomía	4. hepatectomía	p
Tipo 1	8.98%	9.25%	10%	0	0.683
Tipo 2	13.48%	5.55%	0	0	
Tipo 3	15.16%	20.37%	20%	1	
Tipo 4	3.37%	3.70%	0	0	
Tipo 5	4.34%	1.85%	0	0	

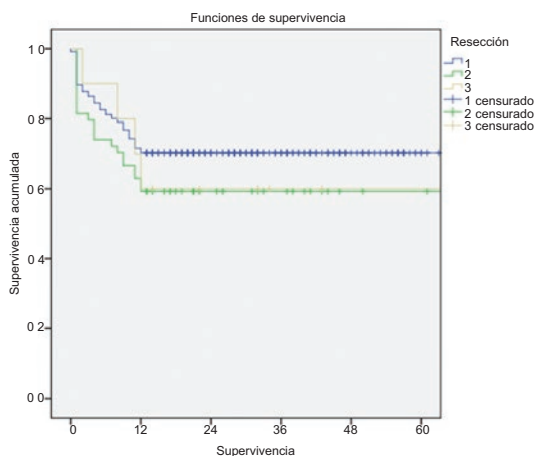


Figura 2. Supervivencia a 1 año

2 y 3 de la clasificación de Dindo-Clavien fueron los que se presentaron con mayor frecuencia, mientras que en la serie de Jong, et al.¹ fueron las de tipo 1 y 2 las que predominaron.

La incidencia de fístula biliar en la primera hepatectomía fue similar a la reportada por otros autores⁸,

con un porcentaje mayor en la segunda hepatectomía, con significancia estadística ($p = 0.001$); este dato no coincide con lo reportado en la literatura⁷. Si bien en el resto de los parámetros medidos que pudieran justificar este incremento (resecciones mayores, mayor número de metástasis bilobares, aumento de transfusiones, etc.) no hubo diferencias, creemos que el incremento de la aparición de fuga biliar con la segunda hepatectomía puede haber correspondido a que hemos ido expandiendo las indicaciones quirúrgicas de los pacientes. Como expresamos anteriormente, hubo un importante aumento de pacientes dentro de los rehepatectomizados que presentaban más de tres metástasis y, por ende, una mayor superficie cruenta.

La mortalidad tampoco presentó diferencias entre ambos grupos. En las hepatectomías repetidas fue del 3.5%, lo que es similar a lo reportado en otras series^{7,8,13,30-32} y confirma, juntamente con los datos anteriores, que las hepatectomías repetidas tienen los mismos resultados a corto plazo que la hepatectomía inicial.

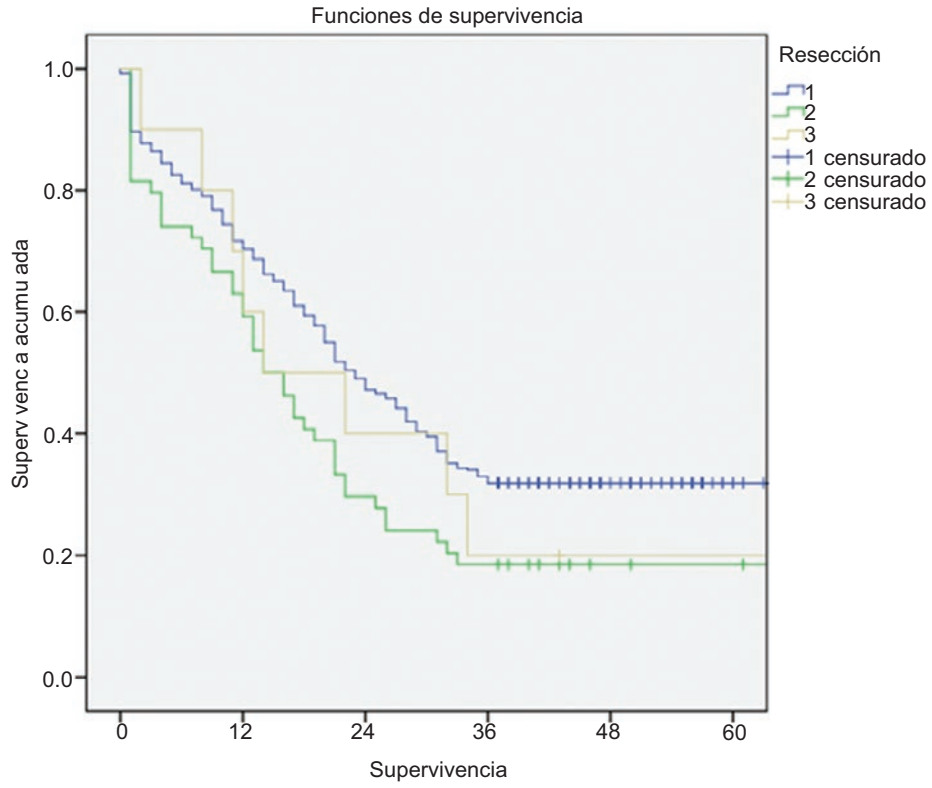


Figura 3. Supervivencia a 3 años

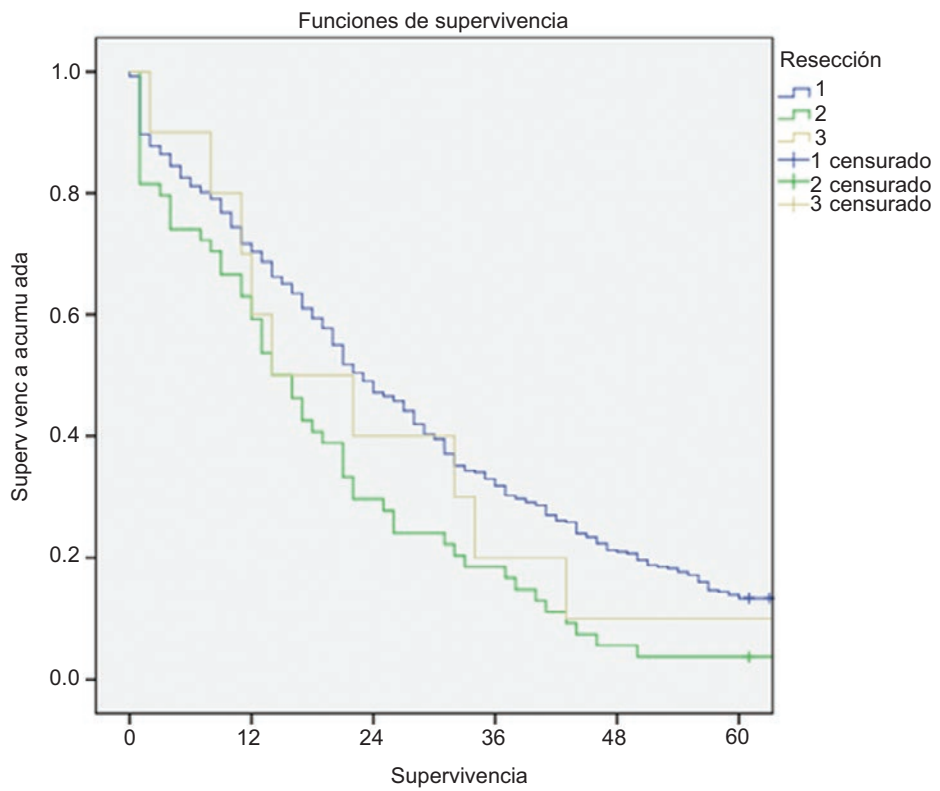


Figura 4. Supervivencia a 5 años

La sobrevida referida en la literatura a 3 y 5 años es dispar, oscilando entre el 21% y más del 40%. Sin embargo, según diferentes autores no hay diferencias entre la primera y sucesivas hepatectomías^{8,13,30-32}. En esta serie, la sobrevida a 1 año no tuvo diferencias entre aquellos que recibieron una sola hepatectomía o dos ($p = 0.223$), mientras que la supervivencia a 3 y 5 años presentó diferencias significativas ($p = 0.024$ y 0.004 , respectivamente). Los pacientes con recidiva considerados irreseccables tienen un 0% de sobrevida a 5 años³⁴. De Jong, et al.¹ informan que aquellos pacientes que no fueron resecados por segunda vez tuvieron una sobrevida del 5% a 3 años. Nuestros resultados coinciden con los presentados por Jones, et al.¹⁵, quienes afirman que la hepatectomía repetida tiene resultados buenos en el corto plazo, pero que su efectividad a largo plazo es marginal. Refieren que aquellos pacientes que no fueron resecados tuvieron una sobrevida de 15 meses, mientras que aquellos que sí lo fueron no superaron los 22 meses. Nuestros pacientes tuvieron resultados similares durante el primer año, pero la supervivencia a 3 y 5 años fue baja en comparación con otros autores, y con significancia estadística cuando se compararon con aquellos que tuvieron una o dos hepatectomías.

Muchos factores han sido propuestos como de mal pronóstico, como cáncer de origen rectal, Dukes C, ganglios positivos en la cirugía intestinal, transfusiones, más de tres metástasis, localización bilobar, margen de resección menor de 1 cm, tamaño de la metástasis superior a 5 cm, resección hepática mayor, recidiva antes del año de la primera hepatectomía o antes de los 6 meses, presencia de enfermedad extrahepática, presencia de hepatopatía previa, etc.^{1,7-9,12-15,33,35,36}. Nosotros valoramos algunos de ellos, y la localización rectal del tumor primario mencionada por algunos autores no fue en esta casuística un factor de mal pronóstico, al igual que la presencia de enfermedad extrahepática. Algunos autores han referido que la presencia de ganglios positivos en la resección intestinal tiene impacto pronóstico negativo, mientras que otros refieren que la presencia de ganglios positivos no es un factor de mal pronóstico^{12,33}. En los tumores del aparato digestivo sería importante evaluar el impacto pronóstico de la relación entre ganglios positivos y ganglios totales referida en la literatura³⁶. La localización bilobar, las resecciones mayores, las transfusiones y la presencia de hepatopatía tampoco tuvieron relación directa con un mal pronóstico. Algunos autores^{8,13} mencionan que las lesiones mayores de 5 cm son un factor de mal

pronóstico; nuestros resultados muestran tamaños alrededor de los 3 cm de promedio y no se han identificado en el presente estudio como un factor a tener en cuenta. Un número mayor de tres lesiones en el análisis multivariado se menciona también como un factor pronóstico a tener en cuenta¹²; si bien nosotros no lo medimos como un factor predictivo, notamos un importante aumento de pacientes con más de tres metástasis en la segunda hepatectomía (59.37%). Clásicamente se ha considerado un margen de 1 cm como margen de seguridad³; en la presente serie, el margen promedio fue infracentimétrico, pero superior a 5 mm. Cuando comparamos si un margen menor de 5 mm tenía un impacto pronóstico negativo en comparación con un margen de más de 5 mm, hallamos que no existía diferencia ($p = 0.057$). Tanaka, et al.¹⁴ no pueden demostrar que sea necesario un margen de 1 cm para obtener un mejor pronóstico, en coincidencia con la opinión de otros autores^{9,35} que consideran que en realidad es la ejecución de una R0 la que garantiza un mejor pronóstico. Estos autores asocian las R1 con un mal pronóstico, aunque sugieren que la quimioterapia actual favorecería una mejoría en los resultados a largo plazo en estos pacientes. Si bien no hemos calculado esta variable como factor predictivo, muchos autores refieren que la recidiva antes de 1 año de la primera hepatectomía es de peor pronóstico que cuando aparece después del año^{10,15}. Ahmad, et al.¹², en el análisis multivariado hallan que la aparición de la lesión hepática antes de 1 año tras la resección intestinal junto con tener más de tres metástasis y ganglios positivos en la resección colónica son de mal pronóstico. En contraste, Petrowsky, et al.³⁷ refieren que el intervalo entre la primera y la segunda hepatectomía no tiene ninguna incidencia en el pronóstico.

En conclusión, consideramos que el presente trabajo presenta las limitaciones de ser una serie que abarca muchos años, con las consecuentes diferencias, al igual que acontece con otras series^{7,33}. Estas dificultades hacen que, a pesar de un importante número de publicaciones al respecto, continúe habiendo dudas concernientes a la utilidad de las resecciones repetidas de las metástasis hepáticas de origen colorrectal. Según nuestros resultados, las segundas resecciones tienen resultados similares a las primeras en el corto plazo, mientras que los resultados a largo plazo son inferiores. Finalmente, la aparición de nuevos agentes quimioterápicos favorecerá la expansión de las indicaciones de las resecciones hepáticas^{17,38}.

Bibliografía

1. De Jong M, Mayo S, Pulitano C, Lanella S, Ribero D, Strub J, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an inter-institutional analysis. *Gastrointest Surg.* 2009;13:2141-51.
2. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg.* 1982;6:3-9.
3. Gonzalez H, Figueras J. Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment. *HPB.* 2007;9:251-8.
4. Makuuchi M, Takayasu K, Takuma Y. Preoperative trans-catheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to bile duct carcinoma. *J Jpn Surg Assoc.* 1984;45:1558-64.
5. Stolz A, Gagniere J, Dupre M, Rivoire M. Destruction locoregionale des métastases hépatiques d'origine colorectale. Place de la radiofréquence. *Journal de Chirurgie Viscérale.* 2014;151:534-46.
6. De Santibáñez E, Clavien J. Playing play-doh to prevent postoperative liver failure. The "ALPPS" approach. *Ann Surg.* 2012;255:415-7.
7. Wichters D, De Haas R, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg.* 2013;100:808-18.
8. Adair R, Young A, Cockbain A, Malde D, Prasad K, Lodge J, et al. Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2012;99:1278-83.
9. Tranchart H, Chirica M, Faron M, Balladur P, Lefevre L, Svrcek M, et al. Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in the era of modern chemotherapy. *World J Surg.* 2013;37:2647-54.
10. Tuttle T, Curley S, Roh M. Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:125-30.
11. Grundmann R. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2011;27:183-96.
12. Ahmad A, Chen S, Bilchik A. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2007;142:526-32.
13. Ishiguru S, Akasu T, Fujimoto Y, Yamamoto J, Sakamoto Y, Sano T, et al. Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognostic factors. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1579-87.
14. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, Togo S, Saitou S, Yamaguchi S, et al. Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2004;28:482-7.
15. Jones N, McNally M, Malhorta L, Abdel-Misih S, Martin E, Bloomston M, et al. Repeat hepatectomy for metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2224-9.
16. Cai G, Cai S. Multi-modality treatment of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2012;18:16-24.
17. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Korudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist.* 2012;17:1225-39.
18. Van der Pool A, Lalmahomed Z, De Wilt J, Eggermont A, Ijzermans J, Verhoef C. Local treatment for recurrent colorectal hepatic metastases after partial hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:890-5.
19. De Jong M, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick R, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg.* 2009;250:440-8.
20. Fong Y, Blumgart LH, Cohen A, Fortner J, Brennan M. Repeat hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 1994;220:657-62.
21. Nordlinger B, Vaillant J, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P, et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Française de Chirurgie. J Clin Oncol.* 1994;12:1491-6.
22. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T, et al. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. *Surgery.* 2001;129:421-8.
23. Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y, Suzuki M, Yamaguchi A. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Surg Today.* 2005;35:282-9.
24. Treska V, Salaický T, Liska V, Ferda J. Repeated procedures for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:1775-8.
25. Nishio H, Hamady Z, Malik H, Fenwick S, Rajendra Pasad K, Toogood G, et al. Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:729-34.
26. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg.* 1997;225:51-62.
27. Strasberg S, Phillips C. Use and dissemination of the Brisbane 2000 nomenclature of liver anatomy and resections. *Ann Surg.* 2013;257:377-82.
28. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
29. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The 50-50 criteria on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005;242:824-8.
30. Sa Cunha A, Laurent C, Rault A, Coudere P, Rullier E, Saric J. A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases. *Arch Surg.* 2007;142:1144-9.
31. Pessaux P, Lermite E, Brechant O, Tuech J, Lorimier G, Arnaud J. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2006;93:1-7.
32. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Ferrero A, Capussotti L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation? *J Surg Oncol.* 2001;76:127-32.
33. Nagakura S, Shirai Y, Suda T, Hatakeyama K. Multiple repeat resections of intra and extra-hepatic recurrences in patients undergoing initial hepatectomy for colorectal carcinoma metastases. *World J Surg.* 2002;26:141-7.
34. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Ohyama T, Nishio K, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *World J Surg.* 1998;22:1087-91.
35. Khan S, Matthews J. Intraoperative margin re-resection for colorectal cancer liver metastases. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2013;2:108-2.
36. Nari G, Palacios O, López Ben S, Albiol M, Falgueras L, Castro Gutiérrez E, et al. Hilar cholangiocarcinoma: the number of positive nodes and positive node/total node ratio is a significant prognostic factor for survival. *Cir Esp.* 2014;92:247-53.
37. Petrowsky H, Gönen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg.* 2002;235:863-71.
38. Figueras J, Torras J, LLadó L, Ramos E, Martí-Rogue J, Serrano T, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients. *Dis Col Rectum.* 2007;50:478-88.