

Métastases hépatiques des Cancers Colorectaux réséquées: Etude pronostique. A propos de 110 patients

Resected colorectal cancer livermetastases : Prognostic study about 110 patients

Zeineb Mzoughi¹, Achref Djebbi¹, Ghofrane Talbi¹, Houcem Smati¹, Dhouha Bacha², Sana Ben Slama Mallouli², Saadia Bouraoui², Nafa Arfa¹, Hafedh Mestiri¹, Lassad Gharbi¹, Rached Bayar¹, Mohamed Taher Khalfallah¹

1-Service de chirurgie viscérale et hépatobiliaire, CHU Mongi Slim, Sidi Daoued, La Marsa, / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

2-Service d'anatomo-pathologie, CHU Mongi Slim, Sidi Daoued, La Marsa, / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis,

R É S U M É

Introduction : Le pronostic des métastases hépatiques des cancers colorectaux ne cesse d'être amélioré au prix d'une prise en charge multidisciplinaire, permettant d'attribuer à chaque patient une stratégie adaptée. Les facteurs pronostiques permettent de reconnaître les patients devant bénéficier de traitements complémentaires après résection et d'une surveillance plus rapprochée.

Objectif : Le but de notre étude était d'identifier les facteurs pronostiques, influençant la survie à 5 ans, des patients opérés pour métastases hépatiques de cancers colorectaux.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une période de 10 ans (2005-2015). Tous les malades opérés pour des métastases hépatiques de cancers colorectaux étaient inclus. Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans récurrence et la morbi-mortalité opératoire. La comparaison des proportions a été effectuée par le test de Chi 2. Les courbes de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des courbes selon le test de Logrank. Un modèle de Cox multivarié a été utilisé pour déterminer les facteurs pronostiques. Le seuil de signification était fixé à 0.05.

Résultats : La survie globale de nos patients à 3 et 5 ans était de 49% et 32% respectivement. La survie sans récurrences était de 21% à 3 ans et 15% à 5 ans. En analyse multivariée, la marge de résection hépatique <1mm et le nombre de métastases hépatiques ≥3 étaient des facteurs indépendants corrélés à la survie.

Conclusion: La chirurgie des métastases hépatiques des cancers colorectaux améliore la survie des patients. Certains facteurs doivent être recherchés pour adapter les stratégies de prise en charge.

M o t s - c l é s

Chirurgie-Métastases-Foie-colorectal-cancer.

S U M M A R Y

Introduction: The prognosis of hepatic metastases in colorectal cancers is constantly being improved at the cost of multidisciplinary care, allowing each patient to have an adapted strategy. The prognostic factors make it possible to recognize patients needing further treatment after resection and closer monitoring.

Objective: The aim of our study was to conduct a prognostic study to identify factors influencing survival at 5 years for patients operated of colorectal liver metastases.

Methods: This is a retrospective study conducted over a period of 10 years (2005-2015). All patients operated for liver metastasis of colorectal cancers were included. The primary endpoint was overall survival. Secondary endpoints were recurrence-free survival and operative morbidity and mortality. The proportions were compared by the Chi 2 test. The survival curves were established according to the Kaplan-Meier method and the comparison of the curves according to the Logrank test. A univariate and then multivariate Cox model was used to determine prognostic factors. The significance level was set at 0.05.

Results: Overall survival of our patients at 3 and 5 years was 49% and 32% respectively. Recurrence-free survival was 21% at 3 years and 15% at 5 years. In multivariate analysis, the hepatic resection margin <1 mm and the number of hepatic metastases ≥3 were independent factors correlated with survival.

Conclusions: colorectal liver metastases surgery improves patient survival. Some factors need to be sought to adapt care strategies

Key - words

Surgery-metastases-liver-colorectal-cancer

Les métastases hépatiques sont retrouvées dans 10 à 25% au moment du diagnostic des cancers colorectaux. Dans 20 à 50% des cas, l'évolution est marquée par l'apparition de métastases hépatiques métachrones[1, 2]. La prise en charge multidisciplinaire impliquant les chimiothérapeutes et les radiologues interventionnels a permis de repousser les limites chirurgicales (de résecabilité) des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR).

Le but de notre étude était d'identifier les facteurs pronostiques influençant la survie à 5 ans des patients opérés pour métastases hépatiques de cancers colorectaux (MHCCR).

METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une période de 10 ans (2005-2015). Nous avons inclus tous les malades jugés résecables et opérés pour des MHCCR. Nous n'avons pas inclus les patients jugés non résecables ou ayant progressé sous chimiothérapie. Les critères de non-résecabilité étaient les métastases diffuses à tous les segments du foie ou à proximité vasculaire contre indiquant la résection (envahissement de deux pédicules portaux ou de plus de deux veines hépatiques) ainsi que les localisations métastatiques extra hépatiques ou la carcinose péritonéale. La découverte peropératoire de carcinose péritonéale ou de MHCCR non résecables étaient également des critères de non inclusion.

Pour chaque patient les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, morphologiques, les traitements réalisés, les suites opératoires et le suivi étaient saisies à l'aide du logiciel SPSS 21.0. La date de point était fixée au 31 Décembre 2015.

Le critère de jugement principal était la survie globale à 1, 3 et 5 ans. Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans récurrence et la morbi-mortalité opératoire. La mortalité opératoire était définie par un décès survenu durant les 30 premiers jours post opératoires ou au cours de la même hospitalisation. La morbidité opératoire était définie par les complications spécifiques et/ou non spécifiques survenues durant les 30 premiers jours post opératoires ou au cours de la même hospitalisation. La résection R1 était définie par une marge <1mm. Les MH synchrones étaient définies par la découverte simultanée de la tumeur primitive et de la MH sur le bilan d'extension préopératoire (Tomodensitométrie hépatique ou IRM hépatique). Les MH métachrones étaient définies par la découverte d'une MH après au moins 6 mois après la résection de la tumeur primitive.

La comparaison des proportions a été effectuée par le test de Chi 2. Pour l'étude de la survie et de la survie sans récurrence, nous avons établi des courbes selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des courbes était réalisée selon le test de Logrank. Un modèle de Cox

multivarié a été utilisé pour déterminer les facteurs pronostiques. Le seuil de signification était fixé à 0.05 dans tous les tests statistiques.

RESULTATS

Population étudiée :

Cinq cent quatre-vingt-trois patients avaient été pris en charge dans notre structure pour des MHCCR. Parmi ces patients, 157 (26,9%) avaient eu une résection des MHCCR, dont 110 répondaient aux critères d'inclusion dans cette étude. La découverte d'une carcinose péritonéale en peropératoire ou de MHCCR non résecables avaient exclu 47 patients de notre étude. L'âge moyen de nos patients était de 49,8 ans avec des extrêmes de 32 et 76 ans. Le sexe ratio était de 1,34. Les patients étaient ASA I dans 47,3% et ASA II dans 52,7% des cas. La tumeur primitive était colique dans 79% des cas et rectale dans 21% des cas. Les MHCCR étaient synchrones dans 54% des cas. Elles étaient résecuées en même temps que le primitif dans 38 cas. Dans un cas « une stratégie reverse » avec résection des MH avant la tumeur primitive était réalisée. Dans 20 cas, la tumeur primitive était résecuée avant la MH. Les MHCCR étaient métachrones dans 46% des cas. Leur délai d'apparition était en moyenne de 19,7 mois (6-33 mois). La récurrence survenait durant la première année post opératoire dans 13 cas, la deuxième année dans 22 cas et la troisième année dans 18 cas. La tomographie abdominale était réalisée chez tous les patients. L'IRM hépatique n'était réalisée que dans 11,6% des cas pour mieux caractériser les lésions. Le nombre moyen de métastases par patient était de 3,22 avec des extrêmes allant de 1 jusqu'à 10 (figure 1). La majorité des patients avaient au plus 3 MHCCR (66%). Les MH étaient majoritairement situées dans les segments V, VIII, III et VII avec respectivement 75,63, 64 et 54 MH/segment. Dans 66% des cas, la distribution des MHCCR était limitée à un seul lobe. Le taux d'ACE était >5ng/ml dans 12% des cas.

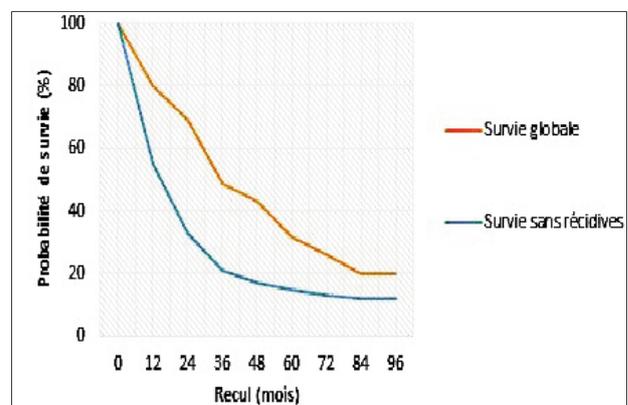


Figure 1: Courbe de survie globale et de survie sans récurrences

Les métastases hépatiques étaient jugées d'emblée résecables dans 74,5% des cas et potentiellement résecables après réponse à la chimiothérapie et/ou radiologie interventionnelle dans 25,5% des cas (28 cas). Une chimiothérapie peri-opératoire était réalisée dans 13 cas, dont deux cas associant une thérapie ciblée. Une embolisation préopératoire de la branche portale droite était réalisée dans 8 cas, permettant d'obtenir une hypertrophie du foie gauche dans les 8 cas. Dans 6 cas, l'hypertrophie du foie gauche était obtenue par une ligature portale droite, au cours d'un premier temps opératoire. Une radiofréquence per-opératoire était associée dans 2 cas. Une échographie peropératoire était réalisée chez 53 patients. Elle avait permis de détecter 5 lésions supplémentaires non visibles à l'imagerie préopératoire. Une métastasectomie (wedge résection) était réalisée chez 58% des patients. Une hépatectomie anatomique était réalisée dans 42% des cas (47 cas). Il s'agissait d'une hépatectomie mineure dans 17 cas et majeure, emportant plus de trois segments hépatiques, dans 30 cas. L'hépatectomie droite était la résection anatomique la plus pratiquée (tableau I). La résection était jugée R1 dans 7% des cas. Une hépatectomie itérative avait été pratiquée chez 7 patients. Cinquante-neuf pour cent des patients avaient reçu une chimiothérapie post opératoire. Cette chimiothérapie faisait partie du protocole de chimiothérapie péri opératoire (poursuite des cures arrêtées après obtention de la meilleure réponse radiologique) dans 13 cas et comme chimiothérapie adjuvante de la tumeur primitive chez 38 patients. Dans 13 cas, une chimiothérapie était indiquée en complément de la résection hépatique.

Tableau 1 : Les types de résections hépatiques réalisées

Type de résection hépatique	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Wedge résection	63	57,27
Hépatectomie droite	21	19,09
Hépatectomie gauche	9	8,18
Sectorectomie post	5	4,54
Bisegmentaectomie 4-5	2	3,63
Lobectomie gauche	9	8,18
Segmentectomie 1	1	0,90

Parmi les 110 patients inclus dans cette étude, 7 étaient décédés en post opératoire. Le décès était en rapport avec une embolie gazeuse dans 2 cas, un syndrome inflammatoire de réponse systémique sévère dans 1 cas,

une péritonite stercorale par lâchage d'une anastomose colorectale dans 1 cas, une insuffisance hépatocellulaire dans 2 cas et une embolie pulmonaire massive dans 1 cas. La morbidité post opératoire était spécifique dans 28 cas. Il s'agissait de complications hémorragique dans 2 cas, une collection abdominale dans 9 cas, une fistule biliaire bien dirigée dans 16 cas et un « small for size syndrom » dans un cas. La morbidité non spécifique était représentée par les complications thrombo-emboliques dans 6 cas, un infarctus du myocarde post opératoire dans un cas et un pneumothorax suite à la mise en place d'un catheter veineux dans un cas.

ETUDE DE LA SURVIE

Le recul médian était de 31 mois (2-96). La survie globale était de 80% à 1 an, 49% à 3 ans et 32% à 5 ans par rapport à la date de résection des métastases hépatiques (Figure 2). La survie sans récives à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 55%, 21% et 15% (Figure 2). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale en fonction du caractère synchrone ou métachrone des métastases ($p=0,875$) ni en fonction du type d'hépatectomie ($p>0,05$). La résection R1 était associée à 100% de récive intra hépatique avec un seul survivant à 5 ans.

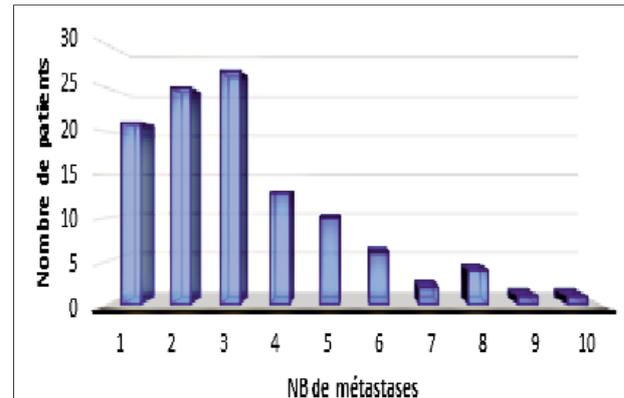


Figure 2 : Répartition du nombre de métastases par patient

En analyse univariée, la localisation de la tumeur primitive au rectum ($p=0,018$), le taux d'ACE supérieur à 5 ng/mL ($p=0,005$), le nombre de métastases supérieur 3 ($p=0,016$) et la marge de résection hépatique envahie R1 ($p=0,001$) influençaient la survie globale de manière significative. Le type de résection hépatique était à la limite de la signification ($p=0,054$) (tableau II).

En étude multivariée, la marge de résection hépatique envahie (R1) (Figure 3) et le nombre de métastases hépatiques ≥ 3 s'étaient révélés comme facteurs pronostiques indépendants (tableau III).

Tableau 2 : Facteurs pronostiques analysés en étude univariée

Variable	Nombre de patients	Survie (M)	P
Age			
≥65 ans	23	30,6	0,214
<65 ans	87	35,2	
Sexe			
Masculin	63	32,5	0,449
Féminin	47	33,3	
Primitif			
Colon	87	33,9	0,018
Rectum	23	24,8	
ACE (ng/mL)			
≤5	96	32,1	0,005
>5	13	23,4	
Type de MH			
Synchrone	59	33,7	0,076
Métachrone	51	33,2	
Taille des MH			
<5 cm	72	32,3	0,108
≥5 cm	38	31,7	
Nbre de MH			
≤3	73	35,9	0,016
>3	37	28,5	
Siège MH			
Uni lobaire	73	36,4	0,241
Bi lobaire	37	30,0	
Hépatectomie			
majeure	30	32,0	0,054
mineure	80	33,1	
Marge			
R0	102	34,2	0,001
R1	8	22,6	

MH : métastases hépatiques

Tableau 3 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques après résection chirurgicale des MHCCR

Variable	RR (Risque Relatif)	IC 95%
Marge de résection hépatique	1,43	1,07 – 3,45
Nombre de MH	1,55	1,16 – 1,97

DISCUSSION

La survie globale à 5 ans, dans notre série, étaient de 32%. Les facteurs altérant la survie retrouvés en étude univariée étaient la localisation de la tumeur primitive dans le rectum, le taux d'ACE préopératoire ≥5ng/ml, le nombre de métastases supérieur à 3 et la résection hépatique R1. En multivarié, nous avons identifiés deux facteurs indépendants : la résection R1 et le nombre de métastases ≥3. Bien que rétrospective et monocentrique notre étude nous permet de rapporter les résultats de la prise en charge chirurgicale des MHCCR dans un centre universitaire tunisien. Nous avons analysés les principaux facteurs pronostiques retrouvés dans la littérature internationale. L'amélioration de la survie des cancers colorectaux métastatiques au foie, au prix d'une résection chirurgicale, n'est plus à démontrer. Dans la série de Wagner et al, seulement 4% des patients avec MHCCR non résécables étaient survivants à 5 ans vs 35% en cas de résection des MHCCR [3]. Dans une étude prospective récente, 6% des patients avec MHCCR non résécables étaient survivants à 5 ans versus 46% en cas de résection des MHCCR [2].

Dans notre étude, la survie globale était de 80% à 1 an, 49% à 3 ans et 32% à 5 ans par rapport à la date de résection des métastases hépatiques. La survie sans récidiées était de 55% à 1 an, 21% à 3 ans et 15% à 5 ans. Ces chiffres sont concordants avec les résultats des études les plus récentes [2, 4-6]. La récidiée à 1an de 55% pourrait être expliquée par l'absence de détection de MH infra-radiologique à l'imagerie préopératoire. En effet, l'IRM n'était pratiquée que dans 11,6%, essentiellement pour un problème de disponibilité et de coût élevé dans notre pays.

L'IRM hépatique avec séquence de diffusion peut être contributive en cas de MH résécables (recommandation grade C) pour une cartographie plus précise et la détection de petites MH non vues à la TDM [7].

Les facteurs pronostiques peuvent être répartis en deux principales catégories : les facteurs liés à la tumeur primitive et les facteurs liés aux caractéristiques de la métastase hépatique.

Concernant la tumeur primitive, certains auteurs avaient montré que la localisation rectale était corrélée à un mauvais pronostic [8, 9]. Ce facteur a été retrouvé également en étude univariée dans notre série. La localisation colique droite pourrait également être un facteur de mauvais pronostic [10]. La localisation rectale de la tumeur primitive ne fait pas l'unanimité quant à sa valeur pronostique [11-13]. Le stade évolutif de la tumeur primitive paraît également corrélé à la survie après chirurgie des métastases hépatiques [6, 9, 14, 15]. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que le délai d'apparition des MH métachrones est un facteur pronostique [9, 12, 16].

Le pronostic est évidemment étroitement lié aux caractéristiques morphologiques des MHCCR. Le nombre de MHCCR >3, retrouvé comme facteur indépendant dans notre série, est le facteur pronostique le plus fréquemment cité dans la littérature [6, 8, 10, 17, 18]. Pour certains auteurs, un nombre de MHCCR ≥ 2 était de mauvais pronostic [9, 13, 19]. Il est admis par la plupart des auteurs que les patients ayant de petites métastases ont un pronostic plus favorable que ceux ayant une tumeur plus volumineuse [10, 12, 20]. Le type d'hépatectomie (majeure ou mineure) n'a pas d'impact significatif sur la survie, dans notre série, conformément à la littérature [21,22]. L'envahissement tumoral de la marge de résection (R1) augmente le taux de récurrence locale et diminue la survie globale [6, 11, 13, 20, 23-26]. Dans notre étude, la résection R1 était un facteur indépendant de mauvais pronostic.

Références

- Hallet J, Sa Cunha A, Adam R, Goere D, Bachellier P, Azoulay D, et al. Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2016;103(10):1366-76.
- Lemke J, Cammerer G, Ganser J, Scheele J, Xu P, Sander S, et al. Survival and Prognostic Factors of Colorectal Liver Metastases After Surgical and Nonsurgical Treatment. *Clin Colorectal Cancer*. Sous presse 2016. DOI 10.1016/j.clcc.2016.04.007
- Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The Natural History of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 1984;199(5):502-7.
- Serrablo A, Paliogiannis P, Pulighe F, Moro SS, Borrego-Estella V, Attene F, et al. Impact of novel histopathological factors on the outcomes of liver surgery for colorectal cancer metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1268-77.
- Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2004;239(6):818-27.
- Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008;247(1):125-35.
- Phelip JM, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, Louvet C, Bedenne L. «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, juin 2016, [<http://www.snfge.org/tncd>]
- Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy. *Ann Surg*. 2004;240:242-56.
- Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007;246(2):183-91.
- de Haas RJ, Wicherts DA, Salloum C, Andreani P, Sotirov D, Adam R, et al. Long-term outcomes after hepatic resection for colorectal metastases in young patients. *Cancer*. 2010;116(3):647-58.
- House MG, Ito H, Gonen 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):744-55.
- Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Orsenigo E, Stella M, et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg*. 2008;32(1):93-103.
- Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of Transfusions on Perioperative and Long-Term Outcome in Patients Following Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2003;237(6):860-70.
- Kanemitsu Y, Kato T. Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. *World J Surg*. 2008;32(6):1097-107.
- Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-Year Survival After Resection of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer in Patients Screened by Positron Emission Tomography With F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*. 2004;240(3):438-50.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical Resection of Colorectal Carcinoma Metastases to the Liver : A Prognostic Scoring System to Improve Case Selection Based on 1568 Patients. *Am Cancer Soc*. 1996;77:1254-62.
- Wang Y, Liu YF, Cheng Y, Yi DH, Li P, Song WQ, et al. Prognosis of colorectal cancer with liver metastasis: value of a prognostic index. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(11):1116-22.
- Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2005;241(5):715-24.
- Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and Histological Assessment of Surgical Margins in Resected

CONCLUSION

Le nombre ≥ 3 de MHCCR et une marge de résection envahie représentent deux facteurs de mauvais pronostics après une chirurgie des MHCCR. La connaissance de ces facteurs peut inciter le chirurgien à changer de stratégie thérapeutique (résection étendues, anatomiques). La présence de ces facteurs motive également une intensification de la chimiothérapie adjuvante, non encore consensuelle.

Les auteurs ne rapportent pas de conflits d'intérêt

- Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. Minimum Surgical Margins for Successful Resection. *Arch Surg.* 2002;137:833-40.
20. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):668-76.
 21. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2001;181:153-9.
 22. Matsumura M, Mise Y, Saiura A, Inoue Y, Ishizawa T, Ichida H, et al. Parenchymal-Sparing Hepatectomy Does Not Increase Intrahepatic Recurrence in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3718-26.
 23. Chirica M, Leconte M, Oberlin O, Dousset B. Surgical treatment of liver metastasis in patients with colorectal cancer. *Presse Med.* 2012;41(1):58-67.
 24. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy: A New Outcome End Point After Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5344-51.
 25. Akyuz M, Aucejo F, Quintini C, Miller C, Fung J, Berber E. Factors affecting surgical margin recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Gland Surg.* 2016;5(3):263-9.
 26. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg.* 2015;262(3):476-85.