

DIMENSÃO DA MARGEM CIRÚRGICA NAS RESSECÇÕES DE METÁSTASE HEPÁTICA DE CÂNCER COLORRETAL: IMPACTO NA RECIDIVA E SOBREVIDA

Surgical margin size in hepatic resections for colorectal metastasis: impact on recurrence and survival

Paulo HERMAN¹, Rafael S. PINHEIRO¹, Evandro S. MELLO², Quirino LAI³, Renato M. LUPINACCI¹, Marcos V. PERINI¹, Vincenzo PUGLIESE¹, Wellington ANDRAUS¹, Fabricio F. COELHO¹, Ivan CECCONELLO¹, Luiz C. D'ALBUQUERQUE¹

Trabalho realizado no ¹Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; ²Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; ³Departamento de Cirurgia Geral e Transplante de Órgãos, Sapienza Universidade de Roma, Umberto I Policlinica de Roma, Roma, Itália.

DESCRITORES - Câncer colorretal. Metástase. Hepatectomia. Patologia cirúrgica. Recidiva local de neoplasia. Recidiva. Análise de sobrevida.

Correspondência:
Rafael S. Pinheiro
E-mail: rsnpinheiro@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 16/04/2013
Aceito para publicação: 11/07/2013

HEADINGS - Colorectal cancer. Metastasis. Hepatectomy. Surgical pathology. Local recurrence of neoplasia. Recurrence. Survival analysis.

RESUMO - Racional: Aproximadamente 50% dos pacientes com tumor colorretal apresentam metástase hepática sendo a hepatectomia o procedimento terapêutico de escolha. Discutem-se diversos fatores prognósticos; entre eles, a margem cirúrgica é fator sempre recorrente, pois não existe consenso da distância mínima necessária entre o nódulo metastático e a linha de secção hepática. **Objetivos:** Avaliar as margens cirúrgicas nas ressecções de metástases hepáticas de câncer colorretal e sua correlação com recidiva local e sobrevida. **Métodos:** Estudo retrospectivo, baseado na revisão dos prontuários de 91 pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas de neoplasia colorretal. Foi realizada revisão histopatológica de todos os casos com aferição da menor margem cirúrgica e observar o resultado tardio em relação à recidiva e sobrevida. **Resultados:** Não houve diferença estatística nas taxas de recidiva e no tempo de sobrevivência global entre os pacientes com margens livres ou acometidas (R0vsR1), assim como não houve diferença entre as margens subcentimétricas e as maiores de 1 cm. A sobrevida livre de doença dos pacientes com margens microscopicamente acometidas foi significativamente menor do que dos com margens livres. A análise uni e multivariada não identificou a margem cirúrgica (R1, exígua ou menor que 1 cm) como fator de risco para recidiva. **Conclusões:** As ressecções de metástases hepáticas com margens livres de doença, independentemente das dimensões da margem, não influenciou na recidiva tumoral (intra ou extra-hepática) ou na sobrevida dos pacientes.

ABSTRACT - Background: Approximately 50% of the patients with a colorectal tumor develop liver metastasis, for which hepatectomy is the standard care. Several prognostic factors have been discussed, among which is the surgical margin. This is a recurring issue, since no consensus exists as to the minimum required distance between the metastatic nodule and the liver transection line. **Aim:** To evaluate the surgical margins in liver resections for colorectal metastases and their correlation with local recurrence and survival. **Methods:** A retrospective study based on the review of the medical records of 91 patients who underwent resection of liver metastases of colorectal cancer. A histopathological review was performed of all the cases; the smallest surgical margin was verified, and the late outcome of recurrence and survival was evaluated. **Results:** No statistical difference was found in recurrence rates and overall survival between the patients with negative or positive margins (R0 versus R1); likewise, there was no statistical difference between subcentimeter margins and those greater than 1 cm. The disease-free survival of the patients with microscopically positive margins was significantly worse than that of the patients with negative margins. The uni- and multivariate analyses did not establish the surgical margin (R1, narrow or less than 1 cm) as a risk factor for recurrence. **Conclusion:** The resections of liver metastases with negative margins, independently of the margin width, had no impact on tumor recurrence (intra- or extrahepatic) or patient survival.

INTRODUÇÃO

O câncer de cólon e reto é a terceira neoplasia maligna mais comum no ocidente, sendo o tumor do aparelho digestivo mais frequente. Aproximadamente 50% dos pacientes com tumor colorretal apresentam metástase hepática em algum momento durante o curso de sua doença²⁰. O fígado é frequentemente o primeiro local da doença metastática, sendo o único sítio de metástase em 30 a 40% dos pacientes com doença avançada¹⁷.

A cirurgia para ressecção da doença metastática é procedimento potencialmente curativo. Inicialmente, a seleção de pacientes elegíveis ao tratamento cirúrgico era baseada em critérios focados classicamente nas características do tumor, como número e tamanho dos nódulos, coexistência de doença extra-hepática e impossibilidade de ressecção das lesões com margem cirúrgica maior que 1 cm^{7,10,14,21}.

Entretanto, na última década, houve uma alteração de paradigma quanto à seleção de pacientes passíveis de ressecção. Ao invés de critérios dogmáticos baseados nas características da doença metastática, a atenção se dirigiu para um novo critério, fundamentado no julgamento clínico da possibilidade da ressecção completa da lesão metastática hepática e extra-hepática. Em adição, passou-se a valorizar a quantidade e a qualidade do parênquima hepático remanescente²³.

Com essa alteração de conceito, a importância das margens de segurança, isto é, a distância entre o tumor metastático ressecado e a margem cirúrgica de transecção tornou-se uma questão sempre recorrente. Alguns autores demonstraram benefício na sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção com margem cirúrgica superior a 1 cm^{2,7,18}. Em contraste, outras publicações documentaram que margens cirúrgicas subcentimétricas (entre 0 a 9 mm, porém livres) não teriam influência negativa na sobrevida desses pacientes^{18,24,26}.

Além disso, em um contexto em que, muitas vezes, o cirurgião se depara com múltiplas metástases - situação que o obriga a realizar ressecções locais ou enucleações -, torna-se difícil a obtenção de margens superiores a 1 cm. É de grande valia a avaliação da relação das margens cirúrgicas de ressecções hepáticas de metástases de câncer colorretal com a sobrevida e recidiva da doença.

Por esse motivo, o objetivo desse estudo foi o de avaliar as margens cirúrgicas nas ressecções hepáticas de metástases de câncer colorretal e sua correlação com recidiva local e sobrevida.

MÉTODOS

Trata-se de trabalho retrospectivo, analítico, baseado na revisão dos prontuários dos pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas de neoplasia colorretal, durante o período compreendido

entre janeiro de 2000 e dezembro de 2009. Foram avaliados dados pré-operatórios, do procedimento cirúrgico e do seguimento pós-operatório. Foram incluídos todos os pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal realizadas durante o período de estudo que já haviam se submetido ao tratamento curativo prévio da doença neoplásica primária e que não tivessem sido submetidos a quaisquer outros tratamentos cirúrgicos para metástases intra ou extra-hepáticas. Os critérios de exclusão abrangeu pacientes com ressecção macroscópica incompleta (operação R2), os óbitos precoces (até 30 dias do pós-operatório), os portadores de metástase extra-hepática concomitante ou prévia à ressecção hepática, ou mediante a impossibilidade de acesso às lâminas e/ou aos blocos de parafina para revisão anatomopatológica.

Foram estudadas as seguintes variáveis: gênero, idade, data da ressecção e estadiamento TNM da lesão do tumor primário, realização de quimioterapia sistêmica ou radioterapia local neoadjuvante ao tratamento da lesão primária, a data do diagnóstico da metástase hepática, o número de nódulos identificados, localização das lesões hepáticas, realização de quimioterapia adjuvante à hepatectomia, data e tipo da ressecção hepática, tamanho do maior nódulo, quantidade de lesões na avaliação anatomopatológica, distância da margem cirúrgica, grau histológico do tumor metastático, tempo de internação hospitalar, seguimento pós-operatório imediato e a longo prazo, exames radiológicos pré e pós-operatórios, presença de recidiva, sítio da recidiva e sobrevida.

Revisão anatomopatológica

Todos os casos eleitos para análise foram submetidos à revisão das lâminas. Durante ela foi realizada a aferição da menor distância entre a borda tumoral e a superfície de secção do parênquima hepático (margem cirúrgica). Foram consideradas margens microscopicamente acometidas (R1) quando o tumor estava em contato com a margem cirúrgica; distâncias menores ou iguais a 1 mm foram consideradas coincidentes, mas livres de neoplasia (R0). As demais distâncias foram estratificadas em maior que 1 mm até 4 mm; de 5 mm a 10 mm e maior que 1 cm.

Análise estatística

Os dados foram submetidos à análise a fim de avaliar as taxas de recidiva. Realizou-se também o estudo do tempo de sobrevida livre de doença e do tempo de sobrevida global.

A análise de regressão logística univariada foi realizada em toda a coorte para avaliar fatores de risco para a recorrência através do teste exato de Fisher. Para as análises de regressão logística multivariada foram considerados fatores com relevância clínica ou importância estatística (variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada). As análises foram realizadas com o teste de Hosmer-

Lemeshow. A predição de risco foi relatada como valor-p, odds ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foi instituído o nível descritivo (p) de 0,05 (que equivale a 95% de confiança) para determinar a significância estatística das diferenças. As curvas de Kaplan-Meier foram adotadas para avaliar as taxas de recorrência e o teste log-rank foi utilizado para comparação entre os grupos. A análise estatística e percentuais foram realizadas com o auxílio do programa SPSS 19,0 (Chicago, IL).

RESULTADOS

Identificou-se 117 pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas eleitos pelos critérios de inclusão deste estudo. Contudo, somente 91 pacientes puderam ser utilizados nas análises estatísticas, já que sete pacientes apresentavam metástase extra-hepática no momento da operação, três faleceram no pós-operatório imediato, dois foram submetidos à ressecção R2 e 14 nos quais não houve acesso ao material para revisão anatomopatológica.

As características demográficas, da doença metastática hepática e do tipo de operação estão descritas na Tabela 1. Em associação à ressecção hepática, sete pacientes foram submetidos à terapia ablativa concomitante (radiofrequência).

TABELA 1 – As características demográficas, da doença metastática hepática e do tipo de operação. As variáveis métricas estão representadas por média e intervalo de variação

Característica	Valor
Sexo masculino	41 (45%)
Idade	59 (28 – 81) anos
Tumor sincrônico	44 (49%)
Metástase bilobar	30 (33%)
Número de nódulos hepáticos	
Único	40 (44%)
Dois	22 (24%)
Três ou mais	29 (32%)
Diâmetro dos nódulos	5,18 (0,5 - 23,5) cm
Ressecção anatômica	60 (66%)
Ressecção em dois tempos	7 (8%)
Tempo de internação	10,4 (2-70) dias

TABELA 2 – Distribuição dos pacientes segundo a margem cirúrgica em relação ao sítio de recidiva

Distância entre a margem cirúrgica e o tumor	SÍTIO DE RECÍDIVA							
	Sem recidiva		Recidiva extra-hepática		Recidiva hepática		Recidiva na margem cirúrgica	
	n	%	N	%	n	%	N	%
Acometida	1	(4)	3	(10)	5	(18)	1	(10)
≤ 1 mm (coincidente)	7	(28)	7	(24)	4	(15)	5	(50)
> 1 mm até 4mm	8	(32)	8	(27)	9	(37)	1	(10)
de 5 mm até 10 mm	4	(16)	6	(20)	5	(19)	2	(20)
> 10 mm	5	(20)	5	(17)	4	(11)	1	(10)
Total	25	(100)	29	(100)	27	(100)	10	(100)

TABELA 3 – Resultados das análises estatísticas das dimensões da margem cirúrgica em relação à incidência e localização da recidiva tumoral após hepatectomia

Fator	Recidiva pós-hepatectomia		
	Sím ou não (p)	Recidiva hepática (p)	Recidiva na margem (p)
Margem acometida	0,274	0,305	0,999
Margem ≤ 1 mm*	0,999	0,999	0,109
Margem > 1 mm até 4 mm*	0,999	0,810	0,259
Margem de 5 a 10 mm*	0,765	0,785	0,999
Margem > 1 cm*	0,748	0,549	0,999

*nesses cálculos foram desconsiderados os pacientes com margens acometidas.

TABELA 4 - Análise de sobrevida livre de doença dos pacientes com margem R0 de acordo com a distância da margem cirúrgica

Variável	Sobrevida livre de doença			p	
	1 ano	3 anos	5 anos		
Distância da margem	< 1 mm	48.1	25.9	22.2	0.21
	> 1 mm	63.7	36.6	31.5	

Em 42 (46,2%) pacientes a quimioterapia sistêmica foi empregada como terapia adjuvante à hepatectomia. Vinte e dois foram submetidos ao regime quimioterápico composto por 5-fluorouracil e leucovorin; 13 à 5-fluorouracil, oxiplatina e leucovorin (esquema FLOX); quatro à 5-fluorouracil, oxiplatina e leucovorin (esquema Nordic Flox); dois à irinotecan; e um à oxiplatina isolada.

O seguimento médio dos pacientes foi de 34 meses, variando de 12 a 126. A sobrevida média livre de doença foi de 28,9 meses com mediana de 14,5 meses. Já a sobrevida global média foi de 41,3 meses com mediana de 33,5 meses. As taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença da população estudada em cinco anos foram 40,3 e 28,7%, respectivamente.

Em relação à margem cirúrgica 81 (89,1%) pacientes apresentaram margens livres de neoplasia e em 10 (10,9%) casos identificaram-se margens cirúrgicas microscopicamente acometidas (operação R1). Na revisão histológica esses números confirmaram-se e foi possível classificar 23 (25%) casos como margens coincidentes, sendo a distância da margem maior que zero e menor ou igual à 1 mm; 26 (28%) com margens maiores que 1 mm até 4 mm; 17 (19%) com margens de 5 mm até 1 cm; e 15 (17%) com margens superiores a 1 cm.

Em relação ao grau de diferenciação tumoral, 88 pacientes eram portadores de adenocarcinoma metastático moderadamente diferenciado e três de tumor pouco diferenciado.

A recidiva tumoral ocorreu em 65 (71,4%) pacientes sendo diagnosticada em média 12,8 meses (mediana de 10 meses) após a ressecção hepática. Dos pacientes que apresentaram recidiva, em 28 (43%) ela foi somente extra-hepática. Já a recidiva intra-hepática ocorreu em 37 (57%) pacientes; destes, apenas 10 (15%) apresentaram recidiva local (próxima à margem de ressecção).

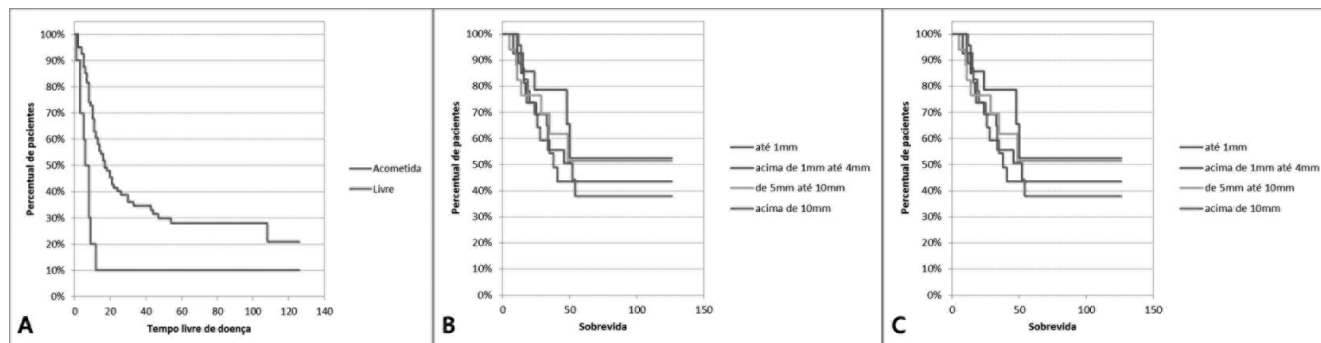


FIGURA 1 – A) Curva de Sobrevivência Livre de Doença entre os pacientes com margens cirúrgicas microscopicamente livres (R0) e acometidas (R1); B) curva de Sobrevivência Livre de Doença em relação a distância entre o tumor e a margem de ressecção; C) curvas de Sobrevivência Global em relação a distância entre o tumor e a margem de ressecção.

A estratificação do status da margem cirúrgica em comparação com o local da recidiva não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,531$). A Tabela 2 ilustra a distribuição dos pacientes utilizados nessa análise.

Foi realizada também a análise das margens cirúrgicas estratificadas pela distância separadamente em relação à recidiva tumoral evidenciando que não existia diferença significativa entre a incidência de recidiva tumoral e a dimensão da margem cirúrgica (Tabela 3).

Incidência de recidiva entre os pacientes com margem R1 vs R0 não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,274$) assim como a sobrevivência global ($p=0,057$); já a sobrevivência livre de doença foi significativamente menor nos pacientes R1 ($p=0,002$, Figura 1A).

A estratificação entre as dimensões das margens cirúrgicas comparadas com as curvas de sobrevivência livre de doença e sobrevivência global não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p=0,728$ e $p=0,833$, respectivamente) (Figuras 1B e 1C).

Entre os pacientes com margens livres (R0), a comparação das margens coincidentes em relação as margens maiores ($>1\text{mm}$) não apresentou diferença significativa em relação a sobrevivência livre de doenças ($p=0,612$, Tabela 4). Margens cirúrgicas menores que 1 mm e status pós- cirúrgico R1 não representaram fator de risco para recidiva ($p=0,74$ e $p=0,27$, respectivamente), mesmo quando avaliando apenas os pacientes que apresentaram recidiva intra-hepática ($p=0,15$ e $p=0,48$, respectivamente).

DISCUSSÃO

Uma questão sempre recorrente quando se lida com ressecção hepática de metástases de tumor colorretal é a margem cirúrgica. Os estudos têm mostrado resultados controversos, alguns grupos recomendando ao menos 1 cm de margem^{12,18,22} enquanto outros sugerem resultados similares mesmo com a obtenção de margens livres sub-centimétricas^{5,28,29}.

Uma metanálise avaliou 18 artigos publicados

totalizando 4821 pacientes submetidos à hepatectomia por metástase colorretal em relação as margens cirúrgicas maiores e menores que 1 cm¹. A análise global demonstrou benefício da sobrevivência em cinco anos dos pacientes com margens maiores que 1 cm (46% vs 38%). Entretanto, ao se avaliar detalhadamente a metodologia empregada neste trabalho, torna a análise questionável^{3,9}.

Em 2007, Are *et al.*² publicaram o primeiro estudo com número significativo de pacientes que demonstrou maior sobrevivência nos submetidos à hepatectomia com margem superior a 1 cm após análise multivariada. Esses autores ressaltaram ainda que, apesar da ressecção com margem inferior a 1 cm apresentar redução na sobrevivência, ela apresenta melhores resultados em pacientes com margem acometida ou não submetidos ao tratamento cirúrgico, identificando sobrevivência média nesses casos de 42, 30 e 20 meses, respectivamente².

Figueras *et al.*¹³ estudaram vários fatores prognósticos para recidiva em 663 pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal e, apesar de observarem maior chance de recidiva a longo prazo nos pacientes com margem cirúrgica menor que 1 cm, a análise multivariada falhou em demonstrar a margem cirúrgica subcentimétrica como um fator de risco independente para recidiva¹⁶.

Já Haas *et al.*¹⁵ em um grande estudo francês sugeriram que apesar de maior taxa de recidiva, a sobrevivência de pacientes submetidos à ressecção R1 foram semelhantes àqueles com ressecção R0¹⁵. Da mesma maneira, Martí *et al.*¹⁹ estudaram 182 pacientes submetidos à hepatectomia com intuito curativo em análise retrospectiva unicêntrica e não encontraram diferenças significativas na recidiva e sobrevivência dos pacientes com margens inferiores a 1 cm e até mesmo entre os pacientes com margens microscopicamente acometida (R1)¹⁹. Em estudo semelhante Bodingbauer *et al.*⁴ obtiveram os mesmos resultados.

No presente estudo, denominou-se operação R1 os casos em que se obteve a remoção macroscópica completa de todo o tecido tumoral e que houve presença de tumor exposto no plano de transecção ou nos casos de identificação de células tumorais na linha

de transecção detectado por exame histológico, como proposto por diversos autores^{13,15,19}.

Este estudo encontrou resultados semelhantes aos dos autores previamente citados, onde a distância da margem cirúrgica, independentemente da sua dimensão, não foi fator prognóstico significativo nem para a sobrevida nem para recidiva. As estratificações das distâncias da margem cirúrgica apresentaram os mesmos resultados mesmo quando consideradas margens coincidentes (até 1 mm). Já os pacientes com margens microscopicamente acometidas apresentaram sobrevida livre de doença estatisticamente inferior em comparação aos com a operação R0; contudo, a sobrevida geral foi idêntica. Essas controvérsias em relação às dimensões das margens cirúrgicas conduzem à idéia de que outros fatores biológicos possam estar envolvidos na fisiopatologia de recorrência⁴.

Um possível viés desses resultados seria a interferência positiva da utilização de quimioterapia adjuvante à hepatectomia. A administração de drogas quimioterápicas sistêmicas no período perioperatório está relacionada à melhores resultados nas taxas de sobrevida^{8,25}. No entanto, neste estudo, a utilização de quimioterapia adjuvante à hepatectomia não demonstrou benefício nas taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes submetidos a esse tratamento.

Outro argumento refere-se ao emprego de aparatos para secção do parênquima ou cauterização da área cruenta do fígado. Elias *et al.*¹¹ realizaram avaliação radiológica pré-operatória utilizando a veia hepática média como referência da margem cirúrgica esperada, comparando com as margens obtidas na peça cirúrgica da ressecção hepática sem o emprego de aparatos de energia (Kellyclasia). Esse estudo demonstrou que 5 a 8 mm de parênquima hepático é destruído pelo procedimento cirúrgico²⁷. Atribui-se perda de parênquima semelhante quando da utilização do aspirador ultrassônico que aspira o tecido hepático junto às margens¹⁹. Foi até mesmo sugerida a avaliação através da citologia do líquido aspirado pelo aspirador ultrassônico como parâmetro para margem cirúrgica¹¹. Da mesma forma, o emprego de formas de energia para a hemostasia da área cruenta com cautério, bisturi de argônio ou bipolar conferiria ampliação de margem cirúrgica hepática de cerca de 2 mm¹³. Contudo, é difícil compreender plenamente a real influência desses fatores nas margens cirúrgicas e seu papel nos resultados à longo prazo destes pacientes⁶.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, é revisão retrospectiva; em segundo, o número da amostra é relativamente pequeno em relação à algumas variáveis, como as margens microscopicamente acometidas (R1). No entanto, os dados foram obtidos através de revisão prospectiva e minuciosa dos espécimes anatomopatológicos tentando minimizar esse viés.

CONCLUSÃO

As ressecções de metástases hepáticas com margens livres de doença, independentemente das dimensões da margem, não influenciou na recidiva tumoral (intra ou extra-hepática) ou na sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Adam R, Aloia T, Levi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4593-602. Epub 2007/10/11.
2. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg.* 2007;246(2):295-300. Epub 2007/08/02.
3. Berwanger O. How to critically assess systematic reviews and meta-analyses? *Rev bras ter intensiva.* 2007;19(4):5.
4. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2007;94(9):1133-8. Epub 2007/05/22.
5. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):1083-90. Epub 2011/01/26.
6. Busquets J, Pelaez N, Alonso S, Grande L. The study of cavitation ultrasonically aspirated material during surgery for colorectal liver metastases as a new concept in resection margin. *Ann Surg.* 2006;244(4):634-5. Epub 2006/09/26.
7. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Jr., Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg.* 1998;227(4):566-71. Epub 1998/05/01.
8. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncology reports.* 2012;27(6):1849-56. Epub 2012/03/27.
9. Dhir M, Lyden ER, Wang A, Smith LM, Ullrich F, Are C. Influence of margins on overall survival after hepatic resection for colorectal metastasis: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;254(2):234-42. Epub 2011/06/23.
10. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73(9):727-31. Epub 1986/09/01.
11. Elias D, Bonnet S, Honore C, Kohneh-Shahri N, Tomasic G, Lassau N, et al. Comparison between the minimum margin defined on preoperative imaging and the final surgical margin after hepatectomy for cancer: how to manage it? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(3):777-81. Epub 2008/01/01.
12. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol.* 1998;24(3):174-9. Epub 1998/06/19.
13. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1190-5. Epub 2007/04/17.
14. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-18; discussion 18-21. Epub 1999/09/24.

15. Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008;248(4):626-37. Epub 2008/10/22.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60. Epub 2003/09/06.
17. Hugh TJ, Kinsella AR, Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases--Part I. *Surg Oncol.* 1997;6(1):19-30. Epub 1997/01/01.
18. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(10 Suppl):S22-31. Epub 2003/10/08.
19. Marti J, Modolo MM, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center analysis. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2009;15(21):2587-94. Epub 2009/06/06.
20. Millikan KW, Staren ED, Doolas A. Invasive therapy of metastatic colorectal cancer to the liver. *Surg Clin North Am.* 1997;77(1):27-48. Epub 1997/02/01.
21. 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. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer.* 1996;77(7):1254-62. Epub 1996/04/01.
22. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, Ychou M, Sobrero A, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer.* 2007;43(14):2037-45. Epub 2007/09/04.
23. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008;13(1):51-64. Epub 2008/02/05.
24. 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):715-22, discussion 22-4. Epub 2005/04/26.
25. Pinheiro RS, Herman P, Lupinacci RM, Lai Q, Mello ES, Coelho FF, et al. Tumor growth pattern as predictor of colorectal liver metastasis recurrence. *Am J Surg.* 2013 Oct 7. Epub ahead of print.
26. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19(1):59-71. Epub 1995/01/01.
27. Wieser M, Sauerland S, Arnold D, Schmiegel W, Reinacher-Schick A. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer.* 2010;10:309. Epub 2010/06/23.
28. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1296-310. Epub 2008/05/13.
29. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):493-508. Epub 2009/10/21.