

**Article original****ACE et CA19-9 : marqueurs de suivi et de détection des récurrences du cancer colorectal**  
**ACE and CA19-9: markers for monitoring and detecting recurrences of colorectal cancer**

N. Rouibah<sup>1</sup>, N. Habak<sup>1</sup>, F. Atif<sup>2</sup>, I. Louafi<sup>2</sup>, N. Ould Bessi<sup>1</sup>, M. Benmahdi<sup>1</sup>, A. Chikouche<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de biochimie -EHS Pierre et Marie Curie.

<sup>2</sup> Service d'oncologie-EHS Pierre et Marie Curie.

N. Rouibah Email : n.rouibah@outlook.com

**Résumé : Introduction :** Le cancer colorectal (CCR) représente un problème majeur de santé publique en raison de sa forte morbi-mortalité. Son diagnostic repose sur la coloscopie, l'endoscopie avec capsule, l'étude anatomo-pathologique des biopsies et les examens radiologiques. Son suivi nécessite le recours à des examens biologiques à savoir le dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA19-9. **Objectif :** L'objectif de notre étude est d'évaluer l'ACE et le Ca19-9 comme marqueurs de suivi et de détection des récurrences du cancer colorectal. **Patients et méthodes :** Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective d'une série de cas, portant sur 47 patients atteints du CCR suivis au niveau du service d'oncologie de l'EHS CPMC, chez lesquels un dosage de l'ACE et du CA 19.9 a été effectué avant et après 21 jours de chaque cure de chimiothérapie. **Résultats :** L'âge de nos patients varie entre 32 et 76 ans avec un sex ratio H/F= 1.35. Quarante-cinq pour cent (45%) des patients étaient au stade IV, 30% au stade III et 25% au stade II. 91% de nos patients ont présenté une récurrence métastatique dont 38,9% de localisation hépatique. Nous avons retrouvé une différence significative entre les moyennes de l'ACE et celles du CA19-9 selon la présence ou l'absence de métastases. La comparaison des moyennes des valeurs du CA19-9 de base et après chacune des trois cures de chimiothérapie a montré une différence significative avec une diminution progressive des moyennes du CA19-9. Une différence significative a été trouvée entre la moyenne de l'ACE de base et la moyenne après la 1<sup>ère</sup> cure avec une augmentation progressive des différences de moyennes entre l'ACE de base et celles après les deux premières cures. Cependant, nous avons retrouvé une diminution de la différence de moyenne entre l'ACE de base et celle de la 3<sup>ème</sup> cure. Une faible corrélation significative a été retrouvée entre les valeurs de bases de l'ACE et du CA19-9.

**Conclusion :** Le dosage de l'ACE et du CA 19-9 permet le suivi, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et la détection des récurrences du CCR. **Mots-clés :** Cancer colorectal, ACE, CA19-9, récurrences, chimiothérapie

**Abstract Introduction:** Colorectal cancer (CRC) represents a major public health problem due to its high morbidity and mortality. Its diagnosis is based on colonoscopy, capsule endoscopy, anatomo-pathological study of biopsies and radiological examinations. Its follow-up requires the use of biological tests, namely the dosage of tumor markers CEA and CA19-9. **Objective:** The objective of our study is to evaluate CEA and Ca19-9 as markers for monitoring and detecting recurrences of colorectal cancer. **Patients and methods:** We conducted a descriptive retrospective study of a series of cases, involving 47 patients with CRC, followed at the oncology service of the CPMC, for whom a measurement of CEA and CA 19.9 was performed before and after 21 days of each chemotherapy treatment.

**Results:** The age of our patients varies between 32 and 76 years with a sex ratio H/F= 1.35. 45% of patients were at stage IV, 30% at stage III and 25% at stage II. 91% of our patients presented a metastatic recurrence including 38.9% of hepatic location. We found a significant difference between CEA and CA19-9 levels based on the presence or absence of metastases. Comparison of the means of the basic CA19-9 values and after each of the three chemotherapy treatments showed a significant difference with a gradual decrease in the means of CA19-9 after each treatment. We observed a gradual increase in average differences between the basic CEA level and the CEA after the first two cures. However, we found a decrease in the average difference between the basic CEA and after the 3<sup>rd</sup> cure. A significant correlation was found between the CEA and CA19-9 baseline values.

**Conclusion:** The assay of CEA and CA 19-9 allows the follow-up of the CCR, the evaluation of therapeutic efficacy and the detection of recurrences or metastases. The sensitivity of CA19-9 is lower than that of CEA at all stages of the disease. **Key words:** Colorectal cancer, CEA, CA19-9, recurrence, chemotherapy

**Introduction :**

Les cancers colorectaux (CCR) regroupent toutes les tumeurs et polypes pouvant se développer sur le côlon et /ou le rectum. En général, le CCR se développe à partir d'un polype adénomateux (tumeur bénigne non cancéreuse) qui peut évoluer vers un adénocarcinome (forme cancéreuse)[1].

Le CCR représente un véritable problème de santé publique vu sa fréquence, sa gravité et son pronostic sombre. Dans le monde, le cancer colorectal vient au 3<sup>ème</sup> rang après le cancer broncho-pulmonaire et prostatique chez l'homme avec une incidence de 38,4/100000 [2] et le cancer du sein et du col-utérin chez la femme avec une incidence de 23,7/100000 (selon l'institut national du cancer (INCa) en 2014 [3]. Les taux de mortalité s'élèvent à 13,3/100000 chez l'homme et 7,9/100000 chez la femme (selon INCa en 2014). Les incidences les plus élevées sont rapportées par les registres d'Amérique du Nord, d'Europe occidentale et d'Australie [2-5].

En Algérie, le CCR vient au 2<sup>ème</sup> rang, après le cancer du poumon chez l'homme et après le cancer du sein chez la femme, avec une incidence de 8,9% soit 3380 nouveaux cas/ans [5].

Plusieurs facteurs augmentent le risque du CCR à savoir l'âge, le surpoids, le régime alimentaire, le mode de vie (sédentarité, tabagisme...), les antécédents personnels de maladies chroniques de l'intestin et les antécédents familiaux de CCR [6-10].

Le diagnostic du CCR repose sur la coloscopie, l'endoscopie par capsule du colon, l'étude anatomo-pathologique des biopsies et les examens radiologiques (CTC, IRM, TDM, TEP-TDM)[11] ;[12] .

Son suivi nécessite des examens biologiques tel que le dosage des marqueurs tumoraux à savoir l'antigène carcino-embryonnaire ou ACE qui est une glycoprotéine fœtale sécrétée dans 90 % des cancers colorectaux et l'antigène carbo-hydraté CA19-9 qui est de nature polysaccharidique [13-15].

Afin d'évaluer l'intérêt de l'ACE et du CA19-9 dans le suivi du CCR et la détection des récurrences,

nous avons réalisé ce travail pour répondre à la problématique suivante : quel est la place de l'ACE et du Ca19-9 dans le suivi du CCR ?

**Patients et méthodes**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective d'une série de cas, ayant porté sur 47 patients présentant un cancer colorectal. Elle a été réalisée au niveau du service d'oncologie et du laboratoire de biochimie de l'EHS Centre Pierre et Marie Curie.

*Critères d'inclusion :* Nous avons inclus dans notre étude les patients atteints de CCR héréditaire ou non ; sans aucune distinction d'âge et de sexe ; ayant bénéficié d'un dosage de l'ACE et du Ca19-9 avant et après les cures de chimiothérapie

*Critères d'exclusion :* Nous avons exclu de notre étude les patients atteints de CCR chez lesquels les dosages de l'ACE et du Ca19-9 n'ont pas été effectués après les cures de chimiothérapie.

**Fiche de renseignement**

L'étude de dossiers a été effectuée à l'aide d'une fiche de renseignement qui comporte les informations suivantes pour chaque patient :

Les données sociodémographiques, la localisation de la tumeur, le stade de la maladie, la présence ou l'absence de récurrences locorégionales ou métastatiques, la localisation de métastases et les valeurs de l'ACE et du Ca19-9 avant et après 21 jours de chaque cure de chimiothérapie.

Les dosages avaient été réalisés au laboratoire de biochimie du CPMC par électrochimiluminescence (ECLIA) sur cobas e 411 Roche diagnostic.

Les valeurs normales sont : ACE < 5ng/ml et CA 19.9 < 37UI/ml

**Recueil et traitement des données**

Les résultats obtenus ont été saisis sur un fichier EXCEL et l'analyse statistique a été réalisée par le logiciel XLSTAT version 2016.

La vérification de la distribution des variables continues a été réalisée par le test de normalité de SHAPIRO WILK. Pour rechercher une différence significative entre les moyennes des variables continues de deux groupes, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney pour deux variables et pour comparer les moyennes des

Journal Algérien de Biochimie et de Génétique Médicales  
 marqueurs tumoraux dosés avant et après chaque  
 cure de chimiothérapie, nous avons utilisé le test  
 non paramétrique pour échantillons appariés de  
 Wilcoxon. Le coefficient de corrélation non  
 paramétrique rho de Spearman, nous a permis  
 d'étudier la corrélation entre les deux marqueurs  
 tumoraux dosés.

**Résultats :**

**1. Etude descriptive :**

Notre étude a porté sur 47 patients dont 20 sont de  
 sexe féminin et 27 de sexe masculin correspondant  
 respectivement à des pourcentages de 43% et 57%  
 avec un sex ratio H/F= 1.35.

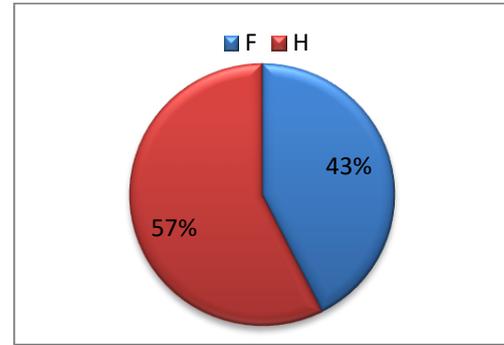


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe  
 L'âge de nos patients varie entre 32 et 76 ans avec  
 une moyenne d'âge de 58±11.63 ans. Les patients  
 âgés entre [60-69] ans représentent la tranche  
 d'âge la plus touchée avec un pourcentage de  
 44,7%, suivie par la tranche comprise entre [50-  
 59] ans avec un pourcentage de 17%.

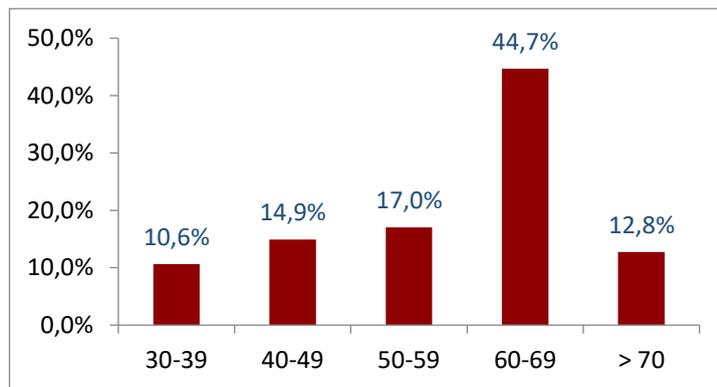


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge

La localisation anatomique du CCR la plus répondeur chez notre population est celle du rectum avec un  
 pourcentage de 30 % suivi par le côlon sigmoïde avec 27.5%.

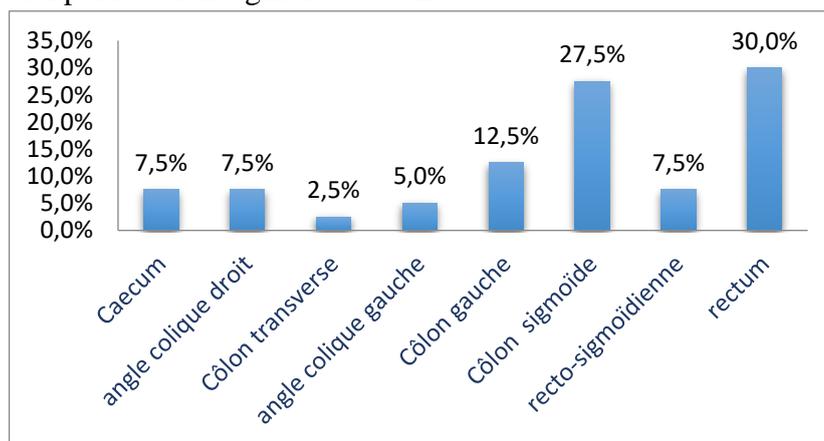


Figure 3 : Répartition des patients selon la localisation tumorale

La répartition des patients selon le stade de la maladie a été faite sur uniquement 20 patients par manque de  
 données concernant le stade pour les autres malades. Nous avons retrouvé que 45% des patients sont au stade  
 IV, 30% au stade III et 25% au stade II.

Quatre-vingt-onze pourcents de nos patients ont présenté une récurrence métastatique de leur cancer colorectal. Les métastases de localisation hépatique représentent le pourcentage le plus élevé (38.9%) suivi par les métastases d'origine péritonéale avec 22.2%, celles d'origine pulmonaire avec 16.7%, ganglionnaire avec 8.3%, ovarienne avec 6.9%, osseuse avec 2.8% et 1.4% pour les métastases de localisation vésicale, urétrale et splénique.

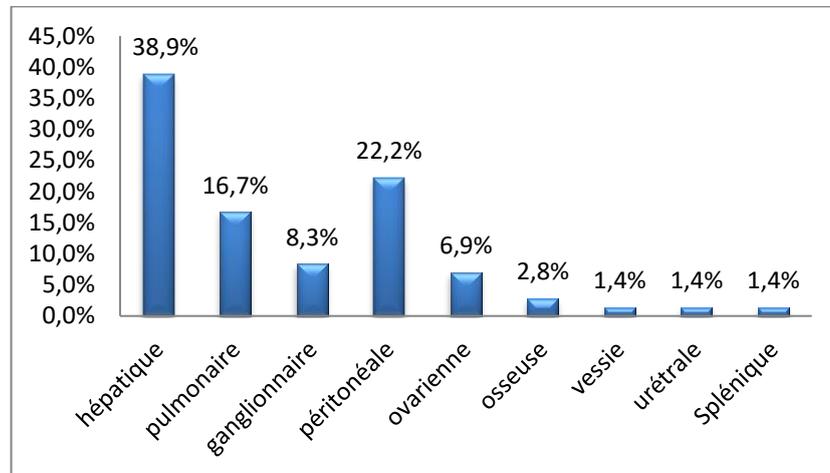


Figure 4 : Répartition des patients selon la localisation de métastases

## 2-Etude des variations des marqueurs tumoraux :

### 2.1 Comparaison des moyennes de la valeur de base de l'ACE et du CA19-9 selon la présence ou l'absence de métastases

Nous avons retrouvé une différence significative entre les moyennes de l'ACE selon la présence ou l'absence de métastases. Il en est de même pour les moyennes de CA19-9 ( $p$ -value<0.05).

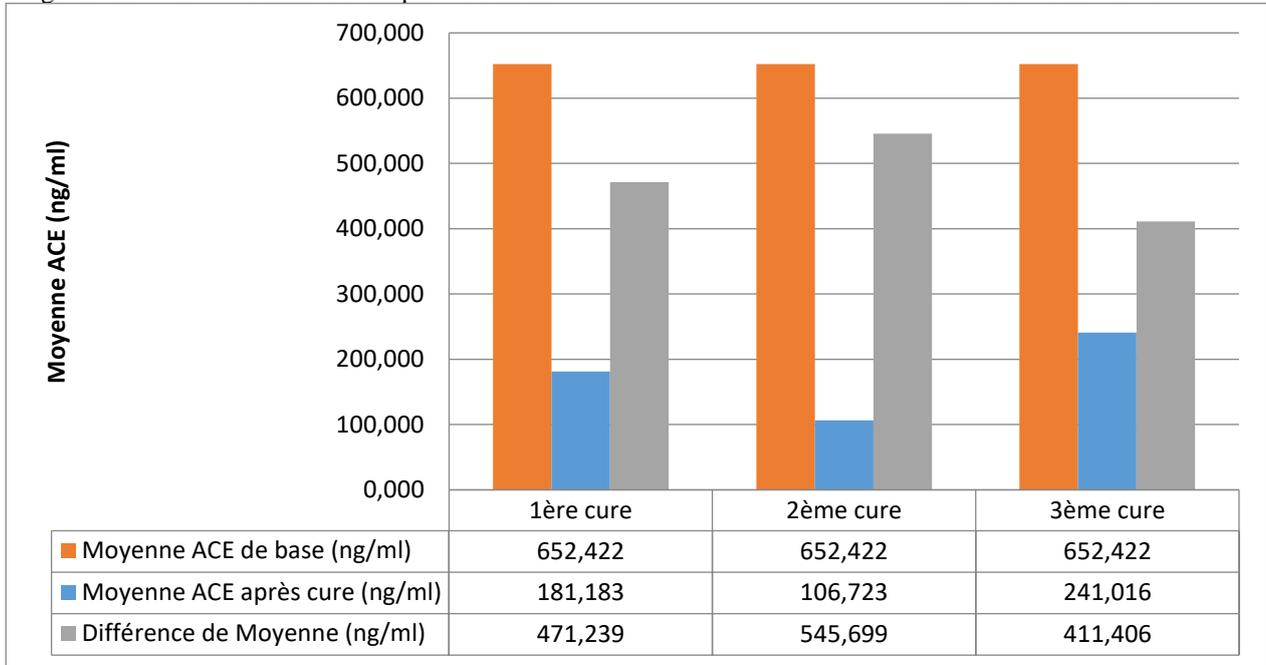
Tableau1: Comparaison des moyennes de la valeur de base de l'ACE et du CA19-9 selon la présence ou l'absence de métastases

Variable	Valeur de base de l'ACE moyenne $\pm$ sd(ng /ml)	Valeur de base du CA19-9 moyenne $\pm$ sd(UI /ml)
Présence de métastases	712,852 $\pm$ 3275,497	3947,127 $\pm$ 18789,026
Absence de métastases	2,795 $\pm$ 1,603	7,623 $\pm$ 10,797
p-value	<b>0,034</b>	<b>0,014</b>

Il y a une différence significative lorsque  $p$  est inférieur à 0.05

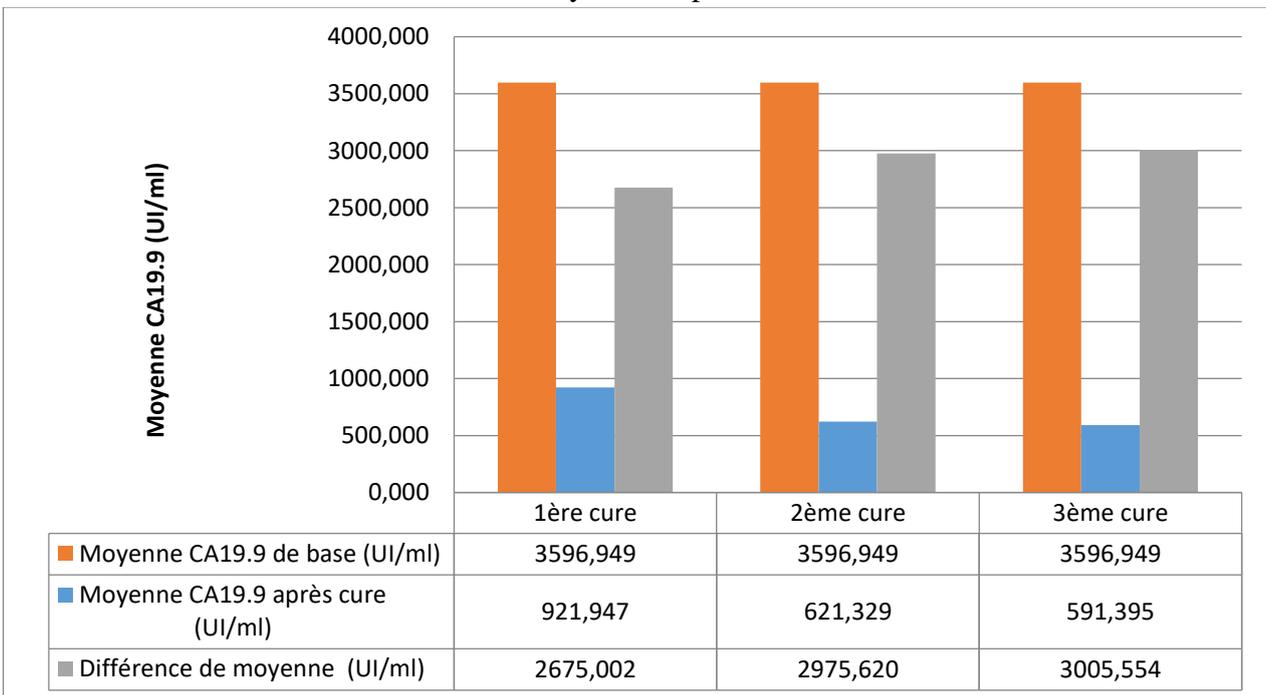
### 2.2 Comparaison des différences de moyennes de l'ACE et du CA 19.9 de base et après chaque cure de chimiothérapie.

Nous avons noté une augmentation de la différence de moyenne entre l'ACE de base et l'ACE des deux premières cures avec des valeurs respectives de 471,239 ng/ml et 545,699 ng/ml puis une diminution de la différence de moyenne entre l'ACE de base et l'ACE de la 3<sup>ème</sup> cure qui correspond à une valeur de 411,406 ng/ml.



**Figure 5 : Comparaison des différences de moyennes de l'ACE de base et après chaque cure de chimiothérapie**

La différence de moyenne entre CA19.9 de base et CA19.9 de la 3ème cure est la plus prononcée avec une valeur de 3005,554 UI/ml ; suivie par celle entre CA19.9 de base et de la 2ème cure et celle de CA19.9 de base et de la 1ère cure avec des différences de moyenne respectives de 2975,620 UI/ml et 2675,002 UI/ml.



**Figure 6 : Comparaison des différences de moyennes de CA 19.9 de base et après chaque cure de chimiothérapie**

## 2.3 Comparaison des moyennes de l'ACE et du CA19-9 avant et après chaque cure de chimiothérapie

### 2.3.1 Comparaison des moyennes de l'ACE avant et après chaque cure de chimiothérapie

Tableau 2 : Comparaison des moyennes de l'ACE avant et après chaque cure de chimiothérapie.

Variable	ACE base Moyenne $\pm$ sd (ng/ml)	ACE après cure Moyenne $\pm$ sd (ng/ml)	p- value
ACE de base- ACE 1 <sup>ère</sup> cure	652,422 $\pm$ 3136,247	181,183 $\pm$ 536,548	<b>0,007</b>
ACE de base- ACE 2 <sup>ème</sup> cure	652,422 $\pm$ 3136,247	106,723 $\pm$ 248,710	0,529
ACE de base- ACE 3 <sup>ème</sup> cure	652,422 $\pm$ 3136,247	241,016 $\pm$ 570,350	0,747

Il y a une différence significative lorsque p est inférieur à 0.05

Il existe une différence significative entre la moyenne des valeurs de l'ACE de base et la moyenne des valeurs après la 1<sup>ère</sup> cure. Par contre la comparaison des moyennes entre l'ACE de base et après la 2<sup>ème</sup> cure d'une part et l'ACE de base et après la 3<sup>ème</sup> cure d'autre part est non significative étant donné que la p-value est supérieure à 0,05.

### - Discussion

L'analyse des résultats de notre travail montre une prédominance du CCR chez les hommes avec un pourcentage de 57% et un sex ratio (H/F) de 1,35. Cette prédominance concorde avec l'étude de **Tebibel et al.(2014)** [16] réalisée sur 110 patients CCR, qui a rapporté une majorité masculine avec un taux de 66,36% et un sexe ratio de 1,99. Nos résultats rejoignent aussi les données épidémiologiques évoquées dans l'étude de **Meddah et al.(2009)** [3] avec un sex ratio H/F égale à 1,2 et les données de l'étude de **Imad et al.(2019)** [17] avec un sex ratio de 1,17. Cette prédominance masculine est due aux facteurs de risque à savoir la consommation d'alcool et du tabac chez les hommes plus que les femmes.

L'âge de nos patients varie entre 32 et 76 ans avec une moyenne de 58 $\pm$ 11.63 ans. Les patients âgés entre [60-69] ans représentent la tranche d'âge la plus touchée avec un pourcentage de 44,7%, suivie par la tranche comprise entre [50-59] ans avec un

## 2.3.2 Comparaison des moyennes du CA19.9 avant et après chaque cure de chimiothérapie

### Tableau 3 : Comparaison des moyennes du CA19-9 avant et après chaque cure de chimiothérapie

Tableau 3 : Comparaison des moyennes du CA19-9 avant et après chaque cure de chimiothérapie

Variable	CA19-9 base Moyenne $\pm$ sd (UI/ml)	CA19-9 après cure Moyenne $\pm$ sd (UI/ml)	p-value
CA19-9 de base-1 <sup>ère</sup> cure	3596,949 $\pm$ 17950,475	921,947 $\pm$ 4369,651	<b>0,0001</b>
CA19-9 de base-2 <sup>ème</sup> cure	3596,949 $\pm$ 17950,475	621,329 $\pm$ 3195,889	<b>0,001</b>
CA19-9 de base- 3 <sup>ème</sup> cure	3596,949 $\pm$ 17950,475	591,395 $\pm$ 1708,029	<b>0,044</b>

Il y a une différence significative lorsque p est inférieur à 0.05

Il y a une différence significative entre la moyenne des valeurs du CA19-9 de base et après chacune des trois cures de chimiothérapie avec des p value inférieure à 0.05.

### 2.4 Test de corrélation

Une faible corrélation significative entre CA19-9-ACE de base a été retrouvée (r=0,439 p=0,003)

pourcentage de 17%. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude de **El Housse et al.(2015)** [18] réalisée sur 132 patients au Maroc dont l'âge moyen était de 54,48 $\pm$ 14,75 ans et la tranche d'âge la plus touchée était de 61 à 70 ans pour le cancer du côlon, et de 51 à 60 ans pour le cancer du rectum. Nos résultats concordent également avec l'étude de **Steinmetz J et al.(2007)** [7], une étude cas-témoins qui a analysé la relation entre le cancer colorectal et les facteurs liés au mode de vie dans une population de 674 sujets atteints de CCR comparés à 5456 témoins; le risque de CCR était multiplié par deux à partir de 60 ans dans les deux sexes.

Nos résultats concordent aussi avec l'étude de **Hamdouche et al.** [19] réalisée sur une période de 5 ans (Janvier 2009-Décembre 2013) sur 391 patients où la tranche d'âge la plus touchée était de 51-60 ans avec un pourcentage de 24,55%.

Le rectum représente la localisation tumorale la plus fréquente avec un taux de 30 %, suivi par le

sigmoïde à 27,5%. Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans l'étude *d'El Housse et al.* [18] qui a noté 57,25 % de localisation de la tumeur au niveau du rectum. Ceci s'explique par le diagnostic précoce des cancers distaux (rectaux) comparé aux cancers proximaux (du côlon).[20]

En ce qui concerne le stade de la maladie, la majorité de nos patients sont au stade IV avec un pourcentage de 45%, suivi par le stade III (30%), et le stade II (25%). Ces résultats sont divergeant de ceux de *Watson et al.*(2007) [21] qui ont réalisé une étude sur 462 patients (266 hommes et 196 femmes), dont la majorité était au stade II (38%) suivi par le stade III (34%), et le stade IV (11%). ceci s'explique par la taille faible de notre échantillon. En effet, la répartition selon le stade a été réalisée sur 20 patients uniquement.

Quatre -vingt -onze pourcent de nos patients ont présenté une récurrence métastatique. Ce qui est discordant des résultats de l'étude d'*Ashok et al.*(2018) [22] réalisée en Nouvelle-Zélande sur 237 patients qui ont retrouvé que 24,9% des patients ont présenté des récurrences après chirurgie et noté la présence d'une augmentation significative des récurrences (locorégionales ou à distance) lors de la progression de la maladie. Cette différence peut être expliquée par le diagnostic et la prise en charge retardée ; en effet, la majorité de nos malades sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie ce qui favorise les récurrences y compris les métastases.

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes (38,9%) suivi par les métastases péritonéales (22,2 %) et pulmonaires (16,7%). Nos résultats sont concordants avec l'étude de *Hamdouche et al.* (2009-2013) réalisée à Jijel sur 391 patients, et qui a retrouvée 58,69% de métastases hépatiques et 21,73 % de métastases péritonéales. [19]

La comparaison des moyennes des valeurs de l'ACE et du CA19-9 avant chimiothérapie (de base) en fonction de la présence ou l'absence de métastases a montré une différence significative (p-value < 0.05) avec des moyennes très élevées en présence de métastases (712,852 ng/ml pour l'ACE et 3947,127 UI/ml pour le CA19-9). Ceci peut être expliquer par le faite que l'élévation de

l'ACE et du CA19-9 est un signe de progression tumorale et que l'ACE augmente en cas de métastases hépatiques selon *Gustaw Lech et al.*(2016) [23] d'où son intérêt dans le suivi et la détection de récurrences. Ceci rejoint aussi l'étude de *Hayder S. Azzal et al.* (2015) [24] qui suggère que des valeurs de l'ACE supérieure à 20 ng/ml peuvent renseigner sur la présence de métastases.

Nous avons noté une augmentation progressive des différences de moyennes des CA 19-9 de base et après les différentes cures de chimiothérapie, et cette différence est significative (p-value <0.05). Cette augmentation de différences de moyennes est corrélée avec la diminution des moyennes du CA19-9 après chaque cure (en effet, nous sommes passés de 3596UI/ml avant chimiothérapie à 921,947 UI/ml après la 1<sup>ère</sup>cure puis à 621,329UI/ml après la 2<sup>ème</sup>cure et à 591,395UI/ml après la 3<sup>ème</sup>cure).

Nous avons noté une augmentation progressive des différences de moyenne entre l'ACE de base et après les deux premières cures de chimiothérapie (471 ,239 puis 545,699) ng/ml avec une diminution significative des moyennes des valeurs de l'ACE après la 1<sup>ère</sup> cure et non significative après la 2<sup>ème</sup> cure. Cependant, nous avons trouvé une diminution de la différence de moyennes entre l'ACE de base et de la 3<sup>ème</sup>cure (411,406) ng/ml avec une augmentation des moyennes de l'ACE après la 3<sup>ème</sup> cure.

L'élévation de la moyenne de l'ACE après la 3<sup>ème</sup> cure malgré la régression des moyennes du CA19-9 peut indiquer l'apparition d'une récurrence selon l'étude de *Sakamoto et al.*(2015) [25] qui suggère que l'élévation de l'ACE est l'indicateur le plus sensible et spécifique dans la détection de récurrences. Le CA19-9 utilisé comme marqueur complémentaire, son taux sérique est un facteur pronostic indépendant du taux de l'ACE selon l'étude de *Diez et al.* [26] qui a examiné 150 patients ayant un CCR. Nos résultats confirment la recommandation du dosage de l'ACE comme marqueur de choix dans le monitoring de la réponse aux thérapies systémiques par l'**American society of clinical oncology** (2006) [27].

Nous avons trouvé une faible corrélation non significative entre l'ACE et le CA19-9 après les différentes cures de chimiothérapie. Cependant, une faible corrélation significative a été retrouvée entre les valeurs de base de l'ACE et du CA19-9. Ceci concorde avec l'étude prospective de **Hayder S. Azzal et al.** [24] publiée en 2015 dans l'International Journal of Advanced Research qui a montré une faible corrélation significative ( $r = 0,484$ ;  $p\text{-value} = 0,007$ ) entre l'ACE et le CA19-9 avant chimiothérapie. Cette faible corrélation rejoint les données de la littérature qui suggèrent d'utiliser l'ACE comme marqueur principal dans le suivi du CCR. Le CA19.9 étant un marqueur complémentaire [27].

### Conclusion

Le CCR représente un problème majeur de santé publique. En Algérie, le CCR vient au 2<sup>ème</sup> rang, après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme ; avec une prédominance masculine surtout chez les sujets âgés de plus de 45 ans. La localisation rectale est la plus fréquente avec des récurrences métastatiques hépatiques.

Le dosage des marqueurs tumoraux sériques ACE et CA 19-9 permet le suivi du CCR ; l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et la détection de récurrences métastatiques. Cependant, la sensibilité du CA19-9 est inférieure à celle de l'ACE à tous les stades de la maladie.

-Aucune étude n'a montré la place du CA19-9 et de l'ACE dans le dépistage ou dans le diagnostic précoce.

**Déclaration d'intérêt :** Je déclare ne pas avoir de conflits d'intérêt.

### Références Bibliographiques :

1. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition-- Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy*. sept 2012;44 Suppl 3:SE151-163.
2. Gingras D, Béliveau R. Colorectal cancer prevention through dietary and lifestyle

- modifications. *Cancer Microenviron*. août 2011;4(2):133-9.
3. Meddah D, Meddah B, Tir Touil A, Ghalek M, Sahraoui T. Étude épidémiologique du cancer du côlon chez des patients de l'Ouest algérien. *J Afr Cancer*. 1 févr 2009;1(1):31-5.
4. Plan National Cancer 2015-2019 ;Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade. 2014.
5. Hamdi Cherif,Bidoli ,Birris,Mahnane,Zaidi,Boukharouba. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. 2015;
6. Belhamidi, , M. S., & Sinaa, M. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas. *Pan Afr Med J*, 30(159), 150–161.
7. Steinmetz J, Spyckerelle Y, Guéguen R, Dupré C. Le tabac et l'alcool augmentent le risque d'adénomes et de cancers colorectaux. *La Presse Médicale*. 1 sept 2007;36(9, Part 1):1174-82.
8. Sylvain Leduc et martin Coulombe. obésité, sédentarité et cancer. 2005.
9. Salaün H, Thariat J, Vignot M, Merrouche Y, Vignot S. Obésité et cancer. *Bulletin du Cancer*. 1 janv 2017;104(1):30-41.
10. Buecher B. Les polyposes adénomateuses associées à MYH. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 oct 2007;31(10):775-8.
11. Sawicki T, Ruskowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)*. 22 avr 2021;13(9).
12. Barral M, Eveno C, Hoeffel C, Boudiaf M, Bazeris P, Foucher R, et al. L'IRM de diffusion dans les cancers colorectaux. *Journal de Chirurgie Viscérale*. 1 nov 2016;153(5):376-85.
13. Nasser Y, Langenfeld SJ. Imaging for Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am*. juin 2017;97(3):503-13.
14. Geiger-Jacquod , A., & Digklia , A. (2019). Antigène carcino-embryonnaire dans les cancers

15. Tong G, Xu W, Zhang G, Liu J, Zheng Z, Chen Y, et al. The role of tissue and serum carcino embryonic antigen in stages I to III of colorectal cancer—A retrospective cohort study. *Cancer Med.* 9 oct 2018; 7(11):5327-38.

16. Tebibel S, Zouaghi Y, Atallah S. Colorectal cancer: Epidemiological study, clinical, pathological and immune histochemical examination in patients of Eastern Algeria. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 1 janv 2014; 26(2):13-8.

17. Imad FE, Drissi H, Tawfiq N, Bendahhou K, Jouti NT, Benider A, et al. Aspects épidémiologiques, nutritionnels et anatomopathologiques des cancers colorectaux dans la région du grand Casablanca. *Pan Afr Med J.* 31 janv 2019;32:56.

18. El Housse H, Ajbara W, Amsaguine S, El Amrani N, Drissi H, Ahallat M, et al. Profils épidémiologiques et anatomo-cliniques d'une population marocaine atteinte du cancer colorectal. *JAfr Cancer.* 1 mai 2015;7(2):95-9.

19. Hamdouche S, Benahsene K, Ketit S, Beddar L. Les cancers colorectaux: Les cas colligés en cinq ans au CHU de Constantine. *JAM.* 31 mars 2016;24(2):62-6.

20. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *The Lancet Oncology.* 1 juill 2021; 22(7):1002-13.

21. Duncan TJ, Watson NF, Al-Attar AH, Scholefield JH, Durrant LG. The role of MUC1 and MUC3 in the biology and prognosis of colorectal cancer. *World J Surg Onc.* 9 mars 2007;5:31.

22. Gunawardene, A., DESMOND, B., & SHEKOUH, A. (2018). Disease recurrence following surgery for colorectal cancer: five-year follow-up. *N Z Med J,* 131(1469), 51–58.

23. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Colorectal cancer tumor markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J Gastroentero.* 7 févr 2016; 22(5):1745-55.

24. Azzal, H. S. (2015). Serum CEA and CA 19-9 along the colorectal Adenoma – Carcinoma sequence. *International Journal of Advanced Research,* 3(12), 1628–1635

25. Sakamoto Y, Miyamoto Y, Beppu T, Nitta H, Imai K, Hayashi H, et al. Post-chemotherapeutic CEA and CA19-9 are prognostic factors in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection after oxaliplatin-based chemotherapy. *Anticancer Research.* avr 2015; 35(4):2359-68.

26. Diez M, Cerdán FJ, Pollán M, Maestro ML, Ortega MD, Martínez S, et al. Prognostic significance of preoperative serum CA 19.9 assay in patients with colorectal carcinoma. *Anticancer Research.* Déc 1994; 14(6B):2819-25.

27. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 20 nov 2006; 24(33):5313-27.