

UNIVERSITETI MJEKSOR I TIRANËS

FAKULTETI I MJËKSISË

DEPARTAMENTI I MORFOLOGJISË

KORRELACIONE KLINIKE CITOMORFOLOGJIKE

TËPATOLOGJIVE CERVIKALE

Kandidati:DIANA SHAHINI

Udheheqësi Shkencor:Prof.Dr.ELSA KONE

TIRANË 2013

Përmbajtja

1.PARATHËNIE

2.HYRJE

3.QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT

4.METODOLOGJIA

5.REZULTATET

6.DISKUTIMI

7.REKOMANDIME

8.KONKLUZION

9.BIBLIOGRAFIA

PARATHËNIE

Në mbarë botën kanceri cervical është i dyti më izakonshëm , pas atij të gjirit tek gratë.

Në botëçdo 2 minuta vdes një grua nga kjo patologji,kryesisht pas dekadës së 4-t të jetës dhe çdo vit globalisht llogariten rreth 530.000 raste me këtë sëmundje. Më shumë se 80% e rasteve shfaqen në vëndet në zhvillim dhe kjo pritet të shkojë në 90% në vitin 2020.Ndërsa në Evropë çdo vit diagnostikohen rreth 60.000 gra me kancer cervical dhe rreth 30.000 prej tyre vdesin nga kjo sëmundje.

Studimet epidemiologjike, deskriptive dhe laboratorike të biologjisë molekulare, konkludojnë që sëmundja e kancerit të qafës së mitrës në 99% te rasteve është rezultat direkt i infeksionit persistent me tipat specifike onkogene të HPV,duke treguar kështu që HPV është një shkaktar i domosdoshëm i kesaj sëmundjeje.Rreth 15 prej tyre gjenden ne kancerin cervical dhe quhen viruse me rrisk te lartë ,ku bejne pjese HPV të tipit16,18,31,33,35,45,51,56,59,68,73,82.

12 prej tyre shkaktojnë kondilomat beninje dhe klasifikohen si viruse me rrisk te ulët të tipit HPV 6,11,40,42,,43,44,54,61,70,72,81.

Ndryshimet dinamike në zonën e transformimit të qafës së mitrës që ndodhin gjatë jetës së gruas favorizojnë manifestimet qelizore të infeksionit me HPV.Ky virus duke vepruar në epitelin metaplazik skuamoz imatur të zonës se transformimit mund te shkaktojë neoplazine cervikale.Infeksioni produktiv i HPV ndodh vetëm në epitelin skuamoz shumështrësor.Cikli biologjik i HPV varet nga shkalla e diferencimit të këtij epiteli. Virusi infekton qelizat e shtresës bazale të epitelit skuamoz shumështrësor përmes mikroabrazioneve ne lëkure. Karcinogeniciteti i viruseve të HPV kryesisht lidhet me aktivitetin e dy proteinave onkogene të geneve E6 dhe E7.Midis funksioneve të tjera këto gene shkaktojnë interreksionin me supresuesit tumorale p 53 dhe retinoblastomen pRb, respektivisht.Prodhimi i p53 dhe pRb shkakton ndalesën e progresionit qelizor ose apoptozën. E6 dhe E7 supresojne rregullimin e ciklit qelizor,stimulojnë replikimin pa fund të ADN duke inhibuar apoptozen,e cila është përgjigja qelizore karshi dëmtimit të shtuar të ADN.

HPV 6 dhe 11 janë pergjegjës për rreth 90% të kondilomave ekzofitike të organeve gjenitale. Ndërsa viruset me rrisk te lartë, prodhojnë lezione te sheshta ose lehtësisht të ngritura me proliferim stromal dhe kapilar.

Infeksionet nga HPV fillimisht rezultojnë në lezione te gradës së ulët CIN1, ku shumica e tyre pastrohen nga sistemi imun në më pak se 1 vit.

Persistenca e infeksionit me viruset me rrisk te lartë dhe sistemi imun vulnerabël janë faktorë rrisku madhore për zhvillimin karcinomës së qelizave skuamoze dhe më rallë i adenokarcinomës.

Lezionet e CIN2 janë një përzierje e lezioneve tranzitore te gradës së ulët të HPV të destinuara të regresojnë dhe ato të CIN 3 që janë të destinuara të persistojnë. CIN3 rezulton nga infeksioni persistent me HPV me rrisk të lartë.Kanceri mikroinvaziv i qelizave skuamoze zhvillohet nga CIN3.Kanceri rezulton nga humbja e kontrollit

normal mbi rritjen qelizore. Qelizat skuamoze neoplazike invadojnë stromën subepiteliale. Koha mesatare midis infeksionit fillestar nga HPV dhe zhvillimit të CIN3 është më e shkurtër se koha midis shfaqjes së CIN3 dhe progresionit në invazion. Koha nga prania e CIN3 në kancer invaziv është 8.1 deri në 12.6 vjet.

Edhe pse HPV ka kapacitet të rritur për të transformuar qelizën është vertetuar rëndësia e kofaktorëve për zhvillimin e karcinogenezës cervikale. Kështu moshë e re e marrdhënieve seksuale, multipartneriteti, multipariteti, duhanpirja, përdorimi për një kohë të gjatë i kontraceptiveve orale, sëmundjet e tjera seksualisht të transmetueshme, niveli i ulët social ekonomik janë kofaktorë të rëndësishëm që modulojnë rriskun e progresionit nga një infeksion i thjeshtë me HPV, në neoplazi intraepiteliale të gradës së 2,3 deri në ca. cervikal. Gjatë 4 dekadave të fundit është vënë re një ulje drastike në incidencën e kancerit cervikal për shkak të implementimit të programeve screening të citologjive cervikale. Depistimi në kohë i lezioneve preinvazive përbën një problem të rëndësishëm të parandalimit dytësor të kancerit cervikal që konsiston në identifikimin e hershëm të këtyre lezioneve, trajtimin dhe manaxhimin e duhur të tyre si dhe përcaktimin e faktorëve të rriskut për të shmangur përparimin e sëmundjes. Gratë që nuk ekzaminohen me Pap test janë vecanërisht më vulnerable ndaj sëmundjes.

2.Hyrje

2.1 Embriologjia e traktit gjenital femëror

Diferencimi seksual është një proces kompleks që përfshin shumë gjene, disa prej tyre edhe gene autozomale. Roli kryesor në këtë proces dimorfizmi i takon kromozomit Y i cili përmban gjenin që përcakton formimin e testeve, i cili quhet *SRY* (regjioni i Y që përcakton seksin) që vendoset në krahun e shkurtër të tij. Proteina që kodon ky gjen është një faktor transkriptimi që shënon fillimin e një kaskade me pjesëmarrjen e gjeneve që përcaktojnë fatin e organeve seksuale rudimentare. Proteina *SRY* është faktori që përcakton testet dhe nën këtë ndikim ndodh zhvillimi në drejtimin mashkullor ndërsa në mungesë të tij përcaktohet zhvillimi në drejtimin femëror.

Zhvillimi i gonadeve

Megjithëse seksi gjenetik i embrionit përcaktohet që në momentin e fertilizimit, zhvillimi i gonadeve në dy drejtimet përkatese ndodh aty nga java e shtatë e zhvillimit. Gonadet në fillim kanë pamjen e dy kreshtave gjatësore (*kreshtat gjenitale*) të cilat formohen nëpërmjet proliferimit të epitelit dhe të kondensimit të mezenkimes poshtë saj.

Qelizat gjerminale nuk duken në kreshtat gjenitale deri në javën e gjashtë të zhvillimit embrional. (1) Qelizat primordiale që marrin origjinën nga epiblasti migrojnë nëpërmjet shiritit primitiv dhe aty nga java e tretë vendosen midis qelizave endodermale në murin e sakusit vitelin ngjitur me allontoidin. Gjatë javës së katërt me levizje ameboidale ato migrojnë gjatë mezenterit dorsal të zorrës së përparme duke arritur në gonadet primitive në fillim të javës së pestë dhe pushtojnë kreshtat gjenitale në javën e gjashtë. Nëse ato nuk arrijnë në kreshtat, gonadet nuk zhvillohen. Nga sa shihet qelizat gjerminale primordiale kanë një rol nxitës në përcaktimin e llojit të gonadit. (2) .

Menjeherë pas mbërritjes epiteli i kreshtave gjenitale proliferon dhe qelizat epiteliale penetrojnë mezenkimen që është poshtë saj. Aty ato formojnë një numër shiritash të çrregullt që njihen si *shiritat seksuale primitive*. (Fig1)

Në të dy llojet e embrioneve këto shiritat lidhen me epitelin sipërfaqësor gjë që e bën të pamundur diferencimin midis gonadit femëror dhe mashkullor. Në këto kushte gonadi njihet si *gonadi indiferent*.

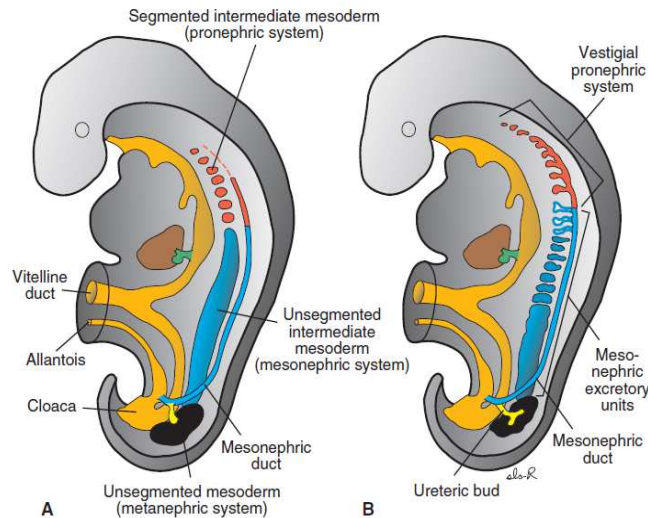


Fig.1

Tek embrioni femër me kromozome seksuale XX, shiritat seksuale primitive shpërbëhen në lëmshe qelizore të çrregullt. Këto lëmshe që përmbajnë grupe të qelizave gjerminalë primitive pushtojnë pjesën medulare të vezores. (3) Më pas këto zhduken dhe zëvendësohen nga stroma vaskulare që formon *medulen e vezores*. Në dallim nga mashkulli tek femra epiteli sipërfaqësor vazhdon të proliferojë. Në javën e shtatë ai formon një gjeneratë të dytë të shiritave (*shiritat kortikale*) të cilët penetrojnë mezenkimën poshtë saj duke ruajtur lidhjen me sipërfaqen. Në muajin e tretë këto shiritat ndahen në grumbuj qelizore të izoluar. Qelizat në këto grumbullime vazhdojnë të proliferojnë dhe fillojnë të rrethojnë çdo ovogon me një shtresë qelizash epiteliale që njihen si *qeliza folikulare*. Së bashku ovogonet dhe qelizat folikulare përbëjnë një *folikul primordial*.

Seksi gjenetik i embrionit përcaktohet në kohën e fertilizimit në varësi të spermatozoidit që mbart ose kromozomin X ose atë Y. Në embrionin me konfiguracionin e kromozomeve seksuale XX, shiritat medulare të gonadit regresojnë dhe zhvillohet një gjeneratë e dytë e shiritave kortikale. Në embrionin me kompleksin e kromozomeve seksuale XY, shiritat medulare do të zhvillojnë shiritat e testit, ndërsa shiritat kortikale sekondare nuk do të zhvillohen.

Duktuset gjenitale

Fillimisht të dy llojet e embrioneve kanë dy çifte të duktuseve gjenitale: *duktuset mezonefrike (të Wolff)* dhe *duktuset paramesonefrike (të Muller)*.

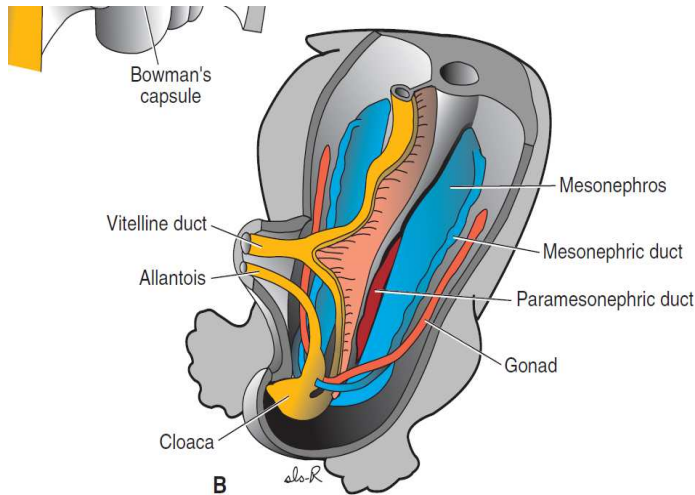


Fig.2

Duktuset e Muller-it formohen nga një invaginim gjatësor i epitelit në sipërfaqen anterolaterale të kreshtës urogjenitale. Në pjesën kraniale duktuset hapen në kavitatin abdominal me një strukturë në formë hinke. Ndërsa në pjesën kaudale ai fillimisht drejtohet lateralisht duktusit mezonefrik, pastaj e kryqëzon atë nga përpara (në aspektin ventral) duke u gjëndur në pozicionin kaudomedialisht. (Fig.2) Në linjën e mesit ai vjen në kontakt të ngushtë me duktusin paramezonefrik të anës së kundërt. Të dy duktuset fillimisht ndahen nga një septum më pas ato fuzionojnë duke formuar kështu *kanalin uterin*. Majat kaudale të duktuseve të kombinuar projektohen në murin posterior të sinusit urogjenital ku ata shkaktajnë një fryrje të vogël që njihet si *tuberkuli paramezonefrik* ose i Muller. Duktuset mezonefrike hapen në sinusin urogjenital në secilën anë të tuberkulit mullerian.

Rregullimi molekular i zhvillimit të duktuseve gjenitale

SRY është një faktor transkriptimi dhe një mastër gjen në procesin e zhvillimit të testesteve. Ai me sa duket vepron në lidhje të ngushtë me gjenin *autozomal SOX9*, një rregullator transkriptues që mund të nxisë diferencimin e testesteve. Ndërsa tek femra gjeni *WNT4* është gjeni që përcakton zhvillimin e ovareve. Ky gjen së bashku me *DAX1* (një antar i familjes së receptorit nuklear për hormonin) frenon funksionin e *SOX9*. Përveç *WNT4*, ka edhe gjene të tjerë që rregullojnë ekspresionin e gjeneve përgjegjëse për diferencimin e vezoreve, të cilët ende nuk janë identifikuar. Një nga këta gjene target mund të jetë gjeni *TAFII105*. Proteina që prodhon ky gjen përbën një subunitet të proteinës që lidh *TATA* për ARN polimerazën në qelizat folikulare të vezores. *Estrogenët* janë gjithashtu të përfshirë në diferencimin seksual dhe në ndikimin e tyre, *duktuset paramezonefrike* (të Muller) stimulohen për të formuar tubat e mitrës, mitrën, cerviksin dhe vaginën e sipërme. Gjithashtu, *estrogenët* veprojnë edhe në gjenitale të jashtme në stadin indiferent për të formuar labia majore, minore, klitoris dhe vaginën e poshtme.

Duktuset gjenitale tek femra

Duktuset paramezonefrike zhvillohen në duktuset gjenitale kryesore të femrës. Fillimisht në secilin duktus dallohen tri pjesë: 1) pjesa kraniale vertikale që hapet në kavitetin abdominal; 2) një pjesë horizontale që kryqëzon duktusin mezonefrik; 3) një pjesë kaudale vertikale që fuzionon me partnerin e tij të anës së kundërt. Me zbritjen e vezores dy pjesët e para zhvillojnë *tubin uterin* dhe pjesët kaudale fuzionojnë për të formuar *kanalin uterin*. (Fig. 3.A)

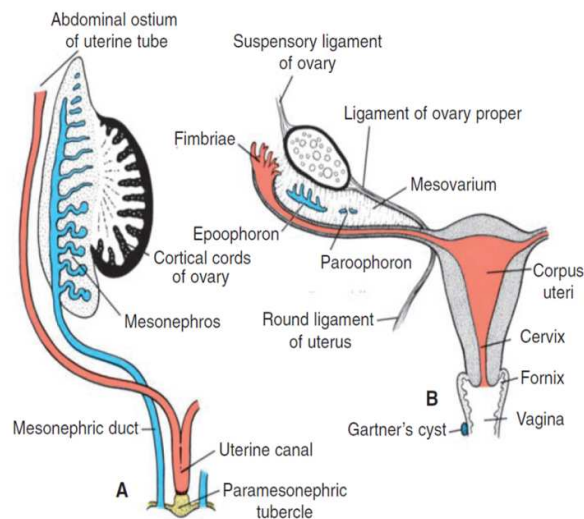


Fig.3

Kur pjesa e dytë e duktuseve paramezonefrikë lëviz mediokaudalisht, kreshtat urogenitale gradualisht shtrihen në një plan transversal. Pasi duktuset fuzionojnë në linjën e mesit, përcaktohet një palosje pelvike transversale. (4) Kjo palosje e cila shtrihet

nga anët laterale të duktuseve paramezonefrikë të fuzionuar në murin e pelvisit është *ligamenti i gjërë i mitrës*. (Fig.3.B) Tubat e mitrës shtrihen në kufijtë e sipërm të tij, ndërsa vezoret shtrihen në sipërfaqen posteriore të tij. Mitra dhe ligamentet e gjëra ndajnë kavitetin pelvik në *xhepin uterorektal dhe xhepin uterovezikal*. Duktuset paramezonefrikë të fuzionuar japin *corpus* dhe *cervix* të mitrës. Ato rrethohen nga një shtresë e mezenkimës që formon shtresën muskulore të mitrës (*myometrium*) dhe peritoneum mbulues (*perimetrium*)

Vagina Menjëherë pasi majat solide të duktuseve paramezonefrikë arrijnë sinusin urogjenital, dy palosje rriten nga jashtë pjesës pelvike të sinusit. Këto përveshje nga jashtë, *bulbet sinovaginale* proliferojnë dhe formojnë një *pllakë vaginale* solide. (Fig.4.A) Proliferimi vazhdon në fundin kranial të pllakës duke rritur distancën midis mitrës dhe sinusit urogjenital. Aty nga muaji i pestë rritja periferike e vaginës është e përcaktuar. Shtrirjet anësore të vaginës rreth fundit të mitrës *fornikset vaginale* janë me origjinë paramezonefrikë. (Fig.4.B.C) Nga sa shihet, vagina ka origjinë të dyfishtë ku pjesa e sipërme rrjedh nga kanali i mitrës ndërsa pjesa e poshtme nga sinusi urogjenital.

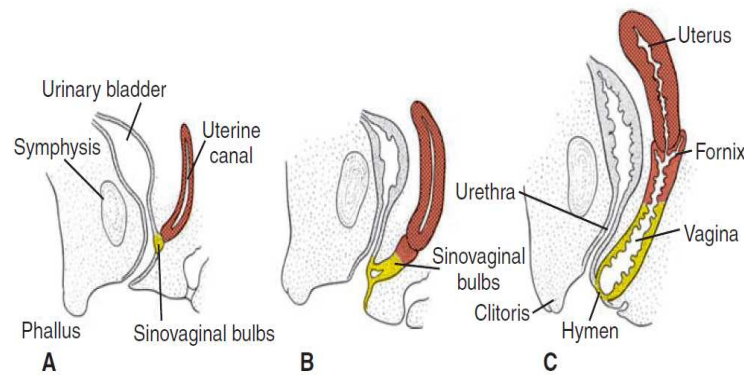


Fig.4. Seksione sagitale që tregojnë formën e uterusit dhe vaginës në stadi të ndryshme të zhvillimit

Lumeni i vaginës ndahet nga sinusi urogjenital (Fig.5.A) nëpërmjet një pllake të hollë indore që njihet si *hymen* (Fig.5.B.C) e cila përbëhet nga epiteli që kufizon sinusin dhe një shtresë e hollë me qeliza vaginale. Femrat mund të ruajnë disa mbetje të tubave ekskretore kraniale dhe kaudale në mezovar ku ata formojnë përkatësisht *epoophoron* dhe *paroophoron*. Nderkohë që duktuset mezonefrikë zhduken, bëjnë perjashtim një pjesë e vogël kraniale që gjëndet në epoophoron dhe rastësisht një pjesë gjithashtu e vogël kaudale që gjëndet në murin e mitrës ose vaginës. (5) Pikërisht këto mbeturina

mund të formojnë më paskistet e Gartner.

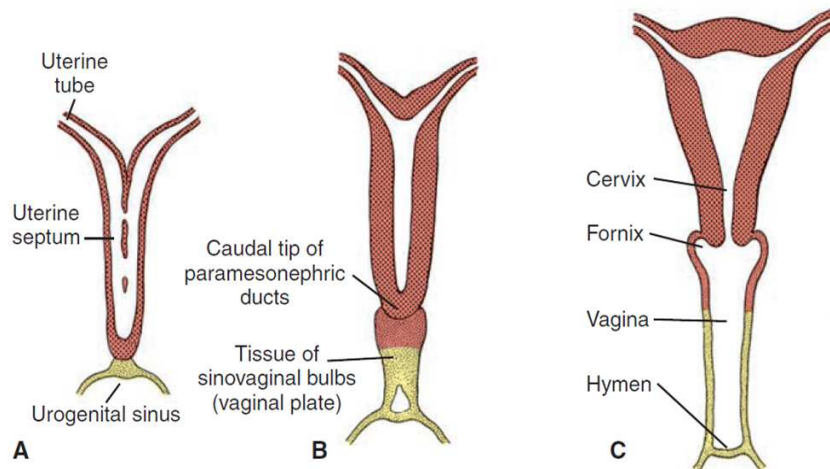


Fig.5 Formimi i uterusit & vaginës. A.(9 jave) B.(3muaj) C.(i porsalindur)

Cerviksi

Siç u tha më sipër duktuset Myleriane formohen si invaginime nga fusha urogenitale. Këto duktuse shtrihen në pjesën kaudale, nga mesenkima laterale në mezonefros. Nga java e shtatë duktuset kthehen medialisht dhe anteriorisht në mezonefros duke u takuar në linjen mediane. Rritja kaudale e vazhdueshme rezulton në duktuset e fuzionuara eventualisht duke iu bashkuar sinusit urogenital. Masa solide zmadhohet në sinusin urogenital dhe bëhet tuberkuli Mylerian. Septumi median brënda duktusit zhduket duke formuar një kanal të vetëm utero vaginal i veshur nga epiteli cilindrik. Nga java e 11-të e shtatzanisë ,qelizat skuamoze të stratifikuara parcialisht zëvendësojnë qelizat cilindrike dhe nga java e 16-të shfaqet cervixi rudimentar.(6)

Pika në të cilën qelizat cilindrike dhe skuamoze takohen është junksioni skuomo-kolumnar nativ ose original.(7) Lokalizimi i junksionit skuomo-kolumnar varion gjatë jetës fetale. Nga java 24 dhe 32 e shtatzanisë junksioni lokalizohet brënda kanalit endocervikal. Pas javës së 32-të të shtatzanisë ai shtrihet drejt vaginës por afër termit (java e 40 e shtatzanisë) ai kthehet prapë në kanalin cervical.(8) Në disa individë ai mbetet në pjesën e jashtme të cerviksit dhe mund të lokalizohet në sipërfaqen vaginale në kohën e lindjes. Qelizat skuamoze marrin origjinën nga shtrirja kraniale e sinusit uro-gjenital ose nga qelizat e rezervës poshtë qelizave cilindrike origjinale të kordinuara nga proteina p63(9) Shkalla e zëvendësimit skuamoz propabilisht influencohet gjithashtu nga stroma vaginale fqinje dhe më vonë modulohet nga prezenca ose mungesa e hormoneve seksuale steroide, veçanërisht e estrogenit. Njihet fakti që estrogeni i shtuar shkakton shtrirje të vonuar kaudale të duktuseve Myleriane dhe ndërprerje të zhvillimit qelizor skuamoz(10)

2.2 Anatomia e cerviksit uterin

Termi *cerviks* derivon nga gjuha latine (fjala- qafë). Ajo është shtrirja e poshtme e uterusit dhe ndahet në 2 porcione .Porcionin e poshtëm (porcio vaginalis) që shtrihet në vaginë dhe është strukturë që mund të shihet pas vendosjes së spekulimit. Porcioni i sipërm (cerviksi supravaginal) që shtrihet nga vagina në segmentin e poshtëm uterin. (Fig.6)

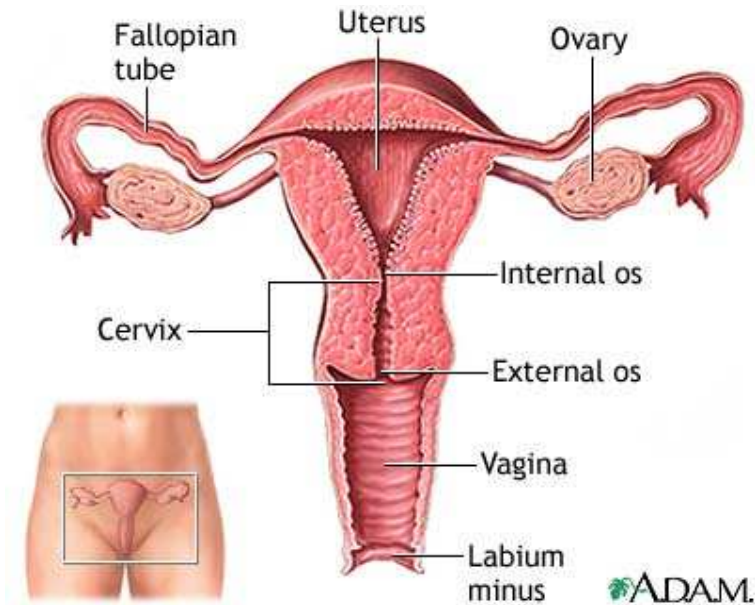


Fig.6. Organet gjenitale femërore

Cerviks uteri orientohet në pozicion oblik në vaginë. Cerviksi posterior përfaqëson pjesën më të madhe të porcionit dhe zë gjysmën e volumit të cerviksit në total. (11) Sipërfaqet topografike mbi sipërfaqen cervikale në mënyrë konvencionale identifikohen duke përdorur numrat e orës. Në nulipare cerviksi cilindrik zë rreth 50% të volumit uterin total. (12) Ai është rreth 3 cm i gjatë dhe me diametër rreth 2 cm. Në qendër lokalizohet orificumi cervical ekstern ose fillimi i kanalit endocervikal që është rreth 3-5 mm në diametër. Gjatë shtatëzanisë cerviksi zmadhohet për shkak të kongestionit vaskular dhe proliferimit të fibrave elastike dhe të muskulaturës së lëmuar. (11) Kanali cervical është rreth 3 cm i gjatë dhe shtrihet nga orificiumi ekstern në segmentin e poshtëm uterin ose isthmusin. Kanali cervical ka formë fuziforme dhe diametri i tij varion gati 8 mm i gjërë. Në junctionin cerviko uterin kanali ngushtohet dhe bëhet i rrumbullakët. Ky porcion njihet si orificiumi cervical intern. Kanali cervical përmban rrudha që njihen si *plikeae palmate* ose *arbor vite uteri* (11). Cerviksi mbështetet nga indet e buta parametrale, ligamentet uterosakrale dhe ligamentet kardinalë të Macken-rodht. Ky ligament siguron burimin kryesor të mbështetjes cervikale (13). Cerviks uteri vaskularizohet nga degët cerviko vaginale të arteries uterine, të cilat futen në cerviks lateralisht përmes indeve të buta

parametrare.Drenimi venoz shkon paralel me atë arterial.Nervat sensore nga cerviksi dhe vagina inferiore fillojnë nga stroma e thellë e kanalit endocervikal.Mungesa relative e inervimit të sipërfaqes ekzocervikale mund të shpjegojë diskomfortin minimal të pacienteve gjatë marrjes së biopsive ose krioterapisë duke u krahasuar me krampet e forta që rezultojnë nga kyretazhi endocervikal.

2.3 Histologjia e cerviks uteri

Epiteli skuamoz

Pjesa më e madhe e porcionit cervical mbulohet nga epiteli skuamoz shumë shtresor.Kjo sipërfaqe njihet ndryshe si ekzocerviksi.Qelizat skuamoze arbitrarisht ndahen në katër shtresa dalluese (14).

1.*Shtresa e qelizave bazale ose germinale* kompozohet nga një ose dy shtresa të qelizave të vogla kuboide që përmbajnë bërthama të mëdha të rrumbullakta ose ovale që ngjyrosen errët.Figurat mitotike këtu shihen rrallë.

2.*Shtresa qelizore parabazale* që përbëhet nga qeliza polihedrike të çrregullta me bërthama të mëdha ovale,të errëta.Në shumicën e këtyre qelizave mund të shihen nukleolat.Në mikroskopinë elektronike janë prezente tonofilamentet gjë që tregon për diferencim skuamoz.Këtu gjenden qeliza që lidhen nëpërmjet desmozomeve të shumta.

3.*Shtresa qelizore intermediare ose navikulare* konsiston në qeliza të sheshta me citoplazëm të pasur me glikogjen.Kjo shtresë përbën shumicën e qelizave skuamoze.

4.*Shtresa superficiale ose korneale* kompozohet nga qeliza të sheshta të zgjatura me nukleuse të vogla piknotike.Mikroskopia elektronike e këtyre qelizave tregon praninë e filamenteve të keratinës.(7) Ndërsa maturimi i qelizave skuamoze varion dukshëm vetëm qelizat bazale dhe superficiale mund të identifikohen në mënyrë të vazhdueshme.(14)Qelizat e Langerhansit dhe rrallë melanocitet shpërndahen midis qelizave skuamoze.Maturimi i qelizave skuamoze është estrogen dependent dhe realizohet për rreth 4 dite.Në periudhën pre dhe postmenopauzale predominojnë qelizat skuamoze me pak mature bazale dhe parabazale.Këto qeliza përmbajnë receptorë të shumtë të faktorit të rritjes epidermal dhe estrogenit.Faktori epidermal i rritjes stimulon aktivitetin mitotik dhe promovon diferencimin skuamoz.Estrogjeni stimulon sintezën e ADN dhe shkurton ciklin qelizor(15)Filamentet intermediare të citokeratinave janë proteina që përbëjnë pjesën më të madhe të matriksit citoskeletik.Ekzistojnë rreth 20 polipeptide citokeratinash.Citokeratinat ruajnë integritetin e tyre gjatë transformimit qelizor duke përfshirë dhe ndryshimet malinje.Ato variojnë në bazë të tipit të qelizave epiteliale.Citokeratinat 1,4,5,6,10,13,14,15,16,19 dhe 20 janë të pranishme në qelizat skuamoze të ekzocerviksit.(16)

Mendohet që alterimet e citokeratinave kontribuojnë në efektin kontrast të acidit acetik që përdoret gjatë ekzaminimit kolposkopik. Membrana bazale shtrihet poshtë qelizave bazale. Në mikroskopinë elektronike është 3 mikrommetër në trashësi dhe konsiston në laminën densa që kufizon stromën cervikale që shtrihet nën të dhe laminën lucida që kufizon qelizat bazale.

Epiteli cilindrik

Kanali endocervikal vishet nga një shtresë e vetme qelizash cilindrike (ose qelizat glandulare). Bërthamat e këtyre qelizave janë me formë të rrumbullakët në ovale dhe të vendosura në pjesën bazale të qelizave. Shumica e këtyre qelizave sekretojnë mukus që quhet mucinë duke përdorur proceset apo dhe merokrine. Mikroskopia elektronike demonstron praninë e cilieve dhe granulave sekretore të përmasave të ndryshme. (15) Qelizat endocervikale invaginohen në stromën cervikale në një thellësi përafërsisht 5-8 mm. Meqenëse nuk ka struktura duktale procesi sekretimit teknikisht përfaqësohet me formimin e kripteve të cilat quhen gjëndrra endocervikale. (17) Hiperplazia mikroglandulare është një proliferim benign glandular që konsiston në shtresa të gjëra të qelizave endocervikale. Ky është një proces benign ku mungojnë mitozat dhe bërthamat qelizore kanë karakteristika beninj.

Ndërprerja e qelizave skuamoze të shtresëzuara dhe qelizave cilindrike njihet si JSC. Ky junksion është ndërprerë në rreth 1/3 e mostrave të ekzaminuara. Ndërsa në pjesën tjetër vërehen transformime graduale nga një tip qelizor në tjetrin. (13) Stroma cervikale përbëhet nga indi fibrotik lidhor me sasi të pakta të muskulaturës së lëmuar dhe fibrave elastike. Në rreth 1% të rasteve mund të vihen re struktura të vogla të rrumbullakta që vishen nga qeliza të sheshta kuboide thellë brenda stromës në regjionin e orës 3 dhe 9. Këto përfaqësojnë mbeturinat embriologjike Wolfiane. Mbi sipërfaqen e stromës vendosen arkadat e kapilarëve.

2.4 Zona e transformimit dhe formimi i metaplazisë skuamoze

Metaplazia përcaktohet si një transformim nga një tip qelizash mature në një tip tjetër qelizash mature. Ky proces zakonisht përfshin kthimin nga qeliza cilindrike në qeliza skuamoze shumë shtresore, por mund të ndodhë gjithashtu dhe transformimi nga një tip qelizash cilindrike në një tjetër.

Metaplazia ndodh në disa organe si në bronke, stomak, fshikëzën urinare dhe në gjëndrën e pështymës. Por metaplazia e cerviksit uterin paraqet interes të vecantë për faktin se ajo është vendi ku zhvillohet karcinoma e cerviksit. (16) Faktorët që indukojnë metaplazinë skuamoze të cerviksit përfshijnë konditat e ambjentit, irritimet mekanike, inflamacionin kronik, ndryshimet e pH ose ndryshimet në ballancën e hormoneve steroide seksuale. Edhe pse zona e transformimit shfaqet gjatë jetës fetale si konsequencë e ekzpozimit me hormone estrogjene amëtare, niveli i lartë i estrogjeneve që fillon në pubertet dhe zgjat deri në menopauzë është përgjegjës për ndryshimet e ZT gjatë jetës riprodhuese të gruas. Rritja esasisë së estrogenit në

pubertet formon depozitat e glikogjenit në qelizat epiteliale dhe për rrjedhojë kolonizimin e Laktobacilit acidofilik në vaginë. Laktobacili prodhon acid laktik i cili e redukton pH vaginal në <4.7. Ky ambient acid do të dëmtojë minimalisht qelizat skuamoze superficiale të cilat zëvendësohen vazhdimisht me epitelin skuamoz shumështrësor. Zhvillimi maksimal i zonës së transformimit vërehet vonë në jetën fetale, gjatë menarkave kur shfaqen estrogenet qarkullues në gjak, gjatë shtatëzanisë së parë dhe nga përdorimi i K.O (kontraktivëve oralë). Alterimet qelizore nga infeksionet me HPV, aktivizojnë procesin e metaplazisë imature dhe nxisin neoplazinë cervikale skuamoze.

Metaplazia propabilisht fillon kur JSC original lëviz në porcionin cervical dhe ekspozon qelizat cilindrike delikate ndaj ambientit acid-bakterial të vaginës. Kështu gradualisht qelizat skuamoze imature dhe më vonë ato mature zëvendësojnë qelizat cilindrike. Këto qeliza metaplazike eventualisht replikohen dhe perfshihen në qelizat skuamoze shumështrësore të cilat ekzistojnë këtu normalisht. **(18)**

Gjatë jetës së një gruaje në menopauzë, JSC rikthehet në kanalën endocervikale të cili ka pH më neutral të mukusit cervical. *Pozicioni i JSC në lindje njihet si JSC nativ ose origjinali. JSC i ri formohet nga migrimi i induktuar nga metaplazia.*

*Zona e transformimit përcaktohet teknikisht si sipërfaqja midis JSC original dhe atij të ri. **(14)***

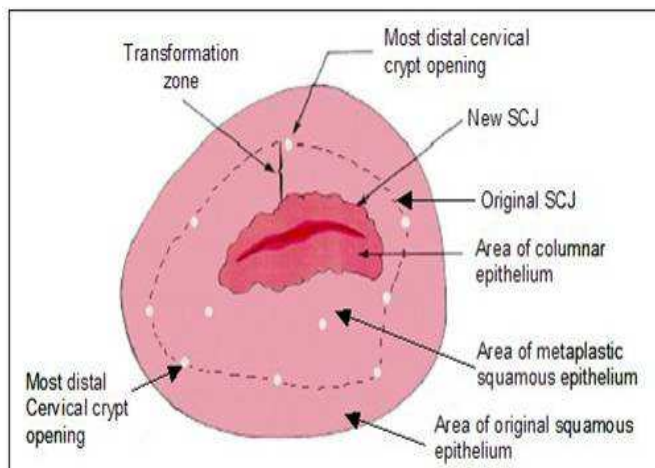


Fig.7 Diagrama skematike e ZT

Natyra dinamike e procesit të transformimit të qelizave cilindrike me ato skuamoze rezulton në një epitel mix matur dhe imatur. Pikërisht këto qeliza metaplazike përbëjnë zonën e transformimit. **(20)** (Fig.7) Evolucioni i ZT bëhet nga dy mekanizma: Mekanizmi i parë konsiston në epitelizimin e vazhdueshëm me qeliza të reja skuamoze që derivojnë nga epiteli skuamoz i formuar përpara. Ky transformim epitelial është

gradual por progresiv dhe fillon nga periferia e ZT dhe avancon në mënyrë koncentrike gjatë kanalit cervical.Në ZT mund të shihen ishuj të metaplazisë imature.Mekanizmi i dytë konsiston në zhvillimin e metaplazisë nga qelizat e rezervës që gjenden nën qelizat cilindrike.Kështu epiteli fraxhil cilindrik i irrituar nga a.laktik, zëvendësohet nga qelizat e rezervës të cilat janë qeliza të vogla kuboide me kromatinë të ngjeshur dhe citoplazëm të bollshme që pozicionohen poshtë epitelit cilindrik. Origjina e qelizave të rezervës mbetet e paqartë.Ato mund të marrin origjinën nga qelizat e kreshtës embrionale urogenitale,qelizat skuamoze fetale,fibroblastet e stromës.Aktualisht studiuesit mendojnë që qelizat e rezervës e marrin origjinën nga diferencimi i qelizave cilindrike.Pranja e citokeratinave 5,6,8,13,14,15,16,17,18 dhe 19 në sasi variabël tregon për origjinën epiteliale të këtyre qelizave. Fillimisht qelizat e rezervës shfaqen si një shtresë e vetme qelizore direkt nën qelizat cilindrike. Me kalimin e kohës këto qeliza kuboide proliferojnë në qeliza metaplazike skuamoze imature.(Fig.9) Gjatë proliferimit të qelizave të rezervës sasia e citoplazmës rritet,bërthamat zvogëlohen disi dhe shfaqen nukleoat prominente.Ndërsa procesi vazhdon qelizat dalin në sipërfaqe,pajisen me glikogjen citoplazmik,bërthamat bëhen të vogla e të rrumbullakta me kromatine uniforme dhe humbin nukleolat e tyre.(22)

Ndërsa qelizat e rezervës proliferojnë dhe kthehen në qeliza metaplazike imature, citokeratinat 8 dhe 18(që janë unike për qelizat cilindrike dhe të rezervës) zhduken dhe predominon citokeratina 19 gjatë gjithë trashësisë së epitelit.Dhe kur qelizat metaplazike maturohen në qeliza skuamoze ,citokeratinat 15 dhe 19 shfaqen në qelizat bazale dhe parabazale ndërsa në qelizat intermediare dhe sipërfaqësore shfaqen citokeratinat 4,10,13,14. Citokeratina 17(Ck 17) shërben si markuese e qelizave bazale të epitelit.Citokeratinat 6 dhe 16 predominojnë në qelizat metaplazike që kanë potencialin të kthehen në displazike.Prediktorë të tjerë të potencialit displazik janë shkalla e proliferimit metaplazik dhe grada e ndryshimeve metaplazike.(21)

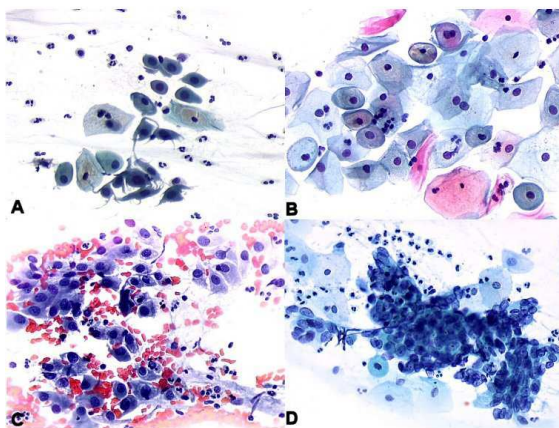


Fig.8 Imazhe citologjike të metaplazisë mature & imature

Procesi i metaplazisë është një proces variabël ku është e zakonshme që të shikosh ishuj të metaplazisë mature të ndërprerë me epitel cilindrik jo metaplazik. Në sipërfaqe të tjera mund të shihet metaplazi mature që mbulon gjëndrat endocervikale me proliferim të pakët ose jo metaplazik. (Fig.8)

Meqenëse metaplazia shkaktohet nga irritimi ose inflamacioni është e zakonshme të gjenden limfocite dhe qeliza plazmatike. Ndonjëherë mund të gjenden dhe qeliza inflamatore akute në stromë dhe në sipërfaqen e qelizave metaplazike. Inflamacioni kronik ishtirë mund të rezultojë në formimin e folikujve të vegjël limfatike brenda stromës sipërfaqesore. Në përgjithësi zona e transformimit evidentohet duke vënë në dukje praninë e qelizave cilindrike poshtë ose afër epitelit skuamoz.

Metaplazia mature shtrihet midis metaplazisë imature dhe JSC origjinal.

Epiteli metaplazik matur përbëhet nga shtresa shumëqelizore të mirëdiferencuara.

Ndërsa metaplazia imature përmban pak shtresa të qelizave të padiferencuara. (Fig.10)

Metaplazia mature ka dy karakteristika unike që nuk gjenden në atë imaturë, hapjet gjëndërore dhe kistat e Nabothit.

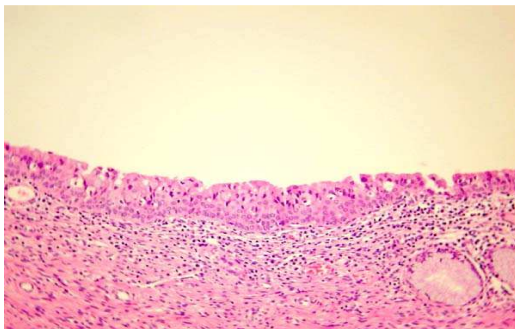


Fig.9 Metaplazia imature

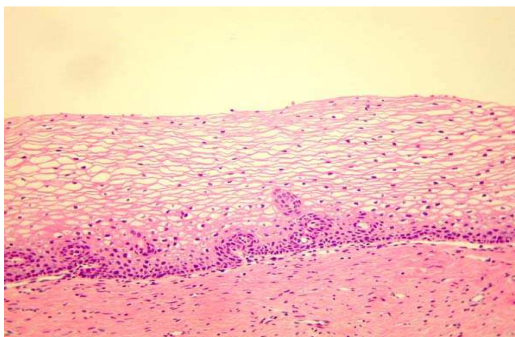


Fig.10 Metaplazia mature

Metaplazia imature atipike është një term diagnostik i përdorur në dekadat e fundit që shërben për të treguar lezionet cervikale me karakteristika metaplazike dhe displazike. Lezioni karakterizohet nga proliferimi uniform i qelizave bazale intraepiteliale në gjithë trashësinë e epitelit, me densitet të lartë nuklear, mungesë të

maturimit qelizor,por pa kritere të dukshme për njëlezion të gradës së lartë.Disa leziona kanë ritëm të lartë mitotik,disa kanë multinukleim,zmadhim bërthamor dhe halo perinukleare.Metaplazia skuamoze imature atipike ka karakteristika cito-morfologjike të ngjashme me lezionin kondilomatoz dhe CIN dhe bashkëkziston me to.

Ck 17 dhe p16 shërbejnë si markues në lezionet skuamoze atipike me origjinë nga metaplazia imature atipike .Këto markues tumoralë suportojnë hipotezën që CIN3 në mënyrë alternative mund të zhvillohet nga infeksioni me HPV izonës metaplazike imature atipike.

2.5 Citologjia e zonës së transformimit

Mostra e Pap test-it nga cerviksi përbëhet nga qelizat që deskuamohen (skrapi) nga sipërfaqja ektocervikale dhe një porcion i pavizualizuar i kanalit endocervikal.Qelizat skuamoze të shtresëzuara janë shumë afër me njëra-tjetrën.Ndërsa maturimi vazhdon,desmozomet funksionale zvogëlohen dhe qelizat skuamoze individuale ndahen nga njëra tjetra.Kështu qelizat ekzocervikale që merren për ekzaminim citologjik janë ato që eksfoliohen nga sipërfaqja dhe shfaqen si qeliza individuale në mikroskop në mostrat e Pap test-it.Ndërsa qelizat endocervikale nuk janë të shtresëzuara dhe nuk eksfoliojnë.Kur merret materiali në përgjithësi këto qeliza hiqen në grupe dhe shfaqen si qeliza “cluster”në ekzaminimin mikroskopik. Në periudhën e ovulacionitmostrat citologjike përmbajnë kryesisht qeliza superficiale dhe intermediare.Këto janë qeliza navikulare me citoplazëm abundante,eozinofilike(të kuqe ,pasi ngjyrosen me metodën Papanicolaut).Bërthama e qelizave sipërfaqësore lokalizohet në qendër,është e vogël,piknotike,e rrumbullakët dhe ngjyroset errët.Bërthama e qelizave intermediare është pak më e madhe dhe përmban kromatinë fine të shpërndarë.Procesi i eksfoliacionit qelizor varet nga fazat e ciklit ovarial.Gjatë fazës proliferative ka eksfolim më tëmadh ,me qeliza sipërfaqësore të mirëglikogjenuara.Ndërsa qelizat intermediare me sasi më të pakët glikogjeni predominojnë në fazën sekretore që karakterizohet me shtim tëprogresteronit.(23)

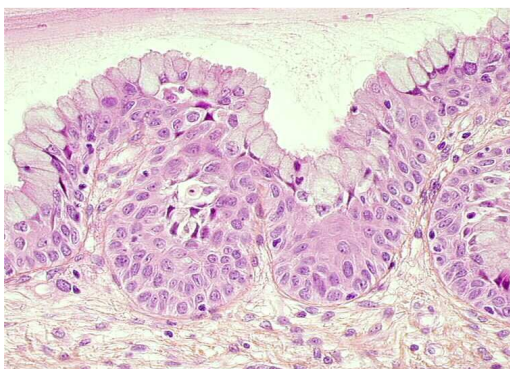


Fig.11 Citologjia e ZT

Qelizat parabazale dhe më rrallë ato intermediare janë të pranishme në mostrat citologjike të grave në postmenopauzë, dhe meqenëse këto qeliza nuk eksfoliojnë zakonisht mbliiden në grupe. Ato janë më të vogla dhe më të rrumbullakëta se qelizat skuamoze mature me bërthama të mëdha të lokalizuara në qendër, me kromatinë nukleare granulare. Tharja nga ajri për shkak të sasisë së pakët të mukusit, është karakteristike e mostrave konvencionale në gratë në postmenopauzë. Për pasojë bërthamat qelizore tentojnë të zmadhohen, të shfaqin kromatinë të ngjeshur dhe mund të ngatërrohen me qelizat në lezionet intraepiteliale. Kur janë të pranishme qelizat cilindrike vendosen në mënyrë lineare ose të grupuara. Bërthamat janë në bazë të qelizave, të mëdha, të rrumbullakëta dhe përmbajnë mikronukleola. Edhe pse qelizat bazale zakonisht nuk janë të pranishme në mostrat citologjike mund të vërehen qelizat e rezervës. Ato shihen afër qelizave cilindrike gjë që tregon për origjinën e tyre subcilindrike. Ato janë të rrumbullakëta në ovale, me kufinj të çrregullt qelizor dhe citoplazëm fine të vakuolizuar. Bërthamat janë të rrumbullakëta me kromatinë të shtuar. Për shkak të organizimit dhe masës së tyre këto qeliza është vështirë të dallohen nga lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë. Gjithsesi qelizat displazike dallohen nga bërthama me formë të çrregullt si dhe mungon membrana e lëmuar nukleare.

2.6 Historiku i prevenimit të kancerit cervikal.

Në mbarë botën kanceri cervikal është i dyti më i zakonshëm pas atij të gjirit tek gratë. Kanceri cervikal është një patologji vdekjeprurëse kryesisht pas dekadës së 4-t të jetës së gruas. Në botë çdo 2 minuta vdes një grua nga kanceri cervikal dhe çdo vit globalisht llogariten rreth 530.000 raste me këtë sëmundje. Më shumë se 80% e rasteve shfaqen në vëndet në zhvillim dhe kjo pritet të shkojë në 90% në vitin 2020. Ndërsa në Europë çdo vit diagnostikohen rreth 60.000 gra me kancer cervikal dhe rreth 30.000 prej tyre vdesin nga kjo sëmundje. Sëmundjet kronike të uterusit dhe të cerviks uteri njiheshin vite më parë, por koncepti i kancerit sinje rritje qelizore e çrregullt u zhvillua mbi 150 vjet para. Hipokrati bëri përshkrimet e para të kancerit cervikal.

Në vitin 1842 Rigion-Stern observoi se virgjëreshat vuanin nga kanceri i gjirit por jo ai cervikal dhe se kjo ishte një sëmundje më e shpeshtë midis prostitutave gjë që bënte të mendohej se kjo sëmundje lidhej me marrdhëniet seksuale (24). Në shekullin e 18-te Hans Hiselmann studioi leukoplakinë dhe arriti në konkluzionin që leukoplakia është shenjë e një gjëndjeje prekanceroze ose kanceroze, por nevojitej zmadhim dhe ndricim i mire për ta studiuar atë në mënyrën e duhur. Që atëherë ai zbuloi mikroskopin Leitz dhe mundi të dallojë kancerin mikroinvaziv si dhe përshkoi karakteristikat normale të cerviksit uterin si dhe lezionet intraepiteliale (carcinoma in situ dhe gradët e CIN). Ndërsa vlerësoi efektin e acidit acetik të holluar në heqjen e mukusit cervikal, ai zbuloi shenjë kolposkopike “aceto – e bardhë”, përshkoi detaje fine të ndryshimeve morfologjike dhe i krahasoi ato me detajet histologjike. (25) Gjatë së njëjtës periudhë u bënë përparime në vlerësimin e paraqitjes histologjike të kancerit cervikal.

Në gjysmën e parëtë shekullit të 19-të koncepti i kancerit sinjë rritje qelizore e pakontrolluar filloi të zhvillohej përmes ekzaminimit të mostrave patologjike fillimisht nga Virchow e më vonë nga shumë të tjerë. Në vitin 1926 Aurel Babes në Colthea Hospital në Rumani vlerësoi ndryshimet qelizore cervikale të pranishme në vaginë. Ai tregoi rëndësinë e ekzaminimeve citologjike për zbulimin e kancerit cervical. **(26)**

Në të njëjtën periudhë George Papanicolau i atashuar pranë Universitetit Cornell në Vienë, duke punuar për vlerësimin e efektit të hormoneve në qelizat vaginale zbuloi praninë e qelizave anormale në vaginë gruas me kancer cervical. **(27)** Metoda e Papanicolaut e marrjes së materialit për ekzaminim nga vagina u rafinua në 1947 nga Ayre me shpikjen e spatulës së drurit për mbledhjen e qelizave të eksfoliuara (skrapi) nga sipërfaqja cervikale. Më vonë u vendos në rutinë përdorimi i citobrushit për mbledhjen e qelizave endocervikale. **(28)** Reduktimi i incidencës së kancerit cervical nëpërmjet implementimit të programeve screening me citologji vaginale ka bërë që Pap testi të konsiderohet si testi më i sukseshmen për parandalimin e kësaj sëmundjeje. Pap testi konsiderohet në ditët e sotme si testi i kohës për faktin se që nga koha e aplikimit masiv të tij, mortaliteti dhe sëmundshmëria nga kanceri cervical janë ulur në mënyrë të konsiderueshme. Vepra e Papanicolaut në citologjinë cervikale u zhvillua në të njëjtën kohë me shpikjen dhe me perfeksionimin e kolposkopit, gjë që bëri të mundur të zbulohesh herët kanceri cervical para se të shfaqeshin simptomat tek gratë.

Gjatë së njëjtës periudhe Walter Schiller propozoi aplikimin e solucionit të jodit si një alternativë jo e shtrenjtë për të vlerësuar cerviksin. Schiller përdori solucionin e Lugolit dhe observoi që epiteli skuamoz normal ngjyrosej me ngjyrë kafe të errët me solucion Lugoli për shkak të interreksionit të jodit me glikogjenin të pranishëm në epitelin skuamoz matur normal. Ndërsa epiteli cilindrik dhe epiteli skuamoz anormal nuk ngjyroseshin. Kështu në ditët e sotme testi i Schillerit luan një rol ndihmës në vlerësimin kolposkopik. **(29)** Futja në përdorim e kolposkopisë dhe e biopsisë së drejtuar me kolposkopi solli ndryshim në manaxhimin dhe trajtimin e anomalive citologjike. Kolposkopi ndihmoi në zbulimin e të gjitha shkallëve të sëmundjeve preinvazive dhe të kancerit invaziv. Në fillim të viteve 60 u bënë përparime në drejtim të shpjegimit të patogjenezës së kancerit. Në 1967 Richart & Barron publikuan punën e tyre lidhur me historinë natyrale të karcinogjenezës cervikale si një sëmundje e vazhdueshme nga displazia e lehtë në kancer cervical. **(30)** Në fund të viteve 1960 u bënë përparime të rëndësishme lidhur me vlerësimin e ndryshimeve celulare që ndodhin në rastet me kancer. Në vitin 1976 publikimet nga Meisels dhe Fortin treguan që human papillomaviruset ishin faktorë etiologjikë në lezionet cervikale atipike. **(31)** Pothuajse në të njëjtën kohë Harold zur Hausen propozoi HPV si agjentë shkaktarë në zhvillimin e kancerit cervical. **(32)**

2.7 Histologjia dhe citomorfologjia e lezioneve intraepiteliale preinvazive. Terminologjia në citologjinë cervikale. Sistemi Bethesda.

Përcaktimi i qelizave atipike që përbëjnë karcinomën e qelizave skuamoze në paciente me hemoragji vaginale anormale u bë për herë të parë nga Papanikolau me 1928. Pap testi bazohet në një metodë relativisht të thjeshtë. Qelizat nga epiteli skuamoz eksfoliojnë me kalimin e kohës. Kështu qelizat e marra për ekzaminim citologjik përmbajnë qeliza epiteliale normale ose anormale që gjenden në sipërfaqe. Papanikolau përcaktoi sistemin e parë të raportimit të rezultateve citologjike cervikale dhe këtë klasifikim e bazoi në gradën e malinjitetit që qelizat përfaqësonin. Ky sistem përfshiu 5 klasifikime. Më vonë me 1968 u fut një sistem deskriptiv nga World Health Organization i klasifikuar në 3 kategori të displazisë së lehtë, të moderuar dhe të rëndë. *Displazitë cervikale janë alterime të diferencuaratë epitelit të cilat histologjikisht parqiten si më poshtë: CIN 1 (displazi e lehtë)* reflektohet me degjenerim të qelizave skuamoze mature me bërthamë të mbushur me pjeseza të HPV. Koilocitet lokalizohen në 1/3 e sipërme të sipërfaqes skuamoze (Fig. 12). Karakteristike janë qelizat superficiale ose intermediare me bërthamë të zmadhuar 3- fishin e normës. Bërthamat janë të errëta me kromatinë të dendur që i mbush ato ose që agregohet në periferi. Nukleolat nuk shihen. Sipërfaqja ngjitur me bërthamen paraqitet transparente sepse citoplazma agregon në periferinë qelizore duke dhënë pamjen e *halos perinukleare*. Mikroskopia elektronike tregon bërthama të mbushura me virione Papillomavirusesh të inkapsuluara. Në bazë vërehet proliferim i qelizave imature bazale dhe parabazale i lokalizuar në 1/3 e poshtme të sipërfaqes epiteliale, vërehet dhe prania e mitozave e kufizuar në këtë nivel. Nuk shfaqen format anormale. (33)

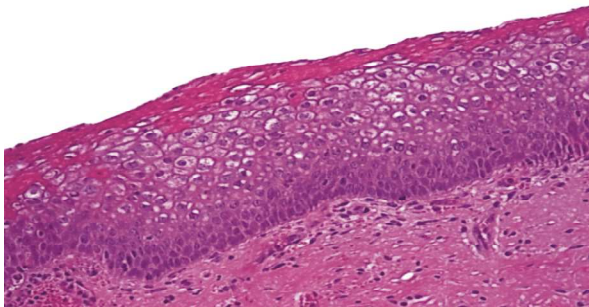


Fig.12 Qeliza skuamoze displazike në 1/3 e poshtme të epitelit me shenjat histologjike të infeksionit nga HPV

Në CIN 2(*displazi e moderuar*) alterimet morfologjike të përshkruara më sipër prekin 2/3 e shtresës epiteliale (Fig.13). Rritet shkalla e proliferimit të qelizave bazale dhe parabazale. Bërthamat e qelizave imature janë të zmadhuara dhe me formë të çrregullt. Kromatina është e errët dhe granulare. Nukleolat janë të vogla ose mungojnë. Figurat mitotike shtrihen në ½ e sipërfaqes epiteliale. Koilocitet gjenden në porcionin e sipërm të sipërfaqes epiteliale.(34)

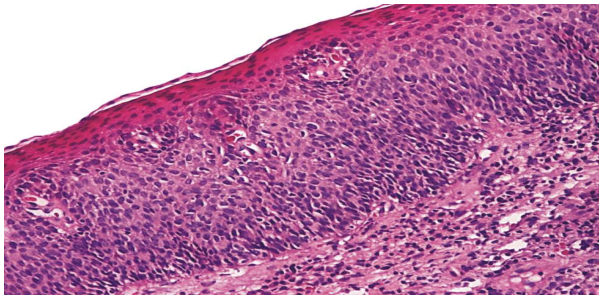


Fig13 ;CIN2:Qeliza skuamoze displazike në 2/3 bazale të epitelit, me shenja histologjike të infeksioneve nga HPV.

CIN 3(*displazi e rëndë*)/CIS është një lezion ku gjithë epiteli okupohet nga proliferimi i qelizave imature .Vërehen qeliza bazaloide me mitoza anormale të pranishme në gjithë trashësinë epiteliale pa kaluar në membranën bazale.(Fig.14)*Diferencimi midis CIN3 dhe CIS lidhet me praninë e një ose dy shtresave reziduale të qelizave mature në pjesën e sipërme të sipërfaqes.*(35)

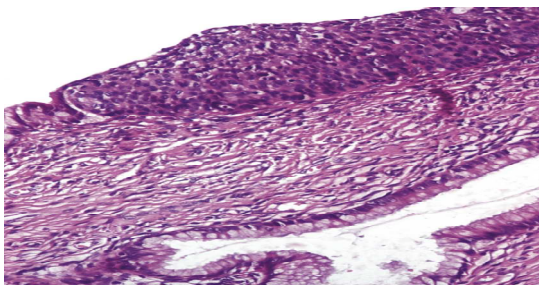


Fig.14 CIN3.Qeliza skuamoze displazike në gjithë trashësinë e epitelit.Ndryshimet e HPV kufizohen në shtresën sipërfaqësore.

10 vite më vonë Richart futi për herë të parë konceptin e neoplazisë intraepiteliale cervikale(CIN) ku përfshiheshin të gjitha lezionet prekanceroze të cerviks uteri.(36)Sistemi Bethesda (TBS) icili përfshin terminologjinë citologjike që përdoret në ditët e sotme ishte rezultat i punës së një paneli ekspert më 1988 nën drejtimin e National Cancer Institute.(37) Në një workshop të organizuar u publikuan rekomandimet dhe guideline-t për raportimin e rezultateve të citologjisë cerviko-vaginale të njohur si sistemi Bethesda(TBS).TBS zëvendësoi 3 nivelet e displazisë dhe karcinomës in situ me dy nivele:

1.*low grade skuamous intraepithelial lesions(LSIL)*

2.*high grade skuamous intraepithelial lesions(HSIL)*.Kategorizimi i CIN2(displazisë së moderuar),CIN3(displazisë së rëndë) dhe CIS(karcinomës in situ) në të njëjtën kategori (HSIL) redukton diskordancat midis interpretimeve citologjike dhe histologjike.(Fig.15)

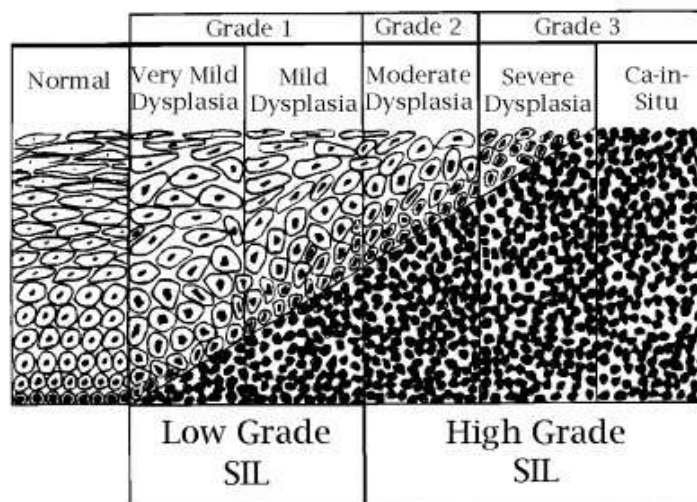
	Grade 1		Grade 2	Grade 3	
	Very Mild Dysplasia	Mild Dysplasia	Moderate Dysplasia	Severe Dysplasia	Ca-in-Situ
Normal					
	Low Grade SIL			High Grade SIL	

Fig 15Paraqitja skematike e lezioneve preinvazive

LSIL(lezione intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët) përfshin lezionet që tregojnë ndryshime celulare të shoqëruara me infeksionet nga HPV ose displazinë e lehtë(CIN1).Diagnoza citologjike e LSIL bazohet në identifikimin e qelizave skuamoze anormale,që janë ekuivalente në madhësi me qelizat sipërfaqësore dhe intermediare.Anomalitë diagnostike përfshijnë zmadhim të bërthamës qelizore, irregullaritetin e membranës nukleare,shpërndarjen e çrregullt të kromatinës, hiperkromazia etj. Pra LSIL karakterizohet nga transformimi i qelizave epiteliale mature superficiale ose intermediate.Termi LSIL përfshin kategorinë e *displazisë së lehtë*(CIN1) si dhe deskriptore të ndryshëm që tregojnë praninë e HPV si *displazia*

kondilomatoze ose atipia koilocitotike. Madhësia nukleare e qelizës në LSIL është 3 herë më e madhe sesa qeliza normale intermediare. Nukleoplazma është hiperkromatike, nukleolat mungojnë. Shumica e këtyre qelizave shfaqin një qartësi (halo perinukleare) dhe agregim të citoplazmës në periferi të qelizës (Fig16). Kjo është karakteristike e koilocitozës. (38)

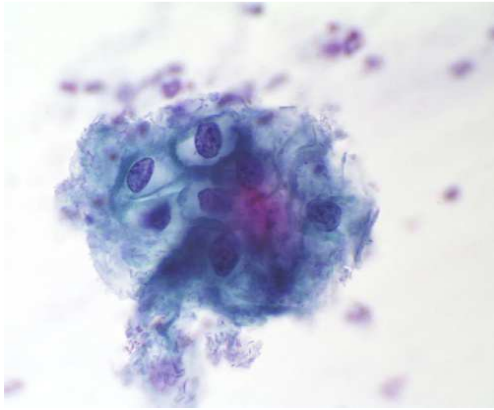


Fig.16 Aspekt citologjik i koilocitozës

HSIL përfshin lezionet më të rënda të klasifikuar më parë si *displazi e moderuar* (CIN2), *displazi e rëndë* (CIN3) si dhe *carcinoma in situ* (CIS). Mostrat citologjike në pacientë me CIN2 konsistojnë në karakteristika nukleare të ngjashëm me ato të LSIL. Përmasat qelizore janë të njëjta me ato të një qelize imature metaplazike. Bërthama okupon gjysmën e gjithë sipërfaqes qelizore. Për shkak të zvogëlimit të sasisë së citoplazmës rritet raporti nukleo/citoplazmik. (Fig.17)

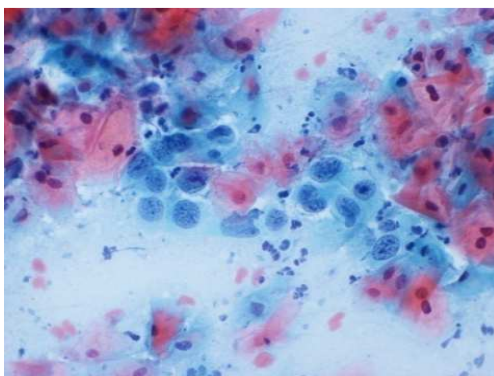


Fig.17 Aspekt citologjik i CIN2

Madhësia e qelizave në pacientet me CIN3 është e njëjtë me atë të qelizave normale parabazale ose qelizave të rezervës. Edhe pse bërthamat kanë karakteristika displazike të njëjta me ato të LSIL, masa e bërthamës është më e vogël. Për shkak të masës qelizore më të vogël dhe sipërfaqes nukleare relativisht më të madhe në relacion me sasinë e citoplazmës qelizore, raporti nukleo/citoplazmik është dukshëm më i rritur. (Fig.18)

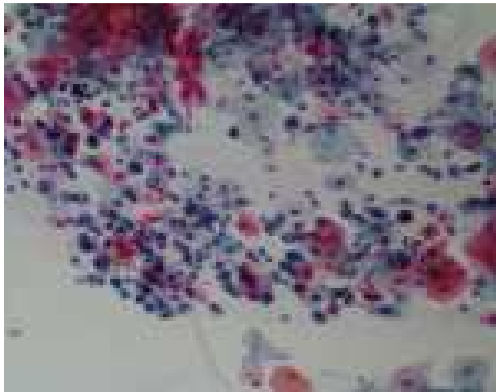


Fig.18 Aspekt citologjik i CIN3

CIS citologjikisht karakterizohet nga qelizat me agregate të mëdha sinciciale, që përmbajnë bërthamat, qeliza të vogla bazaloide me citoplazëm minimale, bërthama të çrregullta hiperkromatike të zmadhuara relativisht në tërësinë e masës qelizore dhe për rrjedhojë rritje e theksuar e raportit nukleo/citoplazëm (Fig.19). (39)

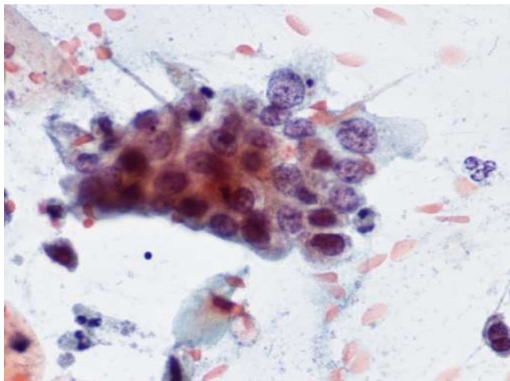


Fig.19 Citologjia e CIS

Karcinoma e qelizave skuamoze invazive karakterizohet nga ndërprerja e membranës bazale dhe invazioni i stromës. Qelizat skuamoze proliferojnë shpejt dhe mund të

kenë vaskularizim të shtuar. Vërehet nekroza, diateza tumorale, inflamacion, hemoragji dhe fragmente të materialit citoplazmik dhe nuklear të degjeneruar. Karcinoma e qelizave skuamoze që invadon stromën 3-5 mm demonstron të dhëna citologjike të diatezës tumorale. Qelizat malinje reflektojnë mundësinë e metastazimit dhe të invadimit të indeve të stromës. Kjo është karakteristike e karcinomës skuamoze mikroinvazive që lokalizohet në një background të CIN. Në mënyrë specifike qelizat vendosen në agregate sinciale të njëjta me ato në CIS.

Por në kontrast me CIS, në kancerin invaziv janë të pranishme nukleolat dhe rrallë shihen dhe makronukleolat. (38) Në kancerin invaziv të qelizave skuamoze, qelizat kanë forma anormale me kufij qelizor të padallueshëm. Sipërfaqja nukleare është sa 2-fishi i asaj normale. Citoplazma në karcinomën keratinizuese është orangeofilike. Bërthamat janë të errëta me kromatinë të ngjeshur. (Fig.20)

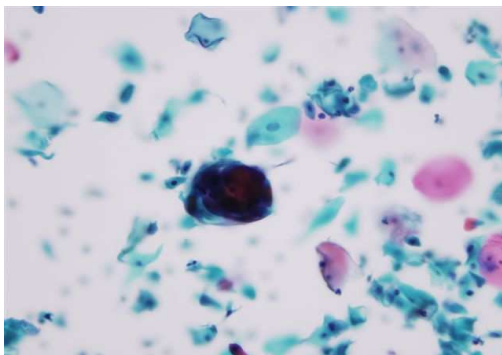


Fig.20 Paraqitja citologjike e SCC

Sistemi TBS u rafinua në 1991 dhe sërish në 2001.

Terminologjia e re shpejt fitoi një popullaritet të gjërë ku cdo klasifikim domethenës tregon një korelacion me sjelljen biologjike të lezioneve respektive.

Sistemi Bethesda 2001, raportoi për herë të parë disa qeliza epiteliale anormale të ndara në 2 subkategoritë, *nëqeliza skuamoze dhe glandulare atipike të një rëndësie të papërcaktuar* (AGUS & ASCUS). Gjithashtu sistemi i ri përshkruan komente për kualitetin e mostrës si e kënaqshme ose jo. Kategoria ASCUS u rezervua për lezionet në të cilët nuk mund të bëhet një dallim i qartë midis qelizave reaktive dhe neoplazike. Citologjikisht kategoria ASCUS paraqitet me zmadhim nuklear, shfaqet kaviteti citoplazmik, kromatina shpërndahet në mënyrë delikate si dhe nuk janë të pranishme çregullimet nukleare. Kategoria AGUS përfaqëson qeliza glandulare me variacione morfologjike që nuk mund të klasifikohen si beninje, premalinje ose malinje. Sipas sistemit Bethesda, qelizat glandulare atipike karakterizohen si qeliza me origjinë endocervikale ose endometriale. (40)

Në citologjinë konvencionale, qelizat atipike endocervikale tentojnë të shfaqen në grupe që përmbajnë 5 deri në 10 qeliza. Qelizat paraqiten me bërthama të zmadhuara, me forma të ndryshme, me kromatinë të shtuar. Nukleolat dhe mitozat nuk janë të pranishme. Raporti nukleo/citoplazëm rritet për shkak të zmadhimit nuklear. Ndërsa karakteristikat citologjike të diagnozës së adenokarcinomës in situ

(AIS) përfshijnë material celular të bollshëm glandular,qeliza brënda grupeve,hiperkromazia,aberracione arkitekturale të grupeve glandulare dhe atipi qelizore si dhe shfaqen *rosetat nukleare* që janë unike për AIS.(Fig.21)
Karakteristikat citologjike të adenokarcinomës invazive janë të njëjta me ato të AIS ,por kanë të pranishme dhe nukleolat,shpërndarje të çrregullt të kromatinës nukleare si dhe mund të shfaqet diateza tumorale.(41)

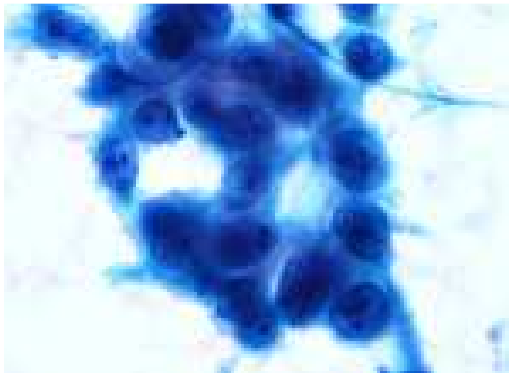


Fig.21 Aspekt citologjik i adenokarcinomës

Në bazë të karakteristikave cito- histologjike,sistemi Bethesda 2001 konsiston në këtë klasifikim gjeneral për raportimin e anomalive citologjike cerviko-vaginale.(42)

BETHESDA SYSTEM

1.Negativ për lezione intraepiteliale ose malinjitet:

- Trikomonas vaginalis,Candida,Vaginoza Bakteriale etj.
- modifikacione celulare reaktive,atrofia etj.

2.Qeliza epiteliale skuamoze anormale:

- Qeliza skuamoze atipike(ASC), të një rëndësie të papërcaktuar(ASC-US), që nuk përjashtojnë lezione të gradës së lartë(ASCUS-H).

3.Lezione intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët(L-SIL),ku përfshihen infeksionet nga HPV dhe neoplasia intraepiteliale cervikale e gradës së parë(CIN1)

4.Lezione intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë (H-SIL) ku përfshihen neoplazitë intraepiteliale cervikale të gradës së 2-te &3-te (CIN2,CIN3/CIS)

5.Ca.invaziv(ca skuomocelulare,SCC)

6.Qeliza epiteliale anormale glandulare(AGUS)

7.Adenokarcinomë in situ(AIS),endocervikale,endometriale.

2.8 Etiologjia e kancerit cervical.

Humanpapillomaviruset dhe patogjeneza e tyre.

Gjatë tre dekadave të fundit epidemiologjia dhe patogjeneza e kancerit cervical ka ndryshuar në mënyre drastike.Dihet që gratë që kanë shumë partnerë seksuale,që kanë filluar heret aktivitetin seksual,kanë rrisht më të madh për zhvillimin e kësaj sëmundjeje.Në vitin1970 Harold zur Hausen përdori metodat e biologjisë molekulare moderne për të studiuar patogjenezën e kancerit cervical dhe gjeti që disa tipe specifike të HPV-së identifikohen si shkaktarë të sëmundjes.

Demonstrimi i rolit të HPV në kancerin cervical e vlerësoi Dr.zur Hausen me Cmimin Nobel në Mjekësi në vitin 2008.

Rreth 99% e rasteve me kancer cervical shoqërohen me praninë e tipave onkogjenike specifike të HPVduke treguar kështu që HPV është një nga faktorët më të rëndësishëm shkaktarë të kësaj sëmundjeje .Ky fakt shpjegohet me njohjen e biologjisë molekulare të HPV dhe epidemiologjisë së tij.Të dhënat epidemiologjike tregojnë që infeksioni persistent me një genotip onkogjen të virusit është një nga faktorët më të rëndësishëm për zhvillimin e kancerit cervical.(43)Papillomaviruset janë specie të vogla që infektojnë qelizat epiteliale në mënyrë specifike të lekurës dhe

mukozave të traktit anogjenital dhe indukojnë shumë lloje tumoresh beninje dhe malinje.(44)Më shumë se 120 tipa të HPV njihen dhe më shumëse 40 prej tyre kanë topizëm traktin anogjenital.Rreth 15 prej tyre gjenden në kancerin cervical dhe quhen viruse me rrisht të lartë ku bëjnë pjesëHPV të tipit 16,18,31,33,35,39,45,51,56,58,59,68,73,82. 12 prej tyre shkaktjnë kondilomat beninje dhe klasifikohen si viruse me rrisht të ulët të tipit HPV 6,11,40,42,,43,44,54,61,70,72,81. Klasifikimi dhe tipizimi i HPV bazohet në shkallën e ngjashmërisë së tyre në regjione specifike të genomit.Midis tipeve të ndryshme të HPV eksistojnë ndryshime të rëndësishme genomike.Tipizimi i HPV bazohet në shkallën e homologjisë së sekuencave tëADN brënda E6,E7,L1 të cilët janë pjesë të genomit viral. Kështu klasifikimi i HPV bazohet në faktin që viruset e një tipi kanë më pak se 90% sekuenca homologe në genin L1 ,ndërsa subtipat kanë 90-98% sekuenca homologe të HPV.

Edhe pse organizimi i ciklit biologjik i viruseve me rrisht të ulët dhe të lartë është i ngjashëm,të dy grupet ndryshojnë në mënyrë sinjifikative nëkapacitetin e tyre për tu futur në ciklin qelizor dhe për të shkaktuar proliferim në shtresat bazale dhe parabazale.

Struktura e genomit të HPV Të gjithë papillomaviruset përmbajnë helikën e dyfishtë të ADN që është rreth 8 kb e gjatë dhe me diametër rreth 55nm.Genomi viral zakonisht ekziston në pozicion epizomal dhe ndahet në 3 regjione,regjionin regullator të sipërm(URR),regjionin e hershëm(E) dhe të vonshëm(L)(Fig.22)URR është regjioni i genomit të HPVpërgjegjës për rregullimin e replikimit viral dhe transkriptimit.Genet funksionale të HPV gjenden në regjionet E dhe L. Regjioni E përbën rreth 50% të genomit të virusit dhe kodon proteinat e rëndësishme për replikimin viral si dhe proteinat për transformimin celular si E1,E2,E4,E5,E6,E7.Regjioni L përbën rreth 40% të genomit viral dhe kodon proteinat strukturale të domosdoshme për prodhimin e kapsidit L1(majore) dhe L2(minore).(45) Analizat transkriptive të tipeve të ndryshme të HPV zbulojnë që geni E2 kodon proteinën E2 që është një represore potente e transkriptimit viral dhe replikimit.(46)Proteina E2 ka rol të rëndësishëm në supresimin e potencialit onkogjenik të virusit.Integrimi i HPV me rrisht të lartë në genom in e qelizave host ndërpret proteinën E2 rregullatore të HPV,duke rezultuar në kontroll feedback negativ të ekspresionit viral onkogjen.Ky proces konsiderohet si një ngjarje kritike në patogjenezën e neoplazisë cervikale dhe biomarker potencial për progresionin e sëmundjes.(47)Geni E3 sjell zhvillimin dhe progresionin e llojeve të ndryshme të kancerit.(48).Geni E4 është përgjegjës për alterimin e citokeratinës të qelizave të infektuara duke lejuar çlirimin e pjesëzave virale nga qelizat.(49)Geni E5 shkaktën qelizat binukleare si rezultat i fuzionimit qelizë-qelizë si dhe aktivizon receptorët e rritjes si ato të rritjes epidermale.(50)

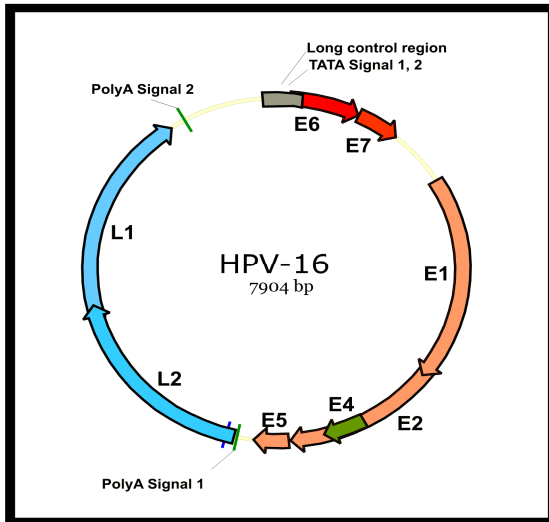


Fig.22 Genomi i HPV

Karcinogeniciteti i viruseve të HPV kryesisht lidhet me aktivitetin e dy proteinave onkogene të geneve E6 dhe E7. Midis funksioneve të tjera këto gene shkaktojnë interreksionin me supresuesit tumoralë p 53 dhe pRb respektivisht.

Ky supresim sjell mutacione spontane që shkaktojnë me kalimin e kohës proliferim dhe imortalitet qelizor(51)

Dy regionet L1 dhe L2 kodojnë proteinat që përfshihen në konstruksionin e kapsidit të genomit infektiv të HPV. (Fig.23) *Prania e kapsidit në qelizat terminale në shtresën e sipërme epiteliale është e domosdoshme që HPV të kalojë nga hosti në host.* Transkriptimi i proteinave L1 dhe L2 të kapsidit fillon nga rregullatorët transkriptues që gjenden vetëm në qelizat e diferencuara të hostit në shtresën epiteliale intermediare dhe superficiale(52).

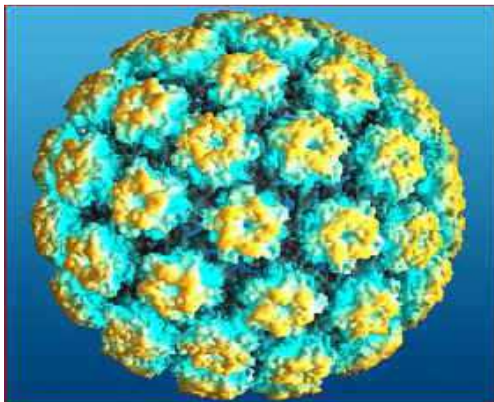


Fig23 Kapsidi i HPV

Cikli biologjik i HPV

Papillomaviruset lidhen me disa tipe qelizash të specieve tëndryshme, por infeksioni produktiv i HPV ndodh vetëm në epitelin skuamoz shumështrësor. Cikli biologjik i HPV varet nga shkalla e diferencimit të këtij epiteli.

Virusi infekton qelizat e shtresës bazale të epitelit skuamoz shumështrësor përmes mikroabrazioneve në lëkurë (Fig.24). HPV transmetohet në qelizat epiteliale gjenitale të deskuamuara që degjenerojnë duke lënë kapsidin e HPV të lirë të lidhet me një receptor në keratinocitet bazale që janë më të ekspozuara në vëndet e mikrotraumës ose janë të holla dhe imature si në zonën e transformimit. HPV futet në citoplazmën e qelizave host përmes procesit të endocitozës dhe cliron ADN e tij në bërthamën qelizore. Virusit i nevojiten proteinat replikuese të ADN-së së qelizave, për të replikuar ADN e vet.

HPV ka një mënyrë unike selektive të infektimit të qelizave epiteliale që nuk janë observuar nëndonjë virus tjetër. Sapo ai ekspozohet në membranën bazale të epitelit, proteina L1 e HPV lidhet me një receptor specifik të membranës bazale duke shkaktuar ndryshime në strukturën virale, që ekspozojnë proteinën L2. **(52)** Ky mekanizëm i jep virusit avantazhin vetëm të infektimit të membranës aktive të epitelit. Kapsidi penetron përmes receptorëve specifikë të keratinociteve. Ndërsa futet brënda qelizave host, genomi viral transportohet në membranën qelizore ku ai shkaktën një infeksion epizomal që konsiston në faktin që ADN e HPV ekziston si një plasmid që vetëreplikohet dhe që nuk është i integruar në kromozomin human. Kjo quhet periudha latente, gjatë së cilës virusi nuk mund të dallohet me metodat konvencionale, citologjike a molekulare. **(53)**

Ekspresioni i geneve arrihet nga ekspresioni i 6 proteinave rregullatore virale E1, E2, E4, E5, E6, E7 të regjionit të hershëm të genomit në keratinocitet e padiferencuara mirë si dhe 2 proteinat strukturale të kapsidit viral L1 dhe L2 nga regjioni i vonshëm i genomit në keratinocitet që pësojnë diferencim final. *Që një qelizë të bëjë diferencimin terminal duhet të ndërpritet replikimi i ADN së saj me procesin e apoptozës.* Apoptoza është një strategji e përdorur nga organizmi për të ndaluar progresionin malinj. Proteinat supresuese të tumorit p53 dhe retinoblastoma pRb prodhohen kur ADN qelizore dëmtohet. Prodhimi i këtyre proteinave shkaktën ndalesën e progresionit qelizor ose apoptozën.

Gjenet e para të HPV që ekspozohen janë E6 dhe E7. Këto gjene kodojnë onkoproteinat që përfshihen në transformimin qelizor dhe janë përgjegjës për ndryshime prekanceroze në qelizat e hostit. E6 dhe E7 supresojnë rregullimin e ciklit qelizor, stimulojnë replikimin pa fund të ADN duke inhibuar apoptozën, e cila është përgjigja qelizore karshi dëmtimit të shtuar të ADN. E6 lidhet dhe inhibon p 53 e cila nxit apoptozën. **(54)** E7 promovon ndarjen qelizore përmes lidhjes së pRb që është një proteinë supresore tumorale që inaktivizon faktorin e transkriptimit E2F. (Fig.24) E7 inaktivizon inhibitorët p21 dhe p27 që janë të rëndësishëm në inductimin e arrestit të rritjes qelizore. **(55)**

Kështu inaktivizimi i pRb shkakton transkriptimin e gjeneve gjatë replikimit të ADN-së dhe ndarjen qelizore. Qelizat bazale të infektuara ndahen dhe marrin ADN e HPV-së më vete.

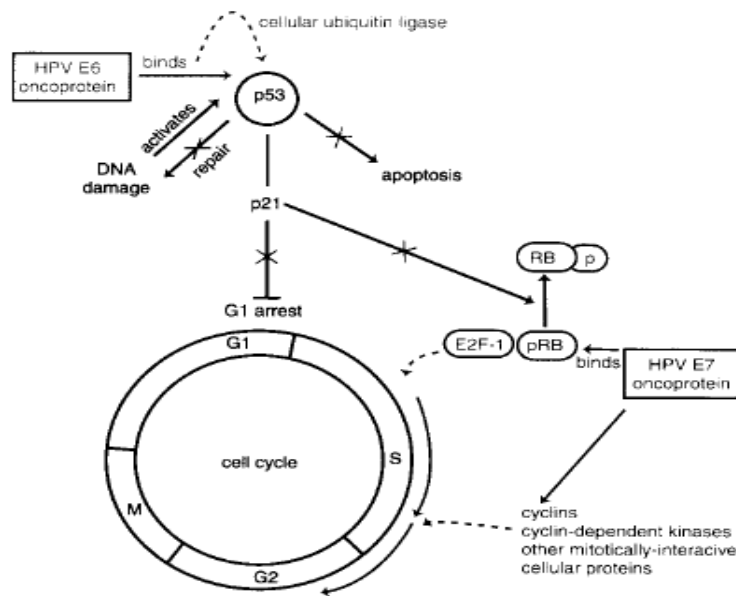


Fig.24 Mekanizmi i veprimit të HPV përmes inaktivizimit të p53&pRB

Në fazën e parë të infeksionit numuri i kopjeve të genomit viral është 50-100 dhe genomi viral ekziston në formë ekstrakromozomale (ose plasmid) që replikohet kur kromozonet e hostit replikohen. Infeksioni produktiv fillon kur HPV replikohet pavarësisht sintezës kromozomale të ADN-së së hostit. Duke ndjekur ndarjen qelizore një nga qelizat bijë shkëputet nga shtresat bazale dhe bën diferencimin. Në qelizat parabazale të mirëdiferencuara bëhet replikimi viral dhe ekspresioni gjenetik i tij si dhe gjenerohen virionet progenike. Ndërsa prodhimi i virioneve kufizohet në qelizat e diferencuara infektimi i qelizave bazale mund të persistojë në disa dekada derisa sistemi imun të pastrojë infeksionin. Replikimi viral indukon qelizat host të proliferojnë në mënyrë anormale, duke rezultuar në akantozë, koilocitozë, atipi nukleare dhe multinukleacion. Morfologjia e lezioneve mund të variojë nga e sheshtë në papilare. (56)

ADN-ja e HPV është i pranishëm në një numër të vogël kopjesh në membranën bazale por sapo fillon replikimi i tij rreth 50-100 genome të HPV gjenerohen për qelizë. Replikimi viral prodhon një numër të shtuar të genomeve virale në qelizë që janë afër sipërfaqes. Kështu qelizat e infektuara që deskamuohen përmbajnë ngarkesë të lartë virale. Në shtresën e sipërme epiteliale proteinat e kapsidit L1 dhe L2 të HPV janë në sasi të shtuar. Akumulimi i këtyre proteinave dhe virioneve të HPV në shtresën sipërfaqësore të lezionit prodhon efektet citopatike të HPV që përfshijnë nukleuset e çrregullta hiperkromatike dhe citoplazmat e vakuolizuara. *Këto efekte*

citopatike quhen koilocitoze. Kështu pas inaktivizimit të p53 dhe pRb qeliza jo vetëm që nuk eliminon ADN virale, por akumulon alteracionet gjenetike dhe instalohet imortaliteti qelizor neoplazik fenotipik. (57)

Mekanizmi i karcinogjenezës fillon pikërisht me ekspresionin e geneve E6 dhe E7. E1 dhe E2 janë proteina lidhëse të ADN që rregullojnë transkriptimin dhe replikimin e genomit viral. E4 aktivizon fazën produktive të ciklit qelizor të HPV. E5 është një proteinë virale qëndihmon imortalitetin qelizor dhe transformimin duke rritur aktivitetin e faktorit të rritjes epidermal. Ajo luan rol në ndërprerjen e komunikimit qelizë-qelizë, që vërehet në qelizat e transformuara. Kur qelizat arrijnë diferencimin terminal aktivizohet L1 dhe L2 që kodojnë përkatësisht proteinat majore dhe minore të kapsidit. Integrimi i qelizave virale në qelizat e hostit shkakton proliferim qelizor të pakontrolluar me pasojë mutacionet. Numuri i kopjeve virale rritet në mënyrë drastike duke bërë të mundur që mijëra pjesëza të prodhohen në qelizë. Ndërsa këto qeliza arrijnë në sipërfaqe të lëkurës ato shpërndahen dhe pjesëzat e virusit çlirohen për të infektuar qeliza të tjera në hoste të ndryshme. Ekspresioni i vazhdueshëm i geneve E të HPV mund të promovojë direkt anomali gjenetike që rezultojnë nga dëmtimi i funksionit të geneve dhe janë kritike për homeostazën qelizore. Këto proteina implikohen në rrugën e gjatë të karcinogjenezës. Ekspresioni i geneve E6 dhe E7 të viruseve me risk të lartë në shtresën e qelizave bazale indukon instabilitetin kromozomal ku E6 indukon amplifikimin dhe delecionin e geneve dhe E7 indukon mitozat anormale dhe aneuploidine. (58)

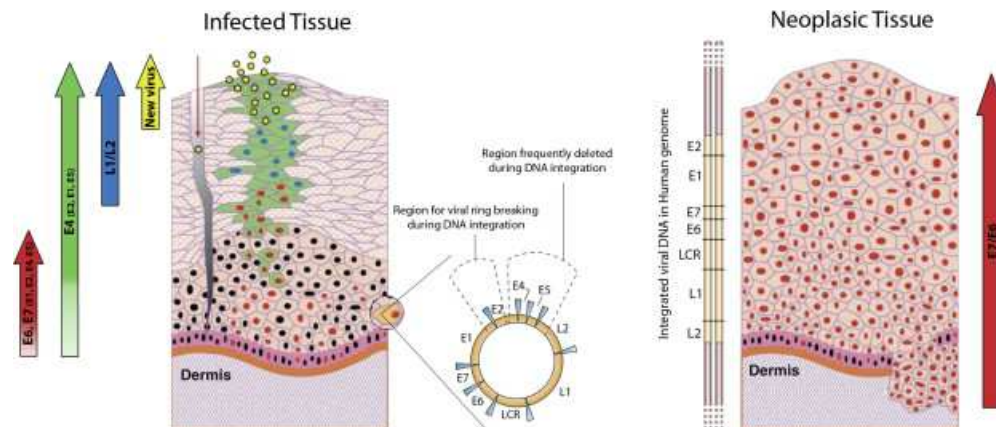


Fig.25 Paraqitja skematike e veprimit të HPV-së

Papillomaviruset me risk të ulët ndryshojnë nga ato me risk të lartë pikërisht nga vendi i replikimit të ADN brenda epitelit të diferencuar. Kështu viruset me risk të ulët replikohen në epitelin shumë shtresor në nivelin ku keratinocitet pësojnë ndarjen qelizore. Viruset me risk të lartë replikojnë genomën e tyre në keratinocitet që janë në procesin e diferencimit terminal. Të dy tipet e HPV kanë aftësinë e pengesës së apoptozës, por proteinat E6 dhe E7 të tipeve me risk të ulët kanë afinitet të ulët për tu lidhur me p53 dhe pRb kështu që nuk mund të indukojnë degradimin e tyre. Proteina E7 në viruset me risk të lartë ka një diferencë me një aminoacid të vetëm me E7 e tipit

me risk të ulët. Tipet me risk të ulët të HPV kanë kapacitet të ulët të promovojnë imortalizimin, transformimin dhe onkogjenezën celulare. (59)

HPV 6 dhe 11 janë përgjegjës për rreth 90% të kondilomave ekzofitike të organeve gjinitale. Ndërsa viruset me risk të lartë, prodhojnë leziona të sheshta ose lehtësisht të ngritura me proliferim stromal dhe kapilar. (58)

HPV është virusi me potencial të rritur karcinogenik jo vetëm të epitelit të cerviks uteri por dhe të epitelit orofaringeal. HPV 16 është gjetur në 50-60% të rasteve me kancer cervikal dhe HPV 18 në 10-12% të rasteve. HPV 16 është tipi unik i virusit që persiston dhe shkakton progresion neoplazik kur persiston. (60) Varianti Azio-Amerikan dhe Afrikan i HPV 16 kanë risk më të madh për kancer cervikal në krahasim me variantin European që gjithashtu është me risk të lartë. (61)

Infeksionet mikse me viruse me risk të ulët dhe të lartë janë të zakonshëm në gra me CIN. Integrimi viral ndodh kur persiston infeksioni me viruset me risk të lartë dhe shfaqen interaksionet midis virusit hostit dhe kofaktoreve. Integrimi i ADN së HPV në genomën e qelizave host është një degjenerim gjenetik i pakthyeshem që nis me zinxhirin e ngjarjeve që përfshijnë dëmtimin e geneve supresuese tumorale p53 dhe pRb. Progresioni në kancer karakterizohet nga infeksioni persistent me HPV me risk të lartë, me ekspresionin viral gjenetik që shkakton proliferim qelizor të rritur, dëmtime të ADN qelizore dhe akumulimin e dëmtimit gjenetik të indeve të infektuara. Sipas studimeve të ndryshme një përqindje e madhe e popullatës ekspozohet me kalimin e kohës ndaj HPV, por shumica e pacientëve nuk zhvillojnë leziona të induktuara nga virusi. Rreth 5% e infeksioneve të HPV persistojnë pas disa vitesh. Vetëm një fraksion i vogël i grave të infektuara me HPV zhvillojnë infeksionin persistent ose kancerin. Infeksioni persistent mposht kontrollin imun qelizor dhe shkakton alterime morfologjike qelizore. (62) Infeksionet nga HPV fillimisht rezultojnë në leziona të gradës së ulët, ku shumica e tyre pastrohen nga sistemi imun në më pak se 1 vit. Një aspekt i rëndësishëm i ciklit jetësor të HPV është që infeksioni me risk të ulët apo të lartë ka aftësi të pastrohet nga sistemi imun i hostit në një periudhë të shkurtër. Në qoftëse vërehet defekt në përgjigjen imune të hostit atëherë HPV nuk pastrohet brenda një periudhe të shkurtër kohore. Shumica e infeksioneve nga HPV janë transitorë me një kohë klirence mbi 9 muaj dhe rreth 91% e infeksioneve nuk vërehen pas 2 vjetëve. Sa më shumë zgjat infeksioni aq më shumë persiston ai. Disa infeksione persistojnë për disa dekada. (63) *Persistenca e infeksionit me viruset me risk të lartë dhe sistemi imun vulnerabël janë faktorë rrisku madhore për zhvillimin karcinomës së qelizave skuamoze dhe më rallë i adenokarcinomës.* Persistenca është me komplekse kur tipa të ndryshëm të HPV infektojnë cerviksin. Nëse sëmundja persiston ose regreson, shtrirja dhe severiteti i lezioneve dhe suksesi i terapisë varen nga balanca midis përgjigjes imune të hostit dhe aftësisë së virusit për ta ulur atë. Emergjencia në përgjigjen imune varet fillimisht në njohjen e virusit sepse virusi nuk vret qelizat epiteliale që infekton dhe keto qeliza nuk janë antigjenë të mirë qelizorë. Prania e virusit nuk mund të njihet për një kohë të gjatë dhe kjo varion nga një individ në një tjetër. Antitruapat që prodhohen si pjesë e përgjigjes imune janë të rëndësishëm për parandalimin e infeksionit të ripor nuk kanë efekt në regresionin e infeksioneve të vendosura të HPV dhe lezioneve perkatëse. (64) Qelizat mononukleare

predominojnë në pergjigjen inflamatore që vërehet në kondilomat që regresojnë, ndërsa individët me funksion të demtuar të limfociteve T nuk e manifestojnë këtë, gjë që tregon që imuniteti qelizor luan rol madhor në mbrojtjen e hostit kundër HPV. Qelizat e Langerhans pakësohen në CIN dhe në kondiloma. Aktiviteti i qelizave killer natyrale ulet në infeksionet me HPV 6 dhe 11. Detektimi i antitropave të HPV është një markues i infeksionit të ri apo të vjetër të HPV, shenjë e memories imune specifike. Pacienti nuk është më kontagjioz kur replikimi i kapsidit viral në shtresën sipërfaqesore ndalon edhe kur genomi viral mbetet në qelizën bazale në gjendje qetësie. Nqs HPV kthehet në fazën latente ai gjendet në qelizat bazale ku vetëm një numër i limituar gjenesh virale transkriptohen. Imuniteti qelizor nxiri regjionin e lezioneve të induktuara të HPV, dhe prevenida ekspresionin rekurent të HPV nga qelizat bazale. Ndërsa pacientet me sëmundje subklinike vazhdojnë të shpërndajnë viruse dhe mbeten kontagjioze për partneret e tyre pavarësisht nga mungesa e lezioneve të dukshme. Disa individë janë gjenetiksht më të prirur për tu infektuar nga HPV. Kjo demonstron me faktin që prania në familje e motrës ose nënës me kancer cervikal paraqet 2- fish rrisht për këtë sëmundje (65). Nuk është e qartë nëse grupi i grave me rrisht të lartë për zhvillimin e kancerit është ai fraksion pacientesh në të cilët për shkak të panjohura infeksioni nuk mund të pastrohet dhe mbeten bartëse persisitente të replikimit të vazhdueshëm të HPV në membranën bazale të epitelit cervikal. Faktorët e ambientit mund të ndikojnë në progresionin nga infeksion në displazi dhe invazion. Faktorët e rrishtit të kancerit cervikal janë, moshë e hershme e fillimit të marrëdhënieve, numri i partnerëve seksuale si dhe numri i partnereve të burrit, faktorët sociodemografikë dhe obstetrikale të cilët korrelojnë gjithësisht me infeksionin nga HPV.

Rrishtu i kancerit cervikal invaziv rritet nga përdorimi për një kohë të gjatë të kontraktivëve oralë (K.O). Mekanizmi i hipotezuar nëpërmjet të cilit K.O rrisht rrishtin e kancerit cervikal është se përmes estrogenit dhe progjesteronit që përmbajnë K.O, rritet ekspresioni gjenetik i HPV përmes receptorëve progjesteronik. Pariteti i lartë, rritja e numrit të shtatzanive favorizon zhvillimin e karcinomes cervikale invazive nëpërmjet implikimit të faktorëve hormonale, numrit të partnerëve seksuale si dhe moshës së marrëdhënieve të parë. Duhanpirja gjithashtu luan rol në displazinë cervikale dhe në mbështetje të rolit etiologjik të smoking në HSIL janë gjetur koncentime të larta të tabaco-spezifike të N nitrozaminave në mukusin cervikal të duhanpirësëve.

Gjithashtu sëmundjet e tjera seksualisht të transmetueshme veprojnë si kofaktorë në karcinogjenezën cervikale. Kështu infeksionet nga Herpes Simplex, Chlamidia Trakomatis, Neisseria Gonorrhoea rrishtin rrishtin për këtë sëmundje. Është evidentuar një relacion midis nutricionit dhe kancerit cervikal dhe është parë që marrja në sasi të pakët e vitaminës C, karotenit, vitaminës E dhe folateve rrit rrishtin e displazive cervikale, ndërsa vitamina A ka efekt të pakët në kancerin cervikal. Ndërsa efektet citopatike të mirëdiferencuara të CIN1 janë ato të një infeksioni viral replikativ klasik, lezionet e CIN3 karakterizohen nga qeliza klasike të padiferencuara të një procesi neoplazik. Lezionet e CIN2 janë një perzierje e lezioneve tranzitore të gradës

së ulët të HPV të destinuara të regresojnë dhe ato të CIN 3 që janë të destinuara të persistojnë. Lezionet e CIN3 perfshijnë pleomorfizem substancial, humbje të organizimit indor, polaritetit qelizor dhe figura mitotike anormale. Qelizat anormale shfaqen përtej 1/3 të epitelit në CIN2 dhe në gjithë trashësinë e epitelit në CIN3. CIN3 rezulton nga infeksioni persistent i HPV me rrisht të lartë. Variablet gjenetike të hostit kanë rol të rëndësishëm për përcaktimin se cilat gra kanë rrisht të rritur për zhvillimin e CIN 3 dhe kancerit. CIN3 rritet ngadale duke shtuar dëmtimin gjenetik përpara invazionit. Kanceri mikroinvaziv i qelizave skuamoze zhvillohet nga CIN3 dhe karakterizohet nga gjuhëza të vetme ose multiple të epitelit skuamoz atipik që invadon stromen cervikale jo më shumë se 3 mm nga lamina bazale dhe kanceri cervical invaziv ka të njetën pamje histologjike por diferencon në trashësinë e penetrimit të stromës me shumë se 3mm. Kanceri rezulton nga humbja e kontrollit normal mbi rritjen qelizore. Jeta normale e indeve është një proces që perfshin plakjen, vdekjen dhe zëvëndësimin qelizor. Kur ky proces devijon për shkak të mutacionit qelizor ose stresit genotoksik atëhere nuk ndodh përgjigja normale qelizore që konsiston ose në ndalesën e rritjes ose në induktimin e vdekjes së programuar qelizore (apoptozës).

2.9 Kolposkopia dhe potencialet e saj në zbulimin e kancerit cervical. Objektivat e ekzaminimit kolposkopik. Pershkrimet kolposkopike të lezioneve cervikale.

Kolposkopia është një proçedure diagnostike standarte që sherben për të vlerësuar pacientet me rezultate anormale të Pap testit dhe me pamje anormale të cerviksit. Ekzaminimi kolposkopik perfshin vlerësimin sistematik të traktit gjenital të poshtem, me interes special në epitelin siperfaqësor dhe vazat e gjakut të indit lidhor të stromës. Kolposkopia e lejon ekzaminuesin të identifikojë karakteristikat specifike kolposkopike që dallojnë epitelin normal nga ai anormal dhe të formojë idenë nëse këto karakteristika janë beninje apo hallka të një semundje preinvazive dhe invazive. Gjithashtu kolposkopia zbulon indet anormale për marrjen e biopsise. (66) Kolposkopia është përdorur për herë të parë si proçedurë rreth vitit 1920. (67) Në vitin 1930 kjo proçedure përdorej shumë në Evropën Qendrore. Pas perhapjes masive të citologjisë cervikale si një metodë screening, ekzaminimi kolposkopik u bë teknikë sekondare e rëndësishme për parandalimin e kancerit cervical. Kolposkopi modern optik është një mikroskop binocular me një një burim drite dhe lente konverguese që siguron zmadhimin dhe ndricimin për vlerësimin kolposkopik të indeve target. Kolposkopi siguron kapacitet për zmadhime të ndryshme. Zmadhimi me fuqi të ulët X 2 deri në X6 është zmadhimi tipik për ekzaminimin e vulvës. Zmadhimi me fuqi të mesme X8 deri në X15 përdoret për ekzaminimin e cerviksit dhe me fuqi të lartë X15 deri në X25 shërben për vlerësimin e detajeve fine të përbërësëve vaskularë, vecanerisht të vazave atipike. Sa më imadh zmadhimi aq më e vogël është fusha e vizionit. (66) Filtri jeshil absorbon disa gjatësi

vale të dritës që bën që ngjyra e kuqe e enëve të gjakut të duket më e errët dhe të ndricojë në kontrast me epitelin rrethues.

Cerviksi uterin vizualizohet me dritë të bardhë dhe me fuqi të ulët zmadhuese X4 deri në X8 ku mund të evidentohet leukoplakia si dhe anomali të dukshme. Gjatë ekzaminimit kolposkopik është esencial vizualizimi i duhur i kolumit gjë që arrihet me përdorimin e spekulumeve me madhësinë e duhur. Aplikimi i acidit acetik 3-5% ndihmon për të dalluar epitelin normal nga ai anormal. Acidi acetik ndërvepron me epitelin normal dhe neoplazik duke shkaktuar fryrjen e epitelit dhe ndryshimin e ngjyrës. Pas aplikimit të acidit acetik si indet normale dhe ato anormale të formuara nga qeliza me raport të rritur bërthamë/citoplazem duken në mënyrë tranzitore të bardha. Epiteli skuamoz normal fëqinjë, ruan ngjyrën rozë. **(68)** *Epiteli që në pamje tëparë shfaqet normal por që bëhet i bardhë pas aplikimit të acidit acetik 3-5% quhet epitel aceto i bardhë.* Kur acidi acetik aplikohet në epitelin skuamoz matur nuk ka efekt. Në situata të tjera reaksioni aceto i bardhë shfaqet pas 15 sek, me shkallë të ndryshme të bardhësisë në varësi të faktit nëse qelizat metaplazike apo ato anormale janë të pranishme. ***Meqenëse qelizat epiteliale anormale permbajnë sasi të shtuar të proteinave, epiteli i bardhë do të shfaqet për shkak të reaksionit të a. acetik me proteinat celulare sidomos me citokeratinat ose me matriksin nuklear duke i bërë këto inde reflektive ndaj dritës.***

Kolposkopisti vlerëson ngjyrën dhe densitetin e reaksionit aceto të bardhë për të vlerësuar rëndësinë e lezionit. Epiteli anormal varion ngjyrën nga e bardhë e lehtë në të bardhë dense. Kur acidi acetik aplikohet në qeliza me bërthama të mëdha dhe me citoplazem të pakësuar sic ndodh në CIN, ndodh dehidrimi qelizor për shkak të ndryshimeve ozmotike dhe shkakton difuzionin e fluidit intracelular në hapësirën ekstracelulare. Ky dehidrim bëntë mundur që bërthama “të mbizotërojë”, citoplazma të bëhet më e koncentruar, qeliza bëhet më reflektive ndaj dritës së bardhë, duke vështirësuar kalimin e dritës përmes epitelit dhe duke krijuar kështu një pamje të bardhë në ekzaminimin kolposkopik.

Kështu rritja e densitetit nuklear rezulton në më pak absorbim dhe në më shumë reflektim të dritës. Ndonjë qelizë me bërthamë të zmadhuar si në metaplazi ose qelizat e traumatizuara nga infeksioni mund të shfaqin shkallë të lehta të ngjyrosjes aceto-i bardhë të cilat shfaqen dhe zhduken shpejt. Ekzaminimi i ndricuar, i zmadhuar ndihmon për të dalluar epitelin anormal nga variantet normale si metaplazi imature dhe ndryshime reparative. **(69)** Gjatë çdo ekzaminimi kolposkopik mjeku duhet:
1. të inspektojë cerviksin dhe vaginën 2. të identifikojë JSC gjatë gjithë circumference së tij 3. të determinojë nëse kolposkopia është e kënaqshme apo jo 4. të identifikojë dhe të vlerësojë lezionin e dyshuar neoplazik duke respektuar masën, shtrirjen dhe severitetin e sëmundjes 5. kur është e nevojshme duhet marrë material nga kanali endocervikal me kyretazh ose furçë 6. të identifikojë lezionet më të rënda dhe të marrë biopsi 7. të korrelojë rezultatet e Pap testit, të biopsive cervikale dhe impresionin kolposkopik për të përcaktuar manaxhimin e duhur të pacientes. Arritja e këtyre objektivave përmirëson saktësinë diagnostike. Kolposkopia është subjekt i

variabilitetit që lidhet disi dhe me interpretimin subjektiv. Gjithsesi në rastet e epitelit normal, lezioneve skuamoze intraepiteliale të shkallës së lartë dhe invazionit të dhënat kolposkopike janë të padiskutueshme. Rezultatet kolposkopike janë të kufizuara në rastet e metaplazisë skuamoze, lezioneve intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët dhe në pacientet në të cilat zona e transformimit nuk është e dukshme komplet. Vlerësimi kolposkopik bëhet sipas një sistemi me pikë që merr në konsideratë 4 shenja kolposkopike, buzët, ngjyrën, enët e gjakut dhe ngjyrosjen me J2. Çdo shenjë pikëzohet midis 0 dhe 2, ku 2 tregon displazi të avancuar dhe CIN3. **(70)** Principet praktike të ekzaminimit kolposkopik janë të njëjta, të përjashtohet prezenca e sëmundjes invazive dhe nëse është i indikuar të seleksionohet vendi i duhur për biopsi. Indikacioni më i shpeshtë i kolposkopisë është një Pap test anormal si një ASC-H, LSIL, HSIL, dyshime për AIS dhe SSC. Kolposkopia gjithashtu përdoret për vlerësimin e lezioneve cerviko-vaginale si erozione, ulçeracione, vegjetacione ose masa të këtyre organeve. Gjithashtu pacientët me hemoragji vaginale të pashpjeguar ose me hemoragji postkoitale duhen referuar menjëherë për kolposkopi. Kjo procedurë mund të kryhet në çdo ditë të ciklit me përjashtim të ditëve me fluks menstrual, por ditët më të përshtatshme janë dita 8 dhe 12 e ciklit menstrual kur mukusi cervical është i qartë dhe më pak viskoz. Pacientja duhet të shmangë marrëdhëniet seksuale, dushin dhe ovulat vaginale 24 h para ekzaminimit kolposkopik.

Ekzaminimi kolposkopik klasifikohet *i kënaqshëm* kur e gjithë zona e transformimit vizualizohet. Kështu kur një lezion është prezent, gjithë cerviksi uterin duhet të shihet me kolposkop në buzët distale dhe proksimale të tij. Në q.s lezioni, epiteli cilindrik, JSC nuk shihen të plotë me 360 gradë atëherë kolposkopia është *jo e kënaqshme*.

Ekzaminimi kolposkopik duhet të përcaktojë masën, formën, konturin, lokalizimin e lezionit. *Gjetja e anomalive brenda zonës së transformimit është objektivi kritik i ekzaminimit kolposkopik.* Çelësi i kolposkopisë është aftësia për të njohur paraqitjet e ndryshme morfologjike të epitelit normal nga ai anormal. Zona e transformimit normale njihet kolposkopikisht nga prania e epitelit metaplazik matur dhe imatur, hapjeve gjëndrore, folikujt e Nabotit që janë shenja të një procesi transformimi. **(71)** Karakteristikat kolposkopike anormale shfaqen në epitelin imatur metaplazik. Karakteristikat epiteliale anormale përfshijnë leukoplakinë, epitelin aceto të bardhë, epitelin jod-negativ, pikëzimin, mozaikun, vazat e gjakut atipike. Gjithashtu mungesa epiteliale në formën e ulçeracioneve si dhe proliferimi epitelial me konture të ngitura janë shenja kolposkopike anormale. Reaksioni vërehet në metaplazinë imature, reaktive dhe në epitelin neoplazik. Efekti aceto- i bardhë që vërehet në metaplazinë skuamoze imature shfaqet më shpejt se në epitelin anormal, ndaj kolposkopisti duhet ta observojë cerviksin për disa minuta derisa të shfaqet efekti maksimal i acidit acetik. Në lezionet e gradës së lartë epiteli aceto- i bardhë është më opak, shpesh më i ngritur dhe i mirëkufizuar nga indet rrethuese. Ngjyra aceto- e bardhë shfaqet më shpejt dhe persiston më gjatë në neoplazitë e gradës së rëndë. **(69)** Ndërsa për marrjen e biopsisë seleksionohen sipërfaqet që duken më anormale pavarësisht nga lokalizimi i tyre. *Të dhënat citologjike, kolposkopike dhe histologjike së bashku janë të domosdoshëm për të përcaktuar manaxhimin e duhur të*

grave me neoplazi cervikale. Këto rezultate duhet të konkludojnë për një shkallë të rëndësishme së sëmundjes. Në qoftëse midis këtyre metodave vërehen diskordanca atëherë duhet të riekzaminohet pacientja, ku kujdes i vecantë i kushtohet ekzaminimit të kanalit endocervikal dhe vaginës proksimale. Aplikimi i izolacionit të Lugolit bëhet si ai i a. acetik. Lugoli vepron me glikogjenin intracelular dhe shkakton një ngjyrë kafe të errët. Epiteli normal skuamoz me sipërfaqe të metaplazisë mature është i pasur me glikogjen dhe ngjyroset me kafe të errët pas aplikimit të Lugolit. Në gratë në menopauzë me estrogen deficient dhe me pak glikogjen, epiteli ngjyroset me kafe të hapur. Epiteli neoplazik, cilindrik normal, epiteli skuamoz metaplazik imatur si dhe leukoplakia përmbajnë pak ose aspak glikogjen dhe ato nuk ngjyrosen me izolacion Lugoli. Epiteli cilindrik dhe metaplazia imature shfaqen me ngjyrë të verdhë ose sitë kuqe. Ndërsa epiteli neoplazik shfaqet me ngjyrë të verdhë. Lezionet inflamatore përmbajnë epitel me pak glikogjen, ndaj nuk ngjyrosen pas aplikimit të Lugolit.

Karakteristikat kolposkopike të CIN1 Lezionet e CIN1 mund të gjëndet në kanalën endocervikale, në ekzocerviks ose në të dy lokalizimet. Në kontrast me lezionet e CIN2,3 që janë gjithmonë afër junksionit, lokalizimi i CIN1 është variabël, por zakonisht gjëndet gjatë JSC. (Fig.25) Lezionet e CIN1 shprehen në disa variacione morfologjike si lezionet sheshta, mikropapilare, papilare ose me konture të ngritura. Kondilomat e mëdha ekzofitike dallohen nga kanceri invaziv përmes biopsisë. Ndërsa lezionet endofitike shihen në epitelin neoplazik brenda kripteve glandulare. (72) Në shumicën e rasteve CIN1 është makular në kontur. Sipërfaqe fine mikropapilare shihen në format subklinike të gradës së ulët të CIN. Kufijtë e lezioneve në CIN 1 janë në mënyrë karakteristike të çrregullta, të padallueshëm qartë nga epiteli normal fqinjë. Mund të jenë lezione multiple a solitare, difuze, asimetrike. Ngjyrosja me a. acetik zgjat më pak se në CIN2,3. Vazat e gjakut në CIN1 shfaqen me kalibër fin dhe janë uniforme. Në CIN1 nuk vërehen vaza gjaku atipike. Lezionet e CIN1 janë relativisht të vogla me gjatësi rreth 2.8 mm, uni ose multifokale. (73)



Fig.26 Lezion CIN1

Karakteristikat kolposkopike të CIN2. Karakteristikat e CIN2 janë më të ngjashme me CIN3 sesa me CIN1. Lezionet CIN2 lokalizohen në qendër të cerviksit, afër JSC ose në kanalën endocervikale. Lezionet e CIN2 tentojnë të jenë makulare por dhe të

trashë, uni dhe multifokale. (Fig.26) Kufijtë e lezioneve të CIN2 janë të lëmuar, të rrumbullakët dhe tentojnë të jenë më pak të çrregullta se tek CIN1 (74). Ngjyra e lezioneve është e bardhë e lehtë, jo translucente si në CIN1, por më pak opake se në CIN3 duke reflektuar shkallët e ndryshme të densitetit nuklear të këtyre lezioneve. Lezionet CIN2 mbeten të ngjyrosura me a. acetik më gjatë se ato tek CIN1 dhe me pak se ato CIN3. Vazat e gjakut kanë kalibër të mesëm por nuk janë shumë prominente si në CIN3 dhe kur janë të pranishme kërkojnë një observim të gjatë dhe shfaqen kur zbehet efekti i a. acetik. Vazat atipike nuk janë të pranishme. Lezionet e CIN2 janë rreth 5.8 mm dhe janë leziona që shtrihen thellë në kriptet glandulare.

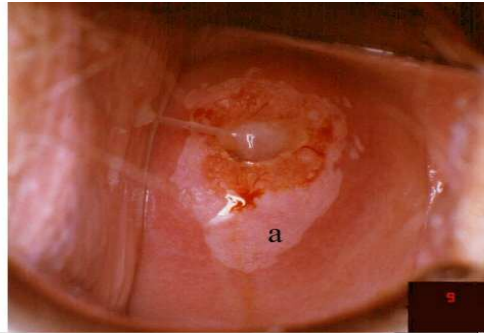


Fig.27 Lezion CIN2

Karakteristikat kolposkopike të CIN3

Lezionet e CIN3 gjenden gjatë JSC ose në ekzocerviks ku mund të shpërndahen në 2-3 kuadrate të tij. Ato mund të shtrihen në kanal cervikal dhe rrallë mund të shihen dhe në fornixet vaginale. Topografia e lezioneve të CIN3 varion nga makulare në trashje epiteliale të gjeneralizuara. Disa leziona shihen si shfaqje e enëve të gjakut mbi sipërfaqen epiteliale. Konturet nodulare, papilare ose ekzofitike brenda sipërfaqes së CIN3 na sugjerojnë praninë e kancerit. Kufijtë e lezioneve CIN3 janë të lëmuara, të rrumbullakosura butë, duke krijuar një demarkacion të dallueshëm midis epitelit normal dhe atij neoplazik. (Fig.27) Epiteli i trashë i CIN3 ndahet nga stroma nën të. Një erozion a ulçeracion i vogël mund të shihet në sipërfaqen e këtij epitelit dhe këto janë shenja të një kanceri invaziv. Lezionet e CIN3 kanë një epitel dens nuklear, me proteinë abundante dhe pak ujë. (75) Si rezultat epiteli funksionon si një pasqyrë pas aplikimit të a. acetik, duke reflektuar intensivisht dritën e bardhë të kolposkopit. Lezionet CIN3 janë shumë më të bardha se lezionet CIN1,2 dhe ngjyrosja zgjat shumë më tepër. Në lezionet CIN3 vërehen *pikëzime* dhe *mozaikë* me enë gjaku të trasha të dilatuara, me distance interkapilare më të mëdha se në CIN1,2. Mbi sipërfaqen e lezionit nuk vërehen enë gjaku për shkak të presionit të epitelit displazik. Por enët e gjakut vërehen afër lezioneve. Lezionet e CIN3 janë

konfluente, më të gjëra dhe më të mëdha se tek CIN1,2. Prania e epitelit opak, të bardhë, periglandular është patognomonik i lezioneve CIN3.



Fig.28 Lezion CIN3

SCC rëndësia e ekzaminimeve citologjike, kolposkopike dhe histologjike

Qëllimi fundamental i çdo ekzaminimi kolposkopik është të dallojë stadiet preneoplazike të sëmundjes dhe të parandalojë kancerin. Përcaktimi bazohet në informacionin nga citologjia cervikale, impresioni kolposkopik dhe rezultatet histologjike. Çdo parametër ka rëndësi të barabartë dhe nëse njeri ose dy parametrat sugjerojnë praninë e kancerit që nuk konfirmohet nga biopsia e drejtuar me kolposkopi, atëherë kërkohet që të konfirmohet dyshimi ose të përjashtohet ai. Pacientet me qeliza malinje në ekzaminimin citologjik kërkojnë vlerësim të menjëhershëm kolposkopik me biopsi ose ekcizion. Lezionet > se 10 mm dhe sidomos kur përfshihet edhe endocerviksi janë leziona të dyshimta për kancer. Gjithashtu vetë madhësia e kolumit për shkak të infiltrimit tumoral dhe proliferimit është tregues i pranisë së kancerit cervical. Lezionet e CIN3 shpesh përfshijnë kanalin endocervikal.



Fig.29 Karcinoma skuamoze cervikale

Gabimi më i rëndë në kolposkopi është të mos detektosh kancerin që gjëndet në kanalin endocervikal. Kur kanceri ndodhet në periferi ka prognozë më të mirë. Kanceri mikroinvaziv shkakton sipërfaqe të çrregullta, eroziona, paraqitje granulare dhe në avancim të sëmundjes dhe nekroze. (Fig.28) Karakteristikë dalluese

kolposkopike e kancerit është ngjyra dense aceto e bardhë. Shkalla e bardhësisë në neoplazi është refleksion i sasisë së aktivitetit nuklear. Kanceri skuamoz mund të paraqitet me ngjyrë të verdhë për hir të nekrozës së pranishme. Lezionet invazive me vaskularitet të shtuar gjakosin ose shkaktojnë leukore abundante. Në kancerin mikroinvaziv elementet kolposkopike të pikëzimit dhe mozaikut degradohen dhe disorganizohen për hir të vazave tepër të çrregullta. (76)

Karakteristikat kolposkopike të AIS

AIS paraqitet me 3 karakteristika kolposkopike. Karakteristikë kolposkopike kryesore e AIS është ekspresioni papilar që i ngjan një zone transformimi imature. Pas aplikimit të a. acetik vërehen vile të bardha me madhësi të ndryshme që proliferojnë. Një formë tjetër e AIS është një sipërfaqe e sheshtë, e kuqe dhe e bardhë që ngjan me zonën e transformimit imature. Dhe forma më e rallë është një lezion i izoluar, i ngritur, dens aceto i bardhë. Në sëmundjen glandulare vërehet formimi i vazave të gjakut atipike. Karakteristike janë vazat unike ose multiple që shihen në majën e rritjeve tumorale. Pikëzimi dhe mozaiku që janë të zakonshme në sëmundjet skuamoze, nuk janë të pranishme në sëmundjen glandulare (77).

3. QËLLIMI I STUDIMIT

- **Diagnostikimi hershëm i lezioneve cervikale intraepiteliale nëpërmjet një studimi të gërshtuar citomorfologjiko- klinik me qëllim parandalimin e kancerit cervical.**

3.1 OBJEKTIVAT:

- 1. Evidentimi i lezioneve intraepiteliale cervikale nëpërmjet ekzaminimit citologjik, ekzaminimit klinik kolposkopik dhe atij histologjik .Vlerësimi i prevalencës së lezioneve preneoplazike të cerviks uteri.
- 2. Detektimin e lezioneve minore që manifestohen në mënyra të ndryshme si ndryshime inflamatore “atipike”,ndryshime reaktive “atipike”,metaplazi a hiperkeratoze “atipike”,por që mund të maskojnë lezione të gradës së lartë.
- 3.Evidentimin e shpërndarjes epidemiologjike të infeksioneve nga HPV si dhe rolin e faktorëve dhe kofaktorëve etiologjike favorizues të sëmundjes.
- 4. Identifikimin e popullatës me rrisht të lartë për patologji cervikale në këndvështrimin kliniko-citomorfologjik.

4. MATERIALI DHE METODA:

- U morën në studim pacientet femra të moshës 20-60 vjeç duke patur parasysh:

4.1 Kriteret përfshirëse;

- Paciente me jetë seksuale aktive si dhe vajza 3 vjet pas fillimit të marrëdhënieve seksuale por jo më herët se 20 vjeç.

4.2 Kriteret përjashtuese;

- 1) Paciente të virgjëra 2) Paciente 60 vjeç që kanë tre Pap teste negative në 10 vitet e fundit të jetës 3) Paciente që kanë bërë histerektomi totale(ndërsa ato me histerektomi subtotale përfshihen në studim)

4.3 METODAT:

U aplikuan tre opsione për follow up-in e lezioneve cervikale prekanceroze:

1.Pap test

2.Kolposkopia

3.Biopsia.

Outcomi klinik i CIN mund të përcaktohet vetëm nëpërmjet kombimit të këtyre tre metodave.

Kështu për çdo paciente u aplikua strisho vaginale, ekzaminimi citodiagnostik, materiali kolposkopik i fotografuar si dhe biopsia e drejtuar kur u paraqit e nevojshme. Data base e çdo pacienti u regjistrua në një sistem kompjuterik.

Çdo gruaje që erdhi për ekzaminim gjinekologjik iu dha të plotesohet një pyetësor:

PYETËSOR

- Emri mbiemri _____
- Moshë _____
- Banimi: Qytet ____ Fshat ____
- Moshë e menarkave _____
- Moshë e menopauzës _____
- Moshë e marrdhënies së parë seksuale _____
- Numëri i partnerëve seksuale _____
- Numëri i lindjeve _____
- Numëri i aborteve _____
- Metodën kontrceptive të përdorura _____
- Sëmundjet seksualisht të transmetueshme që ka kaluar _____
- Ka bërë ose jo ndërhyrje kirurgjikale (histerektomi, LEEP etj) _____
- Duhanpirja po ____ jo ____

U plotësuan kartelat klinike ku përshkruhen: gjeneralitetet , nr.i shtatzanive ,nr. i aborteve , K.O ,karakteristikat e coll.uteri(normal,erozion.ektropion,ektropion i inflamuar,laceracione,granulacione ,polipe).

Të gjitha pacienteve të paraqitura për vizitë iu shpërndanë mikrobroshurat; ”Një jetë pa kancer”,ku flitet për rëndësinë e Pap test-it i cili duhet aplikuar 10-20 ditë pas ditës së parë të menseve.Nuk duhet aplikuar 1-2 ditë para bërjes së Pap testit dhe vaginale,marrdhënie seksuale si dhe nuk duhet përdorur terapi me ovule vaginale.Të gjitha pacienteve iu aplikua Pap testi si një metodë principale për zbulimin e hershëm të kancerit cervikal dhe ekzaminim i nivelit të parë.Materiali u mor në ekzokolum(Pap test konvencional) më spatulën Ayre me rrotullim 360 gradë si dhe u mor material në endokolum me citobrushë e cila rrotullohet 5 herë në drejtim të akrepave të sahatit.Materiali u vendos në slide ku shpërndahet në mënyrë gjatësore me një lëvizje të vetme, u fiksua me solucion etanoli dhe u dërgua për tu lexuar nga mjeku citolog i specializuar në fushën e gjinekologjisë.Të gjitha slide-t u ngjyrosën me metodën e Papanikolaot.

Interpretimi i të dhënave citologjike u bë sipas terminologjisë së sistemit Bethesda 2001 icili përfshin entitetet përkatëse.Pas marrjes së përgjigjes së Pap-testit dhe respektimit të përgjigjes së tij (marrja në ngarkim e lezionit) u përcaktua taktika e ndjekjes së rastit ku bënë pjesë mjekimi i thjeshtë,Pap testi i persëritur dhe ekzaminimi kolposkopik. Të gjitha pacienteve iu aplikua ekzaminimi kolposkopik si ekzaminim i nivelit të dytë i cili u realizua nëpërmjet kolposkopit me lente zmadhuese binokulare(OPTOMIC 5) nëpërmjet dy testeve ,testi i acidit acetik 3% dhe testi i Schillerit me solucion Jodi 1%(lugol).Ekzaminimi kolposkopik u bë me spekulum nën

dritë të mirë dhe me ekspozim të mirë të ekzokolumit dhe kanalit cervical(gjë që qe e vështirë në 10-20% të rasteve).

U evidentua normaliteti i cerviksit,hemoragjia e kontaktit,ektropioni,ulçeracionet,polipet. U vlerësua drejtdhe plotësisht zona e transformimit.Ekzaminimi kolposkopik u aplikua në periudhën e ovulacionit me qëllim që të lejojë ekzaminimin e JSC.Në çdo ekzaminim kolposkopik që u krye principet praktike ishin të njëjta, u përjashtua prezenca e sëmundjeve invazive dhe u seleksionua vendi i duhur për të bërë biopsi kur ishte i indikuar. Interpretimi i gjetjeve kolposkopike shërbeu si bazë e vendimit për të bërë apo jo biopsi.Diagnoza kolposkopike u bazua në njohjen e 4 karakteristikave kryesore ,tonin e ngjyrës dhe intesitetin e sipërfaqeve të ngjyrosura me acid acetik,buzët dhe konturet e këtyre sipërfaqeve,përbërësit vaskular si dhe ngjyrosjen me jod. Variacionet në kualitetin dhe kuantitetin e këtyre sipërfaqeve ndihmuan në diferencimin e CIN nga sipërfaqja normale ose të gradëve të ndryshme të CIN.Biopsia e drejtuar krye në lezionet kolposkopike anormale si etapë e fundit e rrugës diagnostike.Në një lezion të mirëvizualizuar u mor vetëm një biopsi.Ndërsa në lezionet e mëdha dhe komplekse u morën mostra të shumta për të përjashtuar një kancer invaziv. Materialet indore të marra për ekzaminim histopatologjik u fiksuan me formaldehide 10% dhe më vonë u aplikuan metodat klasike të ekzaminimit histologjik dhe ngjyrosja me hematoxylin-eosin.Seksioni histologjik u vlerësua në varësi të përbërësve të lezioneve skuamoze cervikale duke kombinuar nomenklaturën e Bethesda me atë të WHO.Ndërsa kyretazhi endocervikal u rezervua për persona të selektuar si ato në të cilat zona e transformimit nuk dukej plotësisht,ato që ishin trajtuar përpara,ato me rrisk të madh për përsëritje të sëmundjes dhe ato që do trajtohen me terapi ablazive.Informacioni dermatografik,të dhënat klinike dhe rekomandimet për follow up ose referimet u inkluduan në rekordin kolposkopik si *data base* për çdo paciente.Më poshtë po paraqes Skedat e Ekzaminimit Citologjik dhe Kolposkopik të përdorura për të paraqitur rezultatet e këtyre ekzaminimeve. Në skedën e ekzaminimit kolposkopik,përveç interpretimeve specifike,për çdo paciente është dokumentuar materiali fotografik i cerviks uteri.

EKZAMINIMI CITOLOGJIK(Pap test)

EMER/MBIEMER _____

Nr Ekzaminimit _____

Mosha : _____

Data : _____

Adresa: _____

- Vendi I marrjes se materialit

Egzo-Endo ☐

Tjeter ☐

CILESIA E MATERIALIT

I pershtatshem ☐

Ne kufi te pershtatshmerise ☐

I papershtatshem ☐

KLASIFIKIMI SIPAS BETHESDES

Ne kufij te normes ☐

Alteracione inflamatore ☐

Alteracione reaktive ☐

Lezione qelizore te grades se ulet ☐

Lezione qelizore te grades se lar ☐

- EKZAMINIM CITOLOGJIK NE RASTIN E:

a) Cervicitis papillare erosive

b) Erosio P.V colli uteri

c) Cerviko Vaginitis nga:

Trichomonas Vaginal ☐
Flora mikse ☐
Herpes Virus ☐
Papilloma Virus ☐

Candida ☐
Gardnarella ☐
Clamidia ☐
Te tjera ☐

- EKZAMINIM CITOLOGJIK NE RASTIN E QELIZAVE EPITELIALE JO NORMALE :

Qeliza skuamoze atipike te papercaktuara ASCUS ☐
Lezione qelizore te shkaktuara nga HPV ☐
CIN1 displazi e lehte-lezion I grades se ulet ☐
CIN2 displazi e moderuar-lezione te grades se larte ☐
CIN3 displazi e rende-lezione te grades se larte ☐
Carcinoma skuamoze (CIS) 0 lezione e grades larte ☐

- EKZAMINIMI CITOLOGJIK PER :

Ca skuamoza invasive ☐

Adeno carcinom ☐

Rekomandohet kontrolli citologjik

Pas terapise ☐
viti

Pas 4 muaj ☐

Pas 6 muaj ☐

Pas 1 ☐

Rekomandohet : Kolposcopia ☐

Biopsia ☐

KOMENT _____

4.4 Analiza statistikore

T dhënat janë paraqitur në vlerë absolute dhe në përqindje. Diferencat mes variableve diskrete u analizuan përmes testit Hi-katror. Lidhja mesdy variableve u analizua me anë të koeficienteve të korrelacionit të Kendal's. U konsideruan sinjifikante vlerat e $p \leq 5\%$. Për çdo lezion u llogarit sensitiviteti, specifikiteti, VPP, VPN dhe accuracy diagnostic test (testi i sigurisë në diagnozë). Analiza statistikore u bë me paketën SPSS.20.

Regresioni logjistik binar shumë-variabël (*multi-variable adjusted binary logistic regression*) u përdor për vlerësimin e lidhjeve (shoqërimeve) të “pavarura” të secilës metodë diagnostikuese Citologjike, Kolposkopike, Histologjike.

Raportet e gjasave (*odds ratios*) OR, intervalet e besimit (95%) dhe vlerat e p (*p-values*) u llogaritën dhe janë paraqitur në formë tabelash në shumicën e rasteve.

U morën në studim 442 paciente të cilat u paraqitën në Maternitetin e Durrësit, një pjesë për shkak të ankesave që ato kishin dhe një pjesë e pacienteve u paraqitën për të bërë një check-up.

7 paciente u shkëputen nga follow up (nuk iu përgjigjën thirrjeve telefonike), ndërsa 435 paciente të tjera vazhduan ndjekjen duke kryer ekzaminimin kolposkopik si dhe biopsinë nëse ishte e nevojshme.

Mosha e pacienteve varion nga 20-60 vjeç.

Mosha mesatare e pacienteve është 36.5 vjeç ($SD \pm 10.02$)

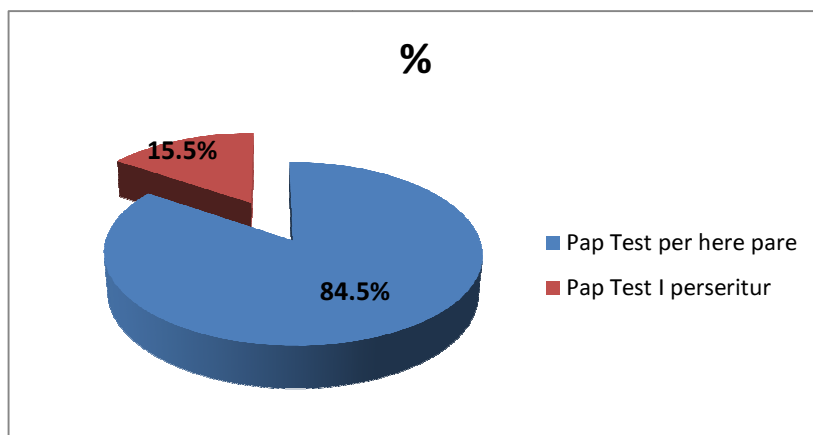
5. REZULTATET

Nga pacientet e paraqitura në studim 368(84.5%) paciente bejnë Pap test për herë të parë ndërsa 67(15.5%) paciente kanë bërë më shumë se një Pap test gjatë jetës.

Tabela nr.1.

	Nr.i pacienteve	%
Pap Test për herë të parë	368	84.5
Pap Test i përsëritur	67	16.5

Figure nr.1



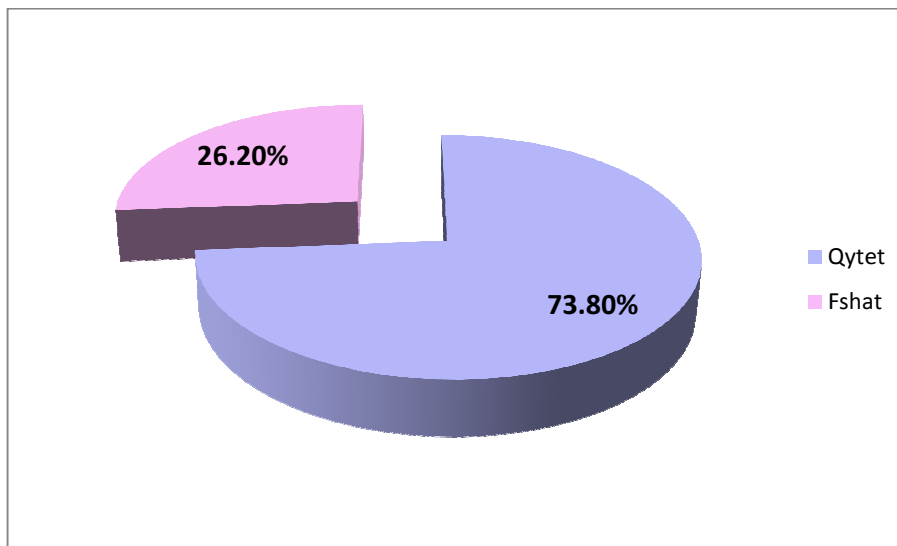
Sic shihet nga tabela dhe figura e mësipërme shumica e pacienteve(84.5%) i nënshtrohen për herë të parë ekzaminimit citologjik të Pap testit fakt që dëshmon për informacionin e pamjaftueshëm të popullatës për rëndësinë diagnostikuese dhe parandaluese të kësaj metode në kancerin e qafes së mitrës. Nga analiza që iu bë me Chi square rezultoi sinjifikante $p < 0.05$, pra individët (femrat) ende nuk janë ndërgjegjësuar për kryerjen e Pap-test-it si ekzaminim tepër i rëndësishëm për të zbuluar sa më herët ca.cervikal.

Tabela nr.2 Shpërndarja e pacienteve në qytet dhe në fshat

	Nr	%
Qytet	321	73.8%
Fshat	114	26.2%
Total	435	100%

Sipas kesaj table shohim shpërndarjen qytet-fshat të pacienteve që kryejnë Pap test, ku vërehet ndryshim statistikor midis tyre, për shkak të mosinformimit të mjaftueshëm të grave në fshat dhe mungesës së propagandës. Nga analiza statistikore rezultojmë vlerat e $p < 0.05$, pra femrat e fshatit i nënshtrohen shumë më pak Pap-Testit se ato të qytetit.

Figure nr.2 Shpërndarja e pacienteve në qytet dhe në fshat



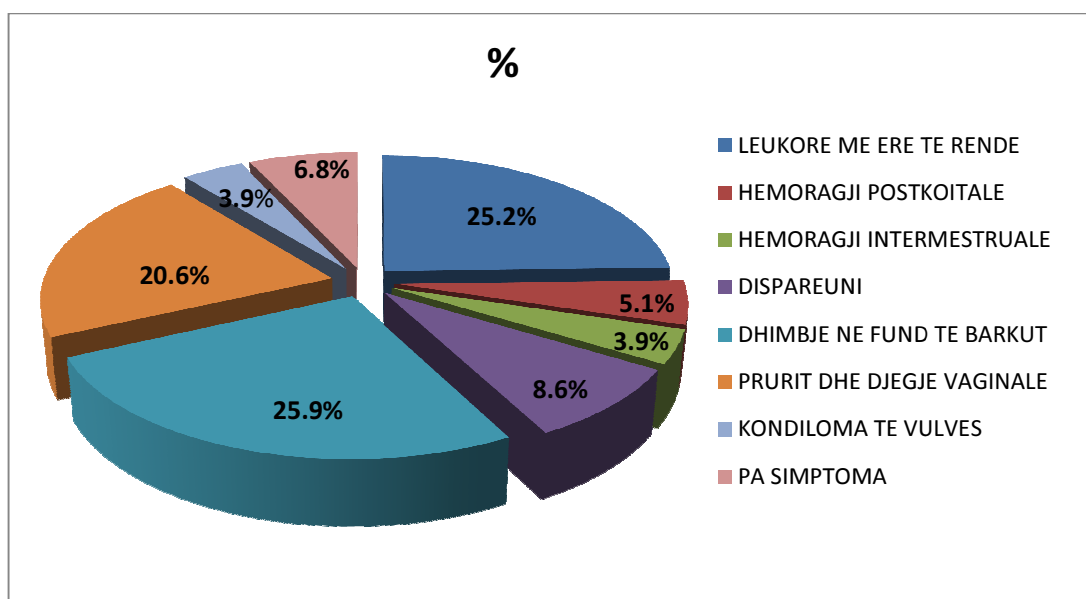
Nga pacientet e paraqitur për vizite, 30(6.8%) nuk kanë ankesa specifike ndërsa 405(93.1%) paciente paraqesin ankesa të tipit, sekrecione vaginale me ngjyrë dhe erë të rëndë(25.2%), hemoragji postkoitale(5.1%), hemoragji intermenstruale(3.9%), dispareuni (8.6%), dhimbje në fund të barkut që iradiohen në shpine(25.9%), kondiloma të vulvës(3.9%), prurit dhe djegje vaginale(20.7%).

Të gjitha pacientet me ankesa specifike u trajtuan me antibiotikë dhe ovul vaginalë(pasi u bë analiza e sekrecioneve vaginale) dhe pas mjekimit iu keshillua ekzaminimi citologjik.

Tabela nr 3.

ANKESAT E PACIENTEVE	NR	%
Leukore me erë te rëndë	110	25.2
Hemoragji postkoitale	22	5.1
Hemoragji intermestruale	17	3.9
Dispareuni	37	8.6
Dhimbje në fund të barkut	112	25.9
Prurit dhe djegje vaginale	90	20.6
Kondiloma te vulvës	17	3.9
Pa simptoma	30	6.8

Figure nr.3:Paraqitja grafike e ankesave të pacienteve



Sic shihet nga tabela e mësipërme vetëm 6.8% e pacienteve janë pa simptoma pra paraqiten tek mjeku thjesht për të bërë analizën e Pap test-it(ato janë të ndergjegjësuara dhe të mireinformuara lidhur me rëndësinë e citologjisë vaginale).Ndërsa pjesa tjetër 93.2% e pacienteve paraqesin simptoma subjektive.

Tabela nr.4 Korelacionet citologjike(Pap test) me ato histo-patologjike

Histologji i Pap Test	Normal	CIN1	CIN2	CIN3/CIS	CCS	AIS	Total
Normal	172(39.5%)	3(0.6%)					175(40.1%)
ASCUS	25(5.7%)	10(2.29%)	2(0.46%)	2(0.45%)			39(8.9%)
HPV inf HPV inf &CIN1	112(25.7%)	27(6.2%)	1(0.2%)				140(32.1%)
	10(2.29%)	35(8.04%)	2(0.45%)				47(10.78%)
CIN2	1(0.22%)	7 (1.6%)	12(2.75%)				20(4.57%)
CIN3/CIS		1(0.22%)	2(0.46%)	5(1.14%)	1(0.22%)		9(2.04%)
AGUS	1(0.22%)					1(0.22%)	2(0.44%)
AIS						1(0.22%)	1(0.22%)
SSC					2(0.45%)		2(0.45%)
Total	321(73.63%)	83(18.95%)	19(4.32%)	7(1.59%)	3(0.67%)	2(0.44%)	435(100%)

Nga tabela nr.4 vërejmë si korelojnë të dhënat e ekzaminimit citologjik me ato histo-patologjik në 435 pacientet e marra në studim.

Të dhënat e Pap test-it janë klasifikuar sipas sistemit Bethesda 2001.Të dhënat histopatologjike janë paraqitur sipas klasifikimit të WHO.

Nga tabela përcaktojmë prevalencën e:

CIN1(neoplazia intraepiteliale skuamoze e gradës së parë) = (18.9%)

CIN2(neoplazia intraepiteliale skuamoze e gradës së dytë) = (4.32%)

CIN3(neoplazia intraepiteliale skuamoze e gradës së tretë) = (1.59%)

SCC(carcinoma skuamoze e cerviksit) = (0.67%)

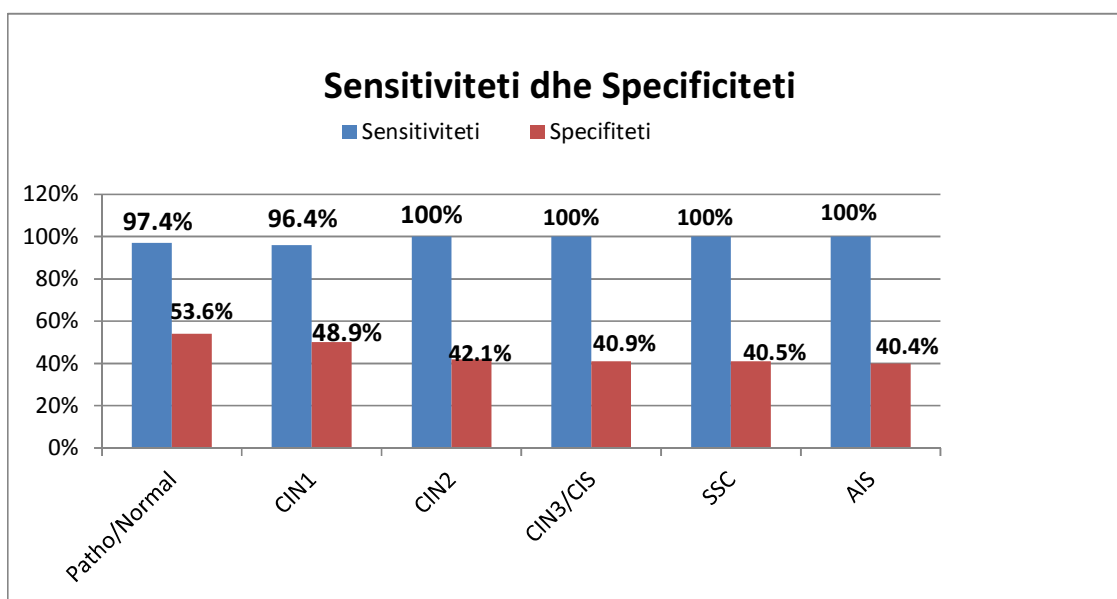
AIS (adenokarcinoma in situ) = (0.44%)

3 lezionet e para janë lezionet prekanceroze dhe 2 të tjerat i referohen karcinomës skuamoze dhe adenokarcinomës in situ .

Tabela nr.5 Vlera të ndryshme statistikore të Pap test-it për gradë të ndryshme të lezioneve

	Patho/Normal	CIN1	CIN2	CIN3/CIS	SSC	AIS
Sensitiviteti	97.4	96.4	100.0	100.0	100.0	100.0
Specifiteti	53.6	48.9	42.1	40.9	40.5	40.4
Poz.Pred.Val(PPV)	42.7	30.8	7.3	2.7	1.2	.1
Neg.Pred.Val(NPV)	98.3	98.3	100.0	100.0	100.0	100.0
Diag.Accuracy	2.09	1.88	1.72	1.69	1.68	1.67

Figurë nr.5



Në tabelën nr.5 paraqitet **sensitiviteti, specifiteti, PPV(vlerat parashikuese positive), NPV(vlerat parashikuese negative)** i Pap testit duke iu referuar biopsisë si standart i artë.

Sipas të dhënave të tabelës sensitiviteti,specifiteti,PPV,NPV dhe testi i sigurisë në diagnozë janë respektivisht 97.4%, 53.6%, 42.7%. 98.3% dhe 2.09% për rezultatet normale,beninje të Pap testit.

Po ashtu sensitiviteti,specifiteti,PPV,NPV Dig.Accur i rezultateve të CIN1 janë respektivisht në vlerat 96.4%, 48.9% 30.8% ,93.8% ,1.88%.

Për CIN2 keto vlera janë respektivisht 100.0% ,42.1% , 7.3% ,100.0%, 1.72%.
Për CIN3 vlerat janë 100.0% 40.9% ,2.7%, 100.0%, 1.69%.

Për SCC vlerat janë 100%, 40.5%, 1.2%, 100.0%, 1.68%. Për AIS vlerat janë 100%, 40.4%, 1.1%, 100% dhe 1.67%.

Nga

krahasimi i sensitivitetit të 6 diagnozave

histologjike(normal,CIN1,CIN2,CIN3,AIS,SCC) me testin Chi square, u vu re që nuk pati ndryshime sinjifikative midis tyre.Pra $p>0.05$ që do të thotë se sensitiviteti i të gjitha rezultateve ishte pothuajse i njëjtë nga ana statistikore.

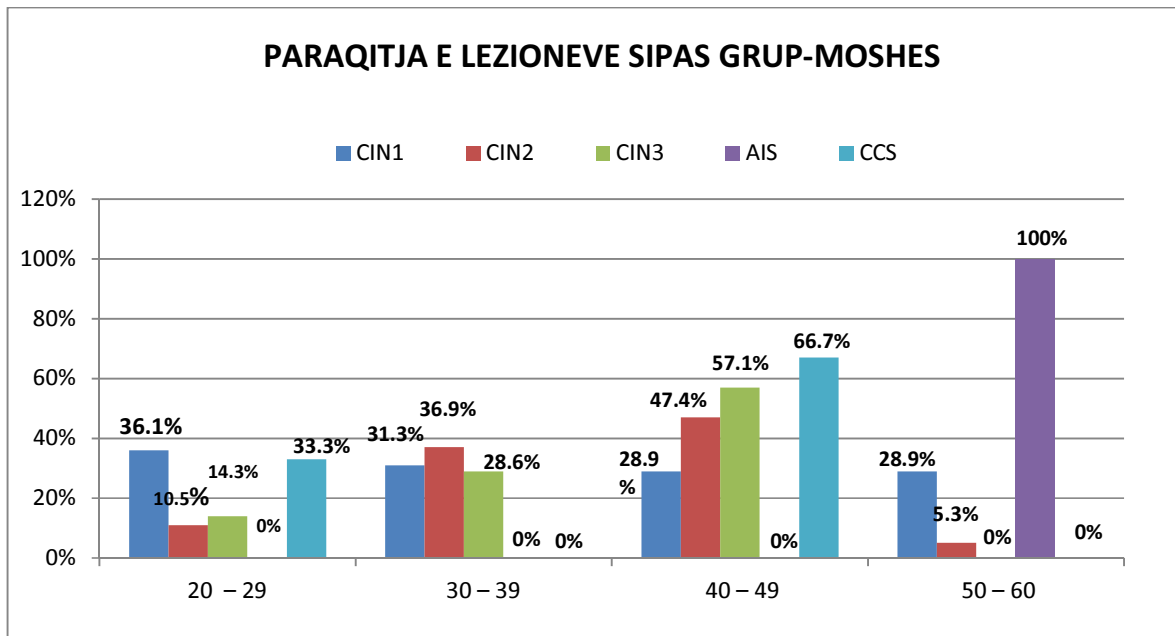
Tabela nr.6 Korrelacioni i moshës me lezionet cervikale

Mosha	CIN1 (n=83)	CIN 2 (n=19)	CIN 3/CIS (n=7)	AIS (n=2)	CCS (n=3)	Total (n=114)
20 – 29	30 (36.14%)	2 (10.53%)	1 (14.29%)	-	1 (33.33%)	34 (29.82%)
30 – 39	26 (31.33%)	7 (36.84%)	2 (28.57%)	-	-	35 (30.70%)
40 – 49	24 (28.92%)	9 (47.37%)	4 (57.14%)	-	2 (66.67%)	39 (34.21%)
50 – 60	3 (28.92%)	1(5.26%)	-	2 (100.0%)	-	6 (5.26%)

Në tabelën nr.6 përcaktohet shpërndarja e lezioneve preinvazive dhe kanceroze sipas moshës sëpacienteve ,ku vërehet se kanceri cervical është më i shpeshtë në moshat e mesme edhe pse është gjetur dhe në moshat e reja .Kjo për shkak se sëmundja zgjat gati 7-10 vjet për të kaluar nga stadet preinvazive në stadet e avancuara.

Sic shihet nga tabela, në përgjithësi të gjitha lezionet hasen në përqindje më të lartë në grup moshen 40-49 vjeç. Përrjashtim bëjnë lezionet e CIN1 që hasen më shumë në moshën e re 20-29 vjeç dhe lezionet e AIS në moshën 50-60 vjeç.

Figure nr.6



Duke analizuar lidhjen mes moshës dhe pranisë ose jo të lezioneve u gjet një lidhje pozitive, statistikisht e rëndësishme mes tyre.

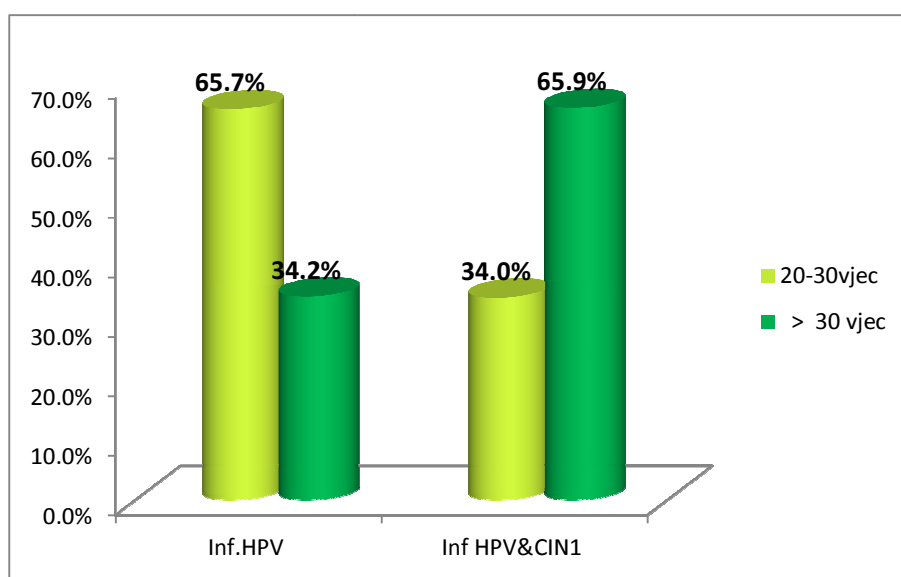
$R=0.489$, $p=0.011$, c’ka tregon se me rritjen e moshës, rriten shanset për praninë e lezioneve preinvazive (R =koeficienti i korelacionit).

Tabela nr.7 Shpërndarja e infeksioneve nga HPV sipas moshës dhe sipas pranisë së LSIL në citologji

Mosha	Inf.HPV (n=140)	Inf HPV&CIN1 (n=47)
20-30vjec	92 (65.71%)	16 (34.05%)
> 30 vjec	48 (34.29%)	31 (65.95%)
Vlera p*	P< 0.05	P<0.05
OR (CI 95%)	1.3(1.24-2.35)	0.5(0.27-1.3)

*testi Hi-katror

Figurenr.7 Shpërndarja e infeksioneve nga HPV

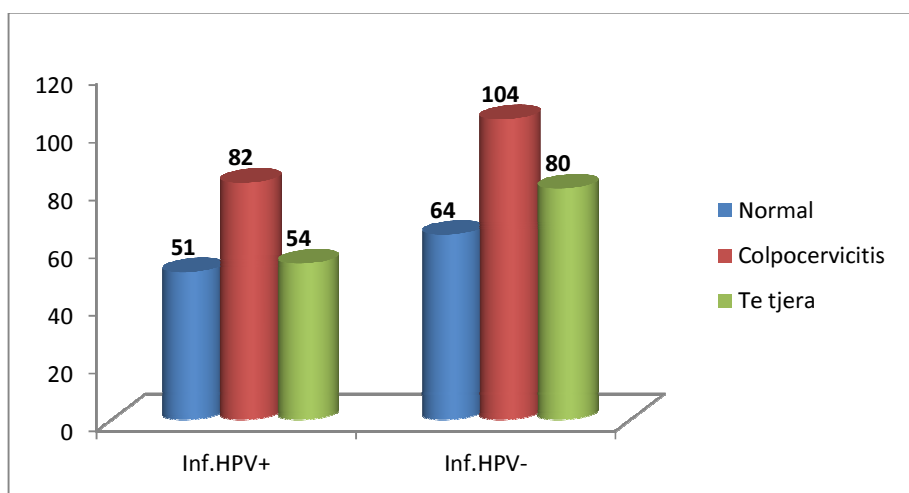


Sipas tabelës dhe figurës nr.7 evidentohet që infeksionet nga HPV janë më të shpeshta në moshat e reja por infeksioni i shoqëruar me lezionet të gradës së ulët CIN1, shfaqet më shpesh në moshat >30 vjec.

Tabela nr.8 Shpërndarja e infeksioneve nga HPV sipas karakteristikave klinike të cerviksit uterin

Cerviksi	Inf.HPV+	Inf.HPV-	sinjifikanca	Total
Normal	51(11.7%)	64(14.7%)	p>0.05	115(26.45)
Colpocervicitis	82(18.8%)	104(23.9%)	p>0.05	186(42.7%)
Të tjera	54(12.4%)	80(18.35)	p>0.05	134(30.8%)
Total	187(42.9%)	248(57%)		435(100%)

Figure nr.8



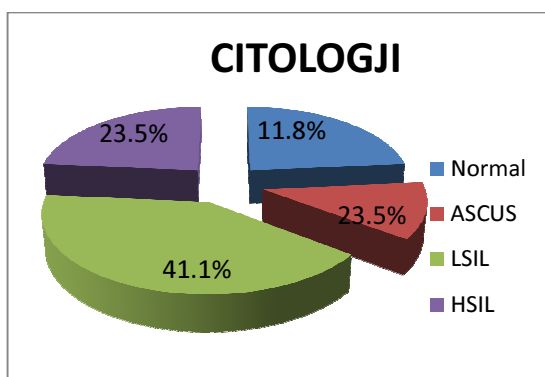
Përmes të dhënave të tabelës nr.8 evidentohet që infeksionet nga HPV janë të pranishme si në rastet me paraqitje normale të cervix uteri dhe në ato me colpocervicit, ektropione, laceracione apo polipe. Pra nuk shihen ndryshime të rëndësishme statistikore të shpërndarjes së inf. me HPV midis këtyre kategorive. Vlera e p-së > 0.05

Disa paciente të moshave të reja u paraqiten me leziona kondilomatoze të formave të ndryshme të vulvës dhe vaginës. Këtyre pacientëve iu aplikua kontroll i kujdesshëm i cerviks uteri, duke përfshirë ekzaminimin citologjik, kolposkopik dhe biptik (nëse shihej zone transformimi anormale në kolposkop). Gjithashtu këtyre pacientëve iu aplikua tipizimi i HPV me metodën e Hybrid Capture2 (Quiagen) për vlerësimin e HPV-DNA me rrisht të lartë.

**Tabela nr.9 Rezultatet citologjike të
pacienteve me leziona kondilomatoze.**

Të dhënat citologjike	Nr	%
Normal	4	23.5
ASCUS	2	11.8
LSIL	7	41.1
HSIL	4	23.5
Total	17	100

Figure nr.9

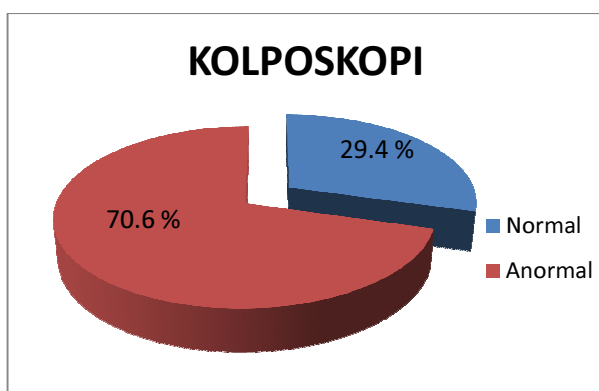


Correlation			Citologji anormal	Citologji gjithsej
Kendall's tau_b	Citologji anormal	Correlation Coefficient	1.000	.405
		Sig. (2-tailed)	.	.028
		N	17	17
	Citologji gjithsej	Correlation Coefficient	.405	1.000
		Sig. (2-tailed)	.028	.
		N	17	17

Tabela nr.10.Rezultatet kolposkopike të pacienteve me lezime kondilomatoze.

Rezultati kolposkopik	Nr	%
Normal	5	29.4
Anormal	12	70.6
Total	17	100

Figure nr.10



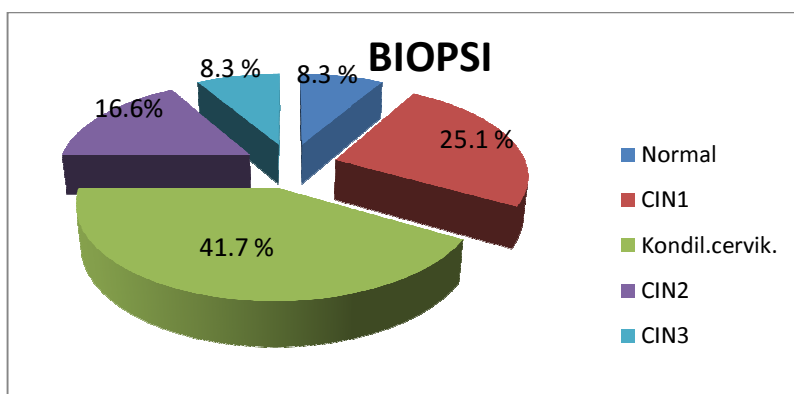
Sipas tabelës dhe figures nr.10 vërehet se 70.5% e pacienteve me kondiloma kanë imazh kolposkopik me zonë transformimi anormale.

Correlations		Kolposkopi anormal	Kolposkopi gjithsej
Kendall's tau_b	Correlation Coefficient	1.000	.627
	Kolposkopi anormal Sig. (2-tailed)	.	.031
	N	17	17
	Correlation Coefficient	.627	1.000
Kolposkopi gjithsej	Sig. (2-tailed)	.031	.
	N	17	17

Tabela nr.11 Të dhënat e ekzaminimit histo-patologjik në pacientet me kondiloma eksterne.

Rezultati i biopsisë	Nr	%
Normal	1	8.3
CIN1	3	25.1
Kondil.cervik.	5	41.7
CIN2	2	16.6
CIN3	1	8.3
Total	12	100

Figurë nr.11



Në tabelën dhe figurën nr.11 vërehet që pacientet me kondiloma eksterne kanë rezultate histo-patologjike normale, kondiloma cervikale, LSIL dhe HSIL (fakt ky që tregon që këto paciente janë infektuar jo vetëm me viruse me rrisht të ulët, por dhe me rrisht të lartë).

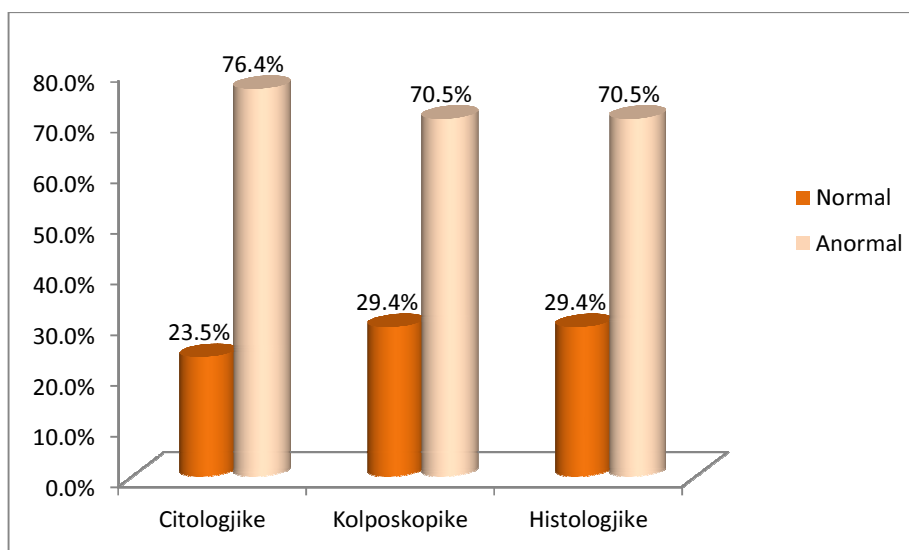
Correlations		Histologji anormal	Histologji gjithsej
Kendall's tau_b	Correlation Coefficient	1.000	.516
	Histologji anormal Sig. (2-tailed)	.	.042
	N	17	17
	Correlation Coefficient	.516	1.000
	Histologji gjithsej Sig. (2-tailed)	.042	.
	N	17	17

Tabela nr.12 Rezultatet citologjike,kolposkopike,histologjike të pacienteve me kondiloma eksterne.

Rezultatet	Normal	Anormal	Total
Citologjike	4(23.5%)	13(76.4%)	17(100%)
Kolposkopike	5(29.4%)	12(70.5%)	17(100%)
Histologjike	5(29.4%)	12(70.5%)	17(100%)

Përmes kësaj tablelepërmbledhëse duam të krahasojmë rezultatet citologjike,kolposkopike dhe histologjike.Vërehet se këto rezultate korrelojnë midis tyre. Në të tre rastet $p < 0.05$.

Figurenr.12 Rezultatet citologjike,kolposkopike,histologjike.



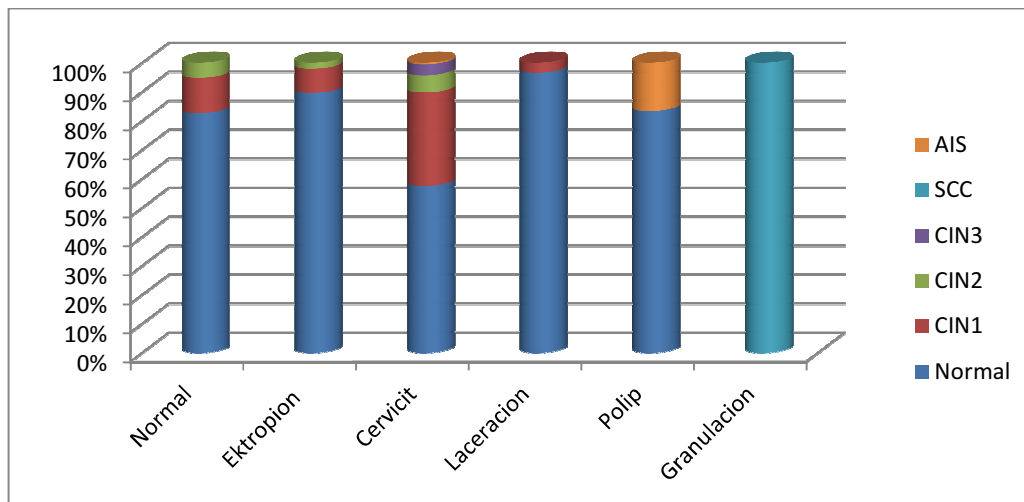
Në tabelën e mëposhtme paraqiten karakteristikat e cerviks uteri me sy të lirë me spekulum dhe të dhënat histologjike përkatëse.

Tabela nr.13 Karakteristikat e cervix uteri vs të dhënave histologjike përkatëse

	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	SCC	AIS	Total
Normal	95(21.8%)	14(3.2%)	6(1.4%)				115(26.4%)
Ektropion	86(19.8%)	8(1.8%)	2(0.5%)				96(22.1%)
Cervicit	107(24.6%)	60(13.8%)	11(2.5%)	7(1.6%)		1(0.24%)	186(42.9%)
Laceracion	28(6.4%)	1(0.2%)					29(6.6%)
Polip	5(1.16%)					1(0.24%)	6(1.4%)
Granulacion					3(0.7%)		3(0.7%)
Total	321(73.6%)	83(19 %)	19(4.4%)	7(1.6%)	3(0.7%)	2(0.48%)	435(100%)

Nëekzaminimin me spekulum me sy të lirë pacientet paraqesin aspekt normal të cervix uteri, ektropion,cervicit,laceracion ,polip të cervix uteri , granulacion dhe ind nekrotik.

Figure nr.13



Sic shihet në tabelën e mësipërme ,115(26.4%) paciente paraqesin aspekt normal me sy të lirë të cervix uteri dhe 96(22.1%) paciente paraqesin thjesht ektropion.Ekzaminimi i hollësishem kolposkopik duke u përqëndruar në të gjithë zonën e transformimit,evidentimin e JSC ,të zonave që ngjyrosen me acid acetik,të vazave atipike,të mozaikut ose pikëzimit ,evidenton sipërfaqet e dhura për marrjen e biopsise dhe për përcaktimin e displazive.

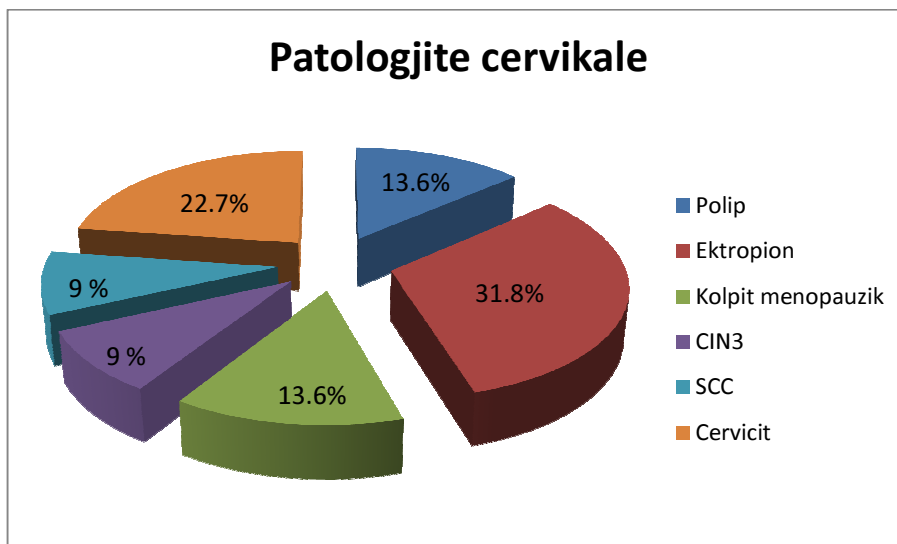
Kështu në subjekte me aspekt normal të cervix uteri dhe në ato me ektropion të thjeshtë zbulohen edhe lezionet e gradës së rëndë. Në këto paciente diagnostikohen respektivisht 6 dhe 2 raste me HSIL(CIN2). Por gjithsesi lezionet cervikale të gradës së lartë shfaqen më frekuentë në paciente me colpocervicit (11 raste me CIN2 si dhe 7 raste me CIN3), fakt ky i aksesit që jep infeksioni i cerviksit për zhvillimin e ca.cervikal. Dëmtimi dhe më vonë riparimi epitelial promovojnë persistencën virale dhe transformimin qelizor.

Një nga ankesat e pacientëve që paraqiten për vizite është hemoragjia postkoitale.

Tabela nr.14 Shpërndarja e rasteve me hemoragji postkoitale sipas patologjive cervikale.

Patologji cervikale	Nr	%
Polip	3	13.6
Ektropion	7	31.8
Kolpit atrofik menopauzik	3	13.6
CIN3	2	9
SCC	2	9
Cervicit	5	22.7
Total	22	100

Figurë 14. Rastet me hemoragji portkoitale



Në tabelën dhe figurën nr.14 paraqiten shpërndarja e rasteve që ankohen për hemoragji pas marrëdhënieve seksuale sipas shkaqeve të mundshme të kësaj simptomë duke përfshirë polipet cervikale, ektropion, cervicit (nga Chlamidia).

Trachomatis, Tricomoniasis, Mycosis etj), vaginiti atrofik menopauzik nga deficienca e estrogenit si dhe karcinoma skuamoze cervikale mikroinvazive dhe invazive. Edhe pse simptoma e hemoragjise postkoitale shkaktohet nga një sërë faktoresh ajo duhet konsideruar një shenjë e rëndësishme e kancerit cervical.

Tabela nr.15 Shpërndarja e rasteve me metaplazi imature shoqëruese të thjeshtë dhe atipike sipas pranisë dhe mungesës së lezioneve

Metaplazi imature	Normal	LSIL	HSIL	Total
Metaplazi imature e thjeshtë	141(63.51%)	34(15.31%)	5(2.25%)	180(81.07%)
Metaplazi imature atipike	4(1.8%)	20(9%)	18(8.1%)	42(18.9%)
Total	145(65.31%)	54(24.31%)	23(10.36%)	222(100%)

Përmes kësaj tablele demonstronhet që rastet me të dhëna citologjike për metaplazi imature shoqëruese atipike rezultojnë me të dhëna histologjike të gradës së lartë(HSIL) më shumë se ato me metaplazi imature të thjeshtë. Nga krahasimi që u bë me testin Chi square rezultoi sinjifikative $p < 0.05$.

Figure nr.15

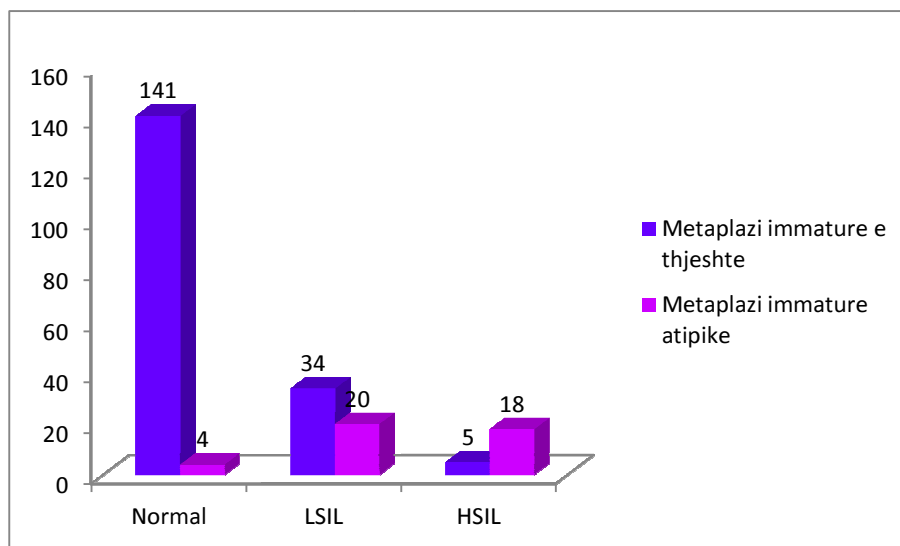


Tabela nr.16 Shpërndarja a rasteve me ASCUS sipas moshës dhe sipas lezioneve të gradëve të ndryshme.

ASCUS	Normal (n=25)	CIN1 (n=10)	CIN2 (n=2)	CIN3 (n=2)	Total (n=39)
< 35 vjec	19 (48.7%)	3 (7.6%)			22 (56.4%)
> 35 vjec	6 (15.3%)	7(17.9%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	17 (43.6%)
Total	25(64.1%)	10(25.6%)	2(5.1%)	2(5.1%)	39(100%)

ASCUS	NORMAL	ANORMAL	TOTAL
<35 vjec	19(48.7%)	3(7.6%)	22(56.6%)
>35 vjec	6(15.3%)	11(28.2%)	17(43.6%)
TOTAL	25(64.1%)	14(35.8%)	39(100%)
vlera e p-se	P<0.05	P<0.05	

Përmes tab.nr 16 përcaktojmë shpërdarjen e rasteve me citologji ASCUS sipas moshës ku vërehet që gjetjet ASCUS janë të shpeshta në moshë të reja, por lezionet e gradëve të larta (rezultat histologjik) shfaqen më shumë në moshat e avancuara. Vlera e p-së <0.05 Nga ana tjetër numri i pacienteve që progresojnë në leziona preinvazive është më i lartë në moshat > 35 vjec. Vlera e p-se <0.05

Figure nr.16

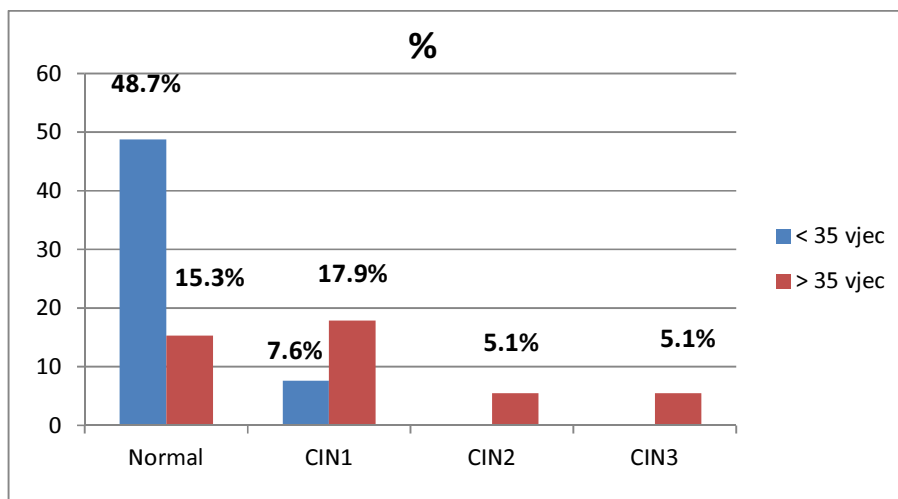
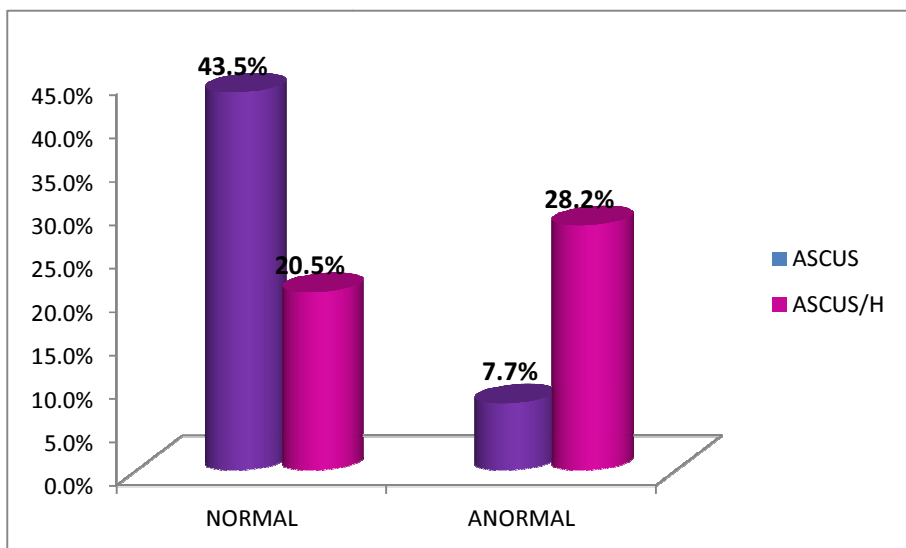


Tabela nr. 17 Shpërndarja e rasteve me ASCUS/ASCUS-H sipas të dhënave histo-pathologjike

ASCUS	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Total
ASCUS	17(43.5%)	3(7.69%)	0	0	20(51.2%)
ASCUS-H	8(20.5%)	7(17.9%)	2(5.1%)	2(5.1%)	19(48.7%)
TOTAL	25(64.1%)	10(25.6%)	2(5.1%)	2(5.1%)	39(100%)

	NORMAL	ANORMAL	TOTAL
ASCUS	17(43.5%)	3(7.69)	20(51.2%)
ASCUS/H	8(20.5%)	11(28.2%)	19(48.7%)
TOTAL	25(64.1%)	14(35.8%)	39(100%)
Vlera e p-së	p<0.05	p<0.05	

Figurë nr.17



Sipas tabelës dhe figures nr.17 vërehet që pacientet me rezultate citologjike ASCUS-H kanë rezultate histologjike të lezioneve cervikale të gradës së lartë më shumë se pacientet me ASCUS(vlera e p-së<0.05).

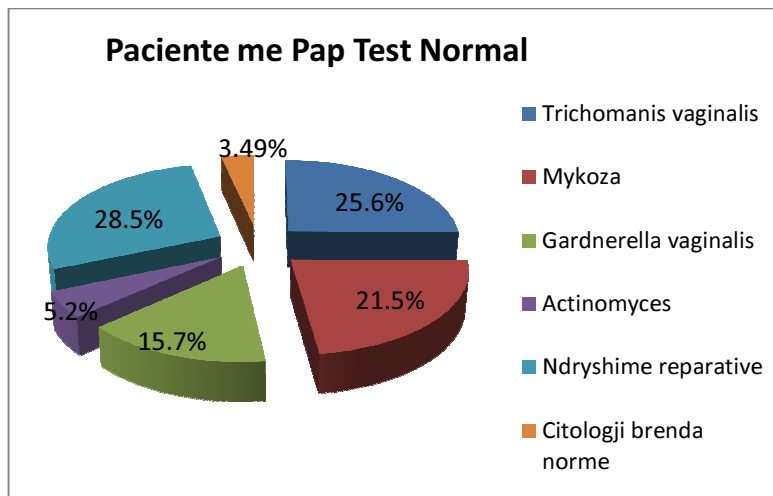
Ndërsa pacientet me gjetje ASCUS kanë më tepër rezultate citologjike normale(vlera e p-së<0.05)

Tabela nr.18 Pacientet me rezultat citologjik normal

Pap Test normal	Nr.pacienteve	%
Trichomanis vaginalis	44	25.6%
Mykoza	37	21.50%
Gardnerella vaginalis	27	15.7%
Actinomyces	9	5.2%
Ndryshime reparative	49	28.5%
Citologji brenda norme	6	3.49%
Total	172	100%

Sipas ketij studimi 172 paciente rezultuan me Pap test normal ose sipas klasifikimit te Bethesda's rezultuan negative per lezione intraepiteliale skuamoze. Ky term përfshin qelizat cervikale të cilat mund të jene nën ndikimin e ndryshimeve të pH, florës vaginale dhe ekspozimit të faktorëve të jashtëm. Edhe pse qelizat e influencuara nga këto burime nuk duken të jenë normale, realisht nuk paraqesin potencial premalinj.

Figure nr.18



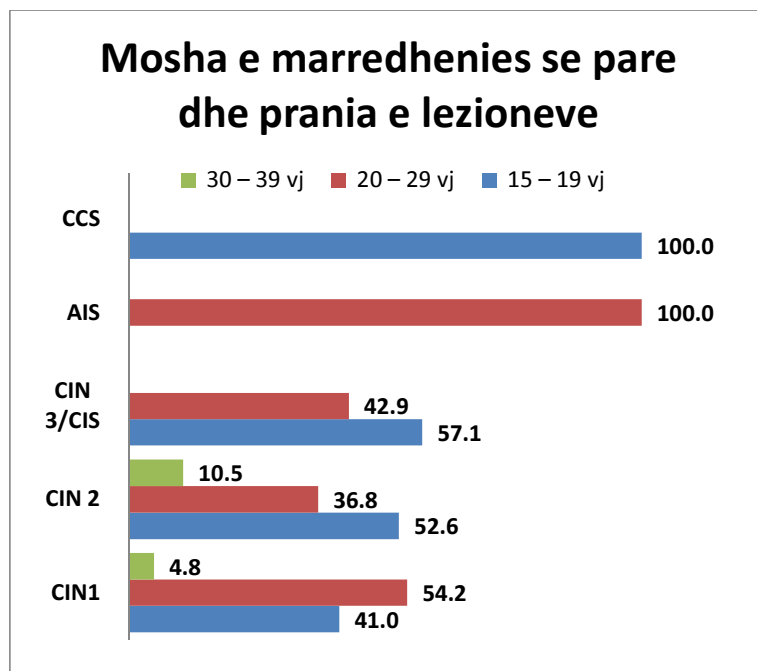
Sipas të dhënave të tabelës dhe figures nr.18 shohim se rezultatet normale të Pap test-it (negative për lezime epiteliale sipas TBS) në mostrat e ekzaminuara konsistojnë në raste me morfologji citologjike brenda normës por dhe infeksione banale. 44(25.5%) paciente paraqesin infeksion nga Trikomonas Vaginalis, 37(21.5%) paciente me mykoza, 27(15.6%) paciente me vaginozë bakteriale të shkaktuar nga Gardnerella vaginale, 9(5.2%) paciente me Actinomyces, 49(28.4%) paciente paraqesin ndryshime reparative që korespondojnë me metaplazinë e hershme dhe vetëm 6(3.48%) paciente paraqesin kuadër cito-morfologjik brenda normës dhe pa infeksion të mbivendosur.

Tabela nr.19 Korelacioni i moshës së koitusit të parë me lezionet cervikale

Mosha e marrëdhënies së parë	CIN1 (n=83)	CIN 2 (n=19)	CIN 3/CIS (n=7)	AIS (n=2)	CCS (n=3)	Total (n=114)
15 – 19	34 (40.96%)	10 (52.63%)	4 (57.14%)	-	3 (100.0%)	51 (44.74%)
20 – 29	45 (54.22%)	7 (36.84%)	3 (42.86%)	2 (100.0%)	-	57 (50.00%)
30 – 39	4 (4.82%)	2 (10.53%)	-	-	-	6 (5.26%)
Total	83 (100.0%)	19 (100.0%)	7 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	114 (100.0%)

Nëpërmjet tab.nr 19 përcaktojmë shpërndarjen e sëmundjes sipas moshës së koitusit të parë, ku evidentohet se marrëdhëniet në moshë të re janë faktorë predispozues për kancerin cervikal ($p=0.002$). Shohim se 3(100%) pacientet me SCC(karcinomë të qelizave skuamoze) kanë kryer marrëdhënien e parë seksuale në moshë të re 15-19 vjec. Gjithashtu 4(57.14%) paciente me CIN3(neoplazi intraepiteliale cervikale e gradës së 3-të) referojnë moshën e marrëdhënies së parë seksuale 15-19 vjec. 10(52.63%) paciente me CIN2 (neoplazi intraepiteliale cervikale e grades 2-të) referojnë moshë tepër të re të marrëdhënies së parë.

Figure nr.19



Ne totalin e pacienteve të marre në studim, shihet se ka një lidhje pozitive mes moshës së marrdhënies sëparë dhe lezioneve cervikale ($R=0.324$, $p=0.002$).

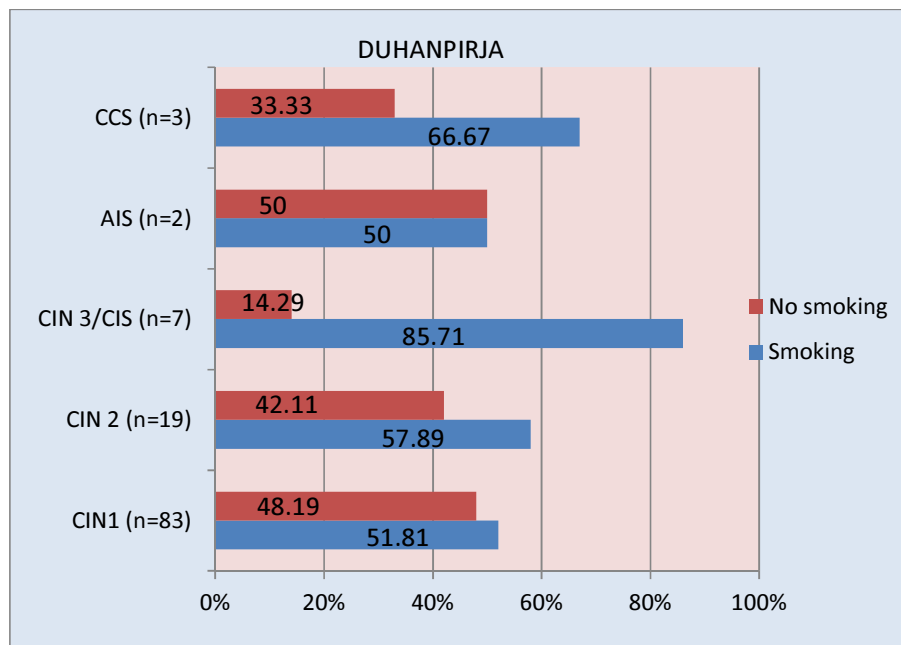
Tabela nr.20 Korelacioni i duhanpirjes dhe lezioneve cervikale

Duhanpirja	CIN1 (n=83)	CIN 2 (n=19)	CIN 3/CIS (n=7)	AIS (n=2)	CCS (n=3)	Total (n=114)
Smoking	43 (51.81%)	11 (57.89%)	6 (85.71%)	1 (50.00%)	2 (66.67%)	63 (55.26%)
No smoking	40 (48.19%)	8 (42.11%)	1 (14.29%)	1 (50.00%)	1 (33.33%)	51 (44.74%)
Vlera p*	ns	0.039	<0.001	ns	0.033	0.039

*testi Hi-katror

Nga të dhënat e tabelës nr.20 dhe nga analiza statistikore mund të thuhet se duhani është një faktor i rëndësishëm rrisku për praninë e lezioneve kanceroze. Kështu 11(58.89%) paciente me CIN2 ($p=0.039$), 6(85.71%) paciente me CIN3 ($p<0.001$), 2(66.6%) paciente me SCC($p=0.033$) referojnë se janë duhanpirëse prej disa vitesh. Në përgjithësi 63(55.25%) paciente me lezione prekanceroze dhe kanceroze janë duhanpirëse($p=0.039$).

Figure nr.20



Nga të dhënat e tabelës nr.20 dhe nga analiza statistikore mund të thuhet se duhani është një faktor i rëndësishëm rrisku për praninë e lezioneve kanceroze (personat me lezione që pinë duhan janë sinjifikativisht në proporcion më të lartë se ato që nuk pinë duhan).

Tabela nr.21 Korelacioni i infeksioneve të mbivendosura me lezionet cervikale.

	CIN1 (n=83)	CIN 2 (n=19)	CIN 3/CIS (n=7)	AIS (n=2)	CCS (n=3)	Total (n=114)
infeksion	51 (61.15%)	13(68.42 %)	5 (71.43%)	-	2 (66.67%)	71 (62.28%)
jo infeksion	32 (38.85%)	6(31.58 %)	2 (28.57%)	2 (100.0%)	1 (33.33%)	43 (37.72%)
Vlera p*	0.020	0.014	0.011	-	0.033	0.037

*testi Hi-katror

Permes tabelës nr.21 shohim rolin e infeksioneve të mbivendosura si kofaktorë të jashtëm të ca.cervikal.Kështu 51(61.45%) paciente me CIN1 (vlera e p-së =0.020), 13(68.42%) paciente me CIN2 (vlera e p-së=0.014), 5(71.43%) paciente me CIN3(vlera e p-së =0.011) si dhe 2(66.6%) paciente me SCC(vlera e p-së=0.033) paraqesin në kulturat vaginale infeksione nga Chlamidia Trachomatis dhe nga Gonorrhea.Infeksionet e mbivendosura shoqërojnë në shumicën e rasteve lezionet,71(62.8%) paciente me lezione(vlera e p-së =0.037). Bën përjashtim AIS, ku të dy rastet me AIS, janë pa infeksione tëmbivendosura.

Figurenr.21 Paraqitja grafike e rasteve me infeksione të mbivendosura dhe me displazi cervikale

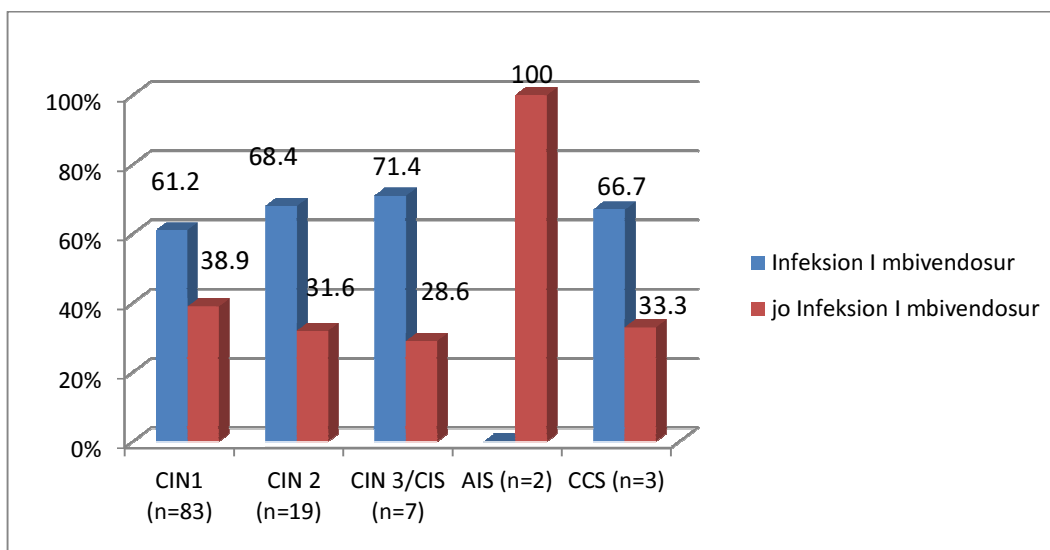


Tabela nr.22 Korelacioni i paritetit dhe lezioneve cervikale

Pariteti	CIN1 (n=83)	CIN 2 (n=19)	CIN 3/CIS (n=7)	AIS (n=2)	CCS (n=3)	Total (n=114)
Nullipare	21 (25.30%)	2 (10.53%)	1 (14.29%)	-	-	24 (21.05%)
1-3 femije	30 (36.14%)	6 (31.58%)	2 (28.57%)	2 (100.0%)	1 (33.33%)	41 (35.96%)
3-5 femije	32 (38.55%)	11 (57.89%)	4 (57.14%)	-	2 (66.67%)	49 (42.98%)
r*	0.274	0.240	0.219	-	0.117	0.301
Vlera p	0.001	0.035	0.042	-	0.014	0.001

*Koefficienti I korrelacionit te Kendal

Permes tab.22 shohim si ndikon numuri i lindjeve si kofaktor në kancerin cervikal.Sa më i madh pariteti aq më e shpeshtë sëmundja.32(38.5%) raste me CIN1(vlera e p-së=0.001,r=0.274), 11(57.89%) raste me CIN2(vlera e p-së =0.035,r=0.240),4(57.1%) raste me CIN3(vlera e p-së=0.042,r=0.219), 2(66.6%) raste me SCC (vlera e p-së=0.014,r=0.117) kanë në anamnezën e tyre obstetrikale më shumë se 3 femijë . 49(42.98%) paciente me lezione cervikale kanë më shumë se 3 femijë(vlera e p-së=0.001,R=0.301). Pra konkludojmë se pariteti është njëkofaktor i rëndësishëm në ecurinë e lezioneve.

Figure nr.22 Korelacioni i paritetit me gradën e lezioneve cervikale

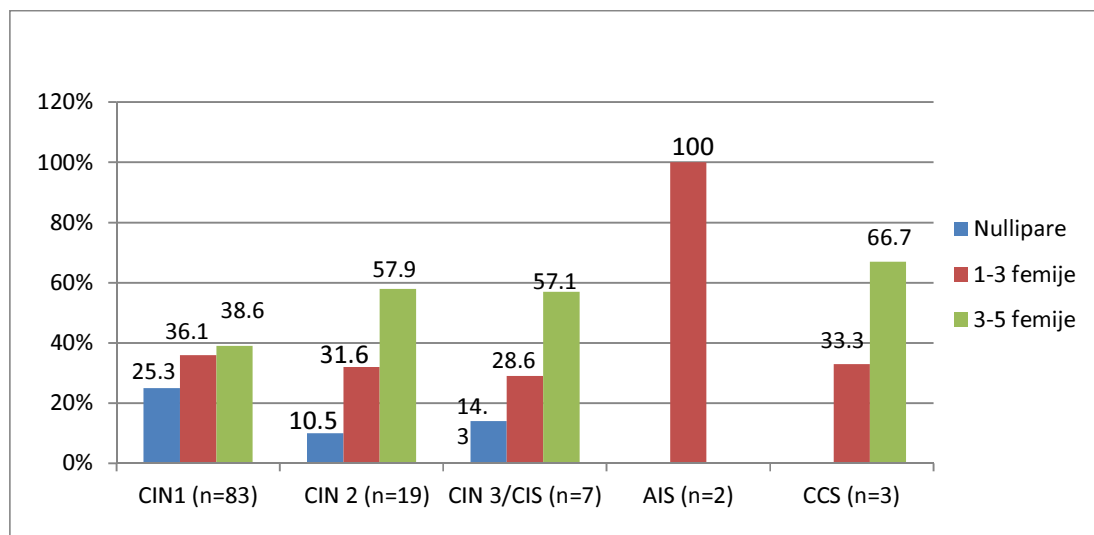
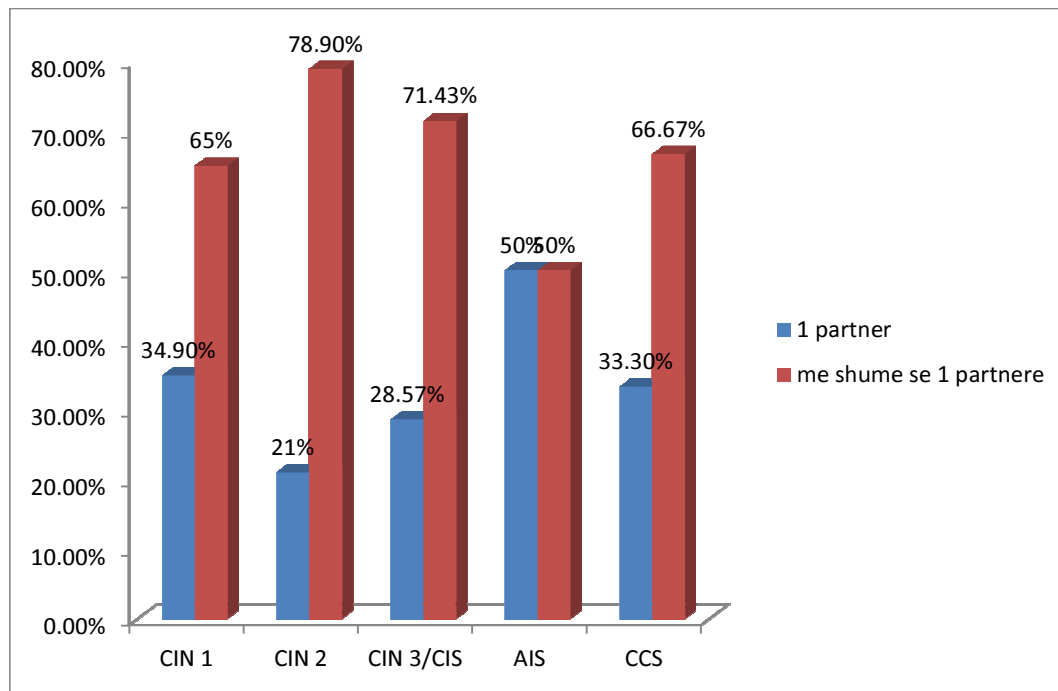


Tabela nr.23 Korrelacioni i numrit të partnerëve seksualë me ca.cervikal

Nr.partnerëve seksualë	CIN1 (n=83)	CIN 2 (n=19)	CIN 3/CIS (n=7)	AIS (n=2)	CCS (n=3)	Total (n=114)
1 partner	29 (34.9%)	4 (21.0%)	2 (28.57%)	1 (50.0%)	1 (33.3%)	37 (32.4%)
Më shumë se 1 partner	54 (65.0%)	15 (78.9%)	5 (71.43%)	1 (50.0%)	2 (66.67%)	77 (67.5%)
Vlera p*	P<0.05	P<0.05	P=0.011	p>0.05	p=0.033	
OR (CI 95%)	1.2(1.14-2.85)	1.5(1.27-2.50)	1.1(1.19-2.67)	1.13 (0.16-1.51)	0.76(0.66-2.71)	

*testi Hi-katror

Figure nr.23



Përmes tabelës dhe figures nr.23 shohim ndikimin që ka numuri i partnerëve seksualë në sëmundje, ku një numur i konsiderueshëm pacientesh me CIN1, CIN2, CIN3 dhe AIS referojnë më shumë se 1 partner seksual gjatë jetës. Vlera e p-se <0.05.

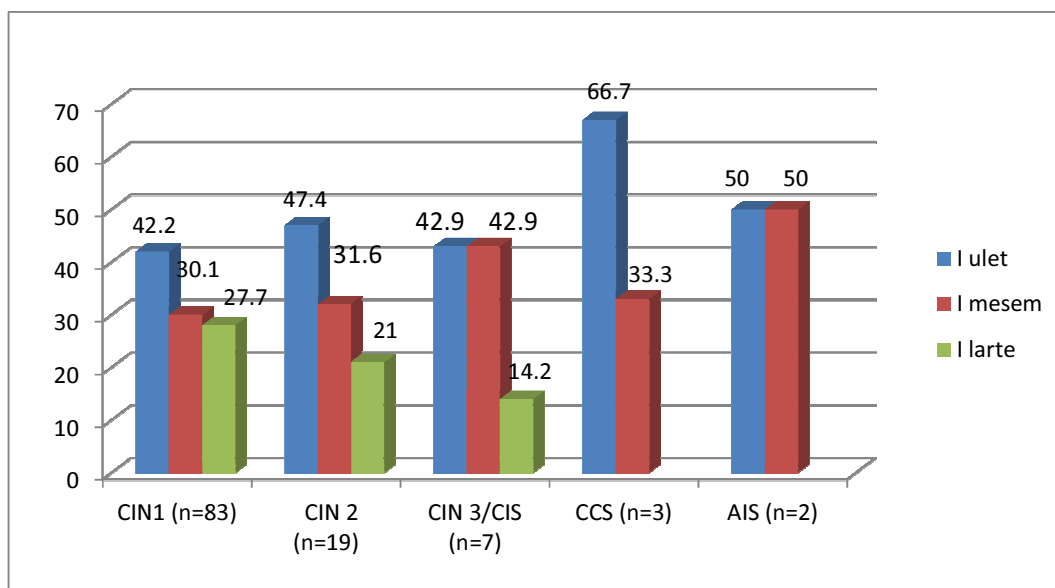
Tabela nr.24 Korrelacioni i nivelit socio-ekonomik

Niveli soc/ekonomik	CIN1 (n=83)	CIN 2 (n=19)	CIN 3/CIS (n=7)	CCS (n=3)	AIS (n=2)	Total (n=114)
I ulët	35 (42.17%)	9 (47.37%)	3 (42.86%)	2 (66.67%)	1 (50.0%)	50 (43.86%)
I mesëm	25 (30.12%)	6 (31.58%)	3 (42.86%)	1 (33.33%)	1 (50.0%)	36 (31.58%)
I lartë	23 (27.71%)	4 (21.05%)	1 (14.29%)			28 (24.56%)
Vlera p*	0.035	0.035	0.019	0.033	-	0.027

*testi Hi-katror

Përmes tabelës nr.24 shihet se sa më i ulët standarti social ekonomik aq më e avancuar semundja. Kështu 35(42.14%) paciente me CIN1(vlera e p-së=0.035), 9(47.37%) paciente me CIN2(vlera e p-së=0.035), 3(42.86%) paciente me CIN3(vlera e p-së=0.019) dhe 2(66.67%) paciente me SCC(vlera e p-së=0.033) referojnë një nivel të ulët social ekonomik, përfshirë këtu arsimimin, nutricionin, kushtet e jetesës. Në total 50(43.86%) paciente me lezionë cervikale kanë nivel të ulët social ekonomik(vlera e p-së=0.027).

Figure nr.24 Korrelacioni i nivelit social ekonomik dhe lezioneve cervikale



6.DISKUTIM

Ky studim prezanton eksperiencën tonë për ekzaminimin e hollësishëm dhe parandalimin e kancerit cervical në raste të paseleksionuara nga praktika gjinekologjike(duke respektuar kriteret përjashtuese dhe përfshirëse).Ne vlerësuar një grup pacientesh të cilave iu aplikua Pap testi konvencional.Rezultatet u krahasuan me ato histo-patologjike të përfutuara nga biopsia e drejtuar nga ekzaminimi kolposkopik.

Në periudhën janar 2010 - janar 2013, 435 paciente u paraqitën pranë klinikës sonë për tu ekzaminuar , për shkak të ankesave që ato kishin ose thjesht për të bërë një kontroll të qafës së mitrës përmes Pap testit.

Shumica e grave u familjarizuan me procedurën bazë.Një vendosje e thjeshtë spekulumi në vaginë,me qëllim që të merren qeliza nga sipërfaqja dhe kanali cervical të cilat analizohen në laborator.Vetëm 16% e pacienteve të paraqitura për vizitë referonin të kishin bërë analizë Pap testi të përsëritur,ndërsa pjesa tjetër 84% e bënin Pap testin për herë të parë,të dhëna këto sinjifikative të mungesës së informacionit dhe të ndërgjegjësimit të pacienteve për domosdoshmërinë e aplikimit të Pap testit si një procedurë e thjeshtë dhe pa dhimbje e cila mund të parandalojë sëmundjen e kancerit cervical . Raportimi i rezultateve të Pap testit u bë duke u bazuar në sistemin Bethesda 2001, ndërsa të dhënat histologjike u kategorizuan sipas WHO. Sistemi Bethesda për raportimin e diagnozave citologjike cerviko-vaginale është një sistem uniform që lejon komunikim efektiv të citopatologeve me klinikistet.(78) Ky sistem na ndihmoi për gjetjen e korelacionit citologjik me atë histologjik. Sipas studimit tonë, koeficienti i korrelacionit është i lartë në rastin e SCC(karcinomës skuamozë cervikale).

Sipërfaqja cervikovaginale është polimikrobiale dhe përmban një numër të madh organizmash fakultative.Normalisht Lactobacillus acidophilus(Doderlein's bacillus) ndihmon mbajtjen e një ambjenti acid (ph 3.5-4.5).Gjithashtu këtu përfshihen edhe një numër organizmash si Staphylococcus epidermidis,Gardnerella vaginalis,Candida albicans.Konditat inflamatore në disa raste errësojnë vlerësimin kolposkopik duke shtuar vaskularitetin,duke holluar epitelin ose duke pakësuar depozitat e glikogjenit në epitel.Për këtë arsye inflamacionet specifike fillimisht u trajtuan dhe pacienteve iu rekomandua rikthimi në spital për të bërë vlerësimin kolposkopik pas shërimit dhe rigjenerimit.

Nga ky studimi vërejmë se 140 (32.1%) paciente paraqesin infeksione nga HPV.HPV infekton fillimisht shtresën bazale të epitelit skuamoz shumështrësor.Virusi hyn nëepitel përmes mikroabrazioneve që shfaqen zakonisht gjatë aktit seksual.Edhe pse incidenca e tij është e lartë, shumica e infeksioneve janë tranzitore dhe pastrohen

spontanisht nga vetë organizmi për një periudhë kohe të shkurtër. Vetëm 5-10% e infeksioneve persistojnë. *Infeksioni persistent është faktori i rrishtit të madh për zhvillimin e lezioneve prekursorë të kancerit cervical.* Tipet 16 dhe 18 gjenden në 70% të rasteve me kancer. Në botë identifikohen rreth 100 milion gra të infektuara me HPV me rrisht të lartë. HPV është një infektion që shfaqet mëshpesh në moshat e reja, por shumica e infeksioneve bëhen të padallueshme për 1-2 vjet. Rreth ½ e grave seksualisht aktive infektohen me virusin por vetëm 10% mbeten të infektuara për më shumë se 5 vjet. Sipas studimit të shumica e pacientëve të infektuara me HPV (65.7%) i përkasin moshës 20-30 vjeç. Pra virusi është më i përhapur në pacientet e moshave të reja.

Por nga ana tjetër vërehet se rastet me LSIL (lezione të gradës së ulët) që shoqërojnë infeksionet me HPV janë më të shpeshta në gratë e moshës së mesme >30 vjeç në krahasim me vajzat e reja (65.9%). Shumica e infeksioneve nga HPV ndodh në vajzat e reja kryesisht pa simptoma klinike, menjëherë pas fillimit të marrdhënies seksuale. Ato shërohen spontanisht pa konsequenca. Pra ekspozimi seksual është rrisht predominant i marrjes së HPV. Një meta analizë nga De Sanjose tregoi një pik të prevalencës prej 60% tek vajzat e reja 19-20 vjeç dhe një rënie me 10% rreth moshës 30 vjeç. Kjo ulje e % mendohet se i detyrohet përgjigjes së rritur imune në gratë e moshës më të madhe që reagojnë duke u pastruar spontanisht nga infeksioni i HPV. (79) Adoleshentët janë më vulnerable në marrjen e virusit se adultet për shkak të mungesës së memories imunologjike.

Me kohë pritet që gratë e moshës së mesme të zhvillojnë memorie imunologjike për tu mbrojtur nga infeksionet e reja të HPV nëqoftëse riekspozohen. Por kjo rënie në marrjen e virusit në këto moshë mendohet se vjen dhe nga sjelljet seksuale ku gratë e kësaj moshe tentojnë të jenë më tepër monogame sesa vajzat e reja. Gjithashtu infeksionet e reja me HPV nuk progresojnë në displazi të rënda në këto moshë.

Sipas Schiller JT et al rezultatet LSIL në citologji kanë shans për zhvillimin e CIN2,3 më shumë në gratë në moshë sesa në adoleshentët (80). Në krahasim me infeksionin me HPV, rastet me HSIL janë më të pakta ndër adoleshentët. Raporti HPV infektion /LSIL është 5/1 në adoleshente.

Sipas Herrero R et al regresioni i lezioneve tek CIN është pjesërisht moshë – dependent dhe CIN regredon në rreth 80% tek gratë nën 34 vjeç dhe rreth 40% në gratë më të mëdhaja se 34 vjeç. (81) Megjithatë prania e disa rasteve me CIN 3 në grupin e adoleshenteve mbetet e paqartë. Studimet e shumta tregojnë që lidhja me partnerë të rinj në 4-8 muajt e fundit është rrisht i madh për marrjen e virusit si dhe përdorimi i kontraktivëve orale dhe duhanpirja. Lind pyetja, a janë adoleshentët biologjikisht vulnerable ndaj HPV apo rrishtu lidhet me sjelljet seksuale? Gjatë zhvillimit embriologjik cerviks uteri fillimisht vishet nga epiteli cilindrik Myllerian e më vonë zëvendësohet nga epiteli skuamoz urogenital, nga vagina drejt kanalit endocervikal. Influenca hormonale bëjnë që epiteli cilindrik të rritet në ekzokolum duke shkaktuar eversionin e indeve skuamo- cilindrike, për pasojë shumica e adoleshenteve jo seksualisht aktive duket të kenë një sipërfaqe relativisht të madhe të epitelit cilindrik në ekzocerviks. (82) Për shkak të rritjes së nivelit të estrogjeneve dhe

rritjes së aciditetit, cerviksi pëson ndryshime të shpejta lidhur me transformimin qelizor. Qelizat e epitelit cilindrik fillojnë procesin e metaplazisë skuamoze që bën zëvendësimin e tyre me epitel skuamoz. Ky proces konsiston në zëvendësimin e shtresës së vetme cilindrike në 60 deri në 80 shtresa të trasha qelizash skuamoze epiteliale. Dhe ndërsa tek gratë në moshë qelizat dominante janë të tipit skuamoz matur në adoleshentet janë të pranishme qelizat cilindrike dhe metaplazike. **(83)** Ekziston postulati që një nga vulnerabilitetet e organizmit ndaj HPV është prania e epitelit të hollë, cilindrik në krahasim me epitelin e trashë skuamoz, kështu që gjatë marrdhënieve seksuale, epiteli cilindrik ka rrisht më të madh për trauma, për rrjedhojë më shumë akses për HPV ndaj qelizave epiteliale bazale. **(84)** Por më e rëndësishme se prania e epitelit cilindrik është prania e metaplazisë. Rëndësia e zonës së transformimit njihet sepse kanceri cervikal e ka origjinën nga kjo zonë. Replikimi i HPV varet nga diferencimi i qelizave host. Kështu procesi i metaplazisë është një tokë fertile për lulëzimin e virusit. Studimet tregojnë që adoleshentet me praninë akselerimit të shpejtë të procesit metaplazik (e përcaktuar përmes kolpofotografive), kanë tendencë të zhvillojnë LSIL më shumë se adoleshentet me proces metaplazik të ngadaltë. Pra metaplazia skuamoze suporton replikimin viral dhe konsekuencat patologjike janë proliferimi bazal të induktuar nga E6 dhe E7 dhe koilocitoza citoskeletale e induktuar nga E4. **(85)**

Pra vulnerabiliteti i adoleshenteve në marrjen e virusit të HPV-si detyrohet disa faktorëve që përfshijnë ekspozimin e madh ndaj HPV për shkak të sjelljeve seksuale me rrisht, mungesës së memories imune si dhe stadit të lartët të metaplazisë skuamoze që përbën vendin e lulëzimit të virusit. Sipas Moscicki et al prania e infeksionit me HPV në adoleshente shoqërohet me citologji normale në rreth 75% të tyre. Kohëzgjatja e riinfeksionit me HPV është 8 deri 13 muaj, ndoshta me tip tërë virusi. Faktorët që influencojnë në persistencën e virusit janë mosha e madhe e marrjes së tij, zgjatja e infeksionit si dhe infektimi me HPV me rrisht të lartë. Sipas COX JT et al infeksionet nga HPV në përgjithësi janë asimptomatike.

Në studim vërehet prania e HPV në rastet me kolpocervicit në të njëjtën frekuencë si në rastet me aspekt normal të cerviks uteri. Ky rezultat ka rëndësi për faktin që ekzaminimi citologjik i cerviks uteri duhet bërë absolutisht në të gjitha gratë dhe në ato që shfaqen asimptomatike, por që mund të jenë bartëse të virusit bile dhe të atij me rrisht të lartë. **(86)**

Sipas këtij studimi prevalenca e CIN1 (neoplazia intraepiteliale cervikale të gradës së parë) është 18.9%. Manifestimi klinik më i zakonshëm i infeksioneve persistente nga HPV është neoplazia intraepiteliale cervikale e gradës së parë CIN1. Lezionet e gradës së ulët reflektojnë efektet patologjike të infeksionit me HPV, ku ADN e virusit e lë stadin e tij epizomal dhe integrohet në ADN e qelizave host në 1/3 bazale të epitelit. Lezionet e CIN1 u vënë re në ekzocerviks, në endocerviks dhe u shfaqen monocentrike por edhe pluricentrike.



Fig.nr.25 Lezion i gradës së ulët

Sipas studimeve të shumta 15% e grave me LSIL në citologji kanë anomali serioze në biopsi. Ndaj të gjitha pacienteve me LSIL iu rekomandua kolposkopia, ku u identifikua lezionet në zonën e transformimit. Kolposkopikisht lezionet e gradës së ulët shfaqen fine, të lëmuara në ngjyrosjen me acid acetik, me kufij të qartë të çrregullt. Reaksioni aceto i bardhë në këto lezione është më gradual në fillim dhe zgjat më pak se në lezionet e gradës së lartë. Kur kolposkopia dhe biopsia rezultuan normale atëherë iu këshillua pacienteve të bëhet Pap testi çdo 6 muaj dhe më vonë kthehet në screening normal çdo vit e më vonë çdo 3 vjet.

Shumica e lezioneve të gradës së ulët mbeten të pandryshuara me kalimin e kohës ose regredojnë spontanisht brenda pak viteve pa trajtim, veçanërisht në moshat e reja. Sipas Schiffman M et al, stadi i regresionit, persistences dhe progresionit tek CIN1 janë përkatësisht 57%, 32% dhe 11%. (87) Në përgjithësi lezionet CIN1 progresojnë në qoftëse infeksioni është me HPV 16, 18, kur individit ka një përgjigje imune të ulët, kur mbivendosen kofaktorët shoqërues të sëmundjes. Ndryshe nga lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë, lezionet e gradës së ulët përmbajnë në të njëjtën kohë HPV me rrisht të ulët dhe me rrisht të lartë.

Naisell et al ndoqi në studim 555 gra me të dhëna citologjike të CIN1 (88). Vetëm ato që progresuan në CIN3 u trajtuan. Gjatë studimit Naisell, 62% e pacienteve u normalizuan, 16% progresuan në CIN3 dhe më vonë u trajtuan. Ndërsa 2 pacientë që u shkëputen nga studimi u gjendën pas 6 dhe 7 vjetësh të kishin karcinomë cervikale. Melnikov et al performuan një metaanalizë studimi që ndiqte gratë e patrajuara pas diagnozës së CIN1. Ata raportuan që 47.4% e pacienteve me CIN1 ktheheshin në normalitet pas 2 vjetësh, 20.8% progresonin në CIN2 ose CIN3 dhe 0.15% progresonin në kancer.

Këto studime demostrojnë që edhe pse shumica e lezioneve regresojnë spontanisht, një pjesë e grave me CIN1 mund të zhvillojnë lezione të gradës së lartë ose kancer invaziv. (89)

Sistemi Bethesda i nomenklaturës për citologjinë cervikale kombinon diagnozat histologjike të neoplazisë intraepiteliale cervikale të gradës së parë (CIN1) dhe ndryshimet nga HPV në kategorinë diagnostike descriptive të lezioneve intraepiteliale

skuamoze të gradës së ulët(LSIL).Kriteret morfologjike për të dalluar “koilocitozen” nga CIN1 variojnë.Lonky et al krahasuan rezultatet e biopsisë së drejtuar nga kolposkopia për rastet me LSIL diagnoza e të cilave u bazua në efektet citopatike të HPV,me ato rezultatet e të cilave u bazuan në diagnozën e CIN1 vetëm pa praninë e koilocitozës.Gratë me diagnozën e LSIL dhe efektin citopatik të HPV ishin 2-fish të prirura për të qënë negative për CIN në kolposkopi dhe nëbiopsi.Ndërsa gratë, Pap testi i të cilave rezultoi LSIL,pa efektin citopatik të HPV ishin në mënyre sinjifikative më të prirura të kishin leziona histologjike të gradës së lartë.(90)

Lezionet pa evidencën e CIN të quajtuara nga ne, *HPV-jo CIN* , tentojnë të kenë kurs klinik më benign se lezionet e CIN1 dhe progresioni në CIN 3 është ngjarje e rallë.

Në studimin tonë 4.2% e pacienteve me CIN1 në citologji rezultuan me CIN2 në biopsi,ndërsa ndër pacientet me infeksion të thjeshtë të HPV (pa praninë e CIN1) vetëm 0.7% rezultuan me CIN2 në biopsi

Kurman et al përmes studimeve evidentuan që midis pacienteve me CIN1 dhe pa efektin e HPV-s,16% progredojnë në CIN3,ndërsa gratë me ndryshime citopatike nga HPV vetëm 14% mund të progredojnë në CIN3(91) .

Gjithashtu ata theksuan se dhe CIN1 dhe ndryshimet nga HPV,shoqërohen me tipa heterogjene të virusit me risk të ulët dhe të lartë.

Shenjë klinike e infeksionit persistent nga HPV janëverruket gjenitale.

Nga 435 pacientet që u paraqitën në studim ,17(3.9%) paciente (shumica e tyre në moshë të re) paraqitën me kondiloma të vulvës.Verruket kondilomatoze u shfaqen në forma të ndryshme të tipit të lezioneve të sheshta ose ekzofitike (kondiloma akuminata) të lokalizuara në vulvë,vestibulum,labia major,minor,perineum,rreth sipërfaqes anale dhe në vaginë.Verruket kondilomatoze u vunë re në lekura dhe në mukoza.Ato shfaqen me javë ose vite pas ekspozimit me virusin.Të gjitha pacientet me verruke kondilomatoze u ekzaminuan dhe u trajtuan lokalisht me kujdes përmes metodave ablative,kirurgjikale dhe terapive të aplikuara lokalisht me podofilinë 0.5% dhe acid trikloracetik.

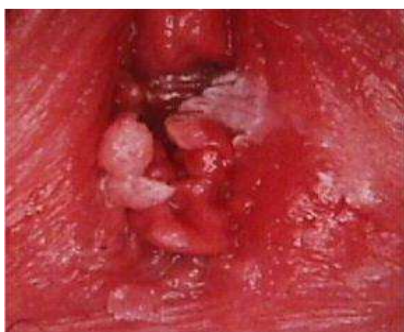


Fig.26 Kondiloma të vulvës

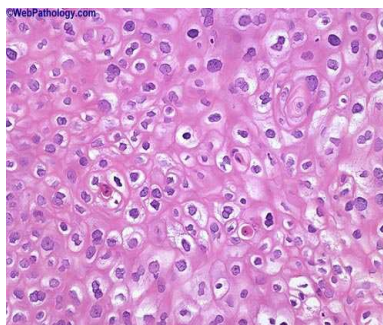


Fig.27 Koilocitoza

Identifikimi i verrukeve ishte i thjeshtë për shkak të imazhit karakteristik të tyre. Aplikimi i acidit acetic 3% na ndihmoi për identifikimin e lezioneve të vogla, të cilat ngjyrosen në të bardhë, ndërsa aplikimi i solucionit të Lugolit nuk shkakton kaptacion të rritur të tij për shkak të pranisë së glikogjenit. Karakteristikat citologjike janë ngritja sipërfaqësore për shkak të zmadhimit të papilave dermale me parakeratozë dhe ndryshime nukleare, karakteristike të infeksionit nga HPV (zmadhim nuklear me halo perinukleare).

Këtyre pacienteve iu aplikua ekzaminimi citologjik, kolposkopik i qafës së mitrës, HPV test me Hibrid Capture Method për të përcaktuar tipin e virusit si dhe u mor biopsia në 12 paciente me ANZT. Biopsia u indikua në rastet atipike për arësye të diagnozës diferenciale ose në ndonjë rast kur natyra beninje e lezionit makular ishte e paqartë. Përgjigjet e biopsisë rezultuan 8.3% e rasteve normale, 41.6% me kondiloma cervikale (të cilat kolposkopikisht paraqiten në formën e lezioneve të sheshta dhe papilare që ngjyrosen fort me acid acetic 3%), 25% me CIN1, 16.6% me CIN2 dhe 8.3% me CIN3.

Sipas këtyre të dhënave vërejmë që në koeksitencë me lezionet kondilomatoze shihen dhe displazi të epitelit cervical. Kondilomat akuminata dhe planum shkaktohen nga HPV6 që është tipi me prevalent virusit porrreth 1/4 e kondilomave përmbajnë HPV 11 të cilat janë viruse me risk të ulët. Ndërsa lezionet e gradës së lartë të cerviksit shkaktohen me viruse me risk të lartë si HPV 16, 18. Pra shohim se tek i njëjti individ mund të kemi praninë e disa viruseve dhe kjo vërehet më shpesh në moshat e reja. Në këtë studim rreth 25% e pacienteve me kondiloma janë portatore të high risk HPV (pas aplikimit të HPV testit), 70.5% të rasteve me kondiloma të gjenitaleve eksterne paraqesin ANZT në ekzaminimin kolposkopik.

Sipas studimeve të Chaturvedi et al në 10-15% të pacienteve vërehet koekzistencë e disa tipave të HPV tek i njëjti pacient. (92)

Shumë leziona intraepiteliale skuamoze të cerviksit klasifikohen duke u bazuar në kriteret histologjike në procesin displazik dhe metaplazik. Termi *metaplazia skuamoze imature atipike* u përdor për herë të parë në 1983 për të përshkruar lezionet e cerviksit me karakteristikat e proliferimit uniform të qelizave bazale intraepiteliale në gjithë

trashësinë e epitelit, me densitet të lartë nuklear, me mitozë të pranishme dhe të kufizuara në 1/3 e epitelit, me zmadhim bërthamor dhe mungesë të maturimit, por pa kriteret e dukshme të lezioneve të gradës së lartë. Ky është një term diagnostik për leziona cervikale me karakteristika metaplazike dhe displazike. Zona e transformimit ka një diapazon të gjërë të përgjigjes morfologjike kundër inflamacionit dhe infeksionit të HPV për shkak të variacioneve në diferencimin qelizor. Disa leziona janë beninje, disa LSIL dhe ato me HPV pozitiv janë prediktive të HSIL.

Kështu në studimin e pjesës së mirë të rezultateve citologjike shoqërohen me përshkrim të hollësishëm të elementeve të metaplazisë skuamoze imature shpesh dhe të asaj atipike. Sipas këtij studimi metaplazia skuamoze imature gjëndet kryesisht në pacientë me kolpocervicit të thjeshtë, ku në zonën me ektropion të inflamuar vërehen “gjuhet” e metaplazisë imature.

Sipas studimit tonë në pacientët ku shfaqet prania e metaplazisë imature atipike shoqëruese, vërehen rezultate histologjike me leziona të gradës së lartë më shumë se ato ku vërehet metaplazi imature shoqëruese e thjeshtë. Kolposkopikisht metaplazia imature atipike paraqitet si një epitel i bardhë me ose pa strukturë mozaiku ose pikëzim. Metaplazia imature atipike është një lezion me një rëndësi të paqartë biologjike dhe klinike që shoqëron rastet me kondiloma dhe CIN2,3.

Patologët e përdorin këtë term për leziona cervikale me konsequenca të pakënaqësme të pacientëve, ndjekja e të cilave tregon progresion në CIN3 brenda 2 vjetëve. Sipas Crume P et al, metaplazia imature atipike nuk shërben si sistem diagnostik në histopatologji, por ai shërben si një diskriptor i vlefshëm i lezioneve që kërkojnë zbulime të mëtejshme. Rreth 50% e rasteve me metaplazi imature atipike paraqesin proliferime skuamoze të epitelit metaplazik imatur që lidhen me infeksionin me HPV. **(93)** Në ditët e sotme përdoren metodat imunohistokimike të p16 dhe CK 17 për të përcaktuar rëndësinë biologjike të një lezioni të tillë. Sipas Monet et al ekspresioni i dyfishtë i markuesëve tumorale CK17 dhe p16 në lezionet skuamoze të shoqëruara me metaplazi imature atipike mbështet idenë që CIN3 në mënyrë alternative mund të zhvillohet nga infeksioni i HPV në qelizat metaplazike atipike. **(94)** Në studim të pacientëve që rezultuan me HSIL në ekzaminimet histopatologjike, në mostrat citologjike kanë përgjigje të tipit ‘metaplazi skuamoze atipike imature’, shoqëruese. Këta pacientë në mostrat citologjike të të cilave shfaqen qeliza me citoplazëm imature metaplazike me bërthamë gati 2 herë më të mëdha se ajo e një qelize metaplazike skuamoze normale, kanë shans për leziona të gradës së lartë më shumë se pacientët që kanë citoplazëm qelizore mature dhe me diferencim polygonal.

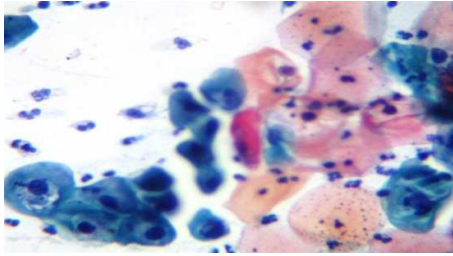


Fig.28 Grup qelizash koilocite&metaplazi displazike

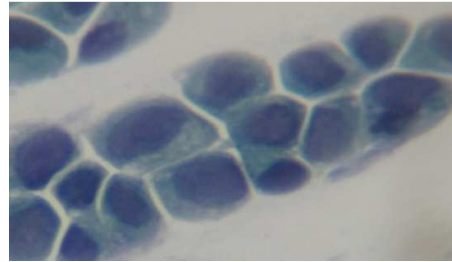


Fig.29.Metaplazi skuamoze atipike

Në këtë studim prevalenca e CIN2(neoplazia intraepiteliale cervikale e gradës së 2-të) rezultoi 4.32%.

Lezionet prekanceroze ndodhin kur HPV onkogen nuk pastrohet,infekton qelizat imature dhe parandalon maturimin dhe diferencimin e tyre duke rezultuar në replikimin e qelizave imature dhe ndryshime gjenetike që çojne në kancer.(95)Lezionet e CIN2 u shfaqen makulare me kufij të çrregullt ,të lëmuar dhe tentojnë të lokalizohen afër junksionit skuomo- cilindrik.Enët e gjakut janë fine dhe me kalibër të mesëm. Sipas Koutsky LA et al stadi i regresionit,persistencës dhe progresionit të CIN2 janë respektivisht 43%, 35%, 22%.Në lezionet e gradës së dytë potenciali për progresion është 2 herë më i madh se ai i CIN1 dhe meqenëse CIN2 kategorizohet në lezionet HSIL kategorikisht duhet të jetë subjekt i trajtimeve.Shkaqet e progresionit të lezioneve CIN 2 janë persistenca me infeksion me HPV 16,18,si dhe përgjigje e ulur imune e individit.

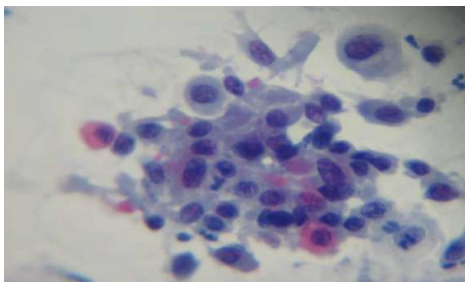


Fig 30.Bërthamë hiperkromatike.N/C shume i madh.Citoplazëm pa kufij qelizor.

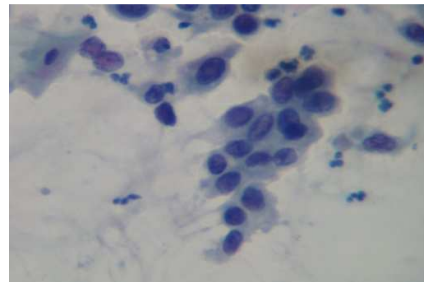


Fig.31Bërthamë hiperkromatike Citoplazëm e padiferencuar

17 paciente u trajtuan në klinikën tonë me metodën kirurgjikale të LEETZ duke ekcizionuar të gjithë zonën e transformimitdhe duke përfshirë dhe kufijtë e shëndoshë afër saj.Materiali u dergua sërish për ekzaminim histologjik për të konfirmuar kufijtë e shëndoshë.LEETZ(low electrical excision of transformation zone) është trajtimi izgjedhur për HSIL me follow up të limituar .Kjo metodë përdoret dhe në nulipare ku

cerviksi është i vogël dhe një sasi e vogël cerviksi hiqet. 2 pacientet e tjera u trajtuan me histerektomi totale për shkak të fibromiomave koeksistuese me CIN2 dhe menometroragjisë si simptomë shoqëruese.

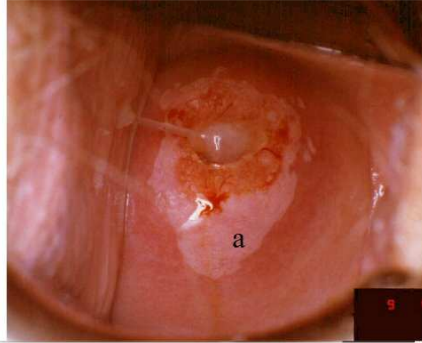


Fig.32Lezion acetowhite idëndur, me intensitet të ndryshëm dhe mozaik në CIN2.

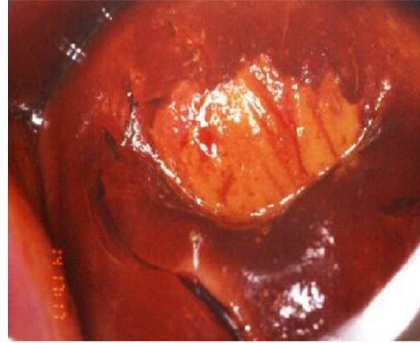


Fig.33Lezion CIN2.Sip. jodneg. pas aplikimit të sol.Lugoli



Fig.nr.34Cerviks uteri post LEETZ (paciente 28 vjeç)

Në studimin tonë prevalenca e CIN3 është 1.59 %.

Kolposkopikisht lezionet në CIN3 rezultuan brënda zonës së transformimit, por u vunë re dhe në kanalën cervikale. Lezionet u shfaqën me buzë të mprehta, të trasha, dense, opake, me ngjyrë gri në të bardhë, konture të theksuara me sipërfaqe të çrregullt, nodulare.

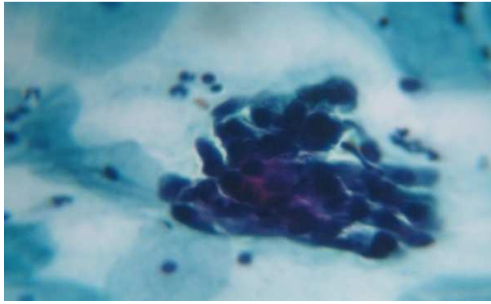


Fig.35. Sincicium hiperkromazik në CIS

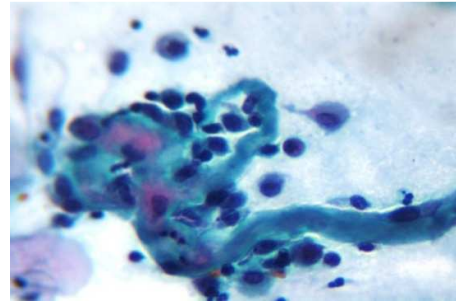


Fig.36. Agregat sincicial



Fig.37. Lezion CIN3



Fig.38. Lezion CIN3

Karakteristika kolposkopike e HSIL janë lezion brenda lezionit, ku lezionet e rënda janë të trasha, të ngritura, të ngjyrosura fort me acid acetik.

6 paciente që rezultuan me CIN 3, u trajtuan me histerektomi totale për vetëfaktin se CIN3/CIS është një lezion i prirur drejt progresionit në karcinome invazive, nëqoftëse nuk eradikohet plotësisht. Të gjitha pacienteve pasi iu aplikua histerektomia iu rekomanduan protokollet e ndjekjes së mëvonëshme me Pap test.

Ndërsa 1 paciente që rezultoi me CIN3, në moshën 23 vjeç iu aplikua LEETZ duke ekcizuar një pjesë të konsiderueshme të kollumit deri në sipërfaqen me kufij të shëndoshë. Kjo paciente u trajtua konservatorisht me LEETZ për faktin se ajo ishte nullipare. Aktualisht pacientja ndiqet rregullisht me Pap test dhe kolposkopi të

përsëritura. Sipas Schiffman M et al shumica e rasteve me CIN3 diagnostikohen brenda 10 vjetëve nga infeksioni fillestar me HPV. Ndërsa HPV persiston, probabiliteti i klirancës së tij pakësohet dhe rritet probabiliteti i zhvillimit të CIN3. Lezionet e CIN3 tipikisht rriten ngadalë duke shtuar dëmtimin gjenetik akumulues përpara invazionit. Fatkeqësisht invazioni i hershëm ndodh rrallë dhe në vajzat e reja. (96) Persistenca e CIN3 për një kohë të gjatë bën të mundur që CIN3 eventualisht të progresojë në invazion. Vaskulariteti është element prediktiv i severitetit të lezionit. Vërehen përbërës vaskular të shpeshtë (pikëzime, mozaik) me kalibër të madh vazash dhe distancë variable interkapilare. Këto vaza janë më sinjifikative sidomos kur shihen pranë sipërfaqeve aceto të bardhë. Shkaqet e progresionit të CIN 3 janë infeksionet persistente me HPV 16, 18, moshë e madhe e marrjes së infeksionit, koinfeksioni me mikroorganizma të tjera, si dhe përgjigja e ulët immune. Winer et al konkluduan që disa gra shfaqin CIN3 disa muaj pas infeksionit me HPV 16 dhe 18, ku faktorë rrisku për zhvillimin e sëmundjes ishin përdorimi për kohë të gjatë i duhanit dhe i KO. (97) Sipas studimeve të Ostor, regresioni, persistenca dhe progresioni i CIN 3 janë përkatësisht 32%, <56% dhe > se 12%. (98) Gratë me HSIL në citologji kanë 70-75% shans për të patur CIN2,3 në biopsi dhe 1-2% shans për SCC. Ndaj në të gjitha rastet me HSIL rekomandohet ekzaminimi kolposkopik.

Në këtë studim prevalenca e SCC (karcinoma skuomoze cervikale) rezulton 0.67%.

Karcinoma mikroinvazive shpesh shfaqet pa simptoma. Pasi masa tumorale zmadhohet, detektohet dhe vizualizohet në formë polipoide, nodulare, ulçerative, shkakton hemoragji anormale shpesh pas marrdhënieve seksuale. Vete masa tumorale krijon vaza të reja gjaku teksa rritet. Këto vaza janë anormale dhe çahen shpejt. Masa tumorale rritet shpejt dhe furnizimi me gjak dhe me oksigjen është deficiente gjë që shkakton nekroze indore, infeksion, sekrecione me erë të rëndë, të ujshme dhe rezistente karshi trajtimit.

Moshë mesatare e të sëmureve me ca.coll.uteri në këtë studim është 40-49 vjeç.

Sipas studimeve botërore rreth 50% e rasteve me kancer cervikal vërehet në moshën 35-55 vjeç dhe rreth 20% në gra rreth 60 vjeç. (99) Incidenca e kancerit invaziv në US është më e lartë midis moshave 40 dhe 60 vjeç. (100) Moshë mesatare e diagnozës së kancerit cervikal nga viti 2006 deri në vitin 2010, është 48 vjeç dhe moshë mesatare e vdekjes nga kjo sëmundje është 57 vjeç. Rreth 15% e grave zhvillojnë kancerin në moshën 20-30 vjeç.

Sipas Loslow D et al, gratë e moshave të reja, me ndryshime anormale të hershme, që infektohen me tipe të ndryshme të HPV, që nuk bëjnë ekzaminim të rregullt kanë rrisht për zhvillimin e kancerit cervikal në moshën 40 vjeç dhe atij invaziv në moshën 50 vjeç. (101)



Fig.39.Imazh kolposkopik ca. cerviks uteri.

Në studimin tonë një paciente 23 vjeçe ,me 1 fëmijë,referoi ankesa të tipit hemoragji intermenstruale, hemoragji abundante postkoitale dhe dhimbje të forta të fundit të barkut.Analiza e gjakut rezultoi me anemi të thellë(eritrocite 2.700.000 dhe Hb 7) . Ekzaminimi me spekulum,me acid acetik evidenton cerviksin uterin me procese nekrotike,vaza atipike,epitel i bardhë,mozaik dhe granulacione që gjakosin gjatë marrjes së Pap testit si dhe gjatëperformancës së kolposkopisë dhe biopsisë së drejtuar, e cila rezulton me SCC.

Pacientja referoi të ketë kryer marrdhënien e parë seksuale në moshën 14 vjeç,lindjen e fëmijës në moshën 18 vjeç dhe referon faktin që bashkëshorti i saj kishte pasur disa partnere seksuale(të dhëna këto sinjifikative për rolin e këtyre faktorëve në shfaqjen e kancerit).2 rastet e tjera i perkasin moshës 40 dhe 44 vjeç.Sërish këto paciente referojnë moshë të re të kryerjes së marrdhënieve seksuale,të lindjes së fëmijëve(më shumë se 3 fëmijë)dhe praninë e infeksioneve gjenitale të herëpashërëshme.

Kanceri rezulton nga humbja e kontrollit normal mbi rritjen qelizore.Qelizat skuamoze neoplazike invadojnë stromën subepiteliale. Koha mesatare midis infeksionit fillestar nga HPV dhe zhvillimit të CIN3 është më e shkurtër se koha midis shfaqjes së CIN3 dhe progresionit në invazion.Koha nga prania e CIN3 në kancer invaziv është 8.1 deri në 12.6 vjet.

Për shkak se koha e kërkuar nga infeksioni me HPV në zhvillimin e kancerit është e gjatë,mund të themi që infeksioni i marrë në moshë të madhe kontribon pak në zhvillimin e kancerit. Periudha e gjatë midis ekspozimit dhe zhvillimit të kancerit suporton idenë se kanceri cervical zhvillohet përmes një modeli shumë stador të karcinogenezes.Ngjarjet më të rëndësishme të mundshme përfshijnë ekspresionin e vazhdushem të HPV onkogjen,integrimin dhe replikimin e tij në qelizat host, alterimet në genet supresuese të tumorit,produktet e hipermetilimit të HPV dhe mutacionet e mundshme specifike.Prandaj progresioni malinj kur ndodh, zakonisht ka nevojë për vite ose dekada.*Me termin progresion kuptojmë zhvillimin e një lezionit të gradës së lartë nga një lezion i gradës së ulët.*

Një ankesë e pacienteve që u paraqitën në studim është hemoragjia postkoitale. Hemoragjia postkoitale i referohet *spotting* ose hemoragjisë që nuk ndodh gjatë

menseve,por gjatë aktit seksual.Ajo mund të ndodhë pas marrdhënieve seksuale për njësrë shkaqesh si displazitë cervikale,kanceri cervical ,endometriti,polipet cervikale,infeksionet nga Klamidia Trachomatis,Gonorrhea,Trichomonasi vaginal,Mykoza etj.

17(3.9%) e pacienteve ankuan për hemoragji direkt pas marrdhënieve seksuale.Pasi u ekzaminuan me kujdes pacientet duke i aplikuar kulturë të sekrecioneve vaginale,Pap test si dhe ekzaminim kolposkopik rezultuan 22.7% të rasteve me cervicit kronik,13.6% me polip cervical, 31.8% meektropion te epitelit cilindrik në ekzocerviks, 9% e rasteve me CIN3 dhe 9% raste me SCC mikroinvaziv. Hemoragjia postkoitale është njësimptomë e cila duhet ndjekur me kujdes sepse displazia cervikale dhe kanceri cervical është shkaku ekstrem dhe nuk është i rallë.Rreth 11% e grave me kancer cervical kanë si simptomë hemoragjinë pas marrdhënieve seksuale.Pacientet me këtë simptomë të referuar me citologji negative kanë një incidencë më të ulët të anomalive histologjike se ato pa ekzaminim citologjik. Raporti i grave me hemoragji pas marrdhënieve dhe kanceri cervical ka rënë me kalimin e kohës për shkak të programeve screening që identifikojnë sëmundjen.Sipas The British Journal of General Practice rrisht rrishtu për kancerin cervical në gra me hemoragji postkoitale është 1:44.000 në moshën 20-25 vjeç, 1:5600 në moshën 25-34 vjeç, 1:2800 në moshën 35-45 vjeç dhe 1:2400 në moshën 45-55 vjeç(102).Infeksionet e cerviksit e bëjnë atë friable dhe gjakos lehtë.I njëjti infeksion që prek cerviksint prek dhe endometrin dhe sjell destabilizim dhe hemoragji postkoitale.Gjithashtu polipet cervikale krijojnë fokus instabiliteti dhe hemoragji pas marrdhënieve.AIS ka më pak shans të shkaktojë hemoragji pas marrdhënieve se SCC sepse lezioni është i thellë në kanalin cervical duke qënë kështu i mbrojtur nga traumat gjatë koitusit.

Sipas Tehranian et al hemoragjia postkoitale shpesh nuk është rezultat i një patologjie serioze,por duhet të vazhdojë të konsiderohet si indikacion i lezioneve preinaziveprandaj kërkon referim të menjëhershëm në ekzaminimin kolposkopik(103).Hemoragjia postkoitale që persiston është më e zakonshme se ajo intermitente.Diagnoza është ajo e përjashtimit,kështu përmes kulturës vaginale,Pap testit,kolposkopisë bëhet diagnoza diferenciale duke përjashtuar proceset beninje nga ato malinje. *Pra mund të themi që edhe pse kanceri cervical është i rrallë në paciente me hemoragji postkoitale, është më i zakonshëm se në paciente në përgjithësi.Kështu në vlerësimin e kësaj simptome nuk ka vënd për trajtim empirik,por duhet të jetë indikacion për referim kolposkopik,ekzaminim citologjik dhe vlerësim të detajuar të traktit të poshtëm gjenital(99).*

Në këtë studim,përmes ekzaminimeve të gërshetuara citologjike,kolposkopike,klinike dhe histopatologjike ,u detektuan 2(0.44%) raste me AIS cervikale (adenokarcinoma in situ) që i përkasin moshës 50 dhe 52vjeç.

Klinikisht pacientet ankuan hemoragji vaginale anormale,dhimbje pelvike,sekrecione vaginale me erë të rëndë si dhe diskomfort gjatë aktit seksual.

Në ekzaminimin ekografik u vu re endometër hipertrofik dhe hipertrofi e endocerviksit.Në analizën e Pap testit një paciente u paraqit me AGUS dhe pacientja

tjetër me AIS. Ndërsa kyretazhi i fraksionuar nga kanali cervikal dhe nga kaviteti uterin rezultoi me AIS. Ekzaminimi kolposkopik në një rast nuk na ndihmoi sepse nuk u vunë re përbërës specifike që të demonstrojnë një zonë transformimi anormale. Patologjia ndodhej e fshehur brënda në gjendrat e kanalit cervikal. Ndërsa në rastin tjetër (pacientja 50 vjeç), sëmundja glandulare u shfaq në formën e një ekspresioni papillar që ngjan me një zonë transformimi imature, ku strukturat viloze u ngjyrosën dobët me a. acetik si dhe u vunë re në të njëjtën kohë dhe lezionet të gradës së lartë. Të dyja pacientet me AIS u trajtuan me histerektomi totale. Ekzaminimi histopatologjik i uterusit rezultoi me adenokarcinome mukoidë të mirëdiferencuar. Lezionet e AIS janë multifokale, shtrihen në distancë gjë që bën të mundur që ekezioni radikal përmes histerektomisë totale të jetë opsioni i preferuar i trajtimit. Manaxhimi konservativ i AIS nuk aplikohet sepse ndryshimet kolposkopike të shoqëruara me AIS mund të jenë minimale, duke limituar përcaktimin e saktë të shtrirjes së lezionit. Njëditet e sotme shumica e llojeve të kancerit cervikal janë të tipit karcinomë e qelizave skuamoze, incidenca e së cilës ka ardhur duke u ulur. Ndërsa incidenca e adenokarcinomës po rritet në dekadat e fundit, bile dhe në moshat e reja. Në 9.7% të rasteve identifikohen lloje të shumta të HPV në moshat e reja. **(105)** AIS është një lezion glandular premalinj që ngjan me lezionet e qelizave skuamoze high-grade dhe gjithashtu me atipine glandulare jomalinje. Adenokarcinoma in situ zhvillohet në sipërfaqen dhe kriptonet endocervikale sipërfaqësore. Kjo patologji përbën 6-18 % të kancerit cervical. **(106)** Pavarësisht nëse adenokarcinoma gjëndet in situ ose në formën invasive 46-72% e rasteve paraqesin njëkohësisht dhe lezionet skuamoze të gradës së lartë. **(107)** Sipas Xavier Bosch F et al infeksioni persistent nga HPV me rrisht të lartë vepron me të njëjtin mekanizëm të ekspresionit të onkoproteinave E6 dhe E7 në karcinogjenezën ekzo dhe endocervikale. **(108)** Faktorë etiologjikë që shkaktojnë zhvillimin e AIS janë infeksionet me HPV 16, 18 dhe 45 të cilat zbulohen me metodat e hibridizimit molekular si dhe testet e bazuar tek PCR. **(109)** Ndërsa në SCC prevalenca e HPV është rreth 90% në AIS ajo është 32-100%. Vështirësi relative për të dalluar ADN e HPV-së, në AIS në krahasim me SCC i atribuohet ngarkesës së ulët virale në lezionet glandulare në krahasim me ato skuamoze. Mungesa e genomit viral të HPV në shumicën e tumoreve glandulare rezultojnë në nënvlefësimin e prevalencës së HPV në AIS. **(110)** Infeksioni direkt i qelizave cilindrike është rruga që ndjek virusi HPV, por në 27% të rasteve HPV infektion në të njëjtën kohë dhe epitelin skuamoz ngjitur më të. **(111)** Në një studim të bërë nga Stoler MH et al, adenokarcinoma mucinoze dhe karcinoma adenoskuamoze e cerviksit demonstrojnë prevalencë të lartë të ADN së HPV të njëjtë me atë të raportuar për adenokarcinomën in situ. **(112)** Vetëm variante të rralla histologjike si adenokarcinoma jo mucinoze nuk lidhen me infeksionin me HPV. Kofaktorët e rrishtit epidemiologjik për AIS cervikale janë ato që lidhen me rrishtin e marrjes së HPV, si moshat e reja dhe marrdhënieve seksuale, multipartneriteti, pariteti i lartë etj. AIS lidhet dhe me obezitetin si një faktor rrisht i njohur dhe i kancerit endometrial sidhe me përdorimin e kontraktivëve oralë duke na sugjeruar që estrogeni është kofaktor rrisht në onkogjenezën glandulare. Përdorimi për një kohë të gjatë i KO mendohet si faktor i rëndësishëm etiologjik i AIS në moshat e reja.

Ndërsa duhanpirja dhe infeksionet nga Chlamidia që lidhen me SCC nuk shoqërohen me AIS. p16 është një markues tumoral i dobishëm i adenokarcinomës cervikale dhe i perkursorëve të saj dhe sëbashku me kyretazhin dhe biopsinë shërbejnë për vlerësimin e diagnozës së saktë të sëmundjes.

Resultatet AGUS janë realisht të pazakonta me një frekuencë prej 0.4% në USA .Edhe pse zakonisht AGUS shkaktohen nga kondita beninje, si ndryshime reaktive, polipe etj, shpesh ato shoqërohen me kondita neoplazike si adenokarcinom e cerviksit, endometrit dhe ovarit. Sharpless KE et al raportojnë që 40% e rasteve me AGUS shoqërohen me neoplazi sinjifikative si CIN3, AIS ose SCC. Sëmundjet malinje vërehen që janë më të pakta në gra më të reja se 35 vjeç se në ato më të vjetra **(113)**.

Në pacientet që rezultojnë me AGUS kërkohet një vlerësim serioz i qafës së mitrës, ku aplikohet kolposkopia dhe kyretazhi endocervikal për të vëzhguar qelizat cilindrike të endocerviksit.

Në studimin tonë 39 paciente (8.9%) rezultojnë me ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance).

Alteracionet qelizore të kategorisë ASCUS, mund të nënkuptojnë një proces beninj ose një lezion potencialisht të rëndë i klasifikuar jo qartë dhe interpretohen si qeliza atipike të një rëndësie të papërcaktuar.

Mostrat citologjike u vlerësuan duke u mbështetur në kriteret morfologjike të diskeratozës, kriteret nukleare, raporti nukleo citoplazëm, anizokarioza, hiperkromazia, atipia nukleare etj.

Nga 39 raste me ASCUS, 20 (51.2%) prej tyre paraqiten citologjikisht me qeliza atipike të një rëndësie të papërcaktuar, propabël me natyrë reaktive.

Ndërsa 19 (48.7%) raste paraqiten citologjikisht si qeliza atipike me natyrë propabël neoplazike (ASCUS-H).

Midis 39 pacienteve me ASCUS pas ekzaminimit citologjik dhe kolposkopik, 14 prej tyre iu aplikua biopsia. Rezultatet e biopsisë ishin: 10 (25.6%) raste me CIN1. Nga këto 3 (7.6%) u evidentuan në pacientet me ASCUS në citologji dhe 7 (17.9%) u vunë re pacientet me ASCUS-H. 2 (5.1%) raste me CIN2 u gjendën në pacientet me ASCUS-H. Gjithashtu 2 (5.1%) raste me CIN3 u gjendën në pacientet me ASCUS-H. Kështu sipas rezultateve që ne morëm nga ekzaminimi kolposkopik dhe më vonë ai histopatologjik, vërejmë një frekuencë më të lartë të lezioneve CIN2 dhe CIN3 në pacientë me rezultate citologjike ASCUS-H në krahasim me ato me ASCUS.

Pra sipas këtyre të dhënave konkludojmë që frekuenca e citologjive me ASCUS në studimin tonë është 8.9% e gjithë citologjive të kryera. Frekuenca e rasteve ASCUS në literaturë është 2-8%. Rezultatet prezente në shërbimin tonë demostrojnë një prevalencë të ASCUS të përshtatshme me pritshmeritë. Ne arritëm në konkluzionin që pacientet me ASCUS në citologji mund të rezultojnë me leziona të rënda preinvazive në ekzaminimin histopatologjik. Në gratë me rezultat citologjik ASCUS, biopsia e alteruar u gjet në 14 paciente ku 10 raste rezultuan me CIN1, 2 raste me CIN2 dhe 2 raste me CIN3. Studimet botërore raportojnë praninë e CIN2 dhe CIN3 në 5-10% të

rasteve me ASCUS. Meqenëse prevalenca e CIN2 dhe CIN3 është më e lartë në gra me citologji ASC-H së në ato me ASCUS, ASC-H konsiderohet situatë e njëjtë me HSIL. Sipas Jorandi E et al, faktorët potenciale që shkaktajnë progresionin e lezioneve ASCUS janë infektimi me HPV onkogjen, mosha e avancuar, mikroabrazionet e cerviksit, sistemi imun i supresuar, smoking, numri irritur i partnerëve seksuale. **(114)**

Të dhënat klinike nga ALTS si dhe studime të tjera demostrojnë që 2 ekzaminime citologjike të përsëritura në interval 6 muaj, tipizimi i HPV si dhe ekzaminimi kolposkopik (sidomos në pacientet me imunitet të ulët), janë arritje të sigurta dhe efektive për të manaxhuar gratë me ASCUS. Strategjia më agresive është kolposkopia imediate. Kjo strategji ka avantazhin e të qenit tepër sensitive për detektimin e HSIL prevalent. Ekzaminimi kolposkopik është një opsion ekspensiv në krahasim me trajtimin e follow-up citologjik, por pritshmëritë sociale të prevenimit "perfekt" të kancerit cervical, rrisin presionin mbi klinikistët për të bërë maksimumin e mundur për parandalimin e sëmundjes. **(115)** Roche and Spices që studiojnë për 22 vjet pacientet me ASCUS raportuan 18% të rasteve me CIN1 dhe 15% me CIN2, CIN3. **(116)**

Eltabbekh et al gjetën një frekuencë prej 15.9% të neoplazive në gratë me ASCUS **(117)** Të gjithë pacientet me ASCUS u kategorizuan në ASCUS dhe ASCUS-H (sipas Bethesda 2001). Bareth et al studio 517 gra me ASCUS-H në citologji dhe gjeti në 2.9% të tyre praninë e kancerit cervical, në 1.7% të rasteve adenokarcinomë in situ dhe në 65.5% të rasteve CIN2, CIN3. **(118)**

Kështu diagnoza e ASCUS-H në Pap test konsiderohet me rrisht për sëmundje të rëndësishme klinike dhe biopsia e drejtuar nga ekzaminimi kolposkopik konsiderohet veprimi i duhur në keto raste.

Diagnoza ASCUS ka shkaktuar konfuzion dhe mendime kontraverse për shkak të prevalencës së konsiderueshme të saj. Më shumë se 2 milion gra në USA kanë ASCUS në diagnozën cerviko-vaginale cdo vit. Ato përbëjnë rreth 42.8% të rasteve me CIN3/CIS **(119)**. Për këtë diagnozë ka shumë diskutime lidhur me strategjinë e trajtimit dhe kontrollit sa më të mirë të rasteve. Në pacientet me ASCUS vërehet një prevalence e lidhur me moshën.

Kështu në rezultatet tona 3 paciente me ASCUS në citologji dhe CIN3 në biopsi i perkasin moshës 30 deri në 45 vjet ndërsa pjesa tjetër e pacienteve me ASCUS i perkasin moshave nën 30 vjet. Në këtë studim prevalenca e ASCUS është më e lartë në moshat e reja (56.4%) por displazia e rëndë nuk u vu re në keto moshë.

Ky fakt lidhet me historinë natyrale të karcinogjenezës e cila shtrihet të pakten në 1 deri në 2 dekada. Për këtë arsye pacientet me ASCUS në moshë nën 30 vjeç kanë më pak gjasa për të pasur HSIL në biopsi.

Ndërsa në pacientet që i perkasin moshës më të madhe se 30 vjeç, lezionet tentojnë të agravohen më shpejt. Mundet që lezionet e grades së ulët nuk janë evidentuar dhe trajtuar kur pacientet ishin në moshë më të re, ndaj lezionet kanë progreduar.

Sipas studimeve botërore mbi 80% e rasteve me ASCUS janë normale dhe 5-17% rezultojnë me CIN2-CIN3. **(120)**

Sipas të dhënave citologjike të perftuara nga studimi ynë 172 (39.5%) paciente rezultojnë me Pap test normal.

Nga këto 44(25.5%) paciente me Pap test normal paraqiten infeksione nga *Trichomonas vaginalis*. Klinikisht këto paciente ankonin për djegje, prurit vaginal, sekrecione të ujshme, profuze me ngjyre jeshile dhe $\text{pH} > 4.5$.

Ky organizem është seksualisht i transmetueshëm. Inflamacioni i cerviksit na jep kolposkopikisht imazhin e cerviksit si manafërre. “Njollat e manafërres” shfaqen në kolpitin makular i cili është virtualisht klasik për cervicitin *Trikomonal*. Këto njolla mund të shihen me sy që para aplikimit të acidit acetik. Rëndësia primare e kësaj gjetje në ekzaminimin kolposkopik është se vlerësimi i mëtejshëm duhet ndërprerë derisa inflamacioni të trajtohet dhe epiteli të shërohet. Gjithsesi në shumicën e rasteve ky infeksion nuk interferon në vlerësimin diagnostik të neoplazisë. 40(23.2%) paciente me citologji normale paraqiten me infeksion nga *Candida albicans*. Ankesat e pacienteve me infeksion nga mykozat ishin prurit vaginal, djegje, sekrecione të trasha të bardha si gjize, eritemë e kolumit dhe e vaginës. 27(15.6%) paciente po me citologji normale paraqiten me infeksion nga *Gardnerella vaginalis* (nje kokobacil gramnegativ) i cili shfaqet klinikisht me sekrecione aderente, gri, me ere të rëndë si të peshkut, për shkak të rritjes së pH vaginal të shkaktuar nga ky mikroorganizem.



Fig.40.Cervixit kronik.Fillim i metaplazisë

9(5.2%) paciente me Pap test normal paraqesin infeksione nga *Actinomyces* që konsiderohet një fungus. Ky infeksion u vu re në paciente të cilat kishin vendosur IUD (metode kontraceptive barrierë). 49(28.4%) paciente me citologji normale paraqesin ndryshime reparative të cilat përfaqësojnë një proces shërimi që shihet shpesh pas inflamacionit eroziv dhe korrespondon me fragmente të metaplazisë skuamoze të hershme. Këto u vunë re në paciente të cilat janë trajtuar shpesh me ovula vaginale. Gjithashtu tek disa gra në postmenopauzë, me atrofi të organeve gjenitale të jashtme (ato nuk kishin përdorur terapi zëvendësuese hormonale) u vunë re ndryshime reaktive në citologji me gjetjen e qelizave parabazale në një background inflamator. Këto paciente u trajtuan me terapi me estrogen lokal për një kohë të shkurtër.

Nga ekzaminimi analitik kolposkopik u evidentuan lezionet e gradës së lartë CIN2 dhe CIN3 në paciente që me sy të lirë, me spekulum qafa e mitrës dukej normale, pa

praninë e leukorese nga kanali cervical, gjakosje, erozione etj.

Lezionet u shfaqen në 1.4% të pacienteve me cervixuteri të shëndoshë, në pamjen me sy të lirë. Duke u bazuar në këto të dhëna mund të themi që nuk mjafton një vizite e thjeshtë me spekulum për të manaxhuar një paciente, por është i domosdoshëm kontrolli i rregullt citologjik me qëllim zbulimin në kohë të sëmundjes që në stadiet e hershme të saj.

Nga ky studim u evidentua që kanceri cervical dhe lezionet preinvazive janë më të shpeshta në pacientet me infeksione gjenitale të mbivendosura (vlera e p -së = 0.033).

Kështu pacienteve me leziona cervikale, iu aplikua kulturë e sekrecioneve vaginale e cila në disa prej tyre rezultoi pozitive për praninë e Chlamidia Trachomatis. Kërkimet shkencore tregojnë që Chlamidia Trachomatis është një sëmundje seksualisht e transmetueshme tepër e përhapur e cila rrit rrishtun për zhvillimin e kancerit cervical.

Një studim i publikuar në Journal of American Medical Association rezultoi se gratë me infeksion nga Chlamidia ishin 2-5 herë më të prirura për të zhvilluar kancer cervical se ato pa infeksion. Kjo lidhet me faktin se qelizat e sistemit imun që aktivizohen nga infeksionet nga Chlamidia mund të demtojnë qelizat normale dhe i kthejnë ato në qeliza malinje. Sipas të dhënave të “Chlamidia and Cervical Cancer linkage”, kanceri cervical ka propabilitet më të madh në pacientet me infeksione kronike nga Chlamidia (121). Ekzistojnë 3 tipe specifike të Chlamidias që janë të lidhura me kancerin cervical, por serotipi G mbart rrishtun më të lartë. Gratë me këtë serotip kanë shans 6 herë më shumë se ato pa infeksion për zhvillimin e sëmundjes. Kjo vjen nga ndryshime qelizore anormale që lidhen me përgjigjen inflamatorë të organizmit ndaj infeksionit.

Një studim në Brazil me 499 paciente me kancer të cerviksit u gjenden të dhëna serologjike që sugjerojnë se Chlamidia Trachomatis rrit rrishtun e sëmundjes midis grave të infektuara me HPV (122). Sipas Smith J et al teorikisht çdo faktor që rrit demtimin epitelial të cerviksit dhe shkakton riparim epitelial mund të promovojë persistence virale dhe transformim duke alteruar balancën midis infeksionit të HPV dhe imunitetit qelizor. Identifikimi i ADN-së Chlamidias në kancerin cervical është parë të jetë një faktor rrishtun independent për neoplazinë cervikale. Chlamidia Trachomatis shkakton inflamacion kronik persistent. Radikalet aktive të oksigjenit nga qelizat inflamatorë shkaktojnë shkeputjen e ADN-së qelizave host që organizojnë mekanizmat riparues, ndërsa citokinat inflamatorë mund të alternojnë survejancën lokale imune të cerviksit.

Sipas Koskela P et al, infeksioni i qelizave HeLa në njërën qelizore e regresit cervical shkakton thyerjen e beta-katenit intracellular dhe sekuestrimin e tij në regjionin e inkluzioneve të Chlamidias. Ky është mekanizmi se si infeksioni nga Chlamidia

alteron funksionin epithelial(123).Në disa studime case-kontroll të rasteve me CIN 3 dhe kancerit cervical të kryera në Spanje u vu re që gratë me praninë e antitropave anti Chlamidia Trakomatis kishin një rrisht të moderuar për CIN3 dhe ato me titër të lartë të antitropave kishin rrisht të madh për kancer invaziv.Gjithashtu gratë me antitropa kundër N.Gonorrhea ishin me rrisht të lartë për kancer cervical invaziv (124).Shumë agjentë të transmetuar me rrugë seksuale shoqërohen me kancer cervical por sinjifikanca e këtij shoqërimi është e paqartë.Infeksionet nga Chlamidia ulin imunitetin mukozal ose indukojnë metaplazie reparative në cervicitin akut dhe kronik të pacienteve me STD.

Një faktor tjetër rrisht për displazitë cervikale është mosha e re e marrdhënies së parë seksuale.Vërehet një rritje e prevalencës së sëmundjes tek gratë e ekspozuara herët,të cilat kanë kryer marrdhëniet seksuale në moshë të re.

Faktet tregojnë që mosha e marrdhënies së parë është një faktor rrisht për zhvillimin e kancerit cervical.Moscicki et al e interpretojnë këtë si fakt që në moshat e reja ka më shumë kohë të zhvillohet kanceri në krahasim me moshat më të mëdha (si periudhë vulnerabiliteti).(125)Sipas studimit tonë 3(100%) paciente me SCC(karcinome të qelizave skuamoze), 4(57.14%) paciente me CIN3 dhe 10(52.6%) paciente me CIN2 kanë kryer marrdhënien e parë seksuale në moshë tepër të re 15-16 vjeç.Një studim kolaborativ i kohëve të fundit me rreth 4300 gra me CIN 3 dhe 11.000 gra me kancer cervical,tregoi që mosha e marrdhënies sëparë seksuale është një faktor i rëndësishëm rrisht për zhvillimin e kancerit cervical (126).Prevalenca ulet në pacientet që kanë kryer vonë marrdhëniet seksuale pas moshës 30 vjeç për shkak të uljes së mundësisë së ekspozimit dhe ndryshimit të sjelljeve seksuale ose për shkak të krijimit të një imuniteti protektiv tek këto gra.

Në studimin tonë u vu re një korelacion i duhanpirjes me kancerin cervical. 55.5% e pacienteve me lezionet cervikale preinvazive janë duhanpirese prej disa vitesh.Ekziston një relacion i smoking dhe etiologjisë së HSIL.

Në mukusin cervical të duhanpirëseve janë vënë re nivele të larta karcinogenike të N-nitrozaminave tabako-specifike,fakt ky që suporton idenë mbi rolin etiologjik të smoking në lezionet cervikale.Megjithatë studime të hollesishme case control nuk kanë arritur të gjejnë ndonjë asociacion të madh midis duhanpirjes dhe kancerit cervical(127).Winkelstein J me 1977 ishte i pari që hodhi hipotezen që smoking është faktor rrisht në karcinogjenezën cervikale.Që atëherë veprimi i duhanit në karcinogjenezën cervikale ka qenë material i debateve shkencore(128).

Ekspozimi i ADN së qelizave epiteliale cervikale me nikotinën dhe kotininën sidhe ekspozimi me produktet metabolike që rezultojnë nga reaksioni i përbërësve të cigareve si hidrokarburet aromatike dhe aminerat, janë mekanizma molekulare që sugjerojnë që smoking kontribon në karcinogjenezën cervikale.(129).Kështu sipas

studimeve është evidentuar që duhanpirëset kanë përqëndrim më të lartë të radikaleve të lira. Për të balancuar këto molekula sistemi mbrojtës antioksidant imun aktivizohet duke shkaktuar pakësimin e depozitave antioksidante dhe rritur rrishtun për ndryshime displazike.

Mukusi cervical i duhanpirësve përmban sasi të lëndëve kimike që përmban duhani si benzolpireni ,nikotina,nitrozaminat, butanon, kotinina. Burrat duhanpirës gjithashtu sekretojnë këto lëndë kimike përmes spermës dhe ato depozitohen në qafën e mitrës së grave që kryejnë marrdhënie seksuale me ata. Këto lëndë kimike kanë veti të shkaktojnë alterime qelizore dhe displazi(129). Gjithashtu është evidentuar që duhanpirëset pasive që ekspozohen për një kohë të gjatë, kanë rrisht për displazi cervikale dhe paraqesin Pap test anormal si vetë duhanpirëset.

Sipas Barton SE et al, duhani rrisht amplifikimin e genomit të HPV si rrjedhojë rrisht propabilitetin e integritetit të ADN virale në genom host dhe zhvillimin e kancerit cervical(130). Ekspozimi për kohë të gjatë ndaj nikotinës ,proliferimi celular si dhe inhibimi i apoptozës stimulon faktorët e rritjes endoteliale vaskulare me rritje të densitetit të mikrovazave .

Kështu sipas një studimi të Castellague and co ,smoking shoqërohet me rrisht të lartë të karcinomës së qelizave skuamoze dhe jo të adenokarcinomës. Sipas Harrys TY et al mekanizmi tjetër që shpjegon lidhjen e smoking me karcinogjenezën cervikale shpjegohet me anomalitë e sistemit periferik imun të duhanpirësve që përfshin prodhimin e pabalancuar të citokinave pro dhe antiinflatore duke rrisht numrin e supresorëve citotoksik të limfociteve dhe ul aktivitetin të limfociteve T helper dhe nivelin e Ig E. Këto efekte mund të rezultojnë nga pakësimi i numrit të qelizave të Langerhansit në duhanpirësit(131). Smoking vepron negativisht në historinë natyrale të infeksioneve nga HPV. Regresioni i LSIL për 2 vjet është në mënyrë sinjifikative më i ulët në duhanpirëset se në gratë që nuk pijnë duhan. Rrishtu i të qenit HPV pozitiv rrisht me numrin e cigareve që pihet në ditë. Kështu gratë që pijnë më shumë se 15 cigare në ditë kanë rrisht 2 herë më të madh për pozitivitet në krahasim me joduhaniëset. Pra smoking interferon me prevalencën e HPV(132). Harris et al në 2004 zbuloi setek gratë të infektuara me HPV onkogen dhe që janë duhanpirëse ekziston një rrisht i madh për CIN1, CIN2, CIN3. Ky studim sygjeron që duhanpirja ka efekt special në karcinogjenezën cervikale të high risk HPV(133).

Mekanizmi i veprimit të smoking në infeksionin me HPV dhe në karcinogjenezën cervikale është kompleks dhe multifaktorial. Faktorët smoking gjenetik, imunologjik, dietik shoqërohen me predispozicionin e epitelit cervical për efektin karcinogen të HPV. Vetëstili i jetës i pashëndetshëm duhet të jetë faktor madhor që shoqëron kancerin cervical.

Kontraceptivët orale implikohen gjithashtu në zhvillimin e kancerit cervical.

Në studimin tonë nuk e morëm në konsideratë këtë variabël, sepse një numur i kufizuar 29(6.6%) paciente referonin të kishin përdorur kontraceptivë oralë si metodë kontraceptive. Pjesa tjetër, 65(14.9%) paciente kishin vendosur IUD, 39(8.9%) e tyre aplikonin depo provera im, 19(4.3%) kishin bërë ligaturë tubare dhe 283(65%) e pacienteve përdornin mbrojtjen natyrale për kontracepsion.

Appleby et al në analizën e 24 studimeve në botë që përfshihen 16.753 gra me kancer cervical dhe 35.509 gra pa sëmundje, konkluduan që rrisi relativ i kancerit cervical rritet me përdorimin e kontraceptiveve oralë **(134)**. Kontraceptivët oralë rrisin rrisin për displazi cervikale. Një shkak mund të jetë se kontraceptivët oralë interferojnë me metabolizmin e acidit folik dhe favorizojnë displazinë duke shkaktuar ndarjen qelizore, ndërkohe që acidi folik e ul këtë efekt. Gjithashtu ato ndihmojnë futjen e virusit në qelizat cervikale.

Shkak tjetër mund të jetë fakti se KO rrisin rrisin e sëmundjeve seksualisht të transmetueshme (SST) në krahasim me metodat barrierë të kontraceptiveve.

Një kofaktor i rëndësishëm për zhvillimin e kancerit cervical është dhe niveli i ulët social ekonomik. Në këtë studim reth 43.86% e pacienteve me lezion cervikale, referonin nivel të ulët social ekonomik, (arsimim i ulët, kushte të vështira jetese dhe nutricion i dobët), 31.58% paraqesin nivel mesatar jetese dhe vetëm 24.56% referojnë për nivel të lartë social ekonomik.

Frekuenca e displazive cervikale u vu re më së shumti në pacientet me nivel të ulët social-ekonomik për shkak të nutricionit të dobët, mungesës së arsimit dhe të kulturës seksuale, informacionit të pamjaftueshëm për sëmundjet seksualisht të transmetueshme, higjienës së ulët etj.

Nutricioni është një faktor tepër i rëndësishëm që influencon në karcinogjenezën e qafës së mitrës. Stresi oksidativ që nxitet nga mungesa e ushqimeve antioksidante prish bilancin dhe transformon qelizat e infektuara me HPV përmes proceseve karcinogjene. Faktorët janë mikronutrientet me efekt karcinogjen. Imunokopetencia e reduktuar e shoqëruar me mungesë folatesh dhe vit. B12, rrit rrisin e infeksioneve dhe persistencën me tipe të ndryshme virusesh me ngarkesë të lartë virale **(135)**. Acidi folik dhe vitamina D janë esenciale në sintezën e ADN normale qelizore. Qelizat që veshin cerviksin riprodhojnë veten çdo 7-14 ditë dhe duhet të formojnë vazhdimisht ADN si pjesë të strukturës së tyre gjenetike. Mungesa e folateve shkaktin anomalitë të ADN me pasojë displazinë cervikale ose transformimin megaloblastik të qelizave cervikale. **(136)** Në një studim të bërë nga Kwasnievska A dhe Tukenalov A zbulohet që gratë me displazi cervikale me HPV me rrisin të lartë, konsumojnë më pak ushqime, vitaminë C, b-karoten, acid folik. U vu re një relacion midis zakoneve nutricionalë dhe CIN. **(137)** Studimet klinike tregojnë që vitaminat dhe acidi folik luajnë rol të rëndësishëm në shëndetin e cerviksit. Një dietë e varfër shkaktin dobësim të sistemit imun dhe uljen e aftësisë së organizmit për të luftuar viruset.

Nivelet e ulura të antioksidanteve Co R10 dhe Vit E shkaktojnë displazi cervikale. Ndërsa nivelet e larta të acidit folik në gjak parandalojnë statet e hershme të sëmundjes.

Multipariteti mban këtë rritje së zonës së transformimit në ekzocerviks për shumë vite

duke ndihmuar kështu ekspozimin direkt ndaj HPV si dhe faktorëve të tjerë. Me të njejtin rrisht si multipariteti shoqërohet dhe perdorimi i KO për një kohë të gjatë që sugjeron se influencat hormonale mund të jenë përgjegjëse për të dy këto kofaktorë. Ekspozimi ndaj substancave progesteronike mund të jetë i rëndësishëm në promovimin dhe persistencën e HPV.

Një këndvështrim i vecantë i problemit në studimin tone është dhe predispozicioni gjenetik i sëmundjes së kancerit cervical. Kështu 4 motra të një familje i janë nënshtruar ekzaminimeve të Pap testit, kolposkopisë dhe biopsisë së drejtuar ku u diagnostikuan një paciente 58 vjeç me adenokarcinomë in situ, motra e saj 45 vjeç me CIN2 si dhe motra tjetër 29 vjeç me CIN 1.

Gjithashtu vlen të përmendet rasti i pacientes M.C, 55 vjeç e cila u diagnostikua në mars të vitit 2010 me SCC invazive, stadi 2B. Pas diagnostikimit pacientes iu aplikua histerektomia radikale me metodën Wertheim dhe më pas disa seanca të kimioterapisë. Ndërkohë vajza e saj 20 vjeç paraqet ASCUS në citologji. Këtë rast e kemi protokolluar si *paciente me rrisht* për zhvillimin e sëmundjes dhe është nën kontroll të vazhdueshëm citologjik (çdo 6 muaj).

Mundësia e predispozicionit gjenetik për kancerin cervical është raportuar dhe nga studime në literaturë ku përshkruhen familje në të cilat disa pjesarë të saj janë të prekura nga kanceri cervical.

Fyrgyik et al bëri një studim prospektiv të rrishtit familjar për kancer cervical. U pa që kanceri cervical diagnostikohet në mënyrë sinjifikative më shpesh në nënat dhe motrat e pacienteve me këtë sëmundje, se në vajzat me më shumë meshkuj në familje. **(141,142)**. Studimet në binjakë gjithashtu sugjerojnë që individi posedon një predispozicion gjenetik për kancerin cervical. Binjakët monozygotikë kanë rrisht 2 herë më të madh për sëmundjen se ato dizygotikë **(143)**. Sipas studimeve rastet familjare me kancer cervical kanë në mënyrë sinjifikante një moshë më të ulët për diagnozën e sëmundjes se rastet sporadike që konsistojnë në moshën e hershme të shfaqjes së sëmundjes.

Rreth 20-25% e grave me kancer cervical kanë hereditaritete për këtë sëmundje. Faktorët hereditare shkaktojnë ndryshime në sistemin imun gjë që i bën këta paciente më të predispozuar për të marrë HPV.

Sipas të dhënave të studimit tone sensitiviteti dhe specifiteti i Pap testit konvencional janë: Sensitiviteti për CIN1, CIN2, CIN3 dhe për SCC respektivisht 96.4%, 48.9%, 100%, 42.1% dhe Specifiteti: 100%, 40.9%, 100%, 40.5%.

Studimi ynë na lejon të vlerësojmë kualitetin e brendshëm të ekzaminimeve citologjike. Vërejmë se Pap testi ka sensitivitet të lartë, specifitet dhe vlera parashikuese pozitive (PPV) në vlerësimin e lezioneve të gradës së lartë. Koeficienti i korelacionit është i lartë në rastin e SCC. Pap testi konvencional së bashku me ekzaminimin kolposkopik dhe histologjik janë metodat bazë për parandalimin e kancerit cervical në vendin tonë. Studimet tregojnë që sensitiviteti i Pap testit është rritur rreth 90% për shkak të natyrës së ngadaltë të zhvillimit të sëmundjes. Faktor i

rëndësishëm për saktësinë e Pap test-it është mënyra adekuate e marrjes së mostrës(144).

Faktorët për moskorrelacionin janë subjektive, si material i pakët qelizor, shumë gjak në lame, artefaktet e fiksimit dhe të tharjes nga ajri etj. Sipas Wright TC Pap test-i është metodë me sensitivitet të lartë, ndaj rezultatet negative të biopsisë mund të vijnë nga nënvlerësimi i lezionit. Kështu kur biopsia rezulton negative dhe Pap test-i rezulton pozitiv atëherë duhet kërkuar një ndjekje e kujdesshme e pacientes(145).

Gjithsesi asnjë test nuk është 100% i saktë kështu që ekziston mundësia që edhe Pap testi të mos e zbulojë malinjitetin. Por nëqoftëse qelizat anormale mungojnë në një test ato mund të zbulohen gjatë testit tjetër pa patur ndonjë rrisht të rëndësishëm. Për këtë arsye këshillohen pacientet të përsërisin testin cdo 3 ose 6 muaj sipas gravitetit të sëmundjes. Për të ulur falsitetet analiza përsëritet 3 herë në vit. Suksesi i prevenimit të kancerit cervical i atribuohet pikërisht përsëritjes së Pap test-it disa herë gjatë evolucionit relativisht të ngadaltë nga infeksioni fillestar në prekancer ku nevojiten rreth 10 vjet dhe nga gjendja prekanceroze në kancer nevojiten 10 ose më shumë vite.(146).

Disa kondita beninje mund të shkaktojnë rezultate fals pozitive si pshndryshimet natyrale pas menopauzes etj. Studime të Universitetit të Karolines së Veriut tregojnë se ekziston një saktësi e moderuar e kësaj metode. Nuk mund të arrihet në të njëjtën kohë dhe sensitivitet dhe specifitet i lartë. Kështu në 12 studime të tyre ata zbuluan një sensitivitet prej 87% dhe specifitet prej 100% të Pap testit(147).

Është e rëndësishme për klinikistin që të jetë i ndërgjegjshëm që si për cdo test tjetër patologjik të njihen fals pozitivitetet dhe fals negativitetet dhe për Pap test-in(148).

Tradicionalisht standarti i artë për të vlerësuar performancën e Pap test-it ka qënë histologjia e biopsive cervikale që siguron një parametër të rëndësishëm për ta rritur këtë performancë. Në kondita optimale cdo gradë anormale e citologjisë duhet të ketë ekuivalentin histologjik në biopsi. Të gjithë citoteknicienët që punojnë me lezionet janë të vetëdijshëm për faktin që në praktikë korelacioni citologji/histologji është larg perfektës. Në këtë studim si dhe në shumë të tjera demonstron që ky test nuk është perfekt dhe e vetmja mënyrë për të reduktuar të dhënat false është përsëritja në intervale ritmike të citologjisë për cdo individ. Pap testi ka limitet dhe meritat e veta. Një ekzaminim citologjik anormal nuk është diagnozë. Kanceri përjashtohet nga biopsia. Rreth 10% e pacienteve me kancer rezultojnë me citologji normale sidomos në rastet kur në lamë ka shumë inflamacion dhe qeliza të vdekura që maskojnë qelizat atipike. Suksesi i metodës citologjike është në përcaktimin e incidencës së kancerit cervical. Gjithsesi mund të themi se mungesa e infrastrukturës adekuate në vendet në zhvillim limiton sukseset e PAP test -it.

Sipas Bie D et al dështimi në prevenimin e kancerit përmes Pap test-it ndodh për shumë arsye si mosbërja e rregullt e tij, mungesa e follow-up, gabime të interpretimit. (Bie D) *Në USA rreth 50% e rasteve me SCC ndodh në gra që nuk kanë bërë kurrë Pap test, 10-20% ndodh në gra që nuk kanë bërë Pap test në 5 vitet e fundit dhe 25% në gra me Pap test anormal por që nuk janë ndjekur sic duhet (ose paciente që nuk janë kthyer për kontroll, ose mjeku nuk i ka rekomanduar follow-up).* (149)

Sfida e inkorporimit të *HPV test-it*, është për të balancuar sensitivitetin për detektimin e CIN2 dhe CIN3 dhe të minimizojë referimin e tepërt në kolposkopi të grave me infeksione tranzitore të HPV dhe ndryshime cervikale që janë të destinuara të regredojnë. Kombinimi i HPV test-it me citologjinë ofron avantazhe në monitorimin e kujdesshëm të pacienteve të trajtuara konservatorisht. Teknologjitë e reja për zbulimin e kancerit cervical si *thin layer cytology*, *Papnet* etj rrisin sensitivitetin e diagnozës së sëmundjes, por me një kosto të lartë. *Liquid based cytology (Thin Prep)* përdor mostrën origjinale cervikale që shpallet në një solucion special për të holluar mukusin. Likidi ekzaminohet për praninë e qelizave anormale si dhe praninë e virusit të HPV dhe anomali të tjera. Ky test prevenon qelizat nga tharja dheshkatërrimi por është një test tepër i kushtueshëm. Pak studime tregojnë se Thin Prep është më i saktë se Pap testi standart **(150)**. Sipas studimeve të ACCP sensitiviteti i Pap testit është 86% dhe specifikiteti 90%. Pika të forta të citologjisë janë suksesi historik në vëndet e zhvilluara përmes programeve screening . Por ky test ka kosto-efektivitet të lartë për vendet në zhvillim pasi kërkon infrastrukturë adekuate si vend dhe mjete ekzaminuese ,spekulume, spatula, xhama, mikroskop, paisje për përgatitjen. Në përgjithësi rreth 10% e Pap testeve kanë rezultate anormale dhe vetëm 0.1% e tyre rezultojnë me kancer. Në më të shumtën qelizat anormale janë të gradës së ulët dhe nuk progresojnë në kancer. Një studim i publikuar në prill 2007 sugjeron që përfundimi i metodës së PAP test-it prodhon përgjigje inflamatore citokinazash që mund të fillojnë pastrimin imunologjik të HPV dhe të reduktojë rrishtin e kancerit cervical. Gratë që kanë bërë qoftë dhe një PAP test në jetë kanë incidencë të ulur të kancerit cervical. Një ulje statistikore e rëndësishme e infeksioneve nga HPV lidhet me numrin e Pap test-eve të bëra në jetë **(151)**.

Aplikimi i citologjisë që në vitin 1950 ka ulur me 70% vdekjet nga kanceri cervical. Citologjia eidenton lezionet preklinike dhe klinike cervikale. Kolposkopia vlerëson cerviksin uterin me citologji anormale dhe lejon lokalizimin e zonës se porcionit ku duhet aplikuar biopsia për ekzaminim histopatologjik. Kolposkopia nuk duhet konsideruar teknike screening ,por një ekzaminim i nivelit të dytë për lokalizimin dhe limitizimin e prekursoreve të kancerit invaziv ose mikroinvaziv të cerviksit në gratë me ekzaminime citologjike anormale. Kolposkopia eidenton alteracionet e siperfaqes, trashesisë dhe kompozicionin e epitelit, vaskularizimin e indit konjuktiv që shfaqen si imazhe të epitelit të bardhë kur ngjyrosen me acid acetik, mozaik i rregullt, pikëzim i rregullt, epitel i bardhë, i trashë, mozaik i çrregullt, pikëzim i çrregullt, hapje gjëndrore të shumta si dhe vaza atipike. Ekzaminimi kolposkopik është më shumë se një link ndërmjetës midis citologjisë dhe histologjisë. Studimet e ndryshme tregojnë që rrishtu aktual i zhvillimit të kancerit nga qelizat anormale që nuk kapen nga një Pap test është i ulët 5/100.000 në vit për vetë faktin se analiza bërë brenda vitit e zbulon displazinë që nuk eidentohet më parë.

Çdo vit më shumë se 3.5 milion gra në botë marrin informacion për rezultate anormale të Pap test-it. Por pasi displazia zbulohet shansi për kancer cervical është relativisht i vogël. Nga këto 3.5 milion vetëm 13.000 kanë vërtet SCC pjesa tjetër rezultojnë me displazi që trajtohen ose kalojnë vetvetiu. Si përfundim mund të themi

që aplikimi i Pap test-it shërbeu si një element tepër të rëndësishëm në zbulimin e hershëm të lezioneve cervikale sepse sëmundja nuk shkakton simptoma në stadet e hershme të saj. Një Pap test anormal nuk është diagnozë, por vetëm një test screening që duhet vlerësuar në kohën e duhur.

Së bashku me ekzaminimin kolposkopik të pasuar nga biopsia e drejtuar sollën një impakt pozitiv, të padiskutueshëm të preventimit të kancerit cervikal.

Rezultatet anormale na sugjeruan prezencën e lezioneve prekanceroze dhe kanceroze duke na lejuar ekzaminimin dhe trajtimin e mundshëm preventiv. Qëllimi i këtij studimi ishte jo vetëm të zbulojë lezionet prekanceroze, por gjithashtu të trajtohen ato para se të progresojnë.

Sfida konsistoi në evidentimin e pacienteve me risk për zhvillimin e kancerit cervikal duke u thelluar në anamnezën e hollësishme familjare, të dhënat demografike të pacienteve përfshirë moshën e marrdhënies së parë seksuale, numrin e partnerëve seksuale, duhanpirjen, nivelin socio-ekonomik etj.

Edhe pse objektivi primar i studimit tonë ishte të evidentohet dhe të trajtohet sëmundja, për ne ishte tepër e rëndësishme mirëqënia e pacientit. Parandalimi dhe rezolucioni i manifestimeve të tilla si ankthi, depresioni, stresi psikologjik gjatë marrjes së rezultateve anormale të Pap test-it konsiderohet si pjesë e programit për parandalimin e kancerit. Sigurimi dhe informacioni rreth natyrës dhe shkakut të Pap testit anormal tepër i dobishëm për pacientet, ishte një qëllim i studimit tonë.

Përmes këtij studimi ne krijuam një impakt sensibilizimi të popullatës përmes mediave lokale, posterave të vendosura në ambjentet e Spitalit, mikrobroshurave që iu shpërndanë pacienteve dhe mbi të gjitha përmes propagandës verbale konkrete duke bërë të qartë që kanceri cervikal është një sëmundje që më shumë se çdo sëmundje tjetër reflekton të godasë rëndë shëndetin global, ndaj zbulimi i hershëm i sëmundjes përben një rëndësi të dorës së parë.

Përmes komunikimit verbal ne i krijuam mundësi pacienteve të bënin pyetje të formave të ndryshme gjë që është e rëndësishme në krijimin e një relacioni mbi bazat e së vërtetës midis mjekut dhe pacientit. Në këtë studim ne ia arritëm qëllimit që nëpërmjet implementimit të strategjisë edukative të siguronimin informacion, suport, diskutim, trajtim duke qënë të hapur me pacientet për ti siguruar atyre komfort dhe besueshmëri. Të gjitha pacientet që u morën në studim së bashku dhe me paciente të tjera që paraqiten çdo ditë, janë nën kontrollin tonë të vazhdueshëm me qëllim që çdo lezion të vlerësohet dhe të trajtohet në kohën e duhur sipas gravitetit të tij. Së fundi mendoj se shërbimi citologjik duhet të jetë pjesë e strukturës së Shërbimit Publik për aplikimin e programeve serioze dhe të mirëplanifikuara screening për parandalimin e kancerit cervikal.

7.REKOMANDIME

Cancer Society(2002) rekomandon që të gjitha gratë duhet të bëjnë një Pap test në vit , nga moshë 21 vjeç ose brënda 3 vjeteve nga marrdhënia e parë seksuale.

Në moshë më të madhe se 30 vjeç pas 3 rezultateve të njëpasnjëshme normale negative,pacientet duhen screenuar çdo 3 vjet (n.q.s nuk kanë histori të përdorimit të kimioterapise,të kortizonikeve në menyrë kronike,n.q.s nuk janë HIV pozitiv ose n.q.s nuk kanë bërë transplant organesh),(152)

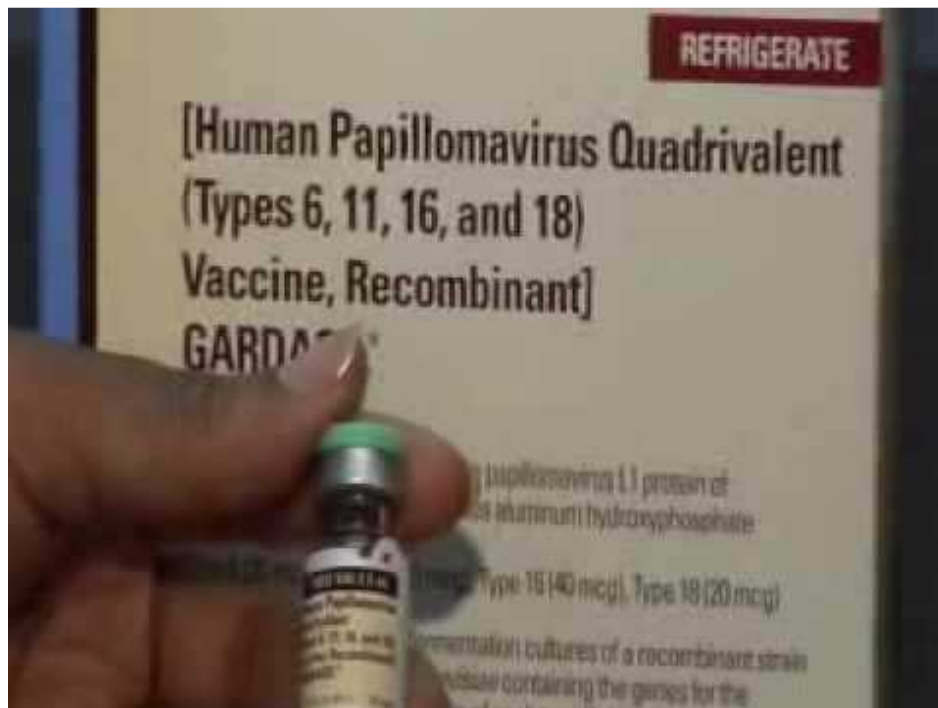
Keshillohet ndjekje e kujdesshme pas rezultateve jonormale dhe ndjekja pas rezultateve normale duhet bërë 1 herë në 3 vjet.Ndërsa pacientet me rrisht të lartë duhet të bëjnë Pap testin 1 herë në vit.Në pacientet me rrisht të lartë bëjnë pjesë:1.gratë me shumë partnerë seksuale ose gratë burrat e të cilave kanë shumë partnere.2.gratë që fillojnë herët marrdhëniet seksuale.3.gratë,burrat e të cilave kanë pasur grua tjetër që ka vdekur me kancer cervikal.4.gratë me infeksion me HPV ose me kondiloma të mëparshme ose aktuale.5.gratë me infeksion nga HSV.6.gratë me histori të STD(semundje seksualisht të transmetueshme).7.gratë me imunosupresion(transplant organesh etj).8. gratë duhanpirëse ose përdoruese droge.9.gratë me CIN1,Ca.endometri,vulve,vagine.10.gratë me nivel të ulët social ekonomik.Të gjitha pacientet duhet të kontrollohen të paktën cdo 3 vjet pas moshës 20 deri 60 vjet.

Prevenimi i kancerit cervikal përmes vaksinimit.

Organizata Botërore e Shëndetësisë rekomandon vaksinimin për vajzat e reja për të parandaluar kancerin cervikal. Vaksinat rekomandohen për vajzat 9-25 vjeç që nuk janë ekspozuar me infeksionin e HPV. Ato janë efektive në parandalimin e kancerit në gratë deri në 45 vjeç. Vaksinimi ka potencialin se redukton vdekjen në gati 75% nëqoftëse të gjitha gratë vaksinohen dhe nëqoftëse vaksinimi zgjat. Vaksinimi redukton nevojën për kujdes mjekësor, procedura, biopsi, redukton koston në shëndetin publik, ankthin që përjeton pacientja kur merr pergjigje të një Pap testi anormal. Kapsidi që rrethon genomën e HPV është i pari që vjen në kontakt me epitelin kur ndodh infeksioni duke stimuluar prodhimin e antitrapave kundër proteinave të kapsidit për të bllokuar atashimin e virusit. Përmes këtij mekanizmi ideal proteinat e kapsidit shërbejnë për profilaksine kundër HPV. *Është e rëndësishme të theksohet që vakcina nuk përfshin ADN e HPV gjë që do të ishte potencialisht infeksioze*(153) Vaksinat nxisin pergjigjen imune me antitropa që neutralizojnë virusin. Ato ofrojnë 100% mbrojtje kundër zhvillimit të kancerit të shkaktuar nga tipat e HPV të pranishme në vaksinë me pak ose aspak efekte anësore. Efekti mbrojtës i vaksinës zgjat 4.5 vjet pas aplikimit të saj(154). Për parandalimin e kancerit cervikal rekomandohen 2 vakcina të aprovuara nga FDA : **Gardasil** që mbron organizmin kundër HPV 16,18,6,11 dhe **Cervarix** kundër HPV 16 dhe 18. Të dyja vaksinat aplikohen në 3 doza. Vakcina bivalente(Cervarix) aplikohet në 0,1 dhe 6 muaj dhe ajo quadrivalente(Gardasil) në 0,2 dhe 6 muaj.

Vaksinat shkaktojnë pergjigje imune kundër kancerit bile dhe kundër tumorit eksistues. Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP) rekomandon që gratë që kanë në anamneze infeksione nga HPV ose leziona cervikale të lidhura me të, nëqoftëse janë brënda moshës së rekomanduar për imunizim mund të vaksinohen dhe përfitojnë disa benefite(155). Studimet laboratorike po fokusohen në aplikimin e vaksinave si mjete terapeutike që rrisin pergjigjen imune kundër instalimit të infeksioneve të HPV dhe kancerit të induktuar nga HPV si dhe në prodhimin e vaksinave që do të ofrojnë potencial kundër një rangui më të gjërë tipe virusesh.

Vaksinimi rekomandohet për vajzat që në moshën 9-12 vjec. Vaksina është 100% efektive kur aplikohet para ekzpozimit me virusin, por dhe gratë seksualisht aktive mund të përfitojnë mbrojtjen për një nga 4 viruset që mund të mos e kenë marrë.



8.Konkluzion

Pap testi konvencional së bashku me ekzaminimin kolposkopik dhe histologjik janë metodat bazë për parandalimin e kancerit cervical në vendin tonë.

Studimi ynë 3 vjecar tregoi performancën e Pap testit për zbulimin e CIN1,CIN2,CIN3,SCC,AIS, kur lezioni është i pranishëm dhe u vu re një korelacion sinjifikant i këtij testi me histologjinë.

Në këtë studim u konkludua prevalenca e CIN1 18.9% , CIN2 4.32% , CIN 3 1.59%, SCC 0.67% dhe AIS 0.44%.

Ne arritëm në konkluzionin që nëqoftëse se sëmundja prekanceroze mund të zbulohet herët ajo mund të parandalohet dhe të trajtohet me efektivitet, në mënyre joinvazive. Pacientet me lezione cervikale të gradës së rëndë që u diagnostikuan citologjikisht dhe u konfirmuan me kolposkopi dhe biopsi,u trajtuan sipas protokollit me metoda invazive.

Ndërsa pacientet me lezione të gradës së ulët u trajtuan konservatorisht dhe katagorizohen si paciente me rrisk për zhvillimin e kancerit cervical.

9.REFERENCA

- 1.LangmanJ.*Medical Embriology(Forth edition)1989;Williams and Wilkins,Baltimore.pp384*
- 2.Larsen WJ.*Human embriology 1993.Churchill Livingstone,New York.pp479*
- 3.GrudzinkosJ,GandJ,LYovich(Eds)1995.Gametes.The oocyte(CambridgeReviews in:*Human reproduction.Cambridge. University*
- 4.Moore KL.Before we are born in:*Basic embryology and birth defect(Third edition)1989,Launders,Philadelphia;pp306*
- 5.O RahillyRA.*Colour atlas of human embriology 1975;Launders,Philadelphia*
- 6.Robboy SJ,Bernhard PF,Parmley T.Embriology of the female genital tract and disorders of abnormal sexual development.In :*Kurman RJ,ed.Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract(4-th ed).New York,NY;Sringer Verlag 1994:8-10*
- 7.Hendricson MR,Atkins KA,KempsonRL.Uterus and Fallopian tubes.In:*Mills SM,ed.Histology of Patologist(3rd ed).Philadelphia New York.Lippincott-Raven publisher,2007:1011-3.*
- 8.Linhartova A.Extent of columnar epithelium on the ectocervix between the age of 1 and 13 years.*ObstetGynecol 1978;52:451-6.*
- 9.Ince TA,Cviko AP,Quade BJ,et al.p 63 coordinates anogenital modeling and epithelial cell differentiation in the developing female urogenital tract. *Am J Pathol 2002;161:1111-7.*
- 10.RobboySJ,Bentley RC.In:*Mills SM,ed.Histology for Pathologist(3rd ed).Philadelphia New York:Lippincott Raven Publishers,2007:999-1010.*
- 11.Wright TC,Ronnett BM,Ferenczy A.Benign desease of the cervix.In;*Kurman RJ,Ellenson LH,Ronet BM.Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract.(6 th ed).New York.NY.Springer Verlag.2011:156-61.*
- 12.Hellman LMPritchard JA.*Williams Obstetrics(14th ed).New York.NY:Apleton-Century-Croft,1970:19-30.*
- 13.Singer A.Anatomy of the cervix and physiological changes in cervical epithelium.In:*Fox H,Well M.Haines and Taylor Obstetrical and Gynecological Pathology.,New York .NY.Curcil Livingstone 1995;225-48.*
- 14.Voojis GP.Benign proliferative reaction,intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix.In *Bibbo M,ed.Diagnostic citopathology(2end ed).Philadelphia PA.WB Saunders Co,1997.161-8.*

15. Feldman D, Romney SL, Edcom J. Ultrastructure of normal, metaplastic and abnormal human uterine cervix; use of montages to study the topographic relationships of epithelial cells. *AM J. Obst-Gyn* 1984;150:573-688.
16. Gigi-Leiter O, Geiger B, Levy R. Cytokeratin expression in squamous metaplasia of the human uterine cervix. *Differentiation* 1986;31:191-205.
17. Smedts R, Ramaekers F, Leube RE, Keiser K, Link M. Expression of keratins 1, 6, 15, 16 and 20 in normal cervical epithelium, squamous metaplasia, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Am J Pathol* 1993;142:403-12.
18. Lawrence WD, Shingleton HM. Early physiologic squamous metaplasia. Of the cervix, Light and electronic microscopic observation. *Am J. Obstet-Gynecol* 1980;137:661-71
19. Burke L, Antonioli DA, Ducatman BS. *Colposcopy Text and Atlas*. Norwalk C: Apleton and Lange, 1991:29-59.
20. Smedts F, Ramaekers F, Troyanovsky S, et al. Basal cell keratins in cervical reserve cells and a comparison to their expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Am J. Pathol* 1992;140:601-12
21. Moscicki AB, Burt VG, Kanowitz S, et al. The significance of squamous metaplasia in the development of low grade squamous intraepithelial lesion of young women. *Cancer* 1999;85:1139-44.
22. Tsutsumi K, Sun Q, Yasumoto S et al. In vitro and in vivo analysis of cellular origin of cervical squamous metaplasia. *Am J Pathol* 1993;143:1150-8
23. Papanicolaou GN, Traut HF, Marchetti AA. The epithelia of Women's Reproductive Organs. New York, NY. *The Commonwealth Fund*, 1948;30-6.
24. Scotto J, Bailar JC. Regional – Stern and medical statistics. A nineteenth-century approach to cancer research. *J Hist Med Allied Sci* 1969; 65-75.
25. Hinselmann H. Die Ätiologie, symptomatologie und diagnostic des uterussarcoms. In: Veit J, Stockel W, Handb. der Gynäkologie. Munich, Germany. Berghman, 1930. 854-856: Vol 6:1.
26. Babes A. Diagnostic du cancer du col uteri par les frottis. *La presse medikale* 1928;36:451
27. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of Uterine Cancer by the vaginal smear. New York, NY. *Commonwealth fund*, 1943.
28. Ayre JE. Selective cytologic smear for the diagnosis of cancer. *Am J, Obstet Gynecol* 1947;53:609-19.
29. Schiller W. Early diagnosis of carcinoma of the cervix. *Surg Gyn and Obstet*. 1933;56:210-22.

30. Richard RM, Barron BA. A follow up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:886-93.
31. Meisel A, Fortin R. Condylomatous lesion of the cervix and vagina. I Citologic pattern. *Acta Cytol* 1976;20:505-9
32. Zur Hausen H. Condiloma acuminata and human genital cancer. *Cancer res* 1976;36:794.
33. Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous lesion of the cervix. In Kurman RJ. New York. NY. 1994:245-9
34. Richard RM. Cervical Intraepithelial Neoplasia .review. In Somers SC et. Pathology annual. New York. Appleton-Century-Croft. 1973.301-28.
35. Scully RE, Bonfiglio TA, Silverberg S K. Histologic typing of female genital tract tumor. World Health Organization International Histological Classification of Tumor. New York. Springer –Verlag. 1994:39-46.
36. Wilkinson EJ. Pap smears and screening for cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:817
37. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda system for reporting cervico vaginal cytological diagnosis. *JAMA* 1989:262-931
38. Vojis GP. Bening proliferative reactions, intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix. In Bibbo M, ed; *Diagnostic Citopathology*, Philadelphia, Pa: 1997:161-230.
39. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda system for reporting Cervical Vaginal Citologic Diagnosis. New York. Springer Verlag. 1994;99:1-81.
40. Gupta PK. Microbiology, inflammation and viral infection. In Bibbo M et. *Comprehensive Citopatology*. (2nd edition). Philadelphia, PA: WB .Saunders Co. 1997;177:532-5
41. Pacey NF. Glandular neoplazem of the uterin cervix. In Bibbo M. *Comprehensive Cytopathology*. (2nd ed.) Philadelphia PA: WB Saunders Co. 1997:231-50
42. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The Bethesda System 2001: terminology for reporting the results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
43. Munoz N, Castellsague X, de Gonzales AB. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24:S1-S10.
44. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus res* 2002;89:213-28

45. Chow LT, Broker TR, Streinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS* 2010;118:6-7. 422-49
46. Fertey J, Straub E, Schenker A. Growth inhibition of HeLa cells is a conserved feature of high risk human papillomavirus. *J Virol* 2001;85:2918-26.
47. Collin SI, Constadinow Williams et al. Disruption of E2 gene is a common event in the natural history of human papillomavirus infections. *Cancer res.* 2009;69:3828-32
48. Inoue Y, Imamura T. Regulation of TGF beta family signaling by E3 ligase. *Cancer SCI* 2008;99:2107-12
49. Doobar J. An emerging function for E4. *Papillomavirus Rep* 1991;2:145-7
50. Borzacchiello G, Roberto F, Campos MS; 1st international workshop on papillomavirus E5 onkogen a report. *Virology* 2010;408:135-7.
51. Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanism of cervical carcinogenesis by high risk papilloma virus. *Rev Med Virol* 2009;19:97-113
52. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 2012;118:12-7
53. Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 2003;31:117-24
54. Park TJ, Fujiara H, Wright TC. Molecular biology of cervical cancer and its precursor. *Cancer* 1995;76:1890-1907
55. Taichman LB, La Porta RF. The expression of papillomaviruses in epithelial cells. In: Salzman NP, *The Papovaviridae. Vol 2. New York, NY: Plenum Press, 1987:109-39*
56. Pim D, Banks L. Interreaction of viral oncoproteins with cellular targets molecules: infections with high risk versus low risk human papillomaviruses. *APMIS* 2010;118:471-93.
57. Chapman WB, Lorinz AT, Willet GD et al. Epidermal growth factor receptor expression and presence of human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1982;11:221-6
58. Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanism of cervical carcinogenesis by high risk human papillomavirus: novel functions of E6, E7 oncoproteins. *Rev Med Virol* 2009;19:97-113
59. de Villiers EM, Fuquet C, Broker TR, zur Husen H. Classifications of human papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27

- 60.Hildesheim A,Wang SS.Host and viral genetics and risk of cervical cancer:a review.*Virus Res* 2012;89:229-40
- 61.Schifman R,Rodrigues AC,Chen Z et al.A population based prospective study of carcinogenic human papillomaviruses variant lineages,viral persistence and cervical neoplasia.*Cancer Res* 2010;70:3159-69
- 62.Winer RI,Kiwiat NB,Huges JP et al.Development and duration of humanpapillomavirus lesions after initial infections.*J Infect Dis* 2005;191;731-8
- 63.Rodrigues AC,Schifman H,Herrero R,et al.Rapid clearance of humanpapillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections.*J Natl Cancer Inst* 2008;100:513-7
- 64.Rogozinci TT,Jablonsca S,Jarzabec M.Role of cell-mediated immunityi spontaneous regression of plane warts.*Int J Dermatol* 1998;27:322-6
- 65.Hemminki K,Li X,Mutanen P.Familial risc in invasive and in situ cervical cancer by histological type.*Eur J Cancer Prev* 2001;10:83-963.
- 66.E J.Majeaux,Jr.MD.J Tomas COX.MD.Modern colposcopy.*Text. book and Atlas.Third Edition.*2004;473-83.
- 67.Ferenczy A,Hilgarth M,Jenny J et al:The place of colposcopy and related systems in gynecologic practice and research.*J Reprod Med.*1998;33;737
- 68.Cantor SB,Cardenas Turanzas M,Cox DD et al.Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with screening setting.*Obst Gynecol* 2008;11:7-14
- 69.Coppelson M,Picley ES,Reid B.A scientific and practical approach to the cervix,vagina and vulva in health and desease.*Sprinfeld 2.Charles C.Thomas* 1987.
- 70.Hopman EH,Kenemans P.Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervic uterin:an overview of the literature.*Obstet Gynecol Survey.*1998;53:97-106
- 71.Burke L,Antonioli DA,Ducatman BS.*Colposcopy text and atlas.*Norwalk,CT.Appleton and Large 1991;29-59.
- 72.Kohan S,Beckman FM,Bigelow B, et al.*Colposcopy and the mangment of cervical intraepithelial neoplasia.*Gynecol Oncol 1977;5-27
- 73.Follen MM,Lavine RU,Carrilo E,Richart RM.Colposcopic correlates of cervical papillomavirusinfections.*Am J Obstet Gynecol* 1987;157:809-14
- 74.Sakuma T,Hasawaga T,KuriharaS.Quantitative analysis of the whiteness of the atypicalcervical transformation zone.*JReprod Med* 1985;30:773-6

75. Kolstad P. The colposcopic diagnosis of dysplasia, carcinoma in situ and early invasive cancer of the cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1964;43:105-8
76. Sugimori H, Matsuyama T, Kashimura M. Colposcopic findings in microinvasive carcinoma of the cervix. *Obst Gynecol Surv* 1979;34:804
77. Wright VC, Shier RM. Differentiating adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma from other cervical lesions. In: *Colposcopic features of adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma of the Cervix*. Houston TX. Biomedical Communications 2000.
78. Kurman R J, Malkasian GD, Sedlis A et al. Clinical commentary. From Papanicolaou to Bethesda. The rationale for a new cervical cytologic classification. *Obst-Gyn* 1991;77:779.
79. De Sanjose S et al: The investigation of infection from HPV and cervical cancer in Spain. *Epidemiology and Prevention*. Madrid. Spain. EMISA 2006.
80. Herrero R, Munoz N. Human papillomavirus and cancer. *Cancer Surv* 1999;12:186-92
81. Moscicki AB, Singre A. The cervical epithelium during puberty and adolescence. *The cervix*. Second Edition. 2006. 81-101
82. Singre A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br J Obstet Gynecol* 1975;82:81-99
83. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J. Adolescents cervical dysplasia, histologic evaluation, treatment and outcome. *Am J Obstet-Gynecol* 2007;197:146-6
84. Sadegi SB, Hsich EW, Gunn SW. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. *Am J Obstet-Gynecol* 1984;726-9.
85. Hwanh LY, Ma Y, Moscisci AB. Factors that influence the rate of epithelium maturation of the cervix of healthy young women. *J Adolesc Health* 2008;42(2 supplement 1):2
86. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3, among women with CIN1, on negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-1412
87. Schiffman M, S.K. Klau. 2003. Chapter 2: Natural history of HPV infection and neoplasia. *J Nat Cancer Inst*;31:14-19

88. Naisel K, Roger V: Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow up. *Obstet-Gynecol* 1986;67-665.
89. Melnikov J, Nuovo J, William AR, et al: Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727
90. Lonky NM, Navarre GL, Saunders S. Low grade Papanicolaou smears and the Bethesda system. A prospective cito-histopathologic analysis. *Obstet-Gynecol* 1995.85-71.
91. Kurman R J, Malkasian GD, Sedlis A et al. Clinical commentary. From Papanicolaou to Bethesda. The rationale for a new cervical cytologic classification. *Obst-Gyn* 1991.77,779.
92. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A. Human papilloma virus infection with multiple types; pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis* 2011;203:910-20
93. Crum et al. Atypical immature metaplasia. A subset of HPV infection of the cervix cancer, 1983;51:2214-2219. *Pubmed*
94. Monet et al. Eosinophilic dysplasia of the cervix: a newly recognized variant of cervical squamous intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1474-1484. *Pubmed*.
95. Baseman J, G and LA Koutsky. The epidemiology of HPV infection. *J Clin Virol* 32.2005;2;16-25
96. Schiffman M, Wentzensen N. From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116(1):177-85
97. Winer RK, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK et al. Development and duration of HSIL lesion after initial infection. *J Infect Dis*. 2005;191:731-8
98. Ostor AG. Natural history of CIN: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92
99. Long HJ, Lack NN, Gostout BS; Prevention, diagnosis and treatment of cervical cancer. *Mayo Clin Prac* 2007;82:66-74
100. National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review. 1975-2008 (Accessed August 20, 2011) Laslow D, Runowitz SD, Solomon D et al. American Cancer Society Guidelines for early detection of cervical cancer *J Clin* 52:342-62, 2002 Nov.
101. Laslow D, Runowitz SD, Solomon D et al. American Cancer Society Guidelines for early detection of cervical cancer. *J Clin* 2002 Nov; 52:342-62.

- 102.Shaple Y M,Jordan J,Croft P R.A systemic review of postcoital bleeding and risk of cervical cancer.*Br J.Gen Pract* 2006,56-453.
- 103.Tehrani A,Rezaii N et al.Evaluation of women presenting with postcoital bleeding by cytology and colposcopy.*Int J Gynecology Obstetrc* 2001
- 104.Sela –Ojense,Dayones C,Patel A.A clinic-pathologic study of postcoital bleeding.*Arch Gynecology Obstetric* 2004.270-294.
- 105.Pork JS,HwangE,PorkSM:Physical status overexpression of HPV genes in cervical cancer.*Gynecology oncology* 1999;65:121-129.
- 106.Muntz HG,Bell DA,Lage JM:Adenocarcinoma in situ of uterine cervix.*Obtetric-Gynecol* 1982:80-9216.Sharpless KE,Schnatz PF ,Mandovlli S:Displasia associated with AGC on cervical cytology.*Obstet Gynecol* 2005,105
- 107.DeSimone CP,Day ME,Tovar MM.Rate of pathology from atypical glandular cells Pap test classified by Bethesda 2001 nomenclature .*Obstet Gynec* 2010.107
- 108.Xavier Bosch F,Michele Manoz M,MunozN,Sherman M,Jauser MN.Prevalence of HPV in cervical cancer.*JPathol* 1999;189:1-3
- 109.Werner BA,Levine AJ,Howly PM;The HPV 16,E7onkcoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product.*Science* 1989;243:934-937
- 110.Andersen ES,Arffman E:Adenokarcinoma in situ of the uterine cervix.A clinicopathologic study of 36 cases.*Gynecol-Oncol*.1989.35:1.
- 111.Muntz HG,Bell DA,Lage JM:Adenocarcinoma in situ of uterine cervix.*Obtetric-Gynecol* 1982:80-9216.Sharpless KE,Schnatz PF ,Mandovlli S:Displasia associated with AGC on cervical cytology.*Obstet Gynecol* 2005,105
- 112.Stoler MH,Radex CR,Chow LT;HPV16 and 18, gene expression in CIN.*Human Pathol* 1992;23:117-128.
- 113.Sharpless KE,Schnatz PF ,Mandovlli S:Displasia associated with AGC on cervical cytology.*Obstet Gynecol* 2005;105:110
- 114.Yorandi E,Mood NI,Eftekhari Z.Colposcopic and histologic finding in women with a citologic diagnosis of ASCUS.*The Australian Journal of Obstetric and Gynecology*.2204.514-516.
- 115.Results of a randomized trial on the management of cytologyinterpretation of ASCUS.Triage study.*Obstet Gynecol* 2008.180111.
- 116.Roche DH,Spicer N.The clinical significance of ASCUS;a laboratory audit of cervical reporting.*The New Zeland Medical Journal*.2001.64-66.

117.Eltabbakh GH et al.Significance of ASCUS on thin prep Pap smears.*Gynecology Oncology* 2000.(44-49).

118.Barreth D,Captic V et al.ASCUS can not exclude high grade squamous intraepithelial lesions.ASCUS a resultat not to be ignored.*Journal of Obstetric Gynecology .Canada* 2004.(219-222).

119.Katz R,Boerner SL.On the origin of ASCUS.The evaluation of diagnostic term.*Advancies in Anatomic Pathology*.1997:221-231.

120.Dalla Palma P,Pajer A:HPV triage of women with ASCUS:a 3 year experience in an Italian organized program.*Citopatology* 2005:16

121.Prozialec,W.C et al.Chlamidia Tracomatis ,disrupt N-cadherin-dependent cell junctions in human cervical epithelial cells.*Infective and Imunity*.2002.2605-2613.

122.Smith J S et al:Evidence of Chlamidia Tracomatis as a HPV cofactor in etiology of invasive cervical cancer.*Brazil Journal of Infection Desease*.2002.

123.Koskela P,Anttila T,Bjorge T et al:Chlamidia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer.*Int J Cancer* 2000;85:35.

124. de Sanjose S,Munos N et al.Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Columbia and Spain.*Int J Cancer* 1994;56:358

125.Prozialec,W.C et al.Chlamidia Tracomatis ,disrupt N-cadherin-dependent cell junctions in human cervical epithelial cells.*Infective and Imunity*.2002.2605-2613.

126.Green J,Berrington de Conzales.Risk factors for adenokarcinoma and squamous cells carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years :The UK national case control study of Cervical Cancer. *Br J Cancer* 2003;89:2078-86

127.Wincelstein Jr.Smoking and Cervical Cancer.Hypothesis.*American Yournal of Epidemiology* 1977.(257-259).

128.Hellberg D,Nilsson S,Haley N,Hoffman D.Smoking and cervical intraepithelial neoplasia. Nicotina and cotinina in serum and cervical mucus in smoker and nonsmoker.*American Yournal of Obstetric and Gyneacoligy*.1998.(910-913)

129.Procobezyk B,Hoffman S.Identification of tobacco specific carcinogenesisi in the cervical mucus of smokers and nonsmokers.*Journal of the National Cancer Institute*,1997.(868-887).

130.Simons AM,Philips DH .Dmage of DNA in cervical epithelium related to smoking.*British Medical Journal*.1993.1444-1448.

131.Barton SE,Madox PH,Sinder A.Effect of cigarette smoking on cervical epithelium imunity .A mechanism for neoplastic change.*Lancet* 1998.(652-654).

- 132.Syrjanen K,Snabolova I,Petrovich N.Smoking is a independent risk factor for oncogen HPV infection.*European Journal of Epidemiology*.2007;10:723-735
- 133.Harris TY,Kiviat NB,et al.Cigarette smoking,oncogenic HPV,Ki-67 antigen and cervical intraepithelial neoplasia.*American Journal of Epidemiology*.2004;159:834-842
- 134.Apellby P,Berol V,Colius S.Cancer cervical Prevention and hormonal contraceptive.*Lancet* 2007;370:1599-1592
- 135.Chandra S,Chandra RK.Nutrition,immune response and outcome.*Progress in food and nutrition Science*.1986;10:1-65
- 136.Drur A,Golax P.Folate status and immune system.*Progress in food and nutrition Scienece*.1986;12:2-13
- 137.Kwasnievska A,Tukenalov A.Department of Obst-Gynec.Lublin. *Medical Acedemy.Poland*.1998;3:39-45
- 138.LippmanS,Kissler J,Retinoid as preventive and therapeutic anticancer agent.*Cancer treat Rep*.1987;391-405
- 139.Dietary vitamine C and uterine cervical dysplasia.Walshtheil-Smaller S,Romsey SR.*American Journal of Epidemiology*.1989;714-724
- 140.The role of sexual factor in etiology of cervical dysplasia.Knipschid PG,Sturman SF.Department of epidemiology.University of Limburg.The Netherlands.*Int J Epidemioligy. (England)*.October 1993:718-809.
- 141.Andrews FJ,Linehan JJ,Melcher DH.Cervical Carcinoma in both mother and daughter.*Acta citol* 1995;25:3
- 142.Bender S.Carcinoma in situ in sisters.*Br Med J* 1976;1:502
- 143.Alhbomm A,Lichtenstein B et al.Cancer in twins.Genetics and nongenetics familial risk factors.*J Nathl.Cancer Institute*.1997;89:287
- 144.Soost HJ,Lange HJ et al.The validation of cervical cytology,sensitivity,specifity and predictive value.*Actocytology* 1991;8-14
- 145.Beytra C,Pathan M,Hashisk H.*Abnormal Pap smears with negative follow up:Improving cito-histologic correlations*.
- 146.Kitchener HC,Castle PE,Cox JT.Chapter 7:Achivementes and limitation of cervical citologic screening. *Vaxine* 2006;24(supl3):63-67
- 147.Nanda K,Myers E J:Accuracy of Pap test in follow up of cervical cytologic abnormality.*A sisitemic review*.2000:132-139.

148. The accuracy of Pap smears predictor. Cytohistological correlation of 283 cases. *GPS Jeah, KW Chan. HKMJ* 1997; 373-6.
149. Bie D, Verges C, Massuger F et al.: Patient with cervical cancer. Why did screening not prevent these cases. *Journal of cytopathology*. 2011; 22(Suppl 1): 39-54
150. American College of Obstetric-Gynecology. ACOG. Practice Bulletin nr 90. Management of abnormal cytology and histology. *Obst-Gyn* 2008. 112: 1419-44.
151. Wright TC, COX JT, 2001. Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytology abnormalities. *Jama* ; 287
152. American Cancer Society: Summary of current guidelines for the Cancer Related Check-up. *Recommendations Atlanta, Ga: American Cancer Society*. 2002
153. Zho J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaxina recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF protein in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion like particles. *Virology* 1991; 185: 251-7.
154. Harper DM, Franco EL (April 2006). Sustained efficacy up to 4-5 years of bivalent L1 virus-like particle vaccine, against HPV types 16, 18: follow up from a randomised control trial. *Lancet* 367: 1247-55
155. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-24.

Korrelacione klinike citomorfologjike te patologjive cervikale

Abstrakt:Kanceri cervical eshte nje nga semundjet neoplazike me te zakonshme qe prek grate me nje incidence te larte ne gjithe boten qe renditet pas kancerit te gjirit dhe atij colorektal.Studime te shumta epidemiologjike kane treguar rolin e infeksioneve nga HPV ne karcinogjenezen e kancerit cervical.Kofaktore te tjere per zhvillimin e kancerit cervical jane: numri i shtuar i partnereve seksuale,multipariteti,infeksionet e mbivendosura seksualisht te transmetueshme,smoking,marrja e paket e vitaminave etj.Kanceri cervical zhvillohet gradualisht nga epiteli siperfaqesor anormal,ne lezionet border line,e ne displazite,keshtu eshte nje semundje e parandalueshme.Aplikimi i ekzaminimeve citologjike,kolposkopike,histo patologjike eshte i rendesishem per zbulimin e stadeve te hershme te semundjes

Qellimi:Diagnostikimi i hershem i lezioneve cervikale intraepiteliale nepermjet nje studimi te gershetuar citomorfologjik me qellim parandalimin e kancerit cervical.

Materiali &Metoda:435 paciente u ekzaminuan per nje periudhe kohe 3 vjecare(Janar 2010-Janar 2013).Mosha mesatare e pacienteve ishte 36.5 vjec .Ne aplikuam ekzaminimet citologjike,kolposkopike dhe histo patologjike.Grate u identifikuan nga te dhenat kompjuterike dhe detajet u nxoren nga shenimet per cdo rast.

Rezultatet:Prevalenca e CIN 1 rezultoi 19.1%, CIN2 4.4%, CIN31.6%, SCC 0.7%, AIS 0.5%.Infeksioni nga HPV u vu re ne 31.5% te grave dhe me shpesh ne moshat e reja.

Konkluzion:Pap testi konvencional,ekzaminimi kolposkopik dhe histo patologjik jane metoda te rendesishme per zbulimin dhe parandalimin e kancerit cervical.**Fjale kyce:**lezione border line,CIN1,CIN2,CIN3,SCC,AIS,Pap test konvencional etj.

Citomorfologic clinic correlation of cervical pathologies

Abstract:Cervical cancer is one of the most common neoplastic diseases affecting women,with a combined worldwide incidence exceeded only by breast and colorectal cancer.Numerous epidemiologic studies have showed the role of HPV infection in the carcinogenesis of cervical cancer.Other cofactors for the development of cervical neoplasia are : more lifetime sex partners,high parity, smoking,oral contraceptives,other sexually transmitted infection agents,low intakes of vitamins etc.Cervical cancer developed gradually,from anormal superficial epithelium,to border line lesions and displasies so it is a prevented disease.Application of citologic,colposcopic and histo pathologic examinations is important for detection of early stades of disease.

Aim:Early detection of intraepithelial cervical lesions,through a combined citomorfologic& clinic study for the prevention of cervical cancer**Methods:**435 patients were examind over a period of 3 years(Yanuary 2010-January 2013).We applied citologic,colposcopic,histo-pathologic examination.Women were identified from compjuter records and details were extracted from the cases notes. **Results:**The prevalence of CIN1 was 19.1%,CIN2 4.4%,CIN3 1.6%,SCC 0.7% and AIS 0.5%. HPV infections were present in 32,1 % of women , more common among young girls.**Conclusion:**Convencional Pap test,colposcopic and histopathologic examination are important method for the detection and prevention of cervical cancer**Keywords:**border line lesions,CIN1,CIN2,CIN3,SCC,AIS,conventional Pap test etc.