

Étude épidémiologique, anatomopathologique et évaluation des facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux mucineux vs non mucineux.

(A propos d'une série de 196 patients)

Amira Arfaoui Toumi*, Lilia Kriaa Ben Mahmoud*, Meriem Khiari*, Ahlem Lahmer**, Lasaad Gharbi***, Monia Dhraïef**, Tahar khalfallah***, Sabeq Regaya Mzabi*, Saadia Bouraoui1**

* Unité de recherche (M.E.S.R.S) : UR03ES04

** Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique. CHU Mongi Slim La Marsa. Tunisie

*** Service de Chirurgie générale CHU Mongi Slim La Marsa, Tunisie.

A.Arfaoui Toumi, L.Kriaa Ben Mahmoud, M.Khiari, A.Lahmer, L.Gharbi, M.Dhraïef, T.khalfallah, S.Regaya Mzabi, S.Bouraoui

Étude épidémiologique, anatomopathologique et évaluation des facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux mucineux vs non mucineux. (A propos d'une série de 196 patients)

A.Arfaoui Toumi, L.Kriaa Ben Mahmoud, M.Khiari, A.Lahmer, L.Gharbi, M.Dhraïef, T.khalfallah, S.Regaya Mzabi, S.Bouraoui

Epidemiological study, pathologic evaluation and prognostic factors of colorectal mucinous adenocarcinoma VS non mucinous (About a series of 196 patients)

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°01) : 12 - 17

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°01) : 12 - 17

RÉSUMÉ

Préréquis : Le cancer colorectal est la cause majeure de mortalité et de morbidité à travers le monde. En Tunisie on assiste à une augmentation du nombre de nouveaux cas par an, inhérent à de nombreux facteurs cancérogènes.

But : On se propose à la lumière de cette étude d'analyser le profil épidémiologique, les aspects anatomopathologiques et l'implication d'une nouvelle molécule d'adhésion : la galectine-3 (gal-3) dans la genèse et le pronostic des adénocarcinomes.

Méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique et anatomopathologique rétrospective et prospective analytique et statistique, intéressant 196 cas d'adénocarcinomes colorectaux colligés au service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'hôpital Mongi Slim à Tunis.

Résultats : l'analyse de nos résultats montre un profil épidémiologique particulier qui se caractérise par un âge plus jeune, une répartition équiprobable selon le sexe, des carcinomes sporadiques largement prédominants et une répartition topographique rectosigmoïdienne préférentielle. Sur le plan pronostique, le faible degré de différenciation des adénocarcinomes et le type mucineux sont corrélés à un stade TNM et d'Astler Collier avancés, un angiotropisme et un neurotropisme plus fréquents avec un statut ganglionnaire péjoratif. Parmi les molécules récemment étudiées dans les adénocarcinomes colorectaux, la Galectine-3 montre un profil d'expression totalement différent entre adénocarcinomes mucineux et non mucineux.

Conclusion : Les particularités épidémiologiques propres à notre série couplées à une distribution topographique rectosigmoïdienne préférentielle suggèreraient l'implication de facteurs mutagènes environnementaux particulièrement alimentaires initiateurs de ce cancer.

MOTS - CLÉS

Epidémiologie, cancer colorectal, adénocarcinome mucineux, immunohistochimie, galectine-3.

SUMMARY

Background: Colorectal carcinoma is one of the main causes of cancer death in the worldwide with a decrease survival rate in relationship with a later diagnosis of advanced disease.

Aims: This study highlights the particular epidemiological, clinicopathological and immunohistochemical colorectal cancer profile. Indeed, our results differ markedly from that reported in the literature.

Methods: We underwent a retro and prospective study interesting 196 patients with colorectal carcinoma diagnosed in the pathological and cytological laboratory of Mongi Slim Hospital (Tunisia). Age at diagnosis, mode of presentation, sex, tumour location, macroscopic and histological features, TNM and Astler Collier stage were assessed and evaluated.

Results: we report here a particular epidemiological pattern which is characterised by younger age of the patients, equally distribution between men and women, predominant sporadic carcinomas and preponderance of rectosigmoid location. The poorer degree of differentiation and mucinous subtype are correlated with an advanced stage. It is also correlated with more frequent vascular embols, neural invasion and metastatic nodes. Furthermore, immunohistochemical analysis of galectin-3 showed a significant difference between mucinous and non mucinous adenocarcinoma.

Conclusion: Based on the presented data, the epidemiological pattern and the anatomic distribution especially in the rectosigmoid region suggest diet and lifestyle to be primordial risk factors of colorectal tumorigenesis.

KEY - WORDS

Epidemiology, colorectal cancer, mucinous adenocarcinoma, Immunohistochemistry, galectin-3.

La fréquence du cancer colorectal ne cesse d'augmenter chaque année, constituant la deuxième cause de décès par cancer dans les pays développés [1]. Ce néoplasme se place au troisième rang des cancers de l'organisme chez l'homme après le cancer de la prostate et du poumon et occupe la deuxième place après le cancer du sein chez la femme. Il représente actuellement un problème de santé publique mondiale puisque il est responsable de 528 980 morts avec 1 023 152 nouveaux cas enregistrés par an [2]. Son incidence se trouve volontiers élevée dans les pays occidentaux par rapport aux pays en voie de développement où le taux est relativement bas [3]. Seulement, dans les dernières décennies, on enregistre dans ces pays une augmentation marquée du cancer colorectal, tel le cas de la Tunisie inhérent essentiellement à de nombreux facteurs cancérigènes. Parmi ces derniers, des facteurs environnementaux [4], notamment alimentaires par le biais du stress oxydatif augmentant le nombre de radicaux libres, lesquels représentent des mutagènes puissants de la muqueuse colique. Tous ces éléments, additionnés aux facteurs héréditaires, conditionnent le profil épidémiologique, le schéma carcinogénétique, le type histologique et le génie évolutif de ces cancers.

L'objectif de cette étude est d'analyser à travers une série de 196 cas de carcinomes colorectaux, le profil épidémiologique, les aspects anatomopathologiques, le profil évolutif et l'implication d'une nouvelle molécule d'adhésion : la galectine-3 (gal-3) dans la carcinogenèse et le pronostic de ces néoplasmes.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique et statistique réalisée sur 196 cas d'adénocarcinomes colorectaux colligés au service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique de l'hôpital Mongi Slim à Tunis sur une période de 12 ans allant de 1995 à 2007 et répartis en 152 cas d'adénocarcinomes non mucineux (CNM), 44 cas d'adénocarcinomes mucineux (CM). Les caractéristiques clinicopathologiques des patients sont résumées dans le tableau N°1.

Cette étude vise à comparer avec la littérature les variables épidémiologiques tels que l'âge, le sexe, la topographie (côlon droit, côlon gauche, rectosigmoïde, transverse), l'aspect macroscopique, le type histologique, le degré de différenciation, le stade TNM et d'Astler coller ainsi que les autres critères histopronostiques en l'occurrence la présence d'engainements péri nerveux et d'embols vasculaires. Tous les critères histologiques ont été relevés sur des pièces de resection chirurgicales.

Le deuxième volet de cette étude, concerne une analyse immunohistochimique qui vise à évaluer l'implication de la protéine Galectine-3, dans la genèse et la progression des adénocarcinomes mucineux versus non mucineux.

Immunohistochimie:

Des coupes de 5µm d'épaisseur à partir de blocs de tissus, tumoraux et de la muqueuse saine, fixés préalablement au formol à 10% et inclus en paraffine, sont déparaffinées et sont placées pendant une nuit dans une étuve à 37° puis dans un bain

Tableau 1 : Caractéristiques clinicopathologiques des adénocarcinomes colorectaux

Caractéristiques	Nombre des patients	%
	196	100%
Sexe		
Homme	100	51,2%
Femme	96	48,97%
Age, ans		
<40	18	10,05%
>40	161	89,94%
Siège tumoral		
Colon Droit	31	15,81%
Colon Gauche	30	15,30%
Colon Transverse	2	1,02%
Rectosigmoïde	134	68,20%
Stade		
I	22	11,45%
II	80	41,66%
III	72	37,5%
IV	18	9,37%
Type histologique		
Adénocarcinome mucineux	44	22,44%
Adénocarcinome non mucineux:	152	77,55%
Aspect macroscopique		
Infiltrante	32	17,48%
Bourgeonnante	55	30,05%
Bourgeonnante + Infiltrante	96	52,45%
Embols vasculaires/engainements périnerveux		
vasculaires/engainements		41,83%
périnerveux		58,16%
Absent	82	
Présent	114	

de toluène pendant 30 minutes. Avant d'inhiber l'activité des peroxydases endogènes par l'eau oxygénée à 3% pendant 10 minutes, 2 bains successifs d'alcool à 100° et à 95° suivis d'encerlage des zones au DakoPen sont réalisés. Une méthode de restauration antigénique au four à micro-ondes est réalisée en mettant les lames dans le tampon citrate à 0,01M avec un pH=6 et à températures décroissantes 2 fois 5 minutes, suivie d'un refroidissement de 20 minutes puis un bain d'eau distillée stérile et de tampon tris. Les coupes sont ensuite incubées une nuit à 4°C avec l'anticorps monoclonal dirigé contre la galectine-3 (Gal-3 : clone 9C4, Diagnostic Biosystems) au 1/150. Les anticorps sont révélés par incubation avec le polymère marqué à la horse radish peroxydase (HRP) l'Envision (Dual Link System Peroxidase, DakoCytomation Envision+) pendant 30 minutes puis une étape de rinçage dans 3 bains de tampon tris est effectuée. La dernière étape de la révélation consiste en une incubation pendant 20 minutes avec un substrat chromogène 3,3'-diaminobenzidine (Liquid DAB+ Substrate Chromogen System, DakoCytomation) suivi d'un bain d'hématoxyline aqueuse pour colorer les noyaux.

L'interprétation des lames se fait par lecture au microscope avec évaluation de l'expression de gal-3 selon l'intensité et la distribution du marquage. L'immunomarquage selon l'intensité, peut être faible, modéré, ou fortement positif.

La distribution de l'expression vise la membrane cytoplasmique, le cytoplasme et/ou le noyau. Elle est considérée négative lorsque le taux d'expression, indépendamment de la distribution, est < 10%. La positivité au delà de ce seuil est répartie en 4 niveaux : (10-25%), (26-50%), (51-75%) et (76-100%). Cet immunomarquage est étudié comparativement, au niveau de la tumeur et du tissu sain contigu et à distance ainsi qu'au niveau des métastases ganglionnaires et hépatiques lorsqu'elles existent. Les coupes sont interprétées microscopiquement en évitant l'effet des artefacts et en s'assurant de la qualité du montage qui peut par interposition d'air, entraver une bonne interprétation. Les cellules situées sur les marges des sections et les territoires présentant une morphologie mal organisée sont considérées non interprétables.

Analyse statistique

L'étude statistique a été effectuée par le test X2 afin de ressortir les corrélations significatives du profil d'expression de la Gal-3 dans les 2 groupes tumoraux. Le seuil $p < 0,005$, à partir duquel les résultats sont considérés significatifs, est établi d'avance.

RÉSULTATS

Répartition selon l'âge, le sexe et le caractère héréditaire :

L'âge moyen des patients était de 58,8 ans avec des extrêmes de 16 et 92 ans et un âge moyen de 60,5 ans chez l'homme contre 57,1 ans chez la femme.

Les 196 patients étaient répartis en 100 hommes et 96 femmes avec un sex-ratio de 1,04.

La part de l'hérédité dans notre série était de 0,8%, comptant 9 cas de PAF, 2 cas de polypose à cryptes festonnées, 2 cas de

polypose de Peutz Jeghers et aucun cas d'adénocarcinome héréditaire non polyposique (HNPCC) d'après les données de l'interrogatoire. En revanche, les carcinomes sporadiques étaient de loin les plus fréquents (99,2%).

Etude anatomopathologique :

Dans notre série, la localisation colique gauche et droite était présente avec la même fréquence (15,8%), alors que la localisation rectosigmoïdienne était le site électif chez nos patients (67,87%) et ce au sein des deux groupes tumoraux, mucineux et non mucineux. La localisation tumorale au niveau du colon transverse était minoritaire (1,02%). La taille moyenne de la tumeur était de 5,2 cm avec des extrêmes de 1cm et 16 cm de grand axe. La distribution topographique selon la taille par rapport aux différents segments coliques montre une prédominance des tumeurs volumineuses au niveau du rectum et du sigmoïde.

Macroscopiquement, la tumeur était bourgeonnante dans 55 cas (30,05%) et infiltrante dans 32 cas (17,48%). L'aspect prédominant était à la fois bourgeonnant et infiltrant dans 96 cas (52,45%) et ce volontiers dans le type mucineux.

Sur le plan histologique, les adénocarcinomes non mucineux représentaient 77,55%, ils étaient majoritairement bien différenciés (90,13%). Les carcinomes mucineux représentaient 22,44% des cas. Seulement deux cas de carcinomes à cellules indépendantes primitivement coliques étaient individualisés. La répartition topographique selon le type d'adénocarcinome montrait une prédominance recto sigmoïdienne aussi bien pour les carcinomes mucineux (65,9%) que non mucineux (68,42%). Les adénocarcinomes localisés au niveau du colon droit, du colon gauche et du transverse étaient respectivement de 18 %, 15,6 %, 0% pour les CM et de 13,8 %, 15,78%, 2 % pour les CNM.

Critères histopronostiques :

Les stades d'infiltration avancés II (41,66%) et III (37,5%) selon la stadification TNM étaient les plus fréquents corrélés à une taille tumorale importante. De même, selon la classification d'astler Coller, 45,23 % des cas étaient classés en stade B et 34,46 % en stade C.

Par ailleurs, on a constaté que les embols vasculaires étaient très fréquents et les engainements péri nerveux quasi constants (95%) dans les carcinomes mucineux comparativement aux non mucineux où ces images n'étaient observées que dans 51% des cas.

Etude immunohistochimique de la galectine-3 :

D'après les résultats de cette étude, nous avons constaté un signal intense et diffus de la Gal-3, quasi constamment cytoplasmique avec renforcement membranaire des structures épithéliales cryptiques et glandulaires sans aucune différence significative entre le tissu sain contigu (Fig 1) et à distance de la tumeur (Fig 1 cartouche). Ce profil d'expression est tout à fait superposable en terme d'intensité pour l'adénocarcinome non mucineux bien différencié et ce aussi bien au niveau de son versant superficiel que profond (Fig 2a). En revanche nous avons observé pour ce qui est de la distribution, une diminution progressive du renforcement membranaire lorsque l'infiltration tumorale dépasse la sous muqueuse.

Dans ce cadre et selon le degré de différenciation, en allant de

l'adénocarcinome bien différencié au peu différencié (Fig 2c) en passant par le moyennement différencié (Fig 2b), nous avons remarqué une modification, essentiellement de la distribution de gal-3, qui va respectivement d'une positivité membrano-cytoplasmique puis cytoplasmique et faiblement nucléaire à purement nucléaire. A l'extrême et dans l'adénocarcinome à cellules indépendantes (linite), la galectine-3 devient totalement

Pour ce qui est des adénocarcinomes mucineux, nous avons découvert que l'expression de galectine-3 diminue significativement en intensité et en distribution ($p < 0,001$) dans la tumeur par rapport à la muqueuse saine contiguë pour se négativer totalement en profondeur, et ce d'autant plus que les structures tumorales baignant au sein du mucus sont peu cohésives voire à cellules indépendantes (Fig 3a). Lorsque le carcinome mucineux se compose de structures mieux différenciées, glanduliformes ou cribriformes, ou encore partiellement cohésives dessinant des segments de glandes baignant dans du mucus, la positivité, bien que discrète, est essentiellement nucléaire et faiblement cytoplasmique (Fig 3b). Pour ce qui est des métastases ganglionnaires et hépatiques lorsqu'elles existent, le marquage était tout à fait superposable à celui de l'adénocarcinome primitif quelque soit son type histologique et son degré de différenciation.

Par ailleurs, l'étude statistique comparative entre les deux groupes tumoraux mucineux et non mucineux montre une différence très significative de l'expression de Gal-3 en terme d'intensité et de distribution ($p < 10^{-3}$).

DISCUSSION

Le cancer colorectal est le quatrième cancer le plus fréquent dans le monde entier [4]. Il représente un véritable enjeu de santé publique. Sa fréquence présente des variations sensibles. En effet, son incidence peut être répartie suivant deux zones géographiques, d'une part les pays occidentaux à taux d'incidence élevée notamment les Etats-Unis, le Canada, la Grande Bretagne, la Nouvelle-Zélande, l'Australie, le Danemark et la Suède, d'autre part les pays en voie de développement, où les taux sont relativement bas tel que la Colombie, l'Inde et l'Afrique du Sud [4,5]. Cette incidence semble plus élevée dans les populations à haut niveau de vie à l'exception du Japon. Ces dernières décennies, on enregistre une augmentation marquée du cancer colorectal dans les pays connus à basse incidence notamment sous nos cieux.

En Tunisie, l'incidence du cancer colorectal est difficile à préciser en raison de l'absence d'un registre national de cancer, en revanche, on dispose de registres régionaux. Dans celui du Nord Tunisien (de 1995 à 1998), elle est estimée à 3,8 pour 104 habitants/an chez l'homme et 3,7 pour 104 habitants/an chez la femme [6]. Dans notre série, l'âge moyen de survenu d'un cancer colorectal est de 58 ans, allant de 16 à 92 ans, légèrement plus bas que celui rapporté dans la littérature puisque la fréquence maximale des carcinomes colorectaux se situe entre 60 et 70 ans [5, 7].

L'âge est un facteur pronostique très discutable, six études parmi 15 évaluant ce facteur, avaient conclu que la survenue d'un cancer colorectal chez un sujet âgé, était un facteur de mauvais pronostic [8, 9, 10]. Il peut être expliqué par sa découverte généralement à un stade tardif du fait d'un retard de consultation, inhérent essentiellement à la négligence ou à l'ignorance des premiers signes d'appel et ce par manque de sensibilisation et/ou d'information [11].

D'un autre côté, plusieurs auteurs s'accordent pour souligner la gravité des cancers colorectaux chez les sujets jeunes, âgés de moins de 40 ans du fait de la fréquence des formes histologiquement agressives telles que les formes mucineuse et les formes indifférenciées [12, 13, 14]. Ces jeunes patients sont souvent porteurs d'un syndrome polyposé héréditaire. Chez ces sujets, le néoplasme peut apparaître dès l'âge de 30 à 40 ans. Dans notre série, la proportion des patients âgés de moins de 40 ans, représente 10,05% soit 18 femmes et 12 hommes allant de 16 ans à 40 ans en rappelant que tous les cas sont sporadiques. Parmi ces patients, 30% présentent des variantes histologiques agressives et des stades d'Astler Coller avancés (41% stade B, 42% stade C). La répartition selon le sexe dans notre série montre une distribution quasi équitable avec un sexe ratio égal à 1,04, identique à celle rapportée dans les récentes études internationales où cette maladie affecte avec la même fréquence homme et femme avec respectivement 401000/an et 381000/an [4]. Au vu des données de la littérature, la part de l'hérédité dans les cancers colorectaux (PAF ou HNPCC) est d'environ 1 à 7%. En revanche, dans notre série 0.8% des patients présentaient une polyposé familiale et aucun cas d'HNPCC n'a été observé, alors que les carcinomes sporadiques sont de loin les plus fréquents (99,2%).

Sur le plan macroscopique, la taille tumorale moyenne dans notre série est estimée à 5,58cm, plus importante que celle mentionnée dans la littérature mondiale qui est de 5,2 cm [5]. Par ailleurs, sur le plan topographique nous avons un pourcentage frappant de la localisation rectosigmoïdienne chez nos patients (68,36%) et ce au sein des deux groupes tumoraux (CM et CNM). Ainsi, contrairement à la littérature où les carcinomes mucineux sont classiquement plus fréquemment localisés au niveau du colon droit [7], ils sont dans notre série volontiers situés au niveau du recto sigmoïde [7]. Dans ce cadre, la localisation rectosigmoïdienne est caractérisée par un degré d'infiltration pariétale plus important de part le stade plus avancé d'Astler Coller constaté plus volontiers dans l'adénocarcinome mucineux (Stade B = 56,25%, stade C = 41%). Il en est de même pour les embols vasculaires (100%) et surtout les engainements péri nerveux (95%) quasi constants ainsi que le statut ganglionnaire péjoratif. La présence de mucine extra cellulaire quelque soit sa proportion paraît comme un facteur pronostic péjoratif de part la perturbation de l'adhésion cellulaire, l'accroissement du taux d'angiogenèse et de neurotropisme par rapport aux carcinomes non mucineux. Ainsi, cette distribution anatomique élective du rectosigmoïde pourrait être expliquée par l'incrimination essentiellement des facteurs alimentaires tels que l'excès des rapports énergétiques, la faible teneur en fibres végétales, le taux élevé d'hydrates de carbone purifiés et l'alimentation riche en viande rouge [4, 5,

15]. En effet, plusieurs études ont montré qu'un régime pauvre en fibres entraîne une diminution du volume des selles, un allongement du transit digestif et une altération de la flore bactérienne intestinale notamment au niveau du rectosigmoïde. D'autre part, les produits de dégradation des aliments riches en hydrate de carbone sont présents à des concentrations plus élevées dans les selles peu abondantes et sont maintenues plus longtemps sur la muqueuse, notamment du rectum et du sigmoïde. De plus, une haute concentration de cholestérol contenue dans les viandes rouges augmente la synthèse des acides biliaires par le foie, ce qui va faire libérer des substances carcinogènes par les bactéries intestinales [5]. L'enquête alimentaire lorsqu'elle a pu être effectuée, montre une consommation accrue de fritures, et à un moindre degré de viande rouge et de produits de conserve dans respectivement 60% et 40% des cas.

Pour ce qui est de la galectine-3, molécule multifonctionnelle impliquée dans les différentes étapes de la carcinogenèse en général, elle a été décrite comme intervenant dans plusieurs processus biologiques incluant, la croissance, la différenciation et l'adhésion cellulaire, la régulation du mécanisme d'apoptose et l'épissage alternatif de certains gènes [16, 17, 18, 19]. De même, elle a été associée au développement et à la progression tumorale et a été sélectionnée comme un marqueur de choix dans l'évaluation pronostique de plusieurs types de cancers tels que le cancer de la thyroïde, du foie et de l'estomac [20, 21]. Cependant, sa signification pronostique est actuellement très débattue en matière de cancer colorectal [20, 22].

Ainsi, selon nos résultats immunohistochimiques, la baisse progressive voire la perte de l'expression de gal-3 selon le degré de différenciation et d'infiltration pariétale pourrait être considérée comme un facteur histopronostique dans les carcinomes colorectaux en général et plus particulièrement dans les adénocarcinomes non mucineux impliquant essentiellement l'adhésion cellulaire. La baisse significative du signal voire la négativité abrupte de cette molécule par rapport au tissu sain contigu au sein des carcinomes mucineux, renforce le fait que ce type de néoplasme obéit à un schéma carcinogénétique différent de celui du non mucineux, impliquant la mucine comme facteur véhiculant son agressivité et où la galectine-3 interviendrait en synergie avec la mucine produite par les cellules tumorales dans l'une des étapes de sa genèse [23].

CONCLUSION

Le polymorphisme de ce néoplasme et son profil évolutif souvent néfaste et encore imprévisible serait mieux jugulé par une meilleure connaissance de son statut moléculaire, qui vit une effervescence accrue dans le domaine de la recherche à travers le monde. Une meilleure connaissance des facteurs étiologiques potentiels notamment environnementaux dominés par l'alimentation en confrontation avec les différents mécanismes moléculaires impliqués, serait indispensable pour la sensibilisation des populations, la mise en place d'une prévention efficace et d'une stratégie thérapeutique mieux

ciblée, seuls gages d'une amélioration de la survie.

Références

- Hassan Brim, Pooneh Mokarram, Fakhreddin Naghibalhossaini et al. Impact of BRAF, MLH1 on the incidence of microsatellite instability high colorectal cancer in populations based study. *Mol Cancer* 2008; 7:68.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancer Base No.5, Version 2.0. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.
- Thiravud Khuaprema and Petcharin Srivatanakul. Colon and Rectum Cancer in Thailand: An Overview. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:237-243.
- Peter Boyle, J S Langman. Epidemiology. ABC of colorectal cancer. Clinical review. *BMJ* 2000;321:805-808.
- Cotran R.S, Kumar.V, Robbins. L. Pathologie : Bases morphologiques et physio-pathologiques des maladies Paris : Edition Française 1996 :964-84.
- Resistre des cancers Nord-Tunisie (1995-1998). Ministre de la santé publique. Secrétariat d'état à la recherche scientifique et de la technologie. Unité de recherche en épidémiologie des cancers en Tunisie.
- Wenbo Du, Ph.D, James T.L, Jeannette Lee et al. Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum : Apopulation-Based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:78-85.
- Carriquiry LA, Pineyro A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1999;42:921-9.
- Lasser P, Mankarios H, Elias D, et al. Étude pronostique uni- et multifactorielle de 400 adénocarcinomes rectaux réséqués. *J Chir (Paris)* 1993; 130:57-65.
- Horn A, Dahl O, Morild I. venous and neural invasion as predictors of recurrence in recta adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:798-804.
- N. Arfa, I. Hamdani, L. Gharbi, et al. Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux : étude analytique uni- et multifactorielle de 150 cas. *Annales de chirurgie* 2006;131:104-11
- Néel JC, Lasser P, Letessier E et al. Traitement chirurgical des cancers coliques après 75 ans. Étude d'une série de 240 patients. *Chirurgie* 1999;124:670-4.
- Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T et al. Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 2003;46:160-7.
- Malassagne B, Valleur P, Serra J, et al. Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993;36:645-53.
- Elliot J. Coops, Sharon L. Manne, Neal J. Meropol and David S. Weinberg. Multiple behaviour risk factors for colorectal cancer and screening status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:510-6.
- Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, et al. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer Res* 1997;57:5272-6.
- Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2000;19:285-93.
- Davidson PJ, Davis MJ, Patterson RJ, et al. Shuttling of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. *Glycobiology* 2002;12:329-37.
- Lin H-M, Pestell RG, Raz A, Kim HRC. Galectin-3 enhances cyclin D1 promoter activity through SP1 and a cAMP-responsive element in human breast epithelial cells. *Oncogene* 2002;21:8001-10.

- 20 Sanjuan, X., Fernandez, P. L., Castells, A et al. Differential expression of galectin 3 and galectin 1 in colorectal cancer progression. *Gastroenterology* 1997;113:1906-15.
- 21 Schoeppner HL, Raz A, Ho SB and Bresalier RS. Expression of endogenous galactose-binding lectin correlates with neoplastic progression in the colon. *Cancer* 1995;75:2818-26.
- 22 Nagy N, Legendre H, Engels O et al. Refined prognostic evaluation in colon carcinoma using immunohistochemical galectin fingerprinting. *Cancer* 2003;97:1849-58.
- 23 Byrd JC, Bresalier RS. Mucins and mucin binding proteins in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23:77-99.