



**UNIVERSITE DE KINSHASA
FACULTE DE MEDECINE**



**CLINIQUES UNIVERSITAIRES
DEPARTEMENT DES SPECIALITES
SERVICE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
KINSHASA XI**

**VALEUR PREDICTIVE DU TRIPLE MARQUAGE
IMMUNOHISTOCHIMIQUE p16, p53 et Ki67 SUR LE PRONOSTIC
VITAL AU SEIN DU CARCINOME EPIDERMOIDE DE LA SPHERE ORL A
KINSHASA**

**Dr Christian N. MATANDA
Spécialiste en ORL**

05 Novembre 2024

PLAN

- **Contexte et problematique**
- **Matériel & Methodes**
- **Resultats**
- **Conclusion**

CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE (1)

Carcinome épidermoïde de la sphère ORL (CETEC)

1

Problème de SP mondial

2

6è place des cancers +++ du tractus aérodigestif ≈ 6% de NC

3

7è cancer en mortalité dans le monde

4

Type histologique +++ rencontré en ORL (70-90%)

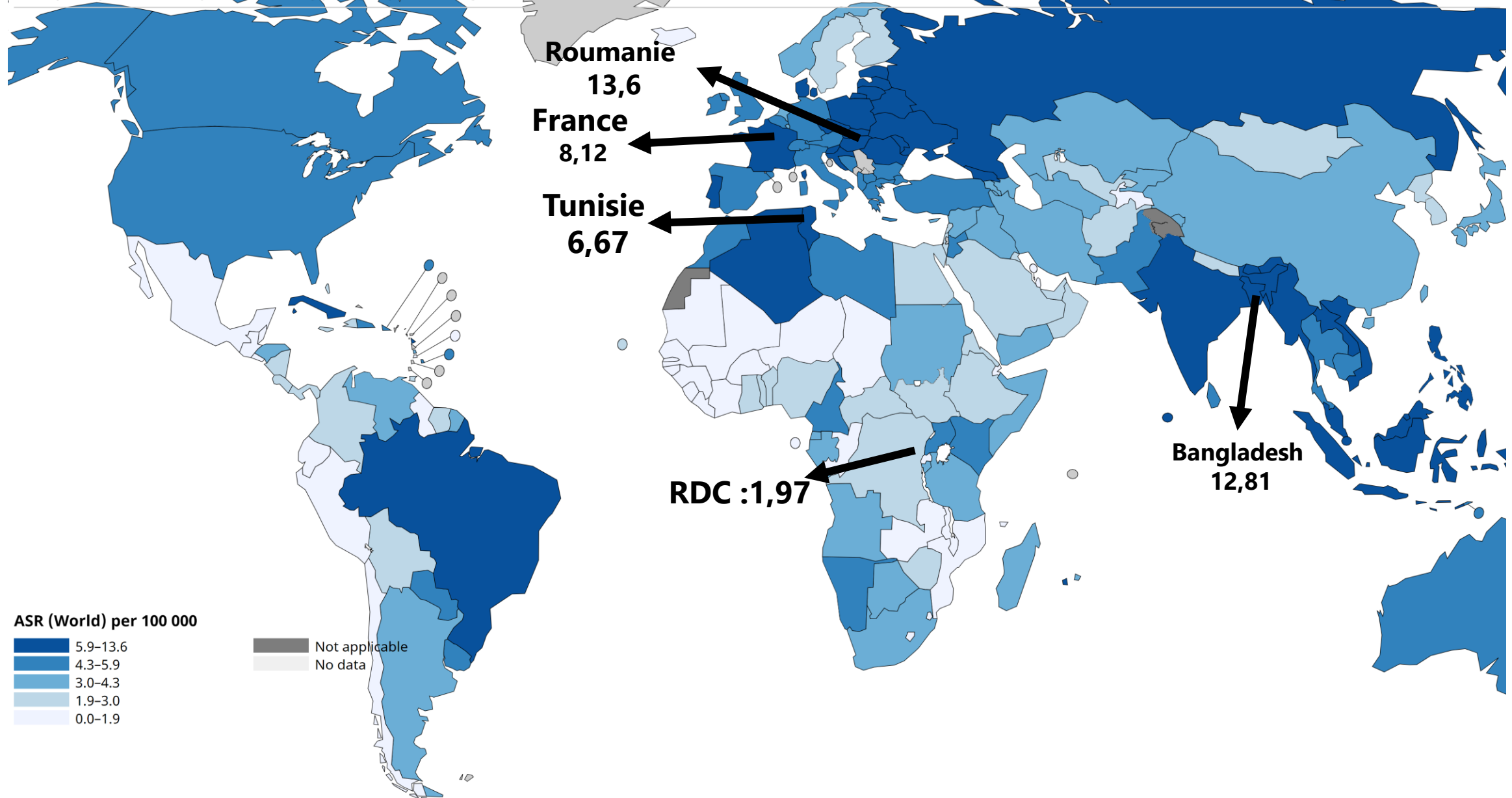
5

+++ hommes mais ↑↑↑ chez les femmes

CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE (2)

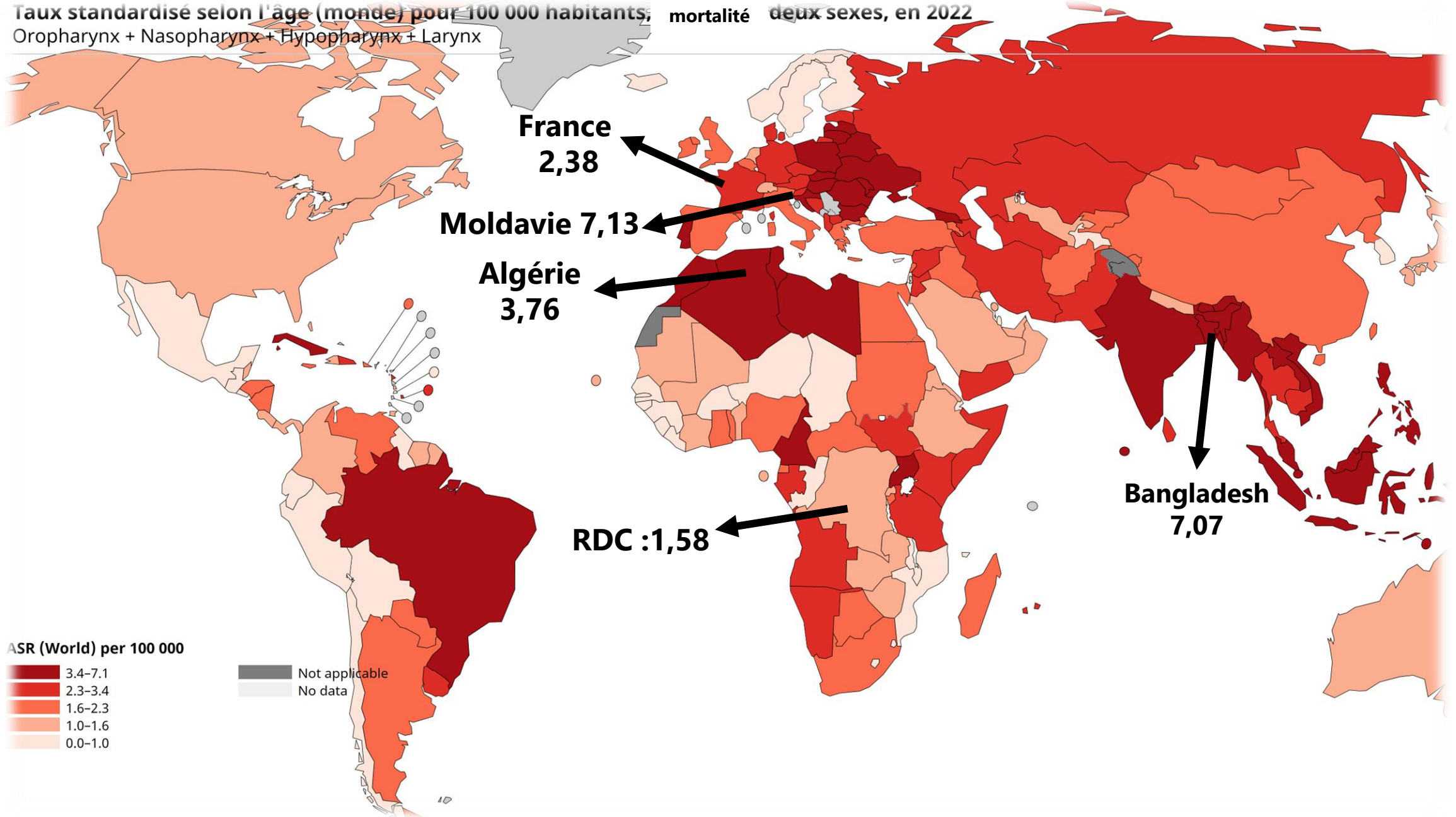
Taux standardisé selon l'âge (monde) pour 100 000 habitants, incidence, deux sexes, en 2022

Oropharynx + Nasopharynx + Hypopharynx + Larynx

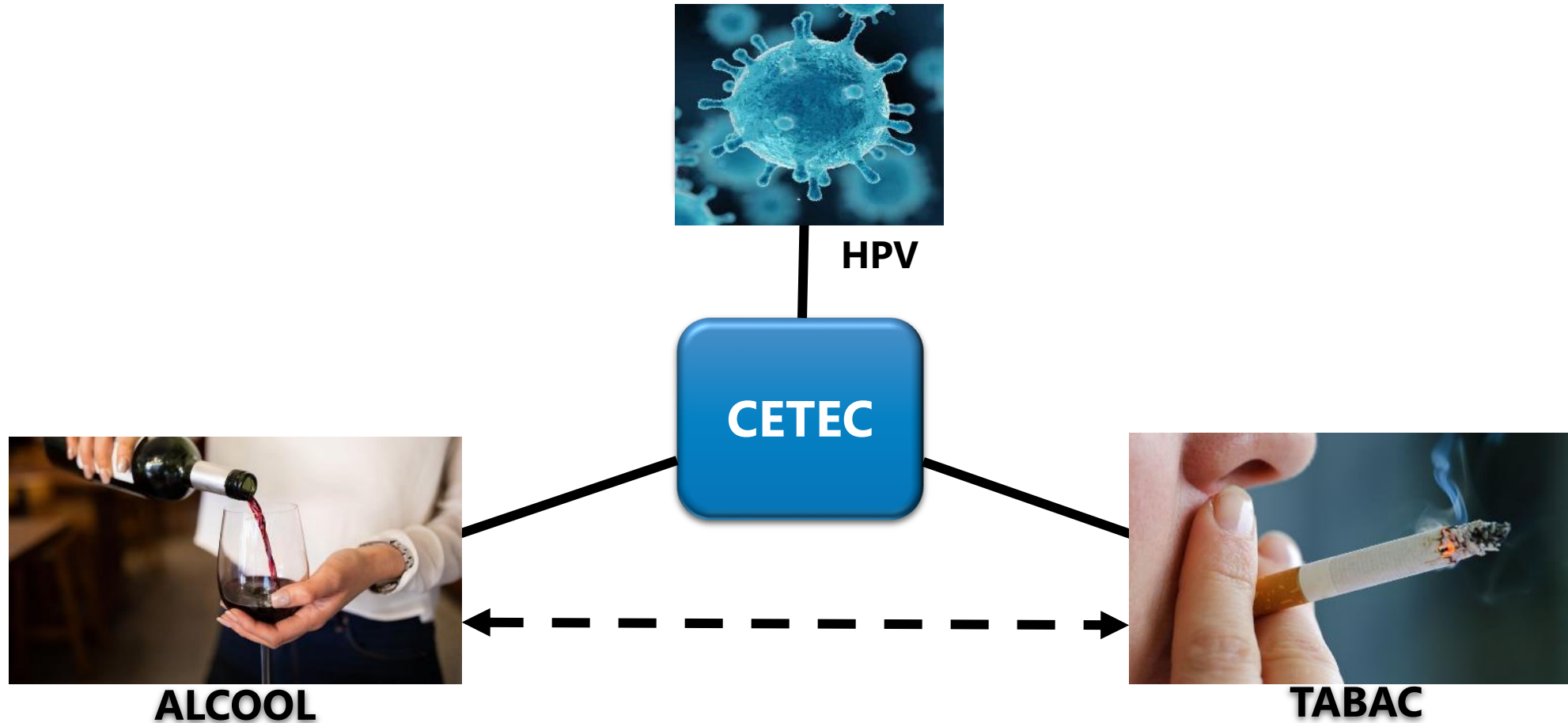


CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE (3)

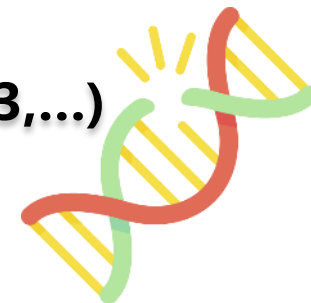
Taux standardisé selon l'âge (monde) pour 100 000 habitants, mortalité deux sexes, en 2022
Oropharynx + Nasopharynx + Hypopharynx + Larynx



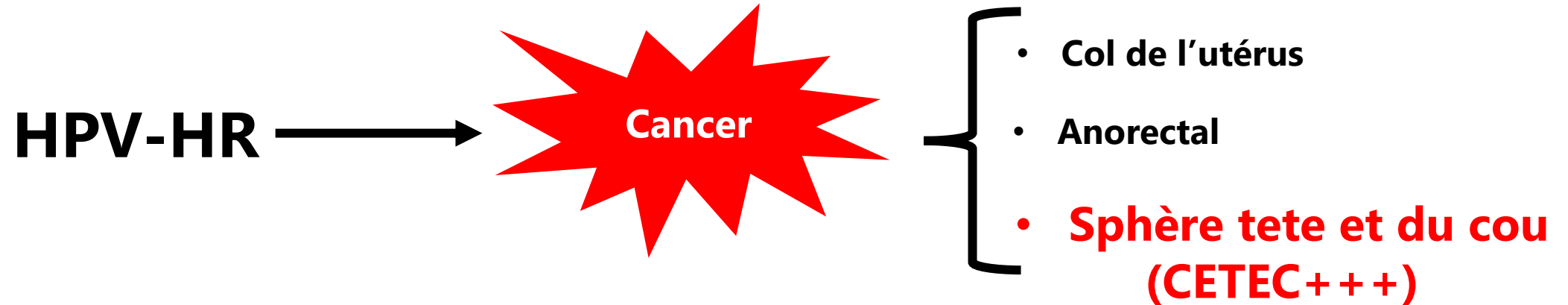
CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE (4)



Autres facteurs : genetiques (mP53,...)
diverses expositions, etc.



CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE (5)

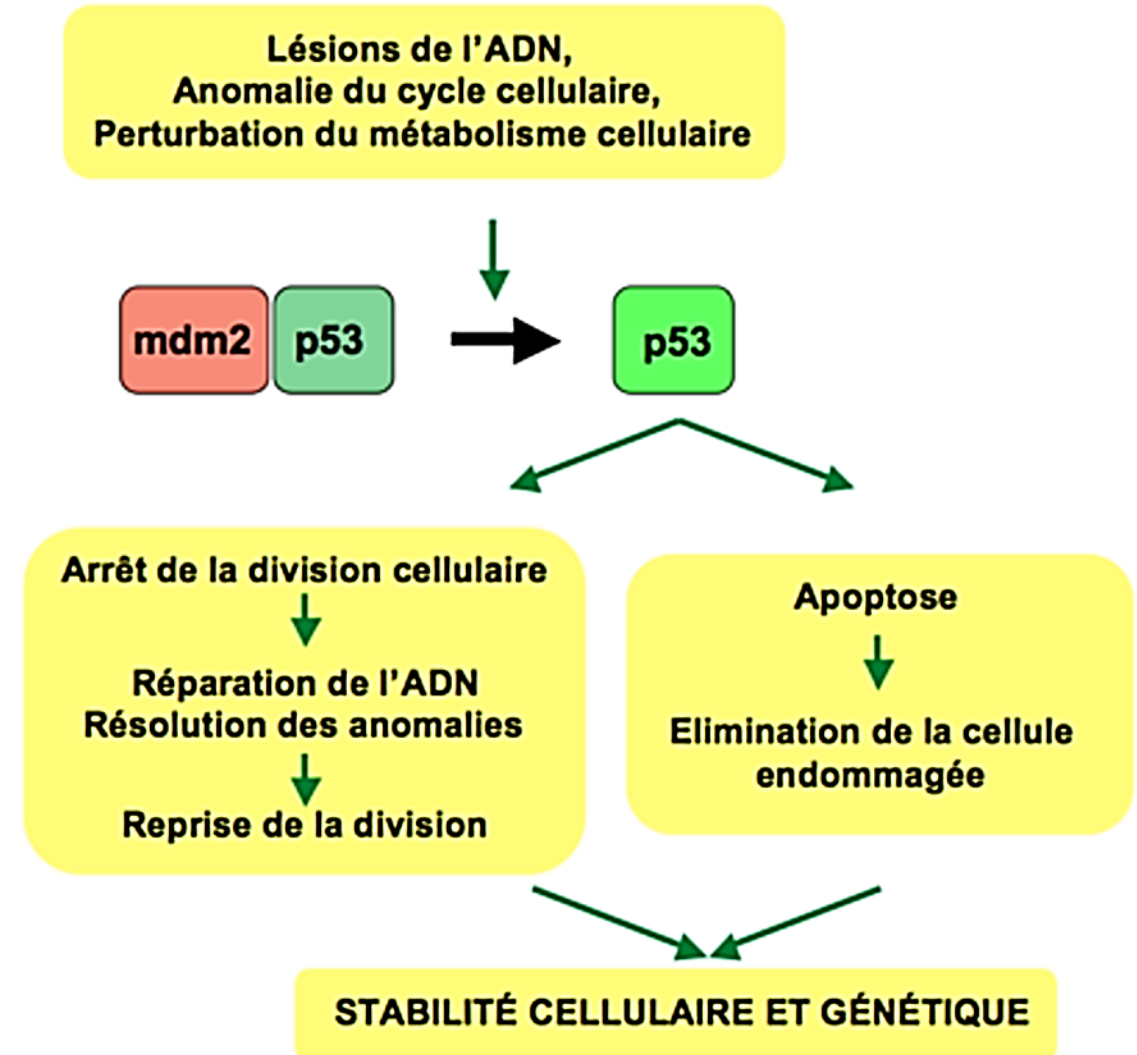


- **Oropharynx+++ HPV-CETEC** (puis cavité orale et larynx)
- **Multiple Méthodes de detect°** : P16 IHC, ISH et PCR HPV.

CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE (5)



**P53 = Gardien du génome
(l'intégrité de l'ADN)**



CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE (6)

Pathogénie du CETEC = multifactorielle

Pronostic

Décision de l'approche
thérapeutique

Survie

- l'exposition aux facteurs de risques
- les comorbidités
- la clinique
- la stadification clinique TNM
- La morphologie du cancer, le degré de différenciation du cancer, le profil IHC
- l'accès aux soins de santé appropriés.

1

En RDC → Pas tjrs intégrés ds les protocoles de PEC

↑ ↑ ↑ ↑
Insuffisance d'information + le coût élevé bilans d'extension (IHC,...)

CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE (7)

2

chimiothérapie (néoadjuvante) à base de **sels de Platine (Cis - Platine+++)** et de 5 **fluorouracile (5FU)** = **Option thérapeutique +++ utilisée**

3

Autres difficultés

- Peu d'expertise et le plateau technique moins fournis pour autres approches thérapeutiques (chirurgie carcinologique, thérapies ciblées,...)
- Peu de RCP pour PEC du Kcer en général (début des premières RCP-ORL 2023)
- Accès restreint vers large gamme d'anticancéreux



↑↑↑ Décès liés au CETEC ds notre milieu

BUT

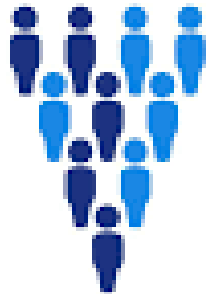
Contribuer à la compréhension et l'amélioration de la prise en charge du carcinome épidermoïde de la sphère ORL dans notre milieu

MATERIELS ET METHODE (1)



Type d'étude

**Étude transversale analytique
avec approche rétrospective**



Population d'étude

**160 cas répondant aux critères
d'inclusion**

Cadre d'étude

**3 hopitaux de Kinshasa 2 Centres de
Diagnostic Histopathologique de Kinshasa**



22Mois

Période d'étude

**01 Janvier 2012 au 31 Octobre
2023**



Echantillonnage

**échantillonnage non probabiliste et de définit
par convenance.**

MATERIEL ET METHODES (2)

Critères d'inclusion

- Tout patient ayant été (ou étant suivi) dans un des centres/hôpitaux retenus, avec un diagnostic histopathologique confirmé de carcinome épidermoïde de la sphère ORL: - ayant > 17 ans sans distinction de sexe,
- disposant d'un échantillon histopathologique (Bloc de paraffine) exploitable dans les centres de diagnostic retenus,
 - ayant un dossier médical exploitable avec les paramètres d'intérêt de l'étude.

Etape 1 Collecte des données cliniques

Page | 1

Fiche d'enquête : Catégorisation et description clinique, biologique, morphologique, histopathologique et immunohistochimique des personnes atteintes de carcinome épidermoïde de la tête et du cou associé au statut HPV et au VIH à Kinshasa, RD Congo.

N°	VARIABLE	MODALITES	CODE
1. Données sociodémographiques			
1.1	Identifiant (NOM ou Initial) :	Année :	
1.2	Numéro de téléphone :		
1.3	Lieu de naissance :	Age :	
1.4	Sexe :		
1.5	Hôpital de provenance	1. Cliniques Universitaire de Kinshasa 2. Hôpital général de référence de Kinshasa (Ex MAMA YEMO) 3. Centre Hospitalier Saint-Joseph 4. Centre Hospitalier Nganda 5. Hôpital Biamba Mutombo Marie 6. Clinique Ngaliema 7. Autres :	
	Numéro dossier	Numéro : /année : 20	
1.6	Poids : kg	Taille : cm	
1.7	Etat matrimonial	1. Célibataire 2. Marié(e) 4. Divorcé(e) / Séparée 5.	
1.8	Notion de fréquentation d'enne	1. Oui 2. Non	

Google Forms

1 Descente dans les hopitaux



Accès au registre
des patients pour
obtenir les ID.

Accès aux
dossiers des
patients
cancéreux

2 Extraction des données cliniques grâce aux fiches d'enquêtes

Caractéristiques socio-démographiques,
cliniques et n° des blocs de paraffine.

MATERIEL ET METHODES (3)

3 Données cliniques

Confection de la base de
données épidémio-cliniques

4 Recolte des blocs de paraffine



CABINET D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUES
LEBOMA +

ETAPE 2

Analyses Histopathologiques

Recoupe des blocs de paraffine



**Relecture
coloration standard avec HE**

Phase 1
Confirmat° CETEC

Phase 2
IHC

IHC



Automate BenchMark GX IHC/ISH
marque Roche

P16

P53

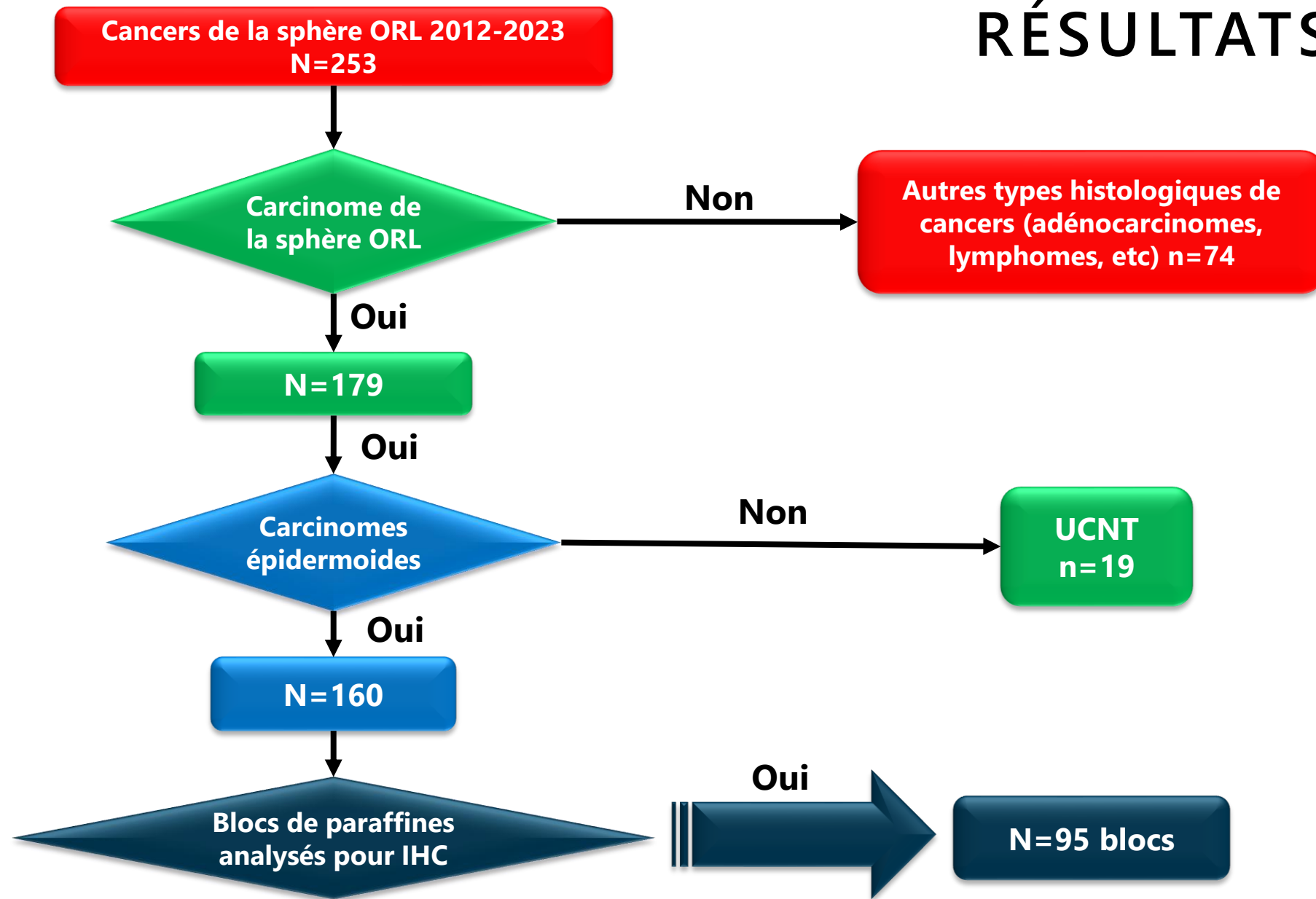
Ki67



**Departement d'Anatomopathologie de la
faculté de médecine de l'UNIKIN**

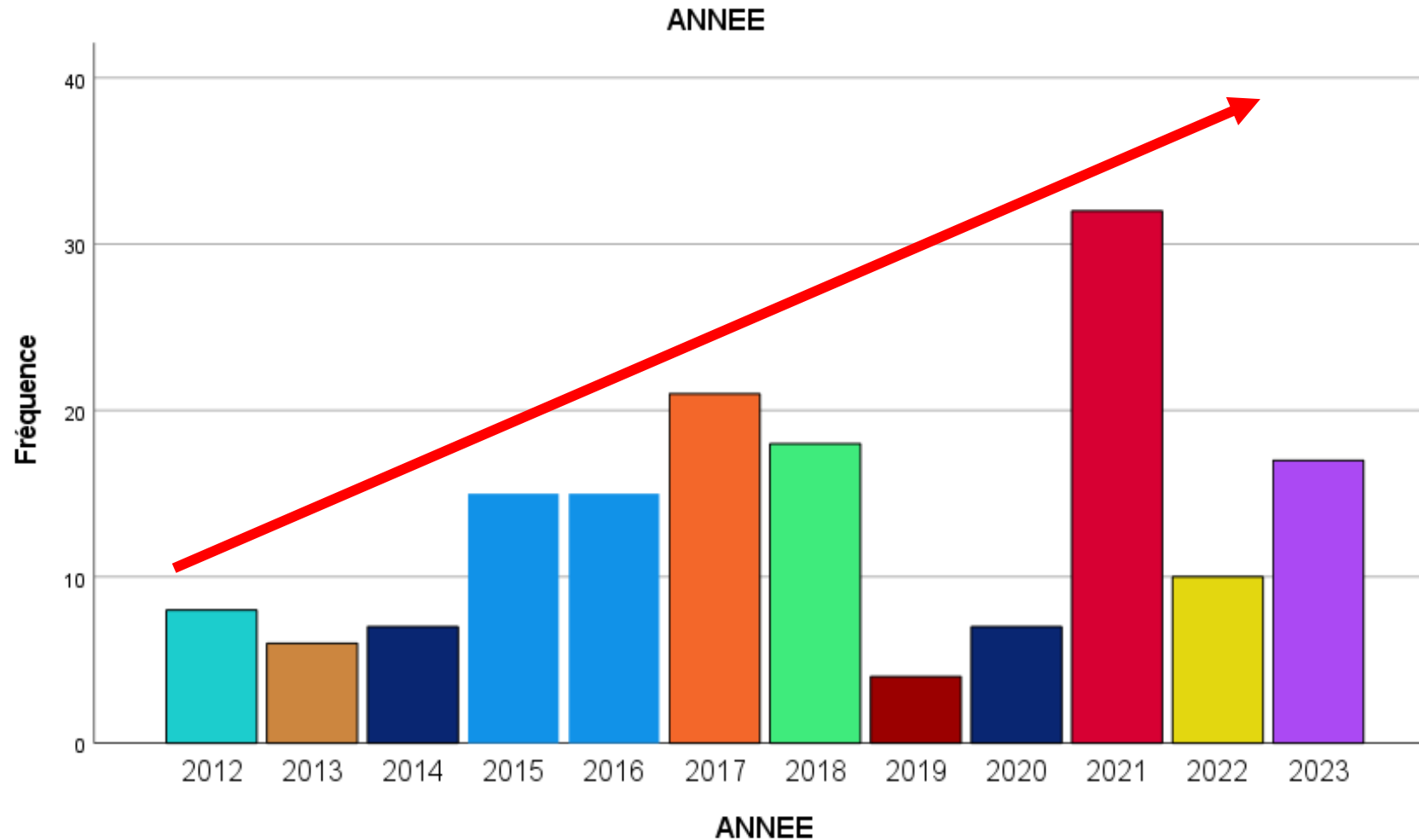
MATERIEL ET METHODES (4)

RÉSULTATS (1)



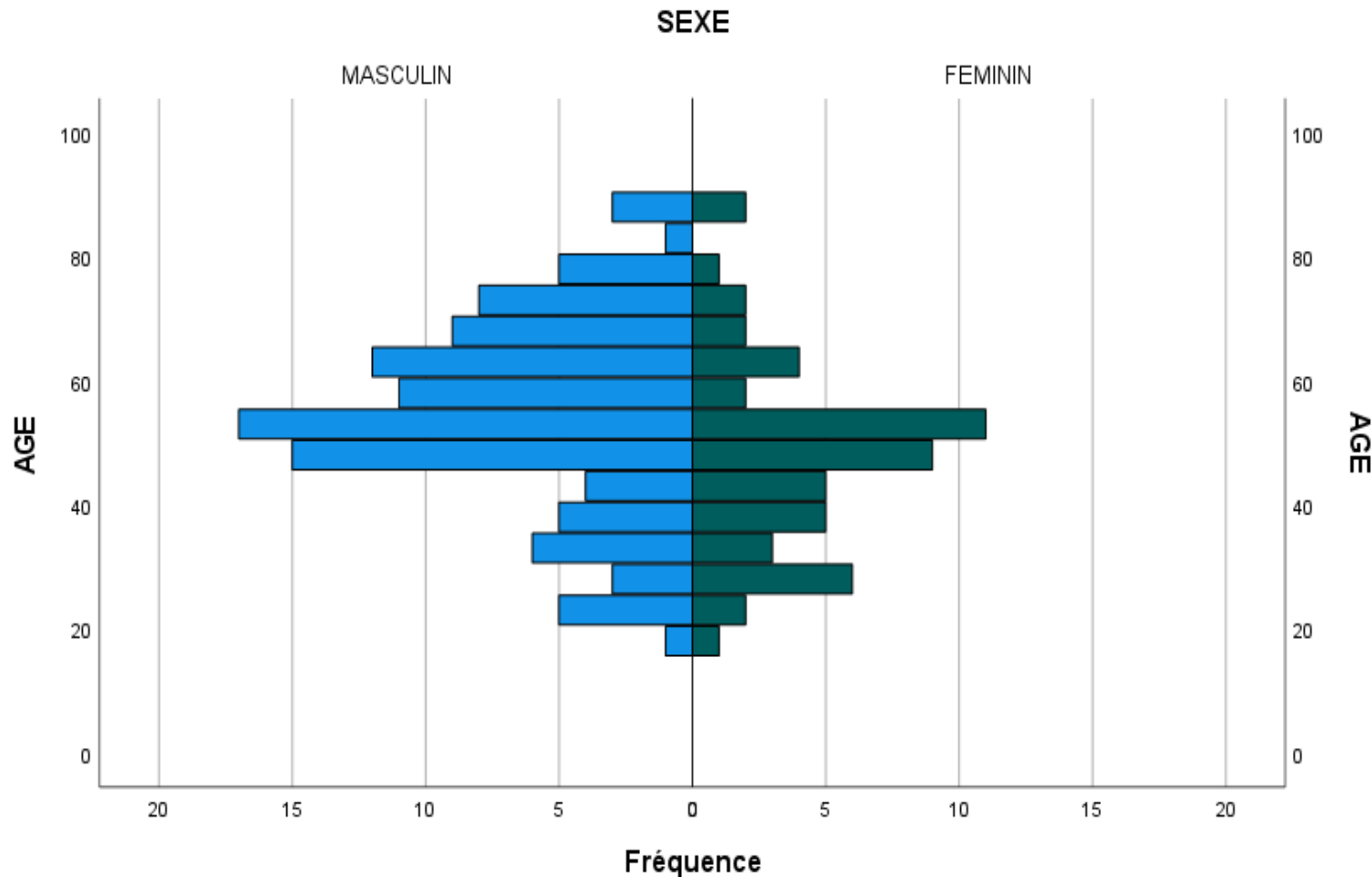
Flux des patients avec CETEC

RÉSULTATS (2)



Variation annuelle des fréquence d'enregistrement de nouveaux cas de CETEC selon les années.

RÉSULTATS (3)



**Age moyen : $52,55 \pm 15,01$ ans
(18 ans – 88 ans)**

Sex ratio de 1,9

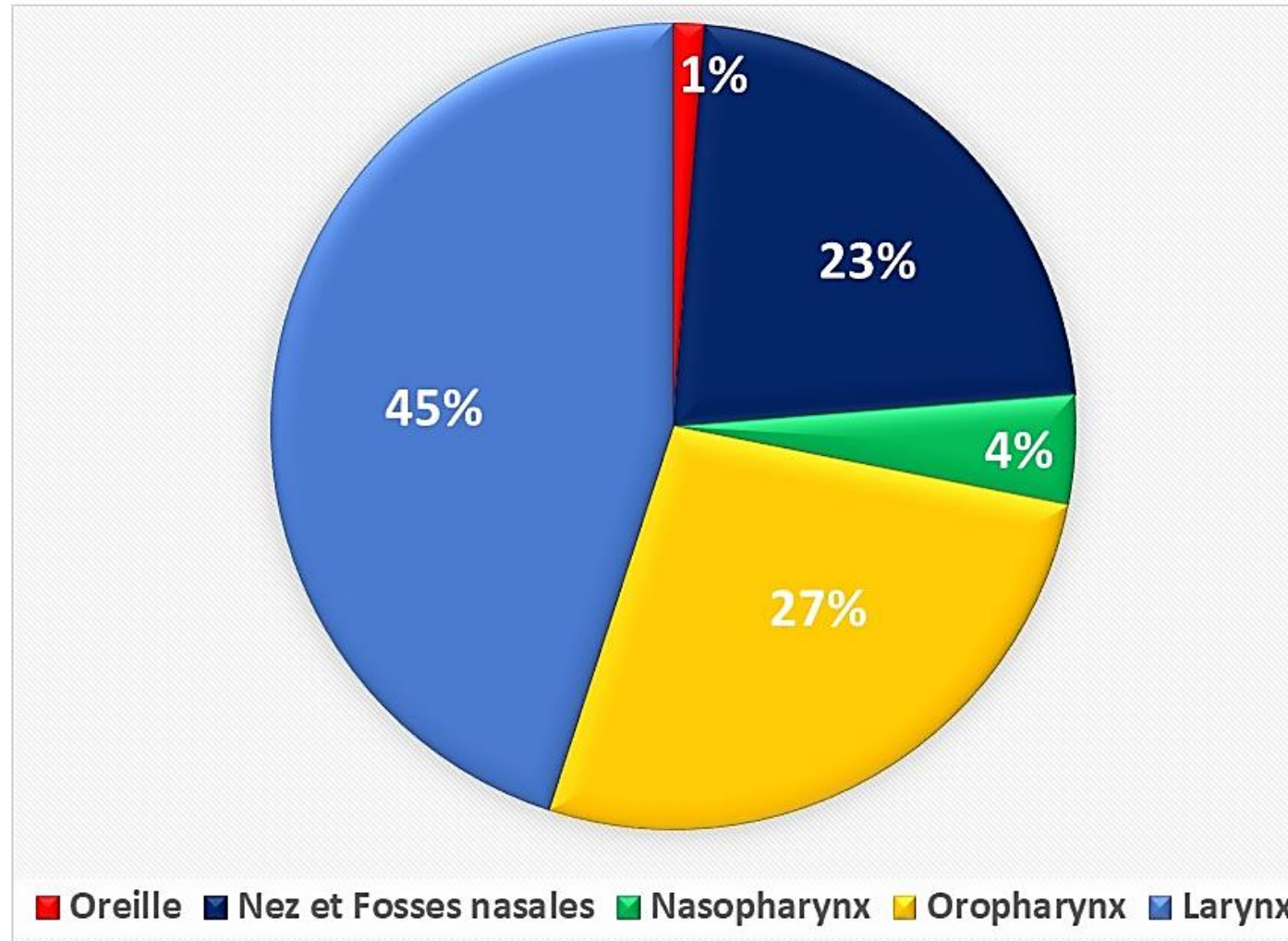
**Histogramme de la population d'étude
selon l'âge et le sexe.**

RÉSULTATS (4)

Tableau 1. Antécédents médicaux de la population d'étude

Variables n (%)	Total n=160 (100)
Notion de prise de Tabac	
• signalée	83 (59,2)
• absente	77 (40,8)
Notion de prise d'alcool	
• signalée	66 (40,8)
• Absente	94 (59,2)
Comorbidités	
• HTA	53 (42,9)
• DS	19 (16,3)

RÉSULTATS (5)



Répartition des patients selon le site primaire de la tumeur.

RÉSULTATS (6)

Tableau 2. Site de prélèvement et classification cTNM

Variables	Total
n (%)	n= 160 (100%)
Site de Prélèvement	
Site primitif	137 (85,6)
Ganglion cervical	23 (14,4)
Stade T	
T2	46 (28,7)
T3	99 (61,9)
T4	15 (9,4)
Stade N	
N0	65 (40,6)
N1	65 (40,6)
N2	23 (14,4)
N3	7 (4,4)

RÉSULTATS (7)

Tableau 3.
Traitement et issue
des patients atteints
de CETEC

Variables n (%)	Total n=160 (100)
Traitement	
Reçu	109 (68,1)
Pas reçu	51 (31,9)
Modalités du Traitement retenus	
Chimio seule	153 (69,5)
Chimio + RCCM	7 (4,4)
Type de chimio Reçu	
Cis-P & 5FU (PF)	97 (89,3)
Autres molécules	12 (11,0)
Trachéotomie	
Oui	60 (37,5)
non	100 (62,5)
Nombre de série de chimiothérapie	
1	4 (3,6)
2	4 (3,6)
3	104 (92,9)
Etat à la fin de l'étude	
Vivant	14 (8,8)
Mort	101 (63,1)
Perdu de vue	45 (28,6)

RÉSULTATS (8)

Tableau 4. Profil immunohistochimique général de la P16 et P53 selon le site anatomique.

Variable n (%)	Fosse nasale/sinus	Rhinopharynx	Oropharynx	Larynx	Tous les CETEC	P
HPV+	1 (16,7)	1 (16,7)	32 (76,2)	12 (29,3)	46 (48,4)	<0,001
HPV-	5 (83,3)	5 (83,3)	10 (23,8)	29 (70,7)	49 (27,4)	
P53+	3 (50,0)	6 (100)	13 (31,0)	22 (53,7)	44 (46,3)	0,08
P53-	3 (50,0)	0 (0,0)	29 (69,0)	19 (46,3)	51 (53,7)	

RÉSULTATS (9)

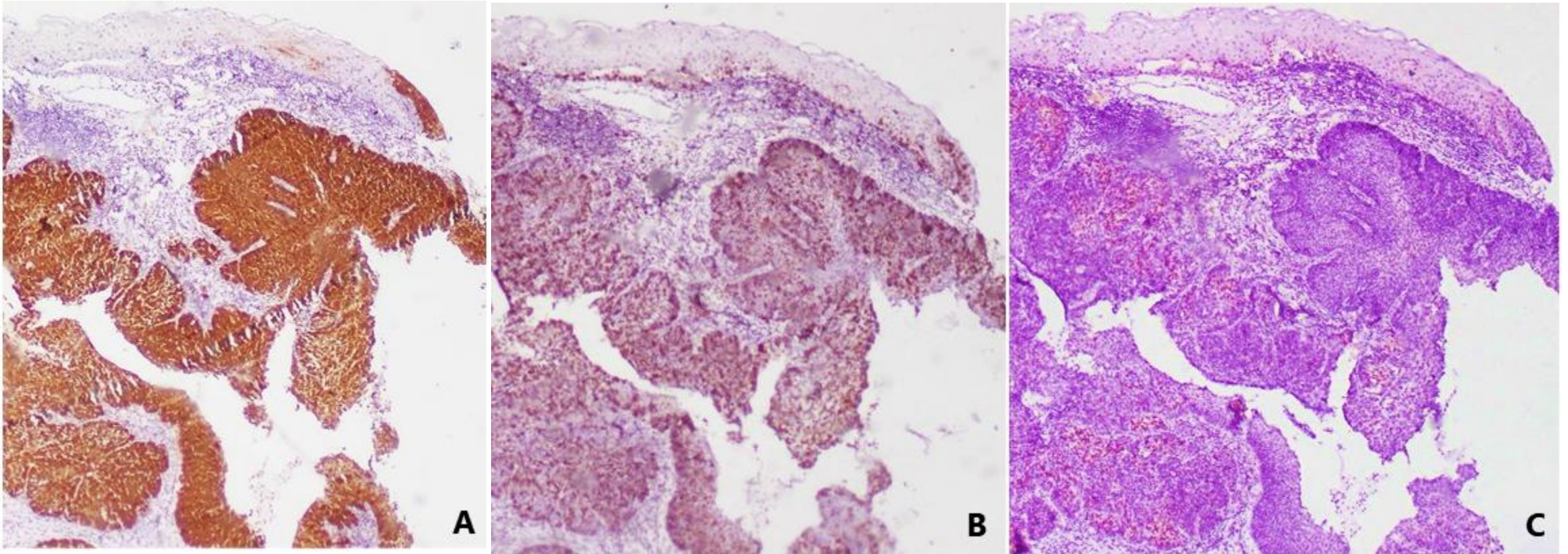
Tableau 5. Index mitotique du carcinome épidermoïde selon le statut P16

Immunomarqueurs	Ki67+	Ki67-	P
HPV+ (P16+)	39 (84,8)	7 (15,2)	0,002
HPV- (P16-)	27 (55,1)	22 (44,9)	

Tableau 6. Index mitotique du carcinome épidermoïde selon le statut P53

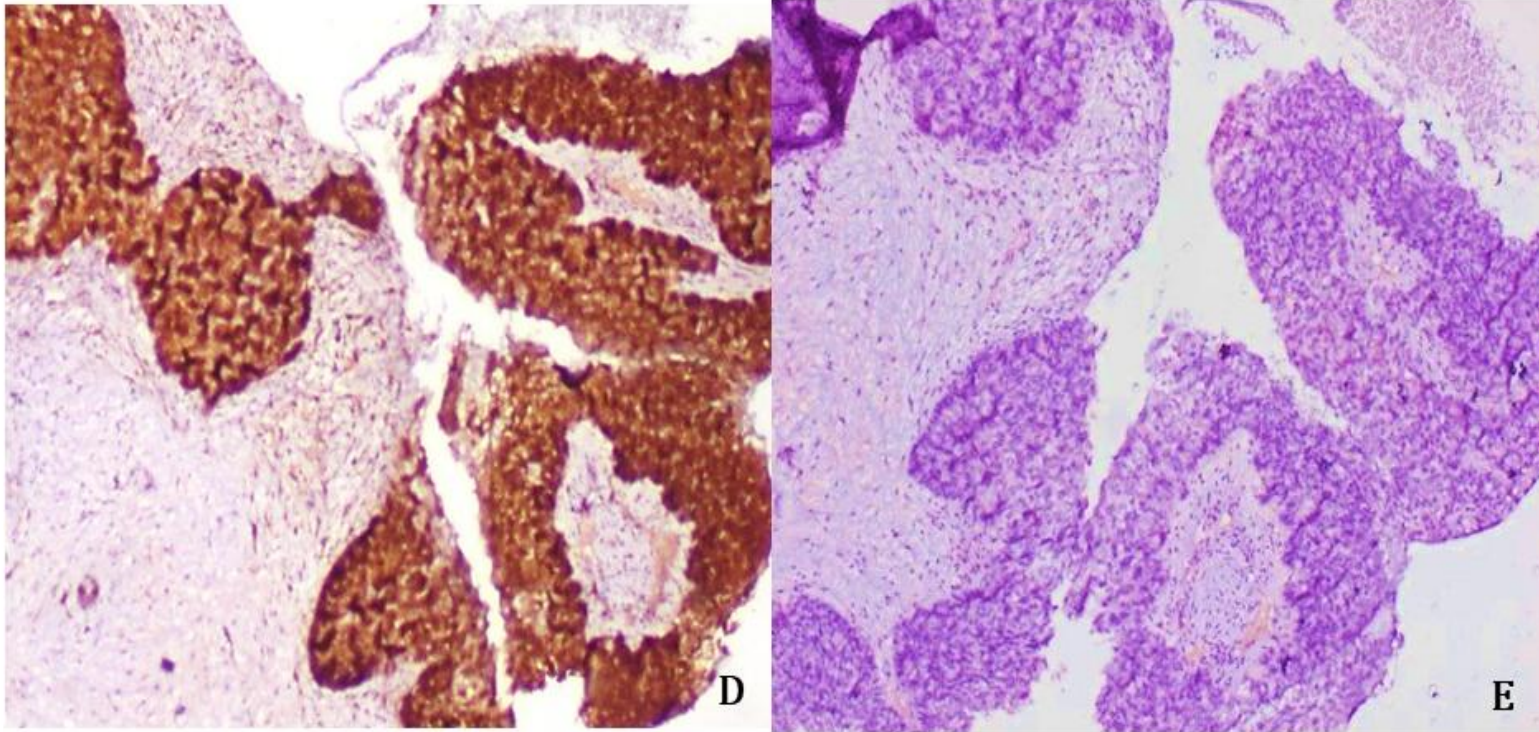
Immunomarqueurs	Ki67+	Ki 67 -	P
P53 +	26 (59,1)	18 (40,9)	0,041
P53 –	40 (78,4)	11 (21,6)	

RÉSULTATS (ILLUSTRATIONS 1)



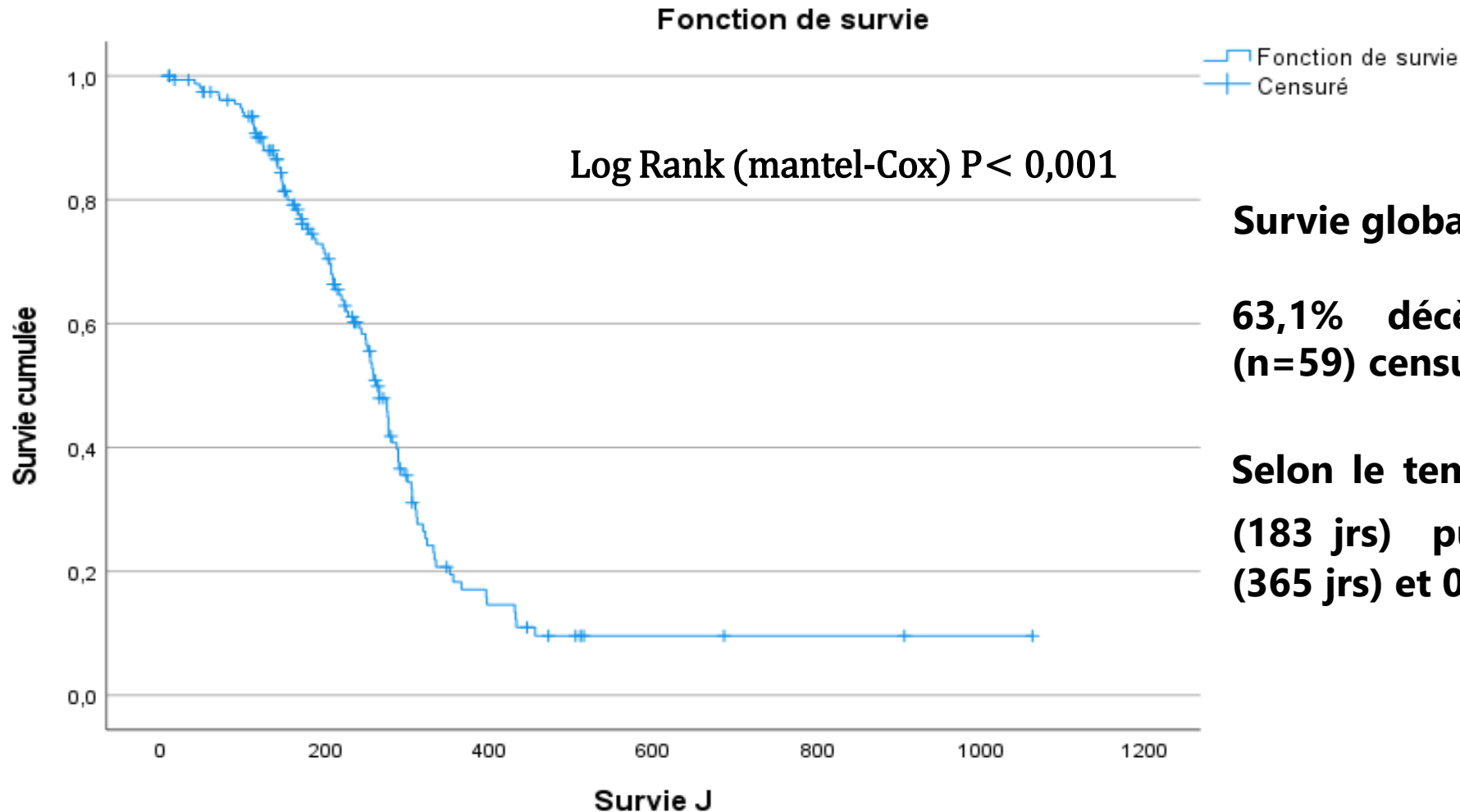
**Immunomarquage P16, Ki67 et P53 positif
d'un carcinome épidermoïde infiltrant bien différencié de l'oropharynx.**

RÉSULTATS (ILLUSTRATIONS 2)



**Immunomarquage P16 positif, P53 négatif
d'un carcinome épidermoïde infiltrant bien différencié de l'oropharynx.**

RÉSULTATS (12)



Survie globale moy = $322 \pm 26,24$ jours

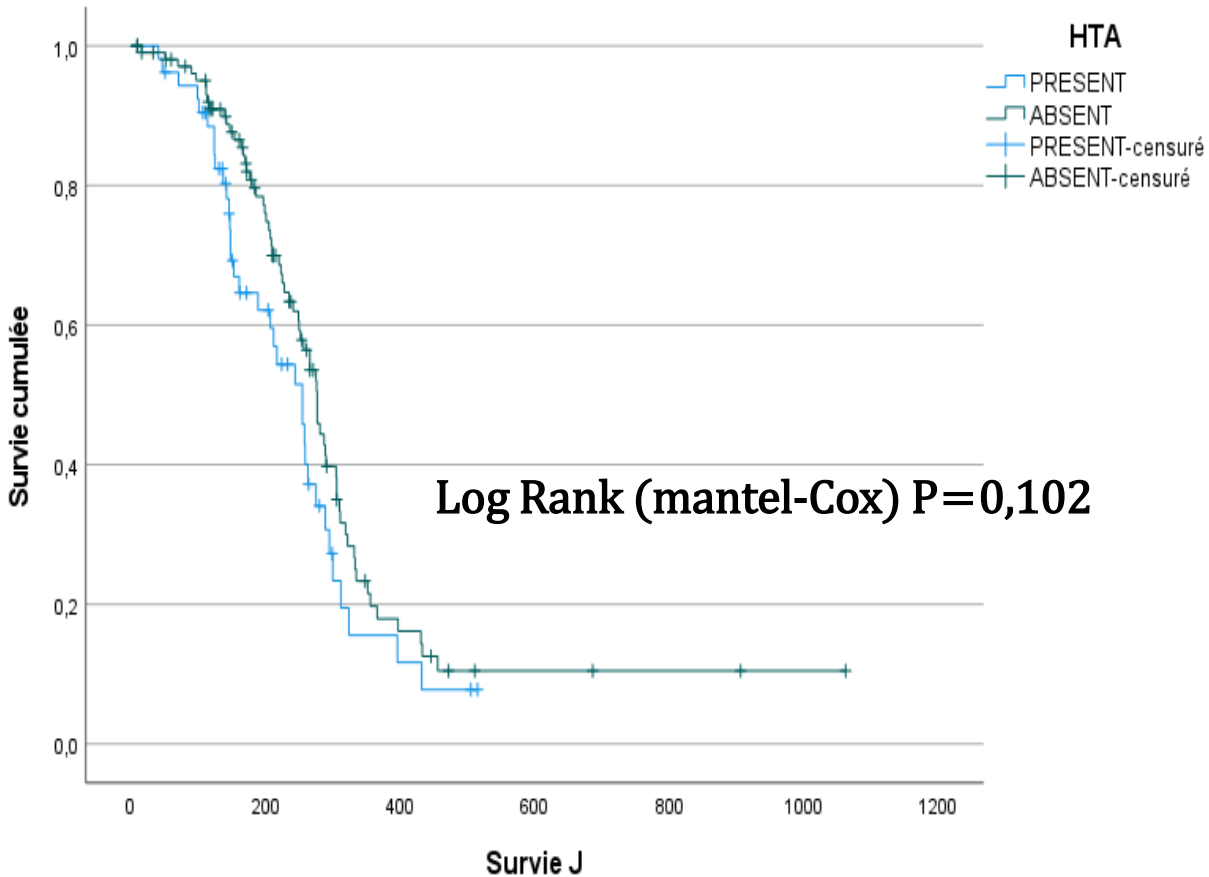
63,1% décès (n=101) avec 39,9% (n=59) censures.

Selon le temps : 74,5% à 6 mois (183 jrs) puis 17,1% à 12 mois (365 jrs) et 0,9% à 24 mois (712 jrs)

Evaluation globale de la survie de la population d'étude

RÉSULTATS (13)

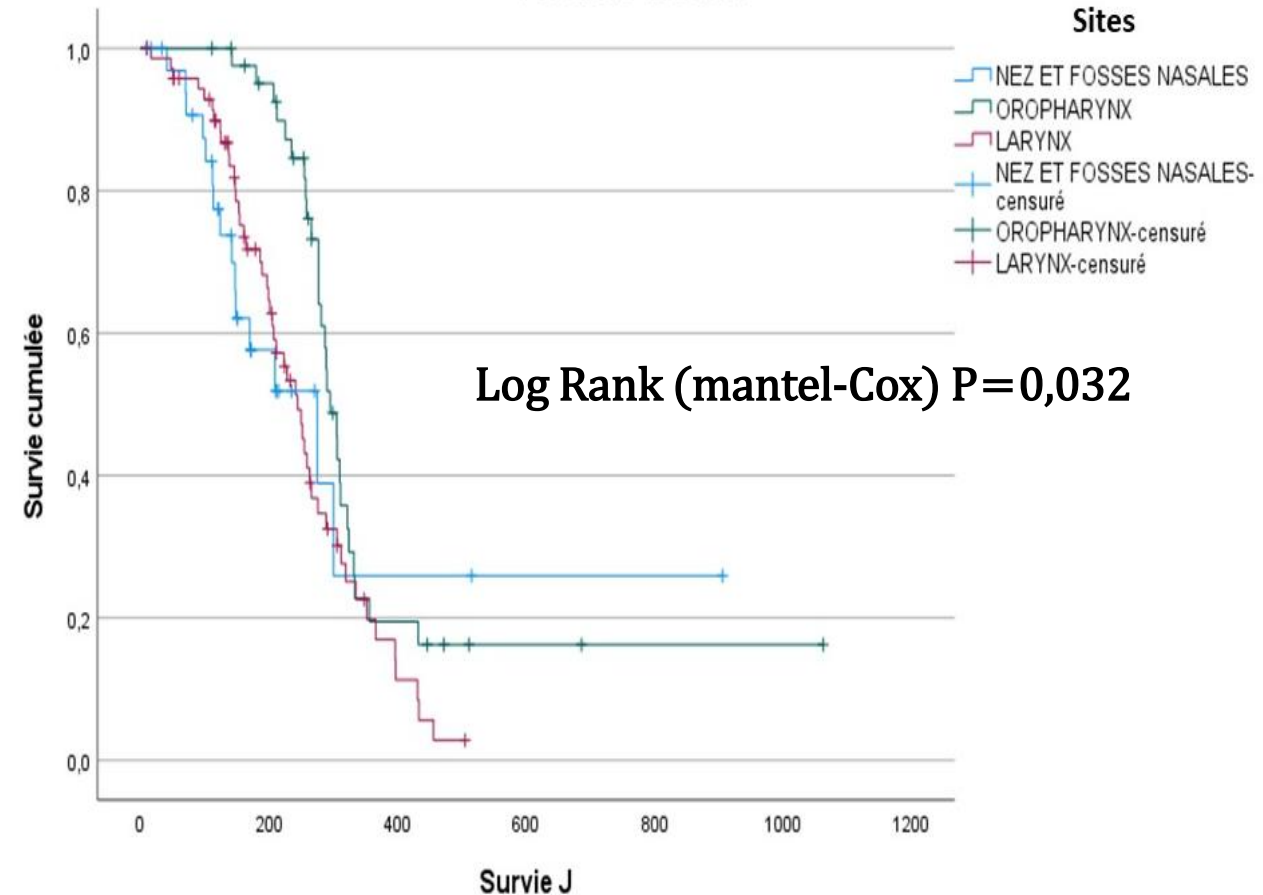
Fonctions de survie



Courbe de survie de la population d'étude selon l'hypertension artérielle

Moyenne de durée de vie : **HTA+ : 245,39 ± 19,23 jrs** vs
HTA- : 339,29 ± 32,82 jrs

Fonctions de survie



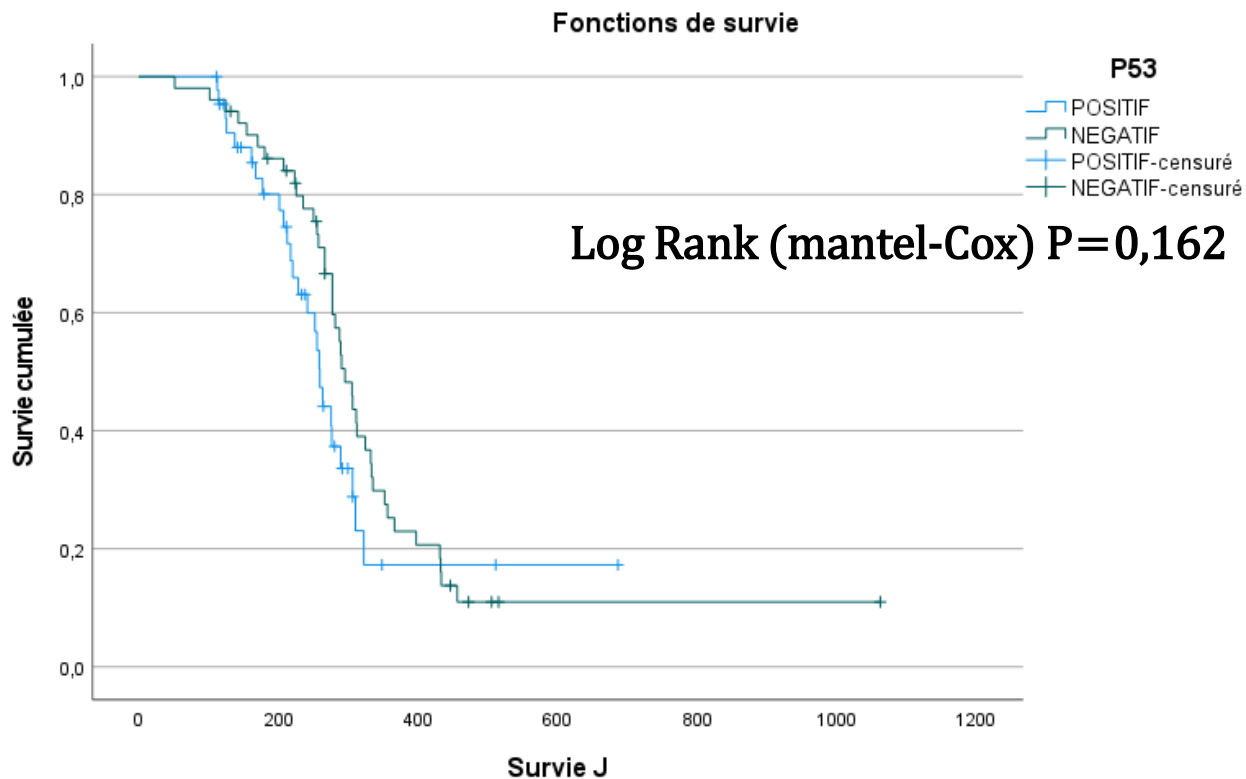
Courbe de survie de la population d'étude selon le site anatomique de la tumeur

Moyenne de durée de vie : Nez et FN : 370,44 ± 92,98 jrs

oroph : 410,88 ± 51,52 jrs

Larynx : 251,77 ± 15,18 jrs

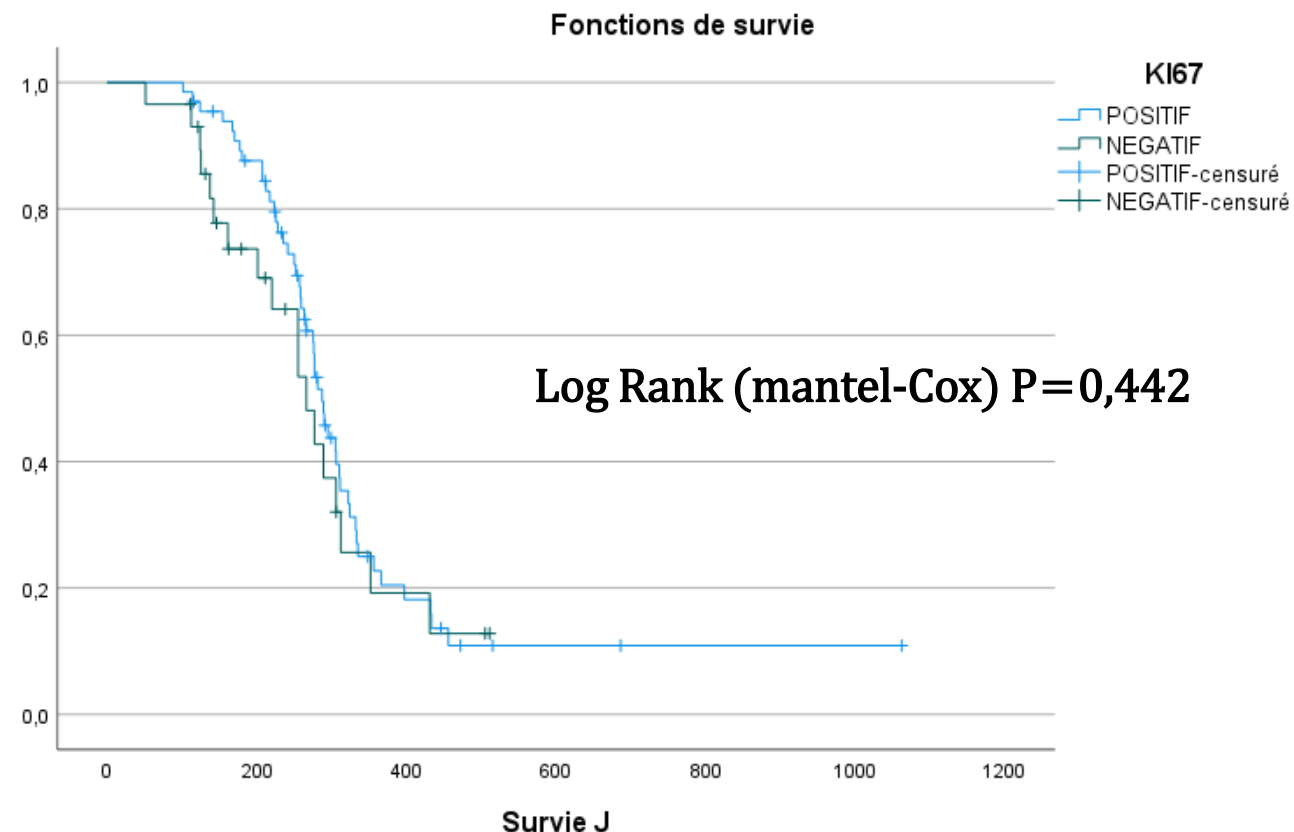
RÉSULTATS (14)



Courbe de survie de la population d'étude selon la P53

Moyenne de durée de vie

- **P53+ : $311,98 \pm 35,52$ jrs**
- **P53- : $369,92 \pm 39,04$ jrs**

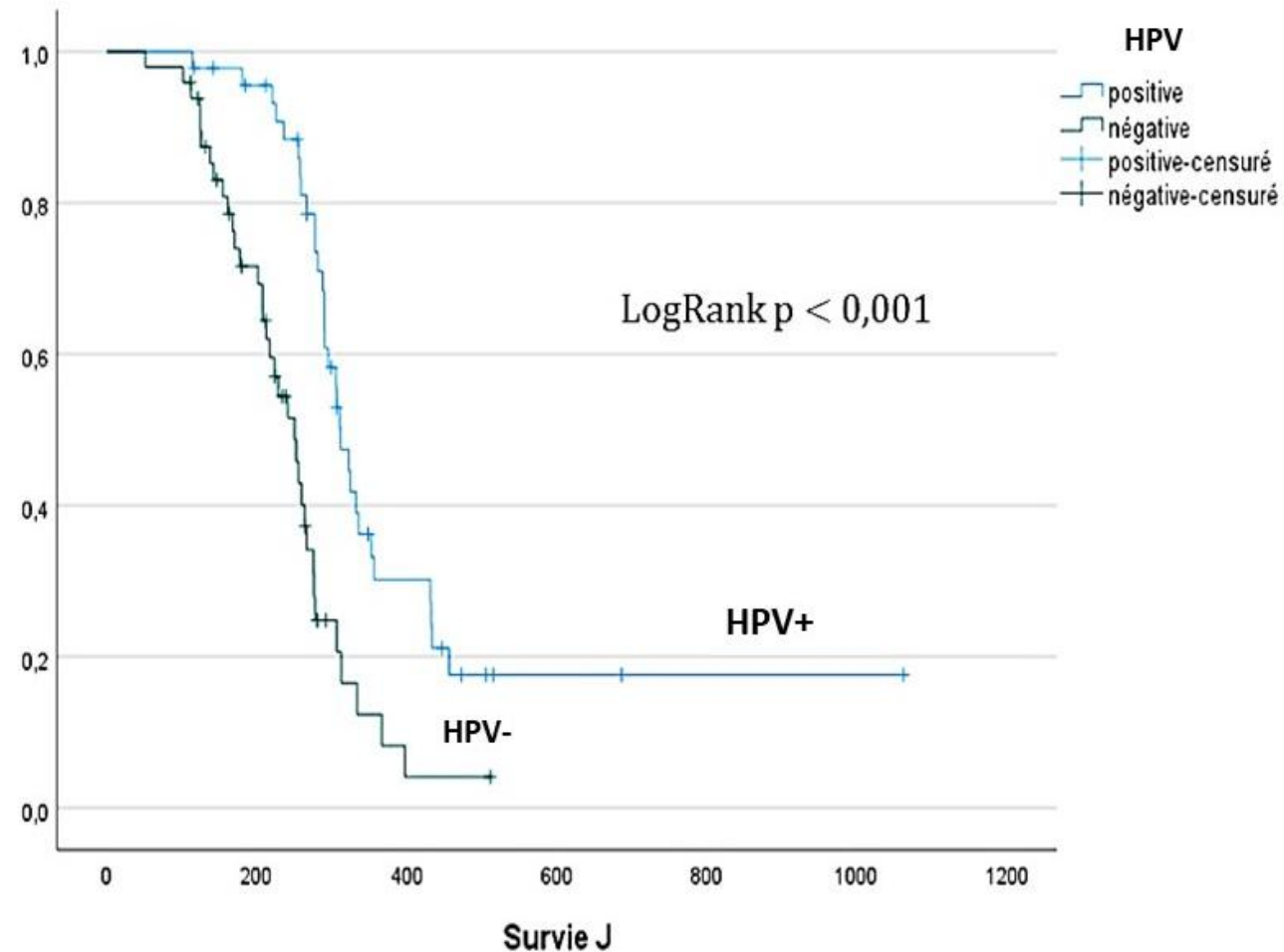


Courbe de survie de la population d'étude selon la Ki67

Moyenne de durée de vie

- **Ki67+ : $369,87 \pm 36,86$ jrs**
- **Ki67- : $276,40 \pm 27,01$ jrs**

RÉSULTATS (15)



Courbe de survie de la population d'étude selon le statut P16

Moyenne de survie :

HPV+ : 440 jours vs HPV- : 245 jours

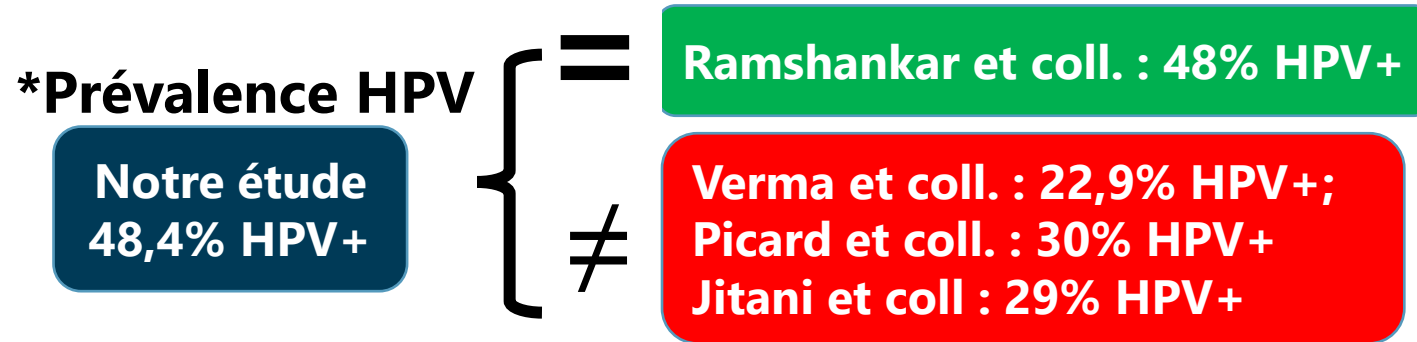
RÉSULTATS (16)

**Tableau 7. Analyses bivariées et multivariées de la survie des patients atteints de CETEC
(Modèle de régression de Cox)**

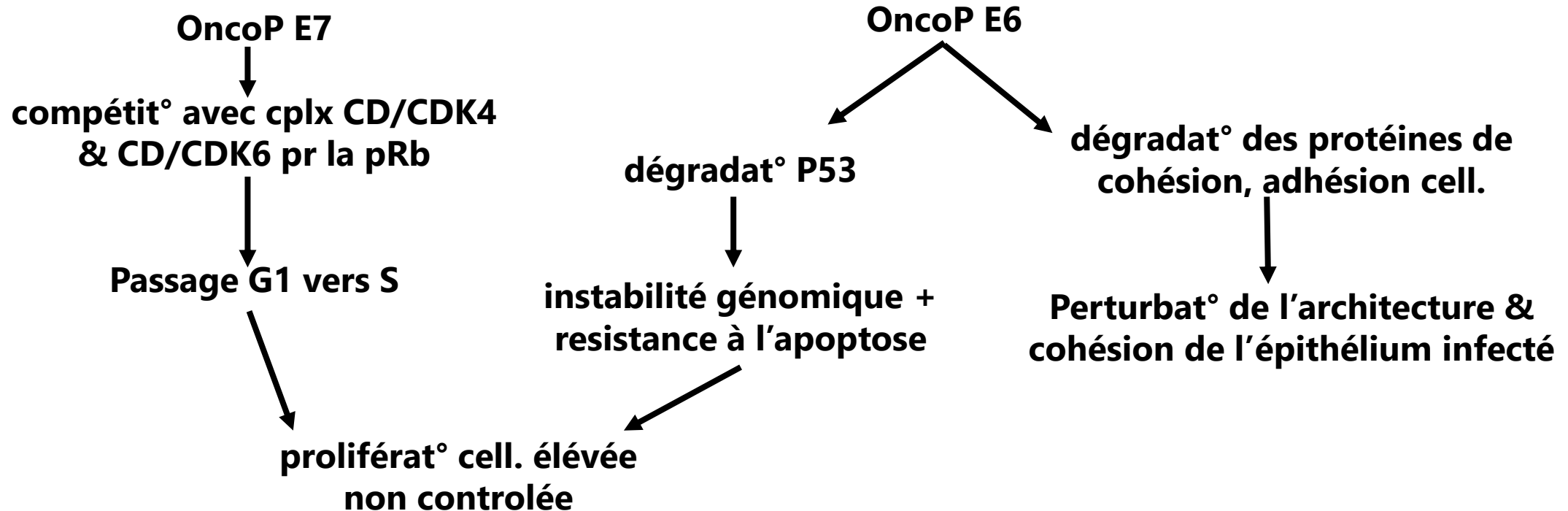
Facteurs	Analyse bivariée		Analyse Multivariée	
	HR (IC à 95%)	P	HR (IC à 95%)	P
Site primaire				
Oropharynx vs	0,523 (0,337 – 0,813)	0,004	0,906 (0,539 – 1,525)	0,711
Autres sites				
Expression P16				
Positive vs	0,365 (0,221 – 0,604)	< 0,001	0,364 (0,216 – 0,612)	< 0,001
Négative				

DISCUSSION (1)

De la comparaison HPV + vs HPV –



Note : OncoP E7 et E6 = carcinogénèse + cibles thérapeutiques potentielles



DISCUSSION (2)

De la comparaison HPV + vs HPV –

***P53**

Notre étude

P53- : 53,7% vs P53+ : 47;3

Implication : P53 = cible thérapeutique et valeur pronostic

P53+ mauvais pronostic :

- **Instabilité génomique**
- **Résistance à l'apoptose**
- **Prolifération cellulaire non contrôlée**

IMPLICATIONS (1)

- **Santé publique:**
 - **outil pour stratégies de SP en matière de Kcer +++ CETEC**
- **Enseignement:**
 - **CETEC**  **enseignée différemment** (universitaire et post-univ.)
+++ HPV-HR; mP53; Ki67

IMPLICATIONS

- **pratiques médicales de routine:**
 - **Meilleure catégorisation des patients avec CETEC**
 - **Intégration de l'IHC dans le bilan d'extension du CETEC**
 - **Poursuivre RCP impulsées par le CNLC**
 - **Sensibilisat° du personnel médical ➡ un réseau fort pour améliorer le parcours du patient cancéreux en ORL**
- **Recherche** : Poser les bases pour de futures études dans le domaine du CETEC

LIMITE DE L'ÉTUDE

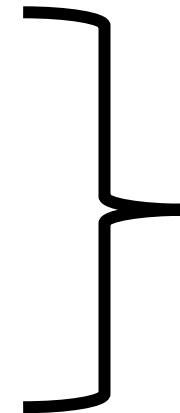
L'approche documentaire rétrospectif n'a pas permis d'avoir certains paramètres d'intérêt ayant un impact sur la survenue et la survie du CETEC :

- la profession,
- l'histoire familiale de cancer,
- le niveau socio-économique,
- les habitudes sexuelles,
- les paramètres biologiques,...

FORCES DE L'ÉTUDE (1)

1. **L'une des 1^{ières} études en RD Congo** à décrire :

- les caractéristiques épidémio-cliniques,
- les facteurs liés à la survie des patients
- L'associat° avec HPV.



**Patients
avec CETEC**

2. l'utilisat° de l'**IHC (triple marquage)** : P16, mP53, Ki67

Conclusion

En effet, La présence étude a relevé :

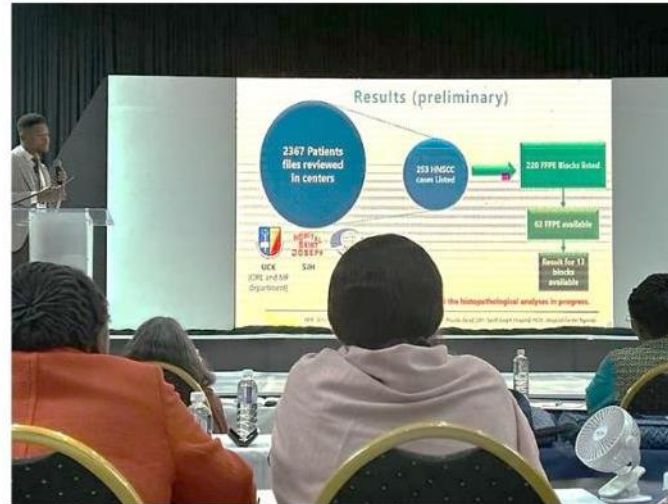
- **l'ampleur significativement élevée du CETEC,**
- **le profil épidémio-clinique caractéristique du CETEC**
- **la prévalence significative de l'HPV ds le CETEC en milieu hospitalier,**
- **L'importance de l'IHC (Triple marquage P16, Ki67, P53) pour affiner le diagnostic + pronostic vital du CETEC**
- **Une mortalité élevée du CETEC mais une survie favorable pour les CETEC oropharyngés, les CETEC HPV+, P53- et Ki67+**

ACTIVITY 2. HIV/AIDS Malignancy U54 Consortia Conference



HIV/AIDS Malignancy U54
Consortia Conference

September 19th to 22th, 2023
Gaborone, BOTSWANA



Categorization and clinical, morphological, histological and immunohistochemical description of Head and Neck squamous cell carcinoma associated with HIV and HPV status from patients in Kinshasa (Democratic Republic of Congo): Preliminary results

Christian N. MATANDA¹, Serge K. MPWATE^{2,4}, Vincent K. MBATU², Fabrice L. BOKAMBANJA^{2,4}, Kathryn Anastos⁵, Marcel YOTEBIENG⁵, Jerome G. SOKOLO¹, Richard N. MATANDA¹, Bienvenu M. LEBWAZE^{2,3,4}.

1. Department of Otorhinolaryngology, University Clinics of Kinshasa, Kinshasa 11, University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo
2. Department of Anatomy Pathology, University Clinics of Kinshasa, Kinshasa 11, University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo
3. Protestant University in Congo, Kinshasa, Democratic Republic of Congo
4. National Cancer Center, Kinshasa, Democratic Republic of Congo
5. Albert Einstein College of Medicine, New York city, United States of America

Abstract:

Introduction

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) is an important cause of morbidity and mortality, and the 6th most commonly encountered cancer in the digestive tract. The pathogenesis of SCC in



P16, Ki67 and P53 markers Expression in head and neck squamous cell carcinoma associated with Human Papilloma Virus and prediction of survival outcomes in Democratic Republic of Congo

Scientific studies

C, MATANDA (1), S, MPWATE (2), D, AZAKO (2), V, MBATU (2), F, BOKAMBANJA (2), J, SOKOLO (1), M, YOTEBIENG (3), R, MATANDA (1), B, LEBWAZE (2)
(1) Department of otolaryngology, university of Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, (2) Department of Pathology, University of Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, (3) Public health, Albert Einstein College of Medicine, New York, United States of America

Background and context

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) is an important cause of morbidity and mortality, and the 6th most commonly encountered cancer in the digestive tract. P16 expression is considered as a predictive marker for the occurrence and development of HNSCC prognostic value for treatment for HPV-related cancer and especially for in oropharyngeal squamous cell carcinoma. P53 and Ki67 are important markers to assess cell cycle dysregulation, proliferation coefficient and also have predictive value to show the progression of lesions in invasive head and neck carcinomas.

Aim

This study investigated the diagnostic of p16 immunohistochemistry for the detection of HPV. Additionally, we assessed the role of P16, Ki67 and P53 as predictive marker for survival outcomes in head and neck squamous cell carcinoma.

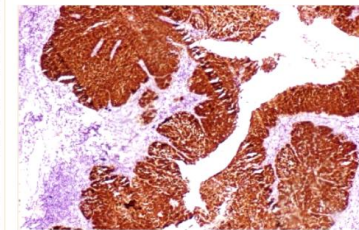
Methods

A retrospective descriptive study from January 2012 to October 2023 at 2 tertiary referral hospital (Kinshasa University Hospital and Nganda Hospital Center). HPV detection carried out using immunohistochemical staining for P16. we also done Ki67 and P53 immunohistochemical staining.

Declaration of interest:

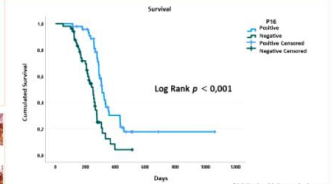
Results

On the 95 formalin fixed paraffin embedded (FFPE) analyzed: 64,2% were men, the median age is 53 years. The most common site was the oropharynx 44,2%, 45,3% were stage III for UICC 8th edition clinical stage and 35,8% were well differentiated cancer.



Immunohistochemistry images made using the Benchmark GX machine showing strong diffuse cytoplasmic marking of tumor cells with the anti-P16 antibody on oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Immunohistochemical analyses for P16, Ki67 and P53 founded 48,4% P16 positive squamous cell carcinomas, Ki67 were positive in 69,5% and 46,3% for P53. Oropharynx represented the most common location for P16 positive squamous cell carcinomas with 76,2% followed by the larynx 29,3%.



Multivariate analyses showed that P16 and the treatment intake were significant favorable factors for overall survival ($p < 0,001$). Ki67 and P53 were not significantly associated with overall survival.

Conclusion

Our findings suggest that p16 expression is a reliable marker of malignant degeneration associated with high-risk HPV infection in head and neck carcinomas and a predictive prognostic factor for favorable overall survival in head and neck squamous cell carcinoma.

References and grant acknowledgements

We want to acknowledge Albert Einstein College of Medicine and university of kinshasa.



REUNION FRANCO-ALLEMANDE D'ORL

IMPACT DU PAPILLOMAVIRUS HUMAIN SUR LA SURVIE DES
PATIENTS ATTEINTS DU CARCINOME EPIDERMOIDE DE LA
SPHERE TETE ET COU A KINSHASA

Dr Christian MATANDA NZANZA

11 Octobre 2024

**MERCI DE VOTRE
AIMABLE ATTENTION**