

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANË
DEPARTAMENTI I MORFOLOGJISE**

DISERTACION

NE MBROJTJEN E GRADES “DOKTOR I SHKENCAVE MJEKESORE”

TEMA

**STUDIM KOMPLEKS KLINIKO-CITO-BIOLOGJIK I QAFËS SË MITRËS, QË
SYNON ZBULIMIN CITOLOGJIK DHE KONFIRMIMIN BIOLOGJIK TË
LEZIONEVE INTRAEPITELIALE ME RREZIK TË LARTË NË NJË KAMPION
GRASH NË QARKUN E FIERIT**

Doktoranti:

EDUARD KAPAJ

Udheheqes shkencor:

Prof.Ass. Arben Mitrushi

Tirane, 2023

Studim Komplex Klinik-Cito-Biologjik i Qafes se Mitres, qe synon Zbulimin Citologjik dhe Konfirmimin Biologjik te Lezioneve Intraepiteliale me Rrezik te Larte ne nje kampion grash ne qarkun e Fierit

REPUBLIKA E SHQIPERISE
UNIVERSITETI I MJEKESISE TIRANE
DEPARTAMENTI I MORFOLOGJISE

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Z. Eduard Kapaj
PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: OBSTETRIKË-GJINEKOLOGJI

TEMA: STUDIM KOMPLEKS KLINIKO-CITO-BIOLOGJIK I QAFËS SË MITRËS, QË SYNON ZBULIMIN CITOLOGJIK DHE KONFIRMIMIN BIOLOGJIK TË LEZIONEVE INTRAEPITELIALE ME RREZIK TË LARTË NË NJË KAMPION GRASH NË QARKUN E FIERIT

MBROHET MË DATË 14 / 06 / 2023 PARA JURISË

1. Prof. Dr. Xheladin Çeka KRYETAR
2. Prof. Dr. Vera Ostreni OPONENTE
3. Prof. Dr. Mirela Risto ANËTAR
4. Prof. Dr. Drita Osmanlliu OPONENTE
5. Prof. Dr. Enver Rroshi ANËTAR

DEDIKIM

Falenderim per familjaret, femijet dhe bashkepunetoret ne kete rrugetim te gjate.

Parathënie

Kanceri i qafës së mitrës vazhdon të mbetet një problem dhe një shqetësim kryesor për shëndetin publik të të gjithë vendeve të botës.

Virusi HPV është një shkak i nevojshëm por jo i mjaftueshëm i kancerit të qafës së mitrës. Dy lloje të HPV-së, HPV 16 dhe HPV 18, janë përgjegjëse për rreth gjysmën e lezioneve cervikale pre-malinje të gradës së lartë. Vaksinimi kundër HPV-së dhe depistimi i këtij infeksioni si dhe trajtimi i lezioneve pre-malinje përfaqësojnë mënyra kosto-efektive për të parandaluar kancerin e qafës së mitrës; nëse diagnostikohet herët, kanceri i qafës së mitrës mund të kurohet. Programet e depistimit të kancerit të qafës së mitrës përshpejtuan rënien e incidencës dhe vdekshmërisë nga kanceri i qafës së mitrës përmes zbatimit të këtyre ndërhyrjeve në shumë vende të botës.

Pap testi është ndoshta testi depistues më i përhapur dhe më i përdorur në bote për zbulimin e hershëm të lezionet pre-kanceroze dhe kanceroze të qafës së mitrës. Pavarësisht kufizimeve të tij, dhe pavarësisht zhvillimit të teknikave të reja depistuese, duke përfshirë citologjinë e lëshshme, apo edhe testimin primar depistues të virusit HPV, Pap testi ka të ngjarë të mbetet instrumenti kryesor depistues i kancerit të qafës së mitrës në vendet me të ardhura të ulta dhe të mesme, në terma afat-mesëm. Pavarësisht se në Shqipëri që nga viti 2019 po funksionon Programi Kombëtar i Depistimit të Kancerit të Qafës së Mitrës tek gratë 40-49 vjeç, përmes testit që zbulon praninë e virusit HPV, Pap testi është instrumenti depistues që vazhdon të aplikohet tek gratë e gjithë moshave të tjera dhe tek ato gra të moshës target që nuk arrijnë të kryejnë testin HPV.

Prandaj, marrja e pershtatshme e strishëve, fiksimi i duhur, leximi dhe interpretimi korrekt i strishëve cervikale përmes Pap testit është i një rëndësie të vecante për Shqipërinë, edhe për të ardhmen e afert dhe në terma afat-mesëm. Gjithashtu, është e rëndësishme të evidentohet në mënyrë shkencore pozitiviteti i Pap testit në vendin tonë dhe faktorët e lidhur me të.

Ky punim shkencor shprehon pikërisht të hedhë dritë mbi aspektet e mesipërme, duke i ardhur në ndihmë politikës, vendim-marrësve dhe personelit të angazhuar në të gjithë elementet e realizimit të Pap testit.

Abstrakt

Kanceri i qafës së mitrës është kanceri i katërt më i shpeshtë në botë tek gratë: në vitin 2020 640,000 raste të reja u regjistruan dhe 342,000 gra humbën jetën nga kanceri i cerviksit; rreth 90% e rasteve të reja dhe vdekjeve në të gjithë botën në vitin 2020 ndodhën në vendet me të ardhura të ulëta dhe të mesme. Pap testi është instrumenti kryesor për depistimin e kancerit të qafës së mitrës. Të dhënat lidhur me pozitivitetin e Pap testit, faktorët e lidhur me të dhe aspektet citologjike të Pap testeve anormale dhe klasifikimin e tyre janë të mangëta në vendin tonë. Në këtë kontekst ky studim synoi të hedhë dritë mbi këto çështje. Gjatë viteve 2013-2014 një total prej 1254 grash të cilat u paraqitën për të kryer Pap testin në shërbimin e gjinekologjisë pranë Spitalit Rajonal Fier u përfshinë në studim. U mblodhën të dhënat bazë socio-demografike. U përshkrua teknika e marrjes së materialit për analizë dhe aspektet citologjike të lezioneve të zbuluara përmes Pap testit. U vlerësua pozitiviteti i përgjithshëm i Pap testit, niveli i strishove të papërshtatshme për interpretim dhe prevalenca e lezioneve specifike cervikale. Rezultati i Pap testit u krahasua sipas variabëve bazë të pavarur duke përdorur testet e përshtatshme statistikore. Rezultatet e këtij studimi treguan se moshë mesatare e grave që kryen Pap testin gjatë kësaj periudhe ishte 39.5 vjeç, dy të treta e tyre banonin në zonat urbane, pothuajse të gjitha ishin të martuara. Rreth 18% e grave ishin në menopauzë në kohën e kryerjes së studimit. Vetëm rreth 2% e grave deklaruan se kishin kryer më parë një ekzaminim citologjik. Niveli i strishove të papërshtatshme rezultoi 9.6%. Niveli i përgjithshëm i pozitivitetit të Pap testit ishte 8.7%, kurse prevalenca e LSIL, HSIL dhe ASC-US rezultoi 4.1%, 1.6% dhe 3%, përkatësisht. Moshë mesatare e grave me një rezultat anormal të Pap testit ishte rreth 10 vjet më e madhe krahasuar me moshën mesatare me rezultat normal të Pap testit; moshë mesatare e grave gjithashtu rritej me rritjen e potencialit malinj të lezioneve të evidentuara përmes Pap testit. Faktori i vetëm i lidhur në mënyrë domethënëse me rezultatin anormal të Pap testit ishte moshë, ku u evidentua një lidhje pozitive, lineare dhe domethënëse: krahasuar me gratë e moshës 21-30 vjeç, gjasat e një rezultati anormal të Pap testit tek gratë 31-40 vjeç, 41-50 vjeç dhe >50 vjeç ishin rreth 2, 6 dhe 14 herë më të larta. Prevalenca e një rezultati anormal të Pap testit kishte një tendencë për të qënë më e lartë midis grave që banojnë në zonat urbane. Bazuar në këto gjetje dhe në krahasimet me studimet e tjera në Shqipëri, konkludojmë se prevalenca e përgjithshme e pozitivitetit të Pap testit tek gratë e Qarkut Fier është midis shifrave të raportuara më parë; kurse prevalenca e diagnozave specifike është e krahasueshme me raportimet e literaturës ndërkombëtare. Është e domosdoshme që të ndërmerren fushata agresive edukimi, informimi dhe ndërgjegjësimi me qëllim përfshirjen e të gjitha grave mbi 25 vjeç në programet ekzistuese dhe të reja të depistimit të kancerit të gjirit. Duke qënë se Pap testi do të vazhdojë të përdoret edhe për një kohë të papërcaktuar por relativisht të gjatë në Shqipëri atëherë forcimi i kapaciteteve dhe trajnimi i vazhdueshëm për realizimin korrekt të procedurës së marrjes së strishove, leximin dhe interpretimin e tyre janë më se të domosdoshme.

Fjalët kyçe: ASC-US, depistimi, HSIL, kanceri i qafës së mitrës, LSIL, Pap testi

Abstract

Cervical cancer is the fourth most common cancer in the world in women: 640,000 new cases were registered and 342,000 women lost their lives from cervical cancer in 2020 with about 90% of new cases and deaths worldwide occurring in low- and middle-income countries. The Pap test is the main tool for cervical cancer screening. The data related to the positivity of the Pap test, the factors related to it and the cytological aspects of the abnormal Pap tests and their classification are still scarce in our country. In this context, this study aimed to shed light on these issues. During 2013-2014, a total of 1,254 women who presented to perform the Pap test at the gynecology service in the premises of the Fier Regional Hospital were included in the study. Basic socio-demographic data were collected. The technique of obtaining the material for analysis and the cytological aspects of the lesions detected through the Pap test were described. The overall positivity of the Pap test, the level of smears inadequate for interpretation and the prevalence of specific cervical lesions were evaluated. Pap test results were compared according to baseline independent variables using appropriate statistical tests. The results of this study showed that the average age of women who performed the Pap test during this period was 39.5 years, two thirds of them lived in urban areas, almost all were married. About 18% of the women were in menopause at the time of the study. Only 2% of women stated that they had had a cytological examination in the past. The level of inadequate smears was 9.6%. The overall level of Pap test positivity was 8.7%, while the prevalence of LSIL, HSIL and ASC-US was 4.1%, 1.6% and 3%, respectively. The mean age of women with an abnormal Pap test result was about 10 years higher than the mean age of women with a normal Pap test result; the mean age of the women also increased with the increasing of the malignancy potential of the lesions detected through the Pap test. The only factor significantly associated with an abnormal Pap test result was age, where a positive, linear and significant relationship was evident: compared to women aged 21-30 years, the likelihood of an abnormal Pap test result in women 31- 40 years, 41-50 years and >50 years was about 2, 6 and 14 times higher. The prevalence of an abnormal Pap test result tended to be higher among women living in urban areas. Based on these findings and comparisons with other studies in Albania, we conclude that the overall prevalence of Pap test positivity among women in Fier Prefecture lies between the previously reported figures; while the prevalence of specific diagnoses is comparable to international literature reports. It is imperative that aggressive education, information, and awareness campaigns be undertaken to include all women over 25 in existing and new breast cancer screening programs. Given that the Pap test will continue to be used for an indefinite but relatively long time in Albania, then capacity building and continuous training for the correct implementation of the procedure of taking smears, their reading and interpreting are indispensable.

Keywords: *ASC-US, screening, HSIL, cervical cancer, LSIL, Pap test.*

Tabela e përmbajtjes

Parathënie.....	iv
DEDIKIM.....	Error! Bookmark not defined.
Abstrakt.....	v
Abstract.....	vi
Lista e figurave.....	xii
Lista e tabelave.....	xiii
Lista e grafikëve.....	xv
KAPITULLI I. HYRJE.....	xvii
1.1 Zhvillimi i cerviksit uterin dhe roli i tij në patogjenezën e kancerit të qafës së mitrës.....	xvii
1.1.1 Zhvillimi i pjesës së poshtme të traktit riprodhues femëror.....	xvii
1.1.2 Zona e Transformimit në cerviks dhe rëndësia e saj në proceset onkogjenike në këtë zonë.....	xix
1.1.3 Aspekte histologjike të epitelit të pjesës së jashtme të cerviksit.....	xx
1.1.3.1 Aspekte citologjike të epitelit skuamoz.....	xxv
1.1.4 Aspekte histologjike të epitelit të pjesës së brendshme të cerviksit.....	xxvi
1.1.4.1 Aspekte citologjike të epitelit glandular.....	xxix
1.1.5 Aspekte histologjike të epitelit të zonës së transformimit.....	xxx
1.1.5.1 Metaplazia skuamoze.....	xxx
1.1.5.2 Aspekte citologjike të epitelit të zonës së transformimit.....	xxxiv
1.1.6 Stroma e qafës së mitrës.....	xxxv
1.1.7 Adventicia e qafës së mitrës.....	xxxvi
1.1.8 Vaskularizimi dhe inverimi i qafës së mitrës.....	xxxvi
1.2 Qelizat target potenciale për infektimin nga human papillomavirus (HPV).....	xxxvi
1.3 Formacionet pararendëse të malinjitetit (lezionet pre-malinje).....	xxxvii
1.3.1 Lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët.....	xxxviii
1.3.2 Lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë.....	xxxix
1.3.3 Adenokarcinoma in situ.....	xxxix

1.4 Lezionet malinje të qafës së mitrës.....	xl
1.4.1 Karcinoma skuamoze	xl
1.4.2 Adenokarcinoma endocervikale	xlii
1.4.3 Karcinoma adenoskuamoze	xliv
1.4.4 Karcinoma bazale adenoide	xlv
1.4.5 Tumoret neuroendokrine	xlvi
1.4.6 Tumoret mezenkimale dhe tumoret e përziara	xlvii
1.5 Depistimi i kancerit të qafës së mitrës.....	xlviii
1.5.1 Parimet e depistimit të sëmundjeve.....	xlviii
1.5.2 Epidemilogjia e kancerit të qafës së mitrës	l
1.5.3 Historiku i shkurtër i zhvillimit të citologjisë dhe Pap testi.....	liv
1.5.3.1 Citologjia aspirative.....	liv
1.5.3.2 Citologjia jo-gjinekologjike.....	lv
1.5.3.3 Citologjia gjinekologjike	lv
1.5.4 Terminologjia e citologjisë dhe histologjisë cervikale sipas klasifikimeve të ndryshme	lvii
1.5.4.1 Vlera e Pap testit.....	lxiii
1.5.4.2 Kufizimet e Pap testit	lxiii
1.5.5 Teknika të reja për zbulimin e kancerit cervical.....	lxv
5.5.1 Citologjia e lëngshme	lxv
5.5.2 Testimi për HPV.....	lxv
1.6 Viruset humane të papilomës (HPV)	lxviii
1.6.1 Hyrje.....	lxviii
1.6.2 Patogjeneza	lxix
1.6.2.1 Klasifikimi	lxx
1.6.2.2 Organizimi i gjenomës së HPV dhe cikli i jetës së HPV-së.....	lxxi
1.6.3 Epidemiologjia.....	lxxvi
1.6.3.1 Hasja, rezervuari, transmetueshmëria, tendencat kohore, dhe faktorët e rrezikut .	lxxvi
1.6.3.2 Të dhëna lidhur me prevalencën e infeksionit HPV.....	lxxvi
1.7 Vaksinimi dhe imunizimi kundër HPV-së.....	lxxix

1.7.1 Llojet e vaksinave anti-HPV	lxxix
1.7.2 Administrimi i vaksinës dhe imunogjeneciteti	lxxx
1.7.3 Vaksinat terapeutike.....	lxxxi
1.7.4 Testimi HPV në kampione të ndryshme biologjike	lxxxii
1.7.5 Testimi HPV në popullatat e imunizuara	lxxxii
1.8 Situata lidhur me depistimin e qafës së mitrës në rajonin e Fierit.....	lxxxiii
KAPITULLI II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT	1
2.1 Qëllimi i studimit.....	1
2.2 Objektivat e studimit	1
2.2.1 Objektivi i përgjithshëm 1.....	1
2.2.1.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 1	1
2.2.2 Objektivi i përgjithshëm 2.....	1
2.2.2.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 2	1
2.2.3 Objektivi i përgjithshëm 3.....	2
2.2.3.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 3	2
2.2.4 Objektivi i përgjithshëm 4.....	2
2.2.4.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 4	2
2.2.5 Objektivi i përgjithshëm 5.....	3
2.2.5.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 5	3
2.2.6 Objektivi i përgjithshëm 6.....	3
2.2.6.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 6	3
2.3 Hipotezat e studimit	4
KAPITULLI III. METODOLOGJIA	5
3.1 Tipi i studimit	5
3.2 Popullata në studim	5
3.3 Kriteret e pranimit dhe kriteret përjashtuese.....	5
3.4 Mbledhja e të dhënave.....	5
3.4.1 Instrumentet për mbledhjen e të dhënave	5
3.4.2 Marrja e materialit për ekzaminimin e Pap testit	6

3.4.3 Vlerësimi i përshtatshmërisë së strishove	6
3.4.4 Aspektet citologjike të vlerësimit të strishove	7
3.5 Aspektet etike	8
3.6 Përkufizimi i ndryshorëve	8
3.7 Analiza statistikore e të dhënave	11
KAPITULLI IV. REZULTATET	13
4.1 Të dhëna të përgjithshme demografike për subjektet në studim	13
4.2 Të dhëna të tjera për gratë e përfshira në studim	19
4.3 Të dhëna lidhur me sëmundjet apo diagnozat e mëparshme	22
4.4 Të dhëna lidhur me citologjitë e mëparshme	23
4.5 Të dhëna lidhur me biopsitë e mëparshme.....	24
4.6 Të dhëna lidhur me përshtatshmërinë e marrjes së strishos	24
4.7 Të dhëna lidhur me llojin e materialit të ekzaminuar	25
4.8 Të dhënat e repertit citologjik	26
4.8.1 Shpeshtësia e rezultatit “negative për malinjitet”	26
4.8.2 Prania e inflamacionit.....	27
4.8.3 Prania e LSIL, HSIL, ASC-US dhe karcinomës së qelizave skuamoze	28
4.8.4 Rekomandimet për rikontrollin citologjik.....	30
4.9 Shpërndarja e rezultateve anormale të Pap testit sipas variableve të pavarura në studim.....	32
4.9.1 Shpërndarja e rezultateteve të Pap testit sipas moshës	32
4.9.1.1 Krahasimi i moshës mesatare të grave sipas rezultatit të Pap testit	34
4.9.2 Shpërndarja e rezultateteve të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim.....	35
4.9.3 Shpërndarja e rezultateteve të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim.....	37
4.9.4 Shpërndarja e rezultateteve të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual.....	39
4.9.5 Shpërndarja e rezultateteve të Pap testit sipas statusit të menopauzës	41
4.10 Faktorët e lidhur me rezultatin anormal të Pap testit.....	43
4.10.1 Lidhja e rezultatit anormal të Pap testit me moshën e grave	43

4.10.2 Lidhja e rezultatit anormal të Pap testit me vend-banimin e grave.....	45
4.10.3 Lidhja e rezultatit anormal të Pap testit me statusin e ciklit menstrual të grave	46
4.10.4 Lidhja e rezultatit anormal të Pap testit me statusin e menopauzës së grave	47
4.11 Aspekte citologjike të lezioneve të qafës së mitrës	48
4.11.1 Aspekte citologjike të LSIL.....	48
4.11.2 Aspekte citologjike të HSIL	49
4.11.3 Aspekte citologjike të ASC-US	51
KAPITULLI V. DISKUTIMI.....	53
5.1 Përmbledhje e gjetjeve kryesore të studimit aktual	54
5.2 Krahasimi i studimit tonë me studimet të tjera kombëtare dhe ndërkombëtare	57
KAPITULLI VI. KONKLUSIONE	67
KAPITULLI VII. REKOMANDIME	70
REFERENCAT	73

Lista e figurave

Figura i. Ri-lokalizimi i bashkimit skuamokolumnar në kanalën endocervikal pas menopauzës	xx
Figura ii. Epiteli skuamoz i pjesës së jashtme të cerviksit (ekzocerviksi).....	xxi
Figura iii. Epiteli skuamoz i ekzocerviksit pak pas lindjes.....	xxii
Figura iv. Epiteli skuamoz cervical	xxii
Figura v. Epiteli skuamoz cervical matur.	xxiii
Figura vi. Keratinizimi i shtresave sipërfaqësore në një paciente pas menopauzës me prolaps genital.....	xxiv
Figura vii. Qelizat skuamoze parabazale, qelizat skuamoze të ndërmjetme, qelizat skuamoze sipërfaqësore	xxv
Figura viii. Atrofia	xxvi
Figura ix. Epiteli kolumnar sipërfaqësor dhe glandular.....	xxvii
Figura x. Mbivendosja e bërthamave.....	xxvii
Figura xi. Epiteli i endocerviksit.....	xxviii
Figura xii. Qelizat endocervikale kolumnare	xxix
Figura xiii. Zhvillimi i metaplazisë skuamoze.....	xxx
Figura xiv. Metaplazia skuamoze imature	xxxii
Figura xv. Metaplazia skuamoze mature	xxxii
Figura xvi. Metaplazia tranzitore	xxxiv
Figura xvii. Qelizat metaplastike skuamoze mature	xxxv
Figura xviii. Adenokarcinoma invazive e lidhur me HPV (HPVA).....	xliii
Figura xix. Karcinoma adenoide bazale.....	xlvi
Figura xx. Organizimi gjenomik i HPV-16	lxxii
Figura xxi. Cikli jetësor i HPV-së në epitelin diferencues	lxxiii

Lista e tabelave

Tabela 1. Të dhëna lidhur me moshën e subjekteve në studim	13
Tabela 2. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas grup-moshës	13
Tabela 3. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas grup-moshës	14
Tabela 4. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas gjendjes civile.....	15
Tabela 5. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas vendbanimit.....	16
Tabela 6. Të dhëna lidhur me ciklin menstrual të grave në studim	19
Tabela 7. Të dhëna lidhur me ciklin menstrual të grave në studim	20
Tabela 8. Të dhëna lidhur me shtatzëninë aktuale të grave në studim	20
Tabela 9. Të dhëna lidhur me mjekimet aktuale të grave në studim	21
Tabela 10. Të dhëna lidhur sëmundjet e mëparshme të traktit genital të grave në studim	22
Tabela 11. Të dhëna lidhur me ekzaminimet citologjike të mëparshme	23
Tabela 12. Të dhëna lidhur me biopsitë e mëparshme.....	24
Tabela 13. Të dhëna lidhur me përshtatshmërinë e marrjes së strishos.....	24
Tabela 14. Të dhëna lidhur me llojin e materialit të përdorur për ekzaminimin citologjik.....	25
Tabela 15. Rezultati “negativ për malinjitet” midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme	26
Tabela 16. Prania e inflamacionit midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme	27
Tabela 17. Prania e lezioneve cervikale tek strishot e marra në mënyrë të përshtatshme	28
Tabela 18. Rekomandimet për rikontrollin citologjik tek gratë me Pap test anormal	30
Tabela 19. Rekomandimet për rikontrollin citologjik sipas rezultatit specifik të Pap testit anormal	31
Tabela 20. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas moshës së grave në studim	32
Tabela 21. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas moshës së grave në studim.....	33
Tabela 22. Krahasimi i moshës mesatare të grave sipas rezultatit të Pap testit	34
Tabela 23. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim.....	36
Tabela 24. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim.....	37
Tabela 25. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim.....	38
Tabela 26. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim.....	39

Tabela 27. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual	40
Tabela 28. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual të grave në studim	41
Tabela 29. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual	42
Tabela 30. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas statusit të menopauzës së grave në studim	43
Tabela 31. Lidhja e moshës me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar	44
Tabela 32. Lidhja e vend-banimit të grave me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar	45
Tabela 33. Lidhja e statusit të ciklit menstrual të grave me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar	46
Tabela 34. Lidhja e statusit të menopauzës së grave me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar	47
Tabela 35. Aspekte citologjike të lezioneve LSIL tek gratë në studim	48
Tabela 36. Aspekte citologjike të lezioneve HSIL tek gratë në studim.....	49
Tabela 37. Aspekte citologjike të lezioneve ASC-US tek gratë në studim	51

Lista e grafikëve

Grafiku 1. Shpërndarja e grave në studim sipas grup-moshës.....	14
Grafiku 2. Shpërndarja e grave në studim sipas vend-banimit	15
Grafiku 3. Shpërndarja e grave në studim sipas gjendjes civile të tyre	16
Grafiku 4. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të menopauzës	19
Grafiku 5. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të ciklit menstrual	20
Grafiku 6. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të shtatzënisë.....	21
Grafiku 7. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të marrjes së mjekimit	22
Grafiku 8. Shpërndarja e grave në studim sipas pranisë së sëmundjeve të mëparshme të trakti genital.....	23
Grafiku 9. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të ekzaminimeve citologjike të mëparshme	24
Grafiku 10. Shpërndarja e grave në studim sipas përshtatshmërisë së marrjes së strishos.....	25
Grafiku 11. Shpërndarja e llojit të materialit të përdorur për ekzaminimin citologjik	26
Grafiku 12. Shpërndarja e rezulttit “negativ për malinjitet” midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme.....	27
Grafiku 13. Prania e inflamacionit midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme	28
Grafiku 14. Prevalenca e lezioneve cervikale tek e marra në mënyrë të përshtatshme	29
Grafiku 15. Shpërndarja e përgjithshme e rezultateve të Pap testit	29
Grafiku 16. Shpërndarja e rekomandimeve për rikontrollin citologjik tek gratë me Pap test anormal	30
Grafiku 17. Shpërndarja e rekomandimeve për rikontrollin citologjik sipas rezulttit specifik të Pap testit anormal.....	31
Grafiku 18. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas moshës së grave në studim.....	33
Grafiku 19. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas moshës së grave në studim.....	34
Grafiku 20. Moshë mesatare e grave në studim sipas rezultateve të detajuara të Pap testit ...	35
Grafiku 21. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim ..	36
Grafiku 22. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim.....	37
Grafiku 23. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim ...	38

Grafiku 24. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim.....	39
Grafiku 25. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual.....	40
Grafiku 26. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual.....	41
Grafiku 27. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas statusit të menopauzës.....	42
Grafiku 28. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas statusit të menopauzës.....	43
Grafiku 29. Lidhja e moshës me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar	44
Grafiku 30. Lidhja e vend-banimit me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar	46
Grafiku 31. Lidhja e statusit të ciklit menstrual të grave me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar	47
Grafiku 32. Lidhja e statusit të menopauzës me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar	48

KAPITULLI I. HYRJE

1.1 Zhvillimi i cerviksit uterin dhe roli i tij në patogjenezën e kancerit të qafës së mitrës

Studiues të ndryshëm kanë shqyrtuar zhvillimin e cerviksit uterin dhe pasojat e mundshme të kësaj trajektoreje në patogjenezën e kancerit të qafës së mitrës, duke u përqëndruar kryesisht në origjinën e llojeve të ndryshme të epitelit dhe bazat molekulare të diferencimit të tyre (Reich dhe Fritsch, 2014; Fritsch dhe bp., 2021; Kurita, 2011). Po kështu janë bërë përpjekje serioze për të ndriçuar procesin e gjenezës së kancerit në qafën e mitrës dhe rolin e rëndësishëm që luan këtu infektimi me virusin HPV (human papillomavirus) [Woodman, Collins dhe Young, 2007; Ledëaba dhe bp., 2004]; pavarësisht kësaj mbeten shumë pikëpyetje lidhur me rolin e qelizave të caktuara në zhvillimin normal të qafës së mitrës si dhe në proceset onkogjenike në këtë zonë (Chuerduangphui dhe bp., 2018; Schmidt, 2011).

Mendohet se proceset e shumëllojshme që ndodhin në bashkimin skuamokolumnar (aty ku bashkohet epiteli skuamoz me epitelin kolumnar) gjatë zhvillimit embrionik, adoleshencës dhe jetës adulte të femrës janë të rëndësishme për të shpjeguar proceset onkogjenike në këtë rajon.

Për këtë arsye në vijim po paraqesim një përshkrim të çështjeve kryesore që kanë të bëjnë me statet e zhvillimit të traktit riprodhues të poshtëm femëror.

1.1.1 Zhvillimi i pjesës së poshtme të traktit riprodhues femëror

Dukti i Müllerit shënon fillesat e pjesës më të madhe të traktit riprodhues femëror: maja kaudale e këtij dukti, që mbulohet nga epiteli kolumnar, arrin sinusin urogenital dhe bashkohet me bulbin sinovaginal, që përbëhet nga epitel skuamoz (Roly dhe bp., 2018).

Ky moment është bërë shkas i debateve të shumta dhe mos-dakordësisë midis studiuesve lidhur me diferencat midis epitelit që vesh vaginën dhe uterusin dhe mënyrën se si epiteli kolumnar shndërrohet në epitel skuamoz të shtresëzuar, dhe çështje të tjera (Kurita, 2010; Kurita, 2011; Reich dhe Fritsch, 2014; Forsberg, 1965; Fritsch dhe bp., 2013). Teoria që gjen më shumë mbështetje është ajo që pohon se dy të tretat e sipërme të vaginës e kanë origjinën nga pjesa kaudale e duktit të Müllerit kurse pjesa e poshtme e epitelit të vaginës zhvillohet përmes transformimit të epitelit kolumnar në epitel skuamoz; në këtë proces një rol kryesor ka faktor i transkriptimit p63 (Fritsch, Richter dhe Adam, 2012; Robboy dhe bp., 2017; Cunha dhe bp., 2017; Kurita dhe Cunha, 2001; Kurita dhe bp., 2005; Houghton dhe McCluggage, 2009). Në

mënyrë të përmbledhur, pasi përshkrimi i detajuar i këtyre çështjeve del jashtë qëllimit të këtij punimi shkencor, mund të pohojmë se gjatë jetës fetale epiteli kolumnar transformohet në epitel skuamoz në vaginë ndërkohë që epiteli kolumnar i duktit të Müllerit është i ndarë anatomikisht nga ky proces epitelizimi i vaginës; përmes mekanizmave kompleks, ku përfshihet dhe faktori i transkriptimit p63, që vendos drejtimin e zhvillimit të epitelit të duktit të Müllerit, dhe procesi i adenoze, arrihet që epiteli kolumnar vaginal i Müllerit të transformohet në epitel skuamoz të shtresëzuar. Kjo pikë tranzicioni i epitelit kolumnar në epitel skuamoz njihet me termin “bashkimi skuamokolumnar”; kjo strukturë dallohet në embrionin njerëzor duke filluar nga java e 20-të deri javën e 24-ët e në vazhdim; zona midis bashkimit të vjetër dhe të ri skuamokolumnar njihet me termin “zona e transformimit”; këtu ka shumë lloje qelizash dhe njohja e karakteristikave të tyre është me një rëndësi kritike për të kuptuar origjinën dhe sjelljen e pjesës dërrmuese të lezioneve cervikale me natyrë malinje apo pre-malinje të cilat lokalizohen në këtë zona me aktivitet shumë dinamik (Prendiville dhe Sankaranarayanan, 2017; Jacobson dhe bp., 1999; Yang dhe bp., 2001; Polanco dhe bp., 2018).

Për studimin e tranzicionit të epitelit kolumnar në epitel skuamoz mund të përdoren markerat molekularë, duke përfshirë antitruapat kundër keratinës, proteina P63, etj. për shembull. Më specifikisht, markeri p63 përdoret për të dalluar praninë e qelizave skuamoze bazale the llojeve të tjera të qelizave në indet epiteliale (Moses dhe bp., 2019; Pecorari dhe bp., 2022). Kështu, në javën 14-15 të shtatzënisë markerat tregojnë se ka prani të epitelit kolumnar, kurse prania e epitelit skuamoz nuk vihet re; në javën 16-18 të shtatzënisë evidentohen fillimet e procesit të diferencimit skuamoz dhe në javën 19-25 të shtatzënisë bëhet i dallueshëm bashkimi skuamokolumnar; më tej, me rritjen e moshës së shtatzënisë, rreth javës 24-25 të saj, bashkimi skuamokolumnar mund të evidentohet qartë përmes ekzaminimit histologjik klasik; ky bashkim është i vendosur në kanalën endocervikal (Kurita, 2010; Kurita, 2011; Reich dhe Fritsch, 2014; Forsberg, 1965; Fritsch dhe bp., 2013).

Përsa i përket qelizave paraardhëse në bashkimin skuamokolumnar, aktualisht komuniteti i ekspertëve është në konsensus lidhur me faktin që qeliza rezervë është paraardhësja e qelizave skuamoze që formohen gjatë metaplazisë në endocerviks; sidoqoftë, ka ende debate nëse qeliza rezervë tek aduletet është një mbetje e zhvillimit embriologjik apo është e formuar rishtas nga një qelizë kolumnare. Dy llojet e epitelit që takohen në bashkimin skuamokolumnar kanë secila qelizat paraardhëse përkatëse, tek femrat e rritura.

Qelizat bazale janë të mbrojtura ndaj apoptozës kurse qelizat parabazale, jo; ky fakt dhe konfigurimi i këtyre qelizave në epitelin skuamoz tregojnë se procesi i proliferimit intensiv dhe mbrojtja ndaj apoptozës janë të lokalizuara mirë brenda epitelit skuamoz; ky pohim mbështetet nga fakti se gjenerimi i qelizave bazale bëhet për rreth 30 ditë kurse kjo kohë për qelizat parabazale është rreth 3 ditë (Iakovleva dhe Chernyĭ, 1985; Toledo dhe bp., 1980). Për më tepër, aktiviteti proliferativ është shumë i ulët tek qelizat kolumnare endocervikale dhe tek

qelizat rezervë nën epitelin kolumnar; kjo nënkupton se ritmi i zëvendësimit të të epitelit endocervikal është më i ulët krahasuar me epitelin e jashtëm; me sa duket, qelizat rezervë janë të mbrojtura nga vdekjes qelizore përmes apoptozës pasi janë të nevojshme për mbijetesën e epitelit endocervikal. Megjithatë, si qelizat kolumnare ashtu edhe qelizat rezervë mund të proliferojnë në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra (O'Connell dhe bp., 2001). Nga ana tjetër, ka të dhëna se qelizat rezerve janë parardhëset e metaplazisë skuamoze (Smedts dhe bp., 1993).

1.1.2 Zona e Transformimit në cerviks dhe rëndësia e saj në proceset onkogjenike në këtë zonë

Sic e përmendëm, zona e transformimit është një rajon i vogël i epitelit skuamoz metaplazik në bashkimin skuamokolumnar midis endocerviksit dhe ektocerviksit; zona e transformimit mund të vihet në dukje përmes kolposkopisë; këtu ndodhin rreth 90% e të gjitha lezioneve neoplazike (Deng dhe bp., 2018). Është e paqartë se përse një pjesë kaq e madhe e transformimeve malinje ndodhin në këtë rajon.

Zona e transformimit është një strukturë shumë dinamike që formohen gjatë pubertetit; sic e kemi përmendur, kjo është pikërisht zona ku epiteli glandular zëvendësohet nga epiteli skuamoz metaplazik; prania e gjëndrave endocervikale tregon pozicionin e kësaj zone: gjendra e fundit tregon pozicionin e bashkimit skuamokolumnar origjinal kurse bashkimi midis epitelit skuamoz metaplazik dhe qelizave glandulare përcakton bashkimin e ri skuamokolumnar dhe kufirin kranial të zonës së transformimit (Jacobson dhe bp., 1999; Yang dhe bp., 2001; Polanco dhe bp., 2018). Në lindje, bashkimi skuamokolumnar lokalizohet shumë afër hapjes së jashtme (eksternal ox); gjatë pubertetit dhe më pas, bashkimi skuamokolumnar lokalizohet në pjesën e jashtme të cerviksit (ektocerviks) kurse mukoza endocervikale tregon zëvendësimin gradual të epitelit kolumnar me epitel skuamoz; mendohet se ky zëvendësim përfaqëson një përgjigje mbrojtëse të ekspozimit të epitelit gjendror ndaj mjedisit vaginal (Herfs dhe bp., 2011). Si pasojë e këtyre ndryshimeve formohet bashkimi i ri skuamokolumnar (po rikujtojmë se zona e transformimit ndodhet midis bashkimit skuamokolumnar origjinal/fillestar dhe atij të ri!) [Bright dhe bp., 2011; Jacobson dhe bp., 2000].

Gjatë fundit të jetës riprodhuese të femrave dhe pas menopauzës, ulja e nivelit të hormoneve con në tkurrjen e cerviksit dhe kështu bashkimi i ri skuamokolumnar vendoset në kanalin endocervikal (Figura i) [European Federation of Cytology Societies, 2022].

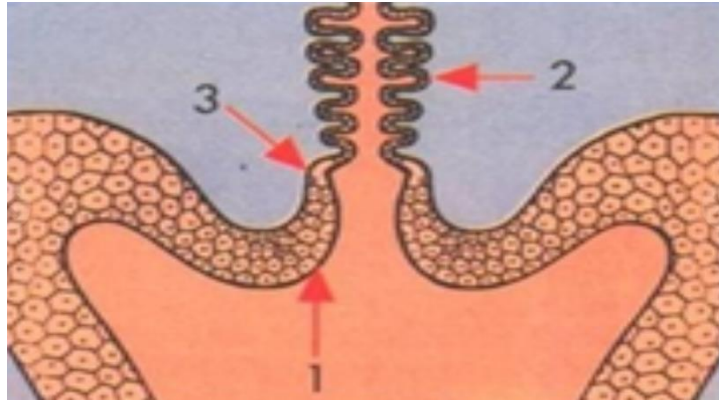


Figura i. Ri-lokalizimi i bashkimit skuamokolumnar në kanalën endocervikal pas menopauzës. 1 – epiteli skuamoz origjinal; 2 – epiteli kolumnar i endocerviksit; 3 – bashkimi skuamokolumnar;

Bashkimi skuamokolumnar i qafës së mitrës dhe "zona e transformimit" janë vendet e popullatës së qelizave embrionale të përshkruara së fundmi që u propozua si qeliza e origjinës për karcinomën e qafës së mitrës dhe pararendësit e saj. Kjo popullatë diskrete e qelizave kuboide në kolumnare ka një profil unik gjenetik dhe imunohistokimik (markerat skuamokolumnarë si citokeratina 7, AGR2, GDA dhe MMP7), të cilin e ndajnë me lezionet intraepiteliale skuamoze (SIL) të shkallës së lartë, një nëngrup i SIL të shkallës së ulët të infektuar me HPV me rrezik të lartë, adenokarcinoma in situ dhe kancerin invaziv të qafës së mitrës (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Studiuesit kanë propozuar se infeksioni i drejtpërdrejtë i qelizave embrionale skuamo-kolumnare nga HPV me rrezik të lartë rezulton në transdiferencimin e këtyre qelizave me një rritje të qelizave skuamoze nën to (i ashtuquajtur i diferencim nga lart-poshtë), gjë që çon në lezione intraepiteliale skuamoze, më shpesh të shkallës së lartë dhe me prirjen për përparim (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Në kontrast me këtë, infeksioni i keratinociteve që rrjedhin nga epiteli metaplastik ektocervikal ose skuamoz zakonisht rezulton në lezione intraepiteliale skuamoze të shkallës së ulët që ka të ngjarë të regresojnë (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Prania e qelizave embrionale do të shpjegonte gjithashtu rreziqet dukshëm të ndryshme për lezione intraepiteliale skuamoze të shkallës së lartë (HSIL) vaginale dhe cervikale dhe kancer (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

1.1.3 Aspekte histologjike të epitelit të pjesës së jashtme të cerviksit

Në kushte normale, epiteli skuamoz matur që mbulon pjesën e jashtme të cerviksit është i shtresëzuar, jo i keratinizuar dhe i pasur me glikogjen; kjo e fundit ka të bëjë me nivelin e estradiolit qarkullues (Figura ii); në vitet e para të jetës dhe gjatë menopauzës, kur niveli i estrogenit ulët, epiteli skuamoz nuk është matur dhe prandaj nuk ka glikogjen, edhe pse për

një kohë të shkurtër pas lindjes epiteli skuamoz bëhet matur për shkak të estregjeneve të nënës (Figura iii); nga pikëpamja histologjike epiteli skuamoz cervical është i ngjashme me epitelin e vaginës, por pa përmbajtjen e kreshtave epiteliale që janë karakteristike e këtij të fundit (Figura iv) [Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021].

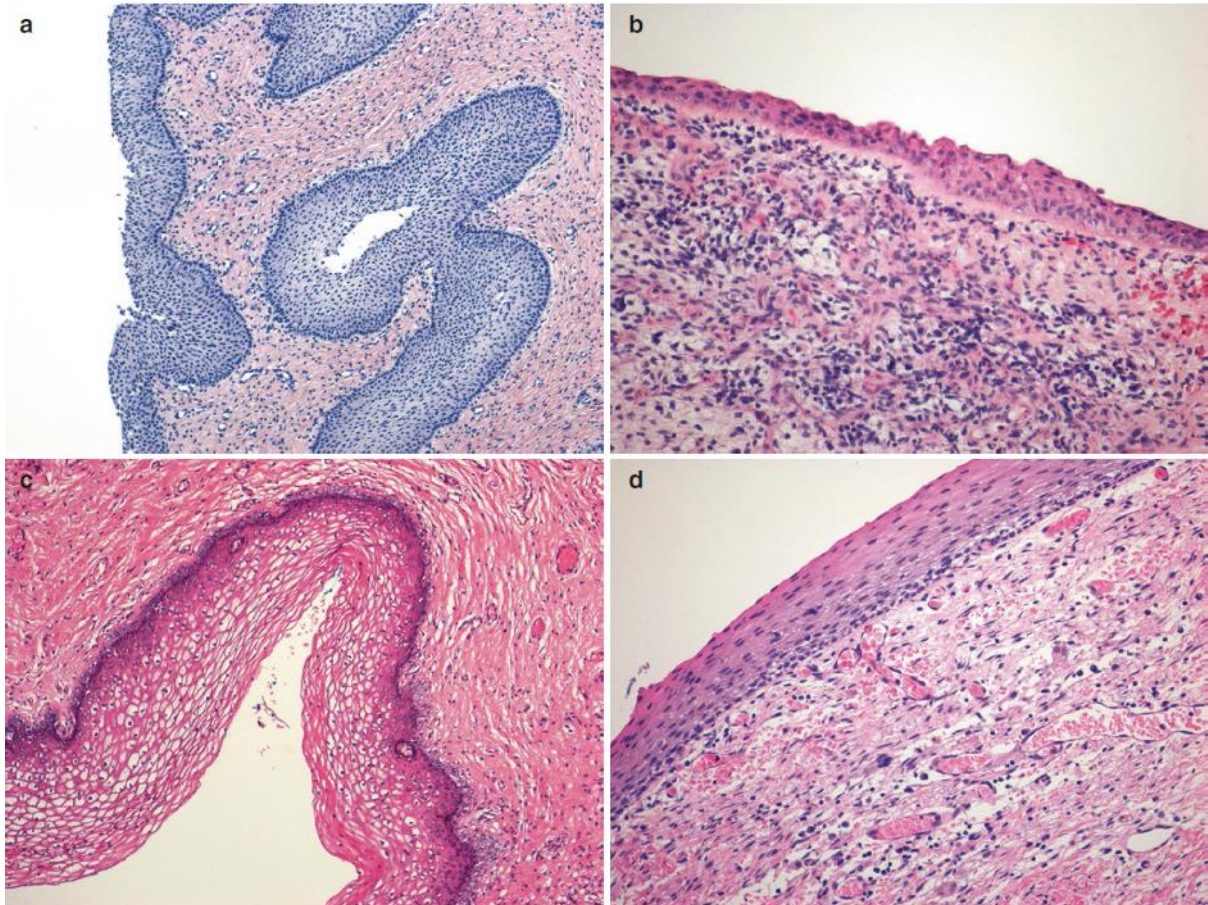


Figura ii. Epiteli skuamoz i pjesës së jashtme të cerviksit (ekzocerviksi) është imatur dhe pa glikogjen në vitin e parë të jetës (a) dhe në moshën 15 vjecare (b). Tek gratë e moshës riprodhuese, epiteli skuamoz mature që mbulon ekzocerviksin është i shtresëzuar, i pa-keratinizuar dhe i pasur me glikogjen (c), kurse pas menopauzës, ai nuk përmban glikogjen (d).

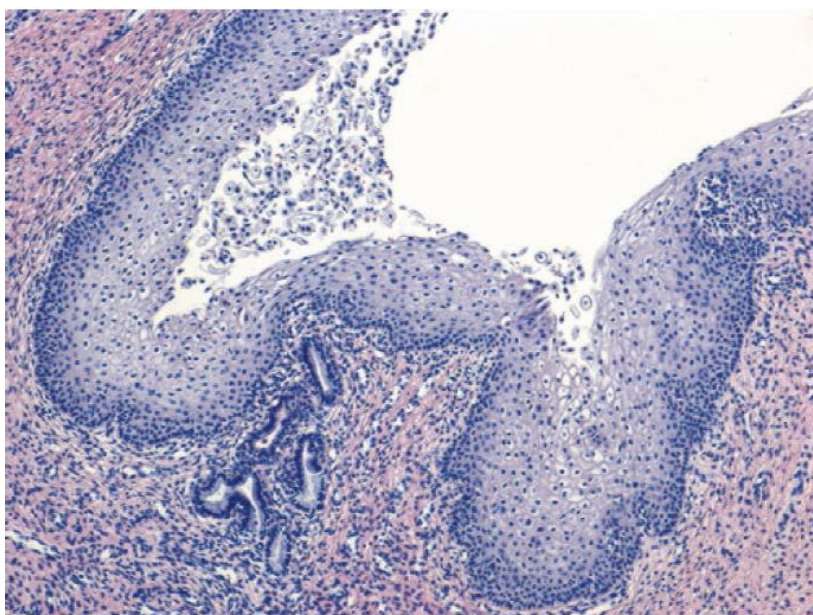


Figura iii. Epiteli skuamoz i ekzocerviksit pak pas lindjes, me praninë e glikogjenit për shkak të estrogenit të nënës

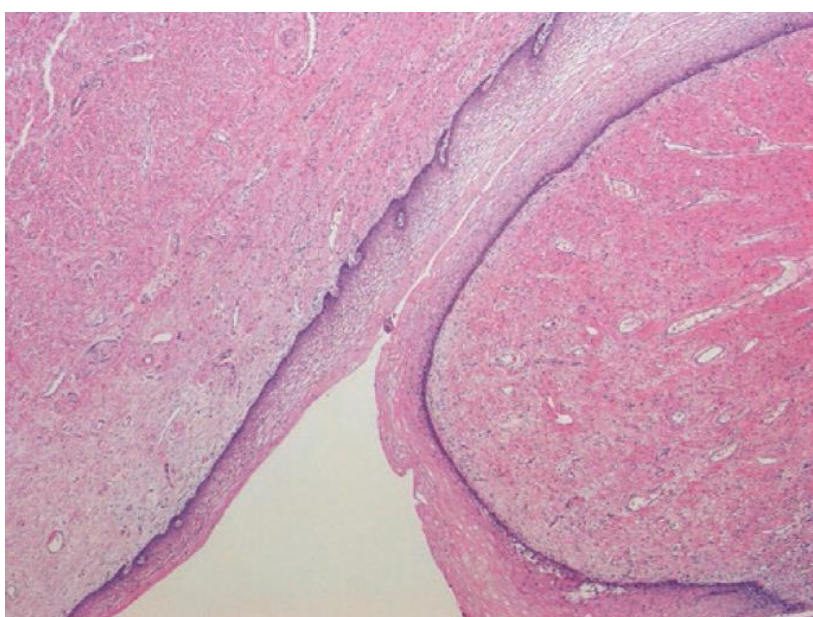


Figura iv. Histologjikisht, epiteli skuamoz cervical është i ngjashëm me epitelin e vaginës, por nuk paraqet kreshtat epiteliale që janë karakteristike për epitelin vaginal

Në epitelin skuamoz matur mund të dallohen tre shtresa: shtresa bazale/parabazale (e quajtur edhe shtresa cilindrike ose shtresa e qelizave germinale), shtresa e ndërmjetme (shtresa spinoze) dhe shtresa sipërfaqësore (Figura v-a). Shkurtimisht, *shtresa cilindrike* përbëhet nga

qelizat bazale dhe parabazale; qelizat bazale nuk kanë aktivitet mitotik prandaj nuk ngjyrosen me Ki-67, kurse qelizat parabazale që vendosen mbi to, janë më të mëdha se qelizat bazale, kanë kromatinë më pak të dendur dhe ndonjëherë kanë aktivitet mitotik (ndaj ngjyrosen me Ki-67); *shtresa e ndërmjetme* përbëhet nga qeliza më mature me citoplazëm të bollshme dhe bërthama më të vogla sesa qelizat bazale; këto quhet qelizat e ndërmjetme dhe prani e glikogjenit në to është përgjegjëse për kapjen e jodit kur bëhet testi Schiller: zonat normale me glikogjen marrin ngjyrë kafe kurse zonat jonormale pa glikogjen mbeten të bardha gjatë kolposkopisë; shtresa sipërfaqësore përbëhet nga qeliza më të mëdha, me citoplazëm të bollshme dhe të qartë si rezultat i grumbullimit të glikogjenit, dhe bërthamë të vogël, rrumbullake të vendosur në qendër (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

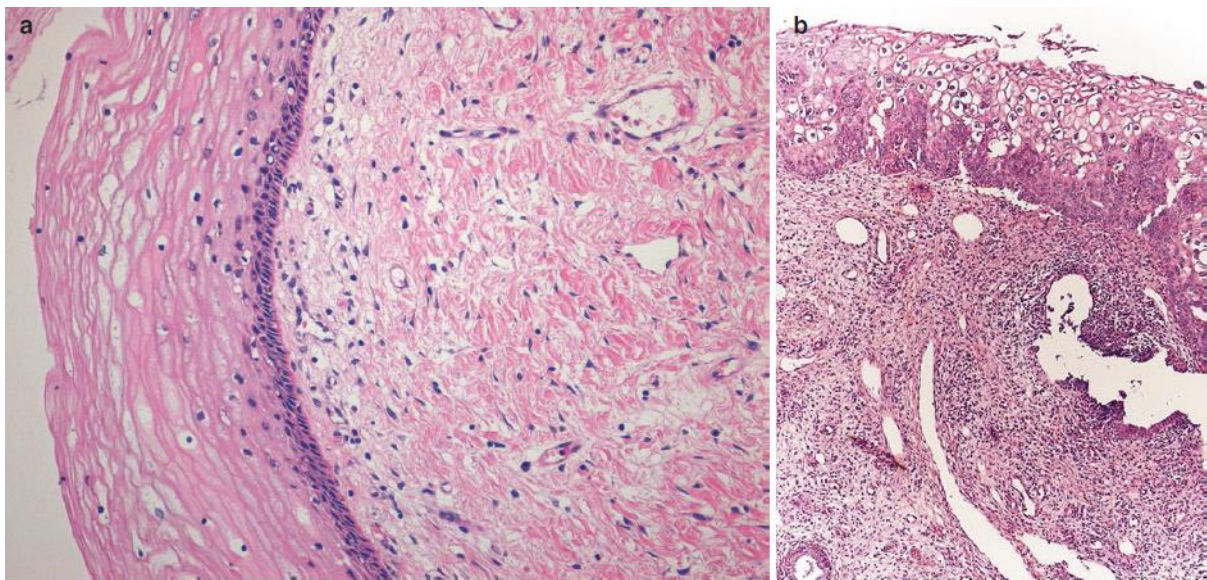


Figura v. Epiteli skuamoz cervical matur, në të cilin mund të dallohen tre shtresat e tij: shtresa bazale/parabazale, shtresa e ndërmjetme dhe shtresa sipërfaqësore (a). Në kontrast me këtë, kilocitet paraqesin bërthama të mëdha, hiperkromatike dhe të crregullta me shpërndarje të crregullt të kromatinës dhe zakonisht lidhen me ndryshime të tjera në epitel (b).

Grumbullimi i glikogjenit në citoplazëm në shtresën sipërfaqësore dhe të ndërmjetme mund të bëhet në formë të përhapur ose përreth bërthamës; në rastin e fundit, këto qeliza ngjajnë me kilocitet, një ndryshim qelizor që lidhet me infeksionin nga HPV, por kilocitet duhet të kenë bërthama të mëdha dhe hiperkromatike, dhe të crregullta me një shpërndarje të crregullt të kromatinës dhe zakonisht shoqërohen me ndryshime të tjera në epitel (Figura v-b). Për shkak të karakteristikave PAS-pozitive (ngjyrë rozë e thellë), glikogjeni i citoplazmës mund të ngjyroset me ngjyrimin hematoksilin-PAS (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Në shtresën e ndërmjetme dhe atë sipërfaqësore mund të ndodhë procesi i keratinizimit, roli i të cilit është mbrojtja e qelizave të tjera epiteliale dhe vaskularizimit sub-epitelial nga llojet të ndryshme traumash dhe infeksionet; gjatë keratinizimit, qelizat e shtresës sipërfaqësore bëhen të sheshta, kanë më shumë citoplazëm eozinofilike dhe bien (vdesin) në mënyrë fiziologjike (Figura vi). Epiteli skuamoz zëvendësohet plotësisht cdo 4-5 ditë. *Këto qeliza që vdesin dhe bien mund të testohen dhe analizohen, duke rezultuar në testin Papanicolaou (Pap testi), për zbulimin e hershëm të kancerit të cerviksit dhe lezionet pararendëse të tij* (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

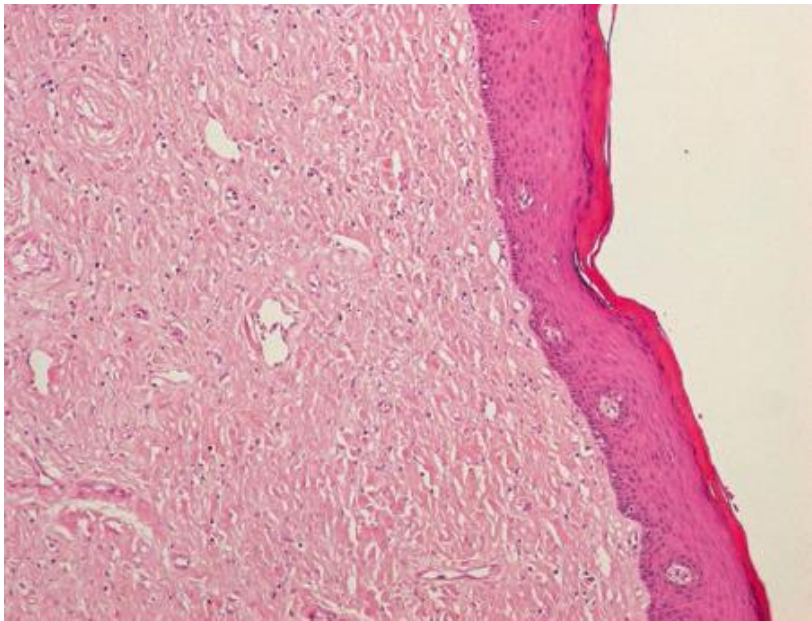


Figura vi. Keratinizimi i shtresave sipërfaqësore në një paciente pas menopauzës me prolaps genital; qelizat në shtresën sipërfaqësore janë të sheshta dhe kanë një citoplazëm më eozinofilike

Tek gratë e moshës riprodhuese, epiteli skuamoz i qafës së mitrës pëson shumë ndryshime nën veprimin e hormoneve femërore gjatë ciklit menstrual. Pas menopauzës, kur nivelet e estrogenit ulen, epiteli i pjesës së jashtme të cerviksit është i hollë, dhe përbëhet vetëm nga qelizat bazale dhe parabazale: bërthamat janë më të mëdha, prandaj raporti bërthamë/citoplazëm është në favor të bërthamës, dhe ky ndryshim duhet të mbahet parasysh nga patologët që të shmangët keq-diagnostikimi i një lezioni intraepitelial skuamoz në qafën e mitrës. Në këto kushte, epiteli atrofik nuk ka aktiviteti mitotik dhe prandaj nuk mund të mbrojë më vaskularizimin subepitelial nga trauma; për pasojë kjo mund të çojë në gjakrrjedhje të vazhdueshme dhe inflamacion (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Nga ana tjetër, në disa rrethana mund të evidentohet edhe trashja e epitelit skuamoz, si për shembull në hiperplazitë e llojeve të ndryshme (e qelizave skuamoze, e qelizave bazale) apo në procesin e shërimit pas traumave që shkaktohen nga prerja me lazer, etj. Në rreth 40% të pacienteve epitelit skuamoz mund të përmbajë edhe lloje të tjera qelizash, të tilla si qelizat endokrine, qelizat Langerhans, melanocyte, etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Nga pikëpamja imunohistokimike, të gjitha qelizat e epitelit skuamoz janë pozitive për citokeratinën; si dhe për markerat p63 dhe p40; epitelit skuamoz normal është negativ lidhur me markerin p16, që mund të tregojë infeksionin me rrezik të lartë nga HP, por është pozitiv në rastin e lezioneve skuamoze intraepiteliale të gradës së lartë dhe në një pjesë të vogël të lezioneve të gradës së ulët; për këtë arsye, p16 dhe Ki-67 mund të jenë të dobishëm për të bërë dallimin midis epitelit normal dhe epitelit që ka potencial për të zhvilluar lezione skuamoze intraepiteliale të gradës së lartë nën influencën e HPV-së (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

1.1.3.1 Aspekte citologjike të epitelit skuamoz

Gjatë ekzaminimit mikroskopik të një kampioni për qëllime të Pap testit, mund të dallohen tre lloje qelizash skuamoze: qelizat parabazale, qelizat e ndërmjetme dhe qelizat sipërfaqësore (këto korrespondojnë me tre shtresat e epitelit skuamoz, që i përshkruam më sipër). Karakteristikat e tyre citologjike paraqiten në Figurë vii.

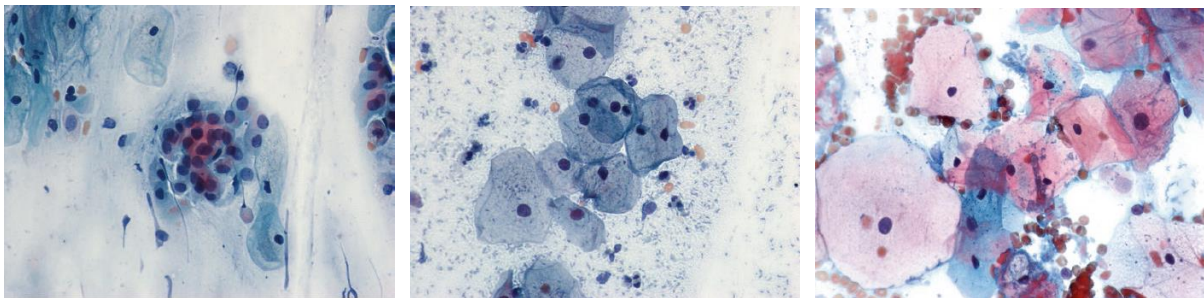


Figura vii. Qelizat skuamoze parabazale (majtas). Qelizat skuamoze të ndërmjetme (në mes). Qelizat skuamoze sipërfaqësore (djathtas).

Qelizat parabazale janë më të voglat, kanë një citoplazëm të dendur, ngjyrë jeshile në blu, dhe bërthamë të errët të madhe, me kromatinë të shpërndarë në mënyrë të barabartë (në ngjyrosjen Papanikolaou). Qelizat e ndërmjetme janë më të mëdha, kanë një citoplazëm në ngjyrë blu të zbehtë dhe bërthama të rrumbullaktëta që janë më të vogla se ato në qelizat parabazale, dhe me kromatinë të imët granulare (në ngjyrosjen Papanikolaou). Qelizat sipërfaqësore janë qelizat

më të mëdha nga të tre llojet e qelizave të epitelit skuamoz, me forma poliedrike, bërthamë të vogël dhe ngjyrë rozë në ngjyrosjen Papanicolaou (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Raporti i qelizave sipërfaqësore kundrejt atyre të ndërmjetme në një Pap test mund të ndryshojë gjatë ciklit menstrual: para ovulacionit dominojnë qelizat sipërfaqësore, nën efektin e estrogenit, kurse në mesin e ciklit ka më pak qeliza të ndërmjetme; kjo është koha më e mirë për të kryer një Pap test të cerviksit. Në fundin e fazës sekretore rritet numri i qelizave të ndërmjetme nën efektin e progesteronit. Tek gratë pas menopauzës Pap testi ndonjëherë tregon dominimin e qelizave parabazale, dhe tek-tuk me qeliza të ndërmjetme (Figura viii). Ndryshime të ngjashme ndodhin edhe pas lindjes së një fëmije, por në këtë rast mund të identifikohet metaplazia skuamoze, ndryshimet regjenerative dhe qelizat endocervikale (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

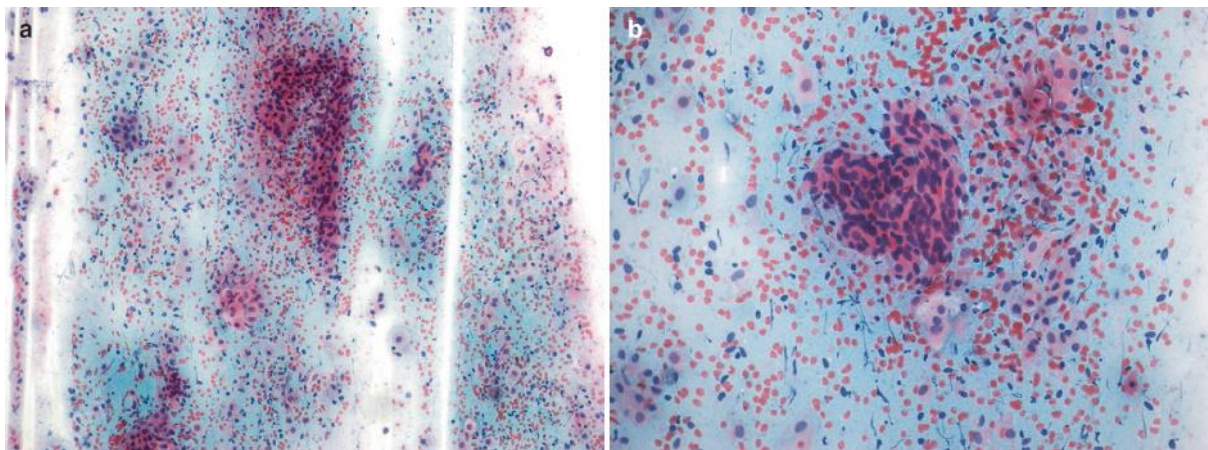


Figura viii. Atrofia: kampioni nga një grua pas menopauzës tregon dominimin e qelizave parabazale dhe shumë pak qeliza të ndërmjetme (a). Qelizat endocervikale zakonisht nuk identifikohen (b). (ngjyrimi sipas Papanicolaou)

1.1.4 Aspekte histologjike të epitelit të pjesës së brendshme të cerviksit

Epiteli i pjesës së brendshme të cerviksit (endocerviksit) përbëhet nga vetëm një shtresë qelizash kolumnare, me bërthama të vogla të zgjatura që përmbajnë kromatinë të dendur, të organizuara në bazën e qelizës, dhe me citoplazëm të bollshme për shkak të sekretimit të mucinës (Figura ix). Mucina shfaqet në ngjyrë blu të zbehtë në ngjyrosjen hematoksilinë-eozinë. Kampionet janë pozitive për mucikarminën dhe alcian blu (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

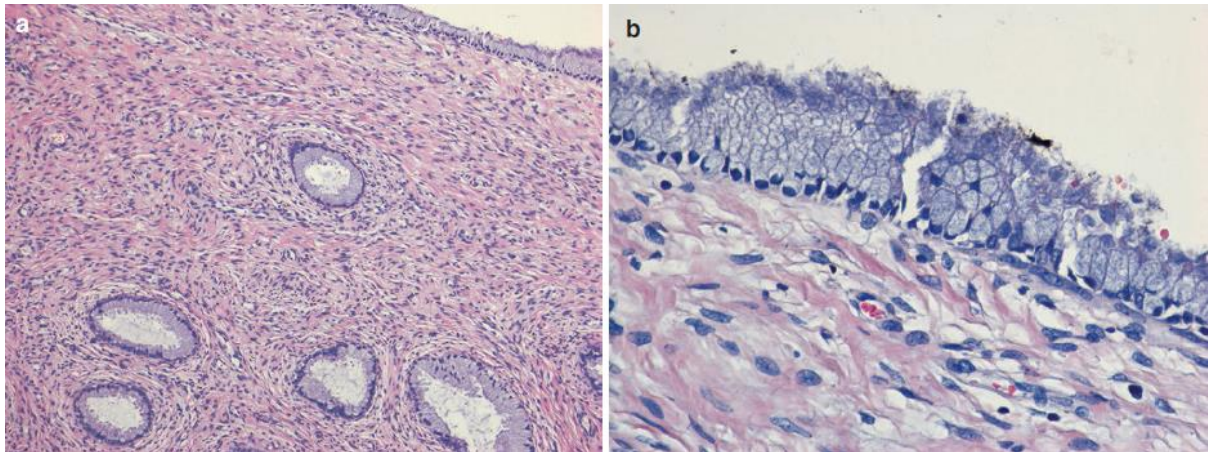


Figura ix. Epiteli kolumnar sipërfaqësor dhe glandular (a) formohet nga një shtresë e vetme qelizash kolumnare, me bërthama të vogla të zgjatura, dhe kromatinë dense në bazën e qelizave, dhe citoplazëm të bollshme për shkak të sekretimit të mucinës (b)

Mbivendosja e bërthamave është dicka normale në bazën e qelizave kolumnare (Figura x, majtas) dhe nuk duhet të ngatërrohet me neoplazinë glandulare endocervikale. Në epitelin normal endocervikal rrallë evidentohet aktivitet mitotik, kurse nukleolat zakonisht nuk duken; por në proceset regjenerative dhe lezionet neoplazike, bërthamat zgjaten, nukleolat bëhen të dukshme dhe proceset mitotike shtohen (Figura x, djathtas) [Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021].

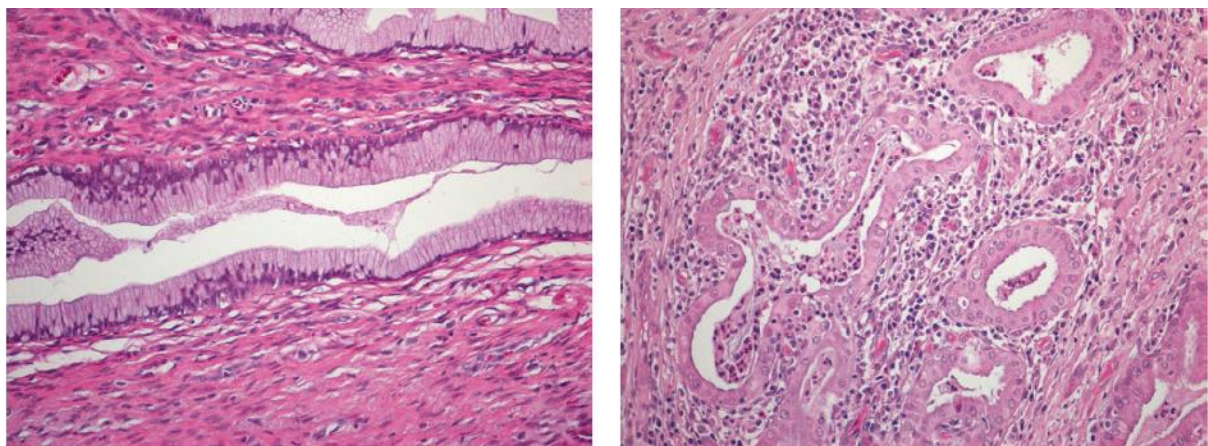


Figura x. Mbivendosja e bërthamave është një fenomen normal në bazën e qelizave kolumnare (majtas). Bërthamat e epitelit endocervikal kolumnar zgjatën, zmadhohen, rumbullakosen, me nukleola të dukshme në proceset reaktive, të shoqëruara me neutrofile të shumtë në infiltrate të ndryshme inflamatore (djathtas)

Përvec këtyre qelizave, në epitelin e endocerviksit mund të hasen edhe lloje të tjera qelizash, të tilla si qelizat kaliciforme (goblet), qelizat me cilie, qelizat subkolumnare të rezervës, qeliza endokrine agarofilike, etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Epiteli endocervikal mbulon sipërfaqen e kanalit endocervikal duke variuar nga një arkitekturë e sheshtë në atë me vile; këto të fundit vijnë për shkak të invaginimeve të epitelit në stromën poshtë tij, duke formuar brazda (kripte) të zgjatura (Figura xi). Këto kripte mund të arrijnë thellësinë deri në 5 mm apo 1 cm në stromën nën to; kjo duhet të kihet parasysh për të shmangur ngatërrimin me leziona të tilla si adenokarcinoma me devijacion minimal e llojit mucinoz (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

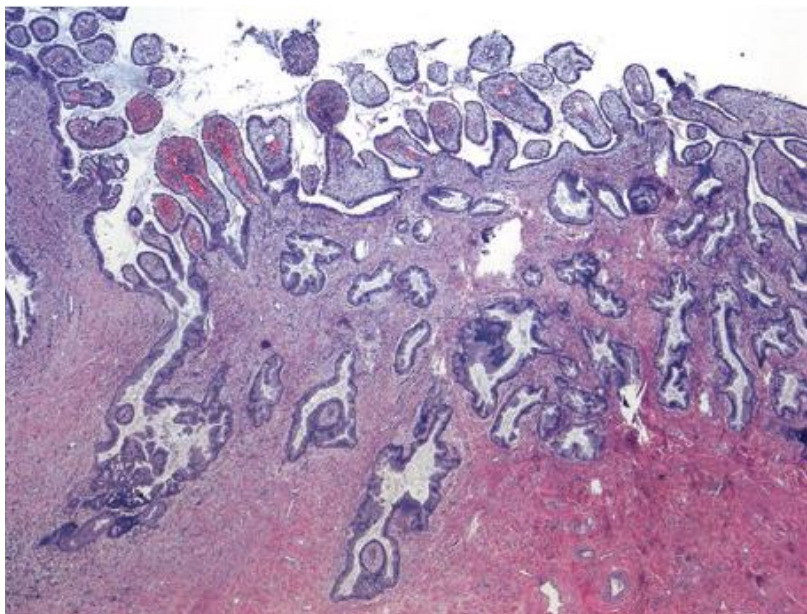


Figura xi. Epiteli i endocerviksit mbulon sipërfaqen e kanalit endocervikal dhe ka një arkitekturë me vile që gjithashtu penetron stromën nën të, duke formuar brazda (kripte) të zgjatura

Epiteli i endocerviksit i nënshtrohet ndryshimeve minimale morfologjike gjatë ciklit menstrual, dhe këto lidhen me pozicionin e bërthamave: në fazën proliferative të ciklit ato vendosen në mesin e qelizës. Ndryshimet biokimike janë më të shprehura dhe konsistojnë në uljen e viskozitetit dhe alkalinizimin e mukosit në fazën proliferative, që lehtëson penetrimin e spermës, kurse në fazën luteale, viskoziteti i mukosit rritet, ai bëhet acid, përmban shumë leukocyte dhe vepron si një barrierë për penetrimin e spermatozoidëve (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Nga ana imunohistokimike, epiteli endocervikal është pozitiv për lloje të ndryshme citokeratinash, duke përfshirë citokeratinën 7, 8, 18 dhe 19, si dhe lloje të ndryshme të agjentëve mucinikë; gjithashtu ky epitel është pozitiv për agjentin e membranës epiteliale (EMA) CEA, PAX8, D1, ER, RR, HER-2, etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Në mënyrë interesante, markerat gastrikë dhe intestinalë (të tillë si CLDN18, CDH17, TFF2, SATB2) janë negative në epitelin kolumnar normal, dhe kjo mund të ndihmojë në diferencimin e lezioneve cervikale dhe metastazave në cerviks nga trakti gastrointestinal (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

1.1.4.1 Aspekte citologjike të epitelit glandular

Qelizat endocervikale kolumnare identifikohen lehtësisht në një Pap test, pasi ato hasen në fletë ose grupe të vogla, apo edhe si qeliza të izoluar. Këto qeliza të gjëndrave janë shumë më të mëdha se qelizat endometriale. Kanë bërthama të rrumbullakëta ose të zgjatura me grimca të imta kromatine, ndonjëherë me bërthama të vogla dhe ngjyrë blu të zbehtë/ gri, citoplazmë të bollshme, zakonisht të vakuolizuar, me kufij të paqartë qelizorë dhe një paraqitje karakteristike si "hoje mjalti" kur hasen në formë flete dhe grupesh për shkak të vendndodhjes qendrore të bërthamave në citoplazmë (Figura xii) [Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021].

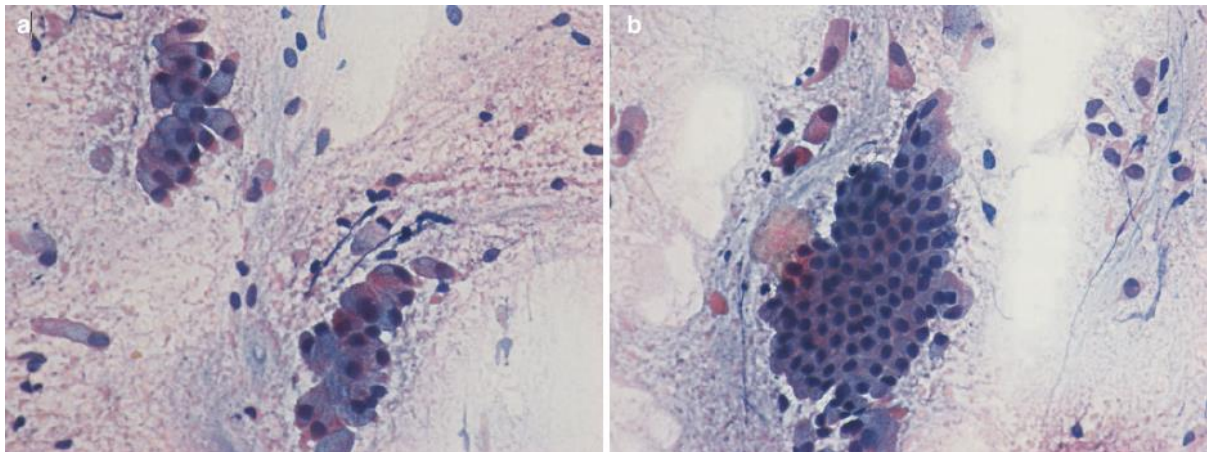


Figura xii. Qelizat endocervikale kolumnare janë shumë më të mëdha se qelizat endometriale, kanë bërthama të rrumbullakëta/të zgjatura me kromatinë të grimcuar imët, ndonjëherë me bërthama të vogla dhe citoplazmë të bollshme ngjyrë blu/gri të zbehtë me kufij qelizorë të paqartë. Ato mund të hasen në formë fletësh ose grupe të vogla (a) ose me një pamje karakteristike si "hoje mjalti" (b) për shkak të vendndodhjes qendrore të bërthamave në citoplazmë (në ngjyrimin Papanicolaou)

1.1.5 Aspekte histologjike të epitelit të zonës së transformimit

Sic e përmendëm më herët në këtë punim shkencor, termi “bashkimi skuamokolumnar” përdoret në dy rrethana: *në lindje*, ai përfaqëson zonën ku epiteli skuamoz ekzocervikal i lë vendin epitelit glandular endocervikal (ky njihet me termin bashkimi skuamokolumnar origjinal/fillestar), dhe *gjatë jetës riprodhuese* ku ky bashkim përfshin metaplazinë skuamoze (ky njihet me termin bashkimi skuamokolumnar funksional); zona midis bashkimit origjinal dhe funksional, që njihet me termin zona e transformimit, konsiderohet si zona ku ndodh pjesa dërrmuese e proceseve neoplazike të lidhura me HPV-në, dhe për shkak se kjo lokalizohet në pjesën e jashtme të cerviksit gjatë jetës riprodhuese, kjo zonë mund të shihet gjatë kolposkopisë (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Më pas, gjatë pre-menopauzës, bashkimi funksional skuamokolumnar migron drejt hapjes së jashtme të kanalit cervikal, dhe më pas, sic e kemi përmendur, ai lokalizohet në kanalën endocervikal; ky fenomen quhet inversion, dhe kjo shpjegon se përse zona e transformimit nuk mund të shihet më me sy të lirë ose gjatë kolposkopisë tek pacientet pas menopauzës (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

1.1.5.1 Metaplazia skuamoze

Metaplazia nënkupton procesin me anë të të cilit një lloj plotësisht i diferencuar i epitelit transformohet në një lloj tjetër të diferencuar; zakonisht është një ndryshim adaptiv që ndodh në reagim ndaj acarimit kronik, ose në përgjigje të stimujve hormonalë; ndërsa femra kalon pubertetin dhe arrin maturimin, ndryshimet hormonale bëjnë që qafa e mitrës të kthehet për nga jashtë, gjë që nga ana tjetër bën që epiteli i brishtë i gjëndrave të ekspozohet ndaj një mjedisi më të ashpër dhe më acid në vaginë (një proces i ngjashëm ndodh gjatë shtatzënisë) [European Federation of Cytology Societies, 2022]. Kjo stimulon ndryshimet metaplazike në epitelin kolumnar (Figura xiii).

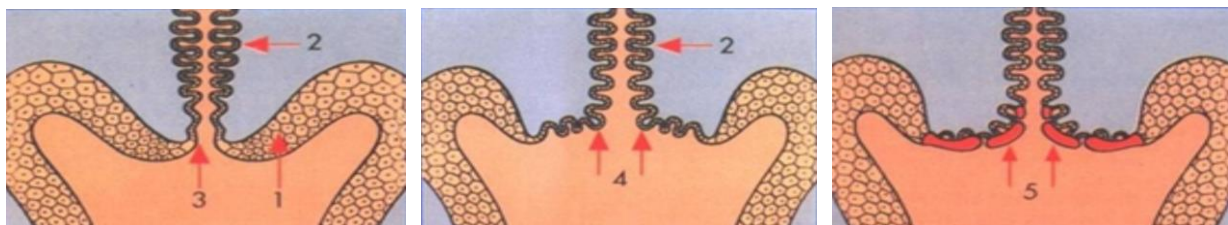


Figura xiii. Zhvillimi i metaplazisë skuamoze. 1 – epiteli skuamoz origjinal; 2 – epiteli kolumnar i endocerviksit; 3 – bashkimi skuamokolumnar; 4 – kthimi për nga jashtë i epitelit endocervikal; 5 – ndryshimet metaplazike në zonën e transformimit.

Në cerviks, zona e epitelit që i nënshtrohet ndryshimeve metaplazike njihet edhe me termin zona e transformimit. Shkurtimisht, ka dy mekanizma histogjenetikë përmes të cilëve ndodh zëvendësimi i mukozës endocervikale me epitelin skuamoz: mekanizmi i parë ka të bëjë me rritjen për nga brenda të epitelit skuamoz në drejtim të endocerviksit (një proces që njihet me termin epitelizim); kurse mekanizmi i dytë ka të bëjë me hiperplazinë e qelizave rezervë; këto dy mekanizma bëjnë që epiteli skuamoz të vendoset mbi gjendrat endocervikale përmes një procesi kompleks dhe të koordinuar mirë (Lugo dhe Putong, 1984). Edhe pse mekanizmat specifikë që cojnë në fillimin e metaplazisë skuamoze nuk njihen, mendohet se faktorët e rritjes dhe citokinat e pranishme në këtë mjedis mund të ndryshojnë profilin e faktorit të transkriptimit të qelizave rezervë; kështu, transformimi metaplazik është rezultat i çlirimit të citokinave dhe faktorëve të tjerë nga qelizat epiteliale dhe inflamatore (Lugo dhe Putong, 1984).

Në cerviks mund të ndodhin tre lloje lezionesh metaplazike skuamoze: metaplazia skuamoze imature, mature dhe metaplazia imature atipike (European Federation of Cytology Societies, 2022).

Metaplazia skuamoze imature nënkupton një proces gjatë të cilit qelizat rezervë proliferojnë dhe formojnë shtresa të shumëfishta me qeliza parabazale në sipërfaqe të cilave ndodhet një shtresë me qeliza kolumnare mucinoze (European Federation of Cytology Societies, 2022; Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Metaplazia skuamoze imature mbulohet nga një shtresë qelizash endocervikale; ndërsa qelizat rezervë priloferohen dhe shtresëzohen, citoplazma e tyre shtohet ndërsa ato diferencohen drejt qelizave skuamoze (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Më vonë, këto qeliza pajisen me glikogjen citoplazmik, identik me qelizat sipërfaqësore të epitelit të ekzocerviksit (metaplazia skuamoze mature).

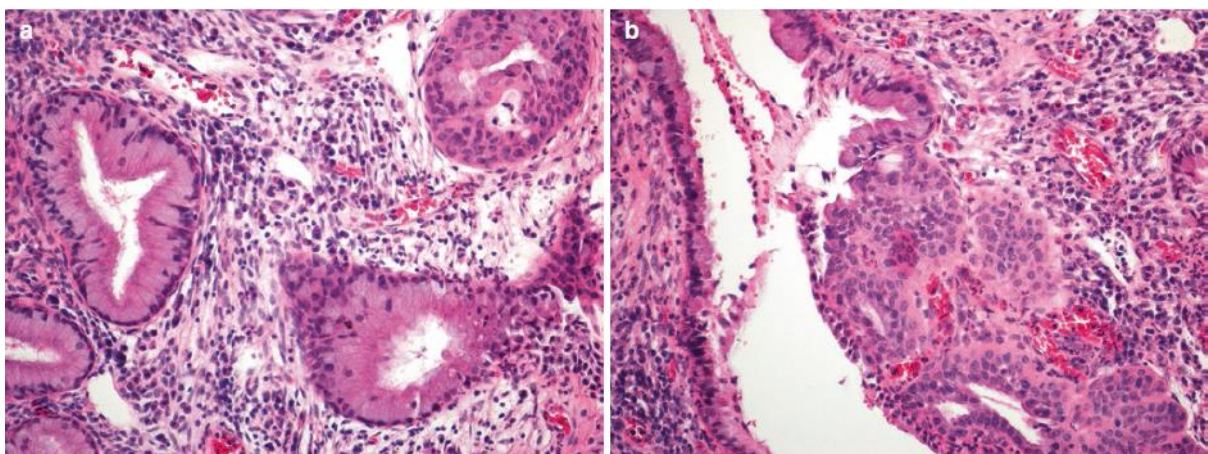


Figura xiv. Metaplazia skuamoze imature: proliferimi i qelizave endocervikale rezervë (djathtas sipër) dhe diferencimi i tyre pasues në qeliza skuamoze (a) me formë kuboide, bërthama të rrumbullakëta dhe citoplazmë të pakët, të vendosura nën qelizat epiteliale kolumnare (b)

Nga ana imunohistokimike, qelizat në metaplazinë skuamoze imature janë pozitive ndaj citokeratinave, dhe disa mund të jenë pozitive edhe ndaj mucikarminës MUC2 dhe MUC5 (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Metaplasia skuamoze mature është një stad ku qelizat imature janë diferencauar në epitel skuamoz matur, që është thuajse i padallueshëm nga epiteli skuamoz origjinal; kriptet endocervikale ndodhen thellë në epitelin sipërfaqësor duke zbuluar origjinën e tij nga metaplazia skuamoze (European Federation of Cytology Societies, 2022; Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

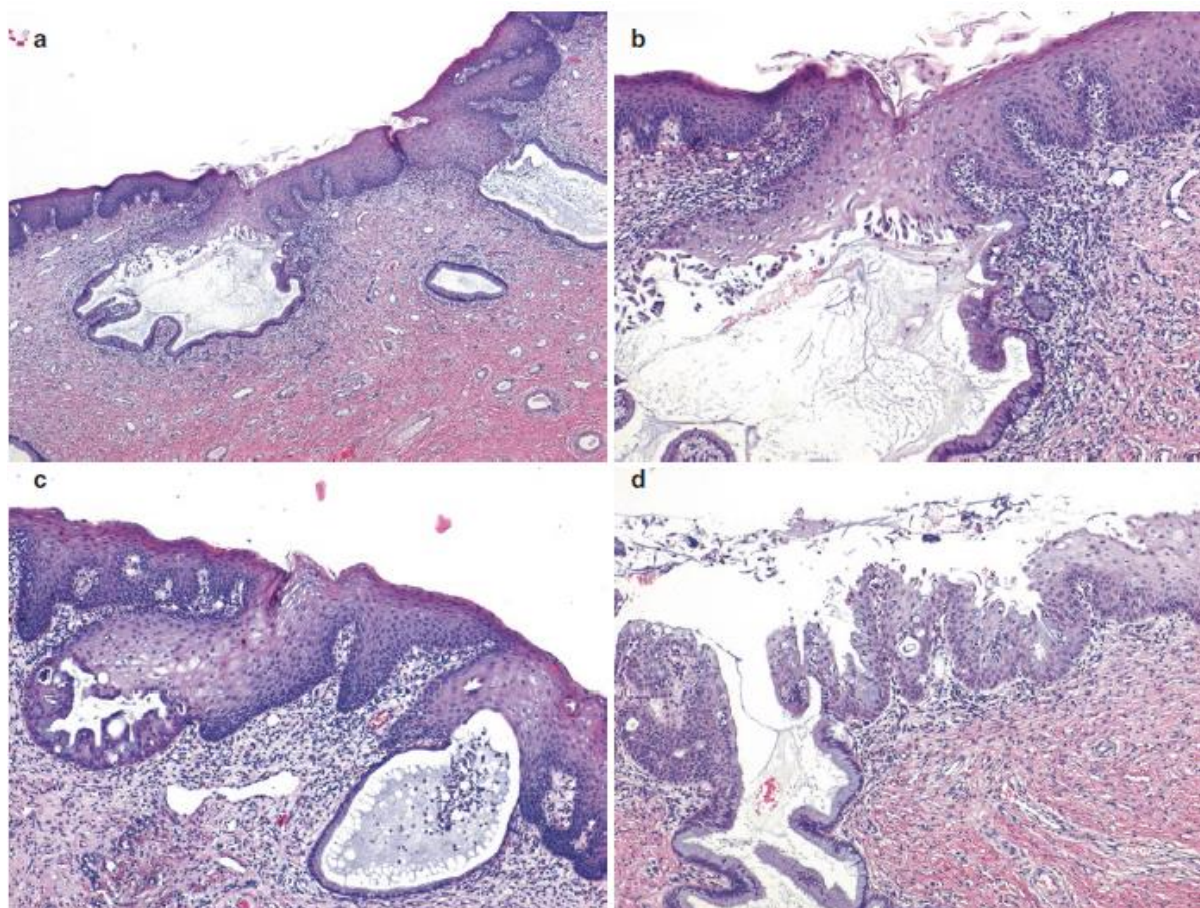


Figura xv. Metaplazia skuamoze mature, që zëvendëson epitelin glandular origjinal (a); qelizat skuamoze mature janë më të mëdha dhe citoplazma është e mbushur me glikogjen (b). Këto qeliza mund të shtrihen në thellimet (c), ndonjëherë duke bashkëjetuar me metaplazinë skuamoze imature (majtas) (d)

Kurse *metaplazia imature atipike* përfaqëson një spektër të gjerë morfologjik dhe ka tipare të metaplazisë dhe atipisë, është e vështirë të dallohet nga neoplazia cervikale e gradës së ulët apo lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë. Këto leziona mund të ndodhin për shkak të procesve inflamatore, reaktive, ose infeksioneve me rrezik të lartë nga HPV, duke cuar në karcinomë të qafës së mitrës (Regauer dhe Reich, 2007). Në metaplazinë skuamoze atipike bërthamat e qelizave janë të zmadhuara pak dhe rrumbullake, me kromatinë fine dhe nukleola të dukshme, kurse në lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë bërthamat janë më pleomorfike dhe hiperkromatike, me procese mitotike, disa nga të cilat mund të jenë atipike; për më tepër lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë mund të shfaqin një celularitet të rritur dhe c'organizim qelizor më të shprehur me mungesën e polaritetit (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Duhet theksuar se as metaplazia skuamoze mature as ajo imature nuk janë të lidhura me rrezikun për të zhvilluar leziona malinje (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Një tjetër fenomen që njihet me termin *metaplazia tranzitore* mund të jetë një gjetje rastësore tek gratë pas menopauzës; kjo ka disa tipare të ngjashme me atrofinë. Metaplazia tranzitore përfshin ekzocerviksin por ndonjëherë edhe endocerviksin; ajo përbëhet nga qeliza bazale dhe parabazale me një raport të lartë bërthamë/citoplazëm, bërthama ovale ose fuziforme, dhe thellime longitudinale (gjatësore) që drejtohen vertikalisht në shtresat e thella dhe horizontalisht në shtresat sipërfaqësore duke u shtrirë në të gjithë trashësinë e epitelit (Figura xvi); disa autorë i referohen kësaj si ishujt Ëalthard cervikalë (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

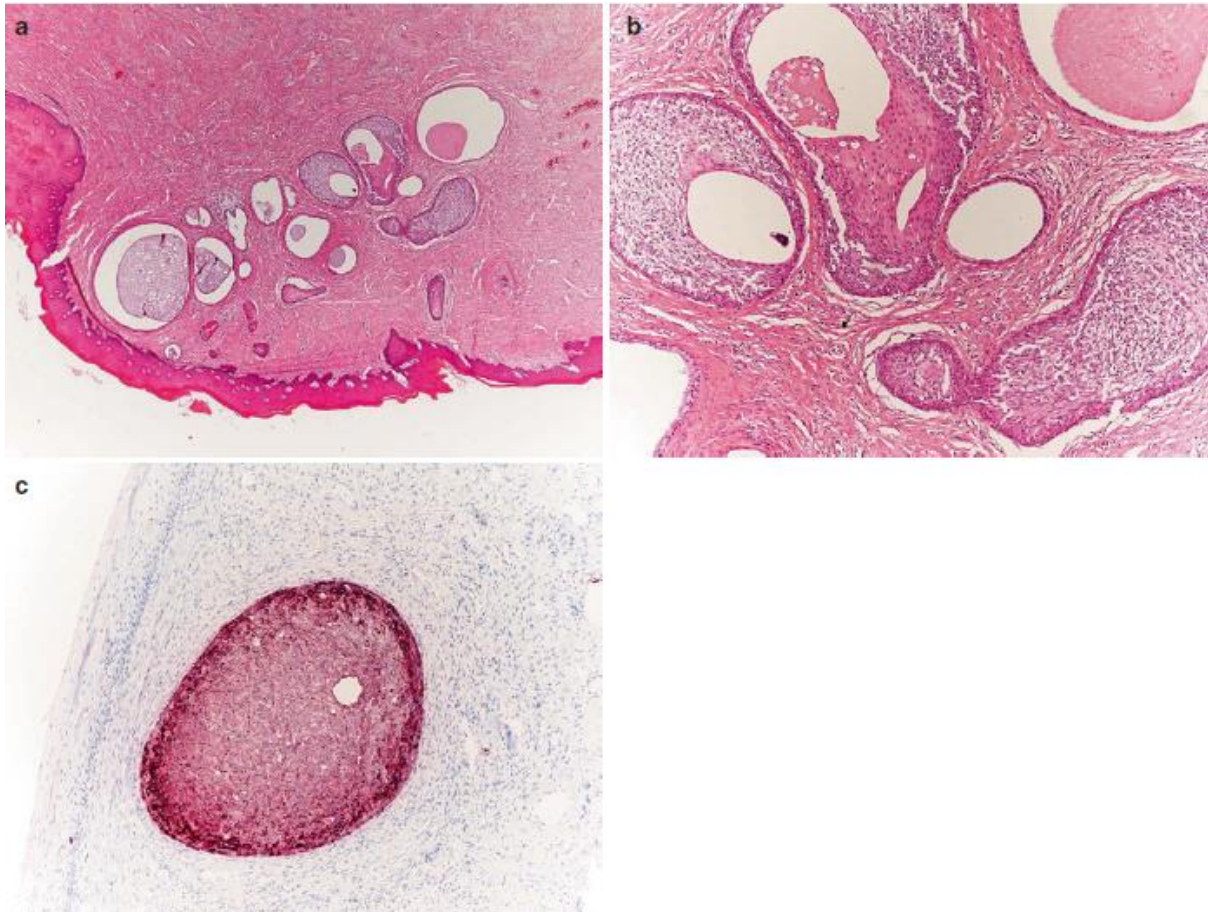


Figura xvi. Metaplazia tranzitore: gjëndra endocervikale në të cilat epiteli kolumnar është zëvendësuar nga qeliza bazale dhe parabazale, të cilat shtrihen në të gjithë trashësinë e epitelit (a), me raport të lartë bërthamë/citoplazëm, bërthama ovale ose fuziforme, bërthama të vogla, pa procese mitotike; dhe brazda gjatësore të orientuara vertikalisht në shtresat e thella dhe horizontalisht në ato sipërfaqësore (b). Nga ana imunohistokimike, ato shprehin citokeratinën 7 (c)

Në rutinën e praktikës klinike, termi metaplazia skuamoze përdoret për të përshkruar si procesin e epitelizimit ashtu dhe metaplazinë skuamoze; metaplazia skuamoze përfaqëson një proces të pakthyeshëm! Kur zona e transformimit kthehet në kanal cervical, epiteli skuamoz zhvendoset bashkë me të, duke veshur nga brenda kanal cervical (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Metaplazia skuamoze përfshin në të jo vetëm epitelin sipërfaqësor, por edhe thellimet. Duhet treguar kujdes gjatë ekzaminimit të cerviksit pasi këto zona nuk duhet të interpretohen si karcinomë invazive (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

1.1.5.2 Aspekte citologjike të epitelit të zonës së transformimit

Si qelizat skuamoze mature ashtu edhe ato imature mund të identifikohen në ekzaminimin mikroskopik të Pap testit; qelizat e metaplazisë skuamoze imature janë të vogla dhe të rumbullakëta me bërthama të mëdha hiperkromatike të errëta, me kromatinë të trashë, me raste

kanë nukleola, dhe citoplazmë të dendur me ngjyrë të gjelbër bazofile, me kufij qelizorë të përcaktuar mirë; zakonisht hasen në grupe të vogla. Qelizat në metaplazinë skuamoze mature kanë citoplazmë më të bollshme blu ose rozë dhe një bërthamë më të madhe me kromatinë të imët (Figura xvii) [Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021].

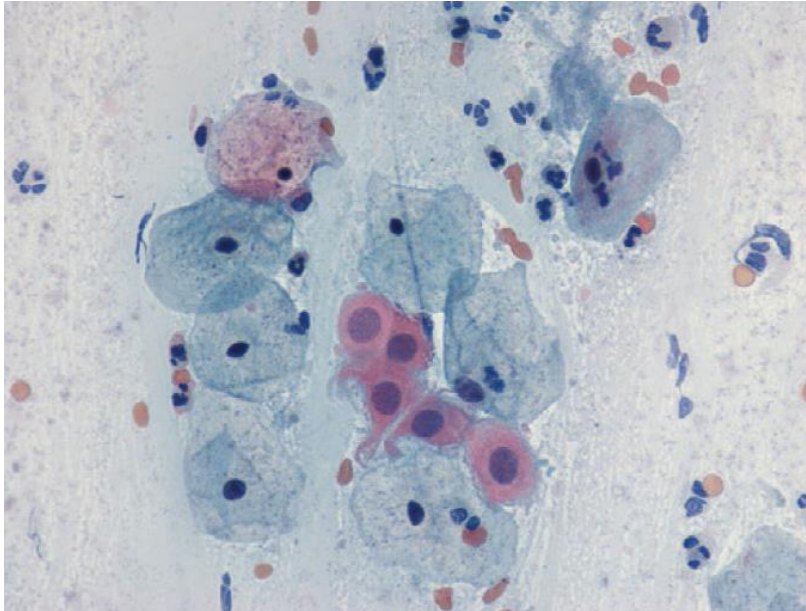


Figura xvii. Qelizat metaplastike skuamoze mature kanë një citoplazmë më të bollshme blu ose rozë dhe një bërthamë më të madhe me kromatinë të imët (në ngjyrimin sipas Papanicolaou)

1.1.6 Stroma e qafës së mitrës

Stroma cervikale përbëhet nga një përzierje e indit fibroz, muskular dhe elastik, ku dominojnë komponentët fibrozë (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Në pjesën e sipërm të cerviksit stroma bashkohet me stromën endometriale; kjo zonë tranziti është e paqartë për shkak të pamjes së saj hibride endocervikale-endometriale (stroma cervikale është kryesisht fibroze kurse stroma e korpus uterit është kryesisht muskulare); disa patologë përdorin llojin e stromës për të përcaktuar vendin anatomik të origjinës së tumorit, por kjo mund të çojë në vendime të gabuara për shkak të natyrës hibride të stromës në këtë vend-takimi midis segmentit uterin të poshtëm dhe pjesës së sipërme të endocerviksit (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Stroma cervikale ka shumë enë gjaku; në bashkimin e stromës me epitelin ka një rrjet të pasur kapilarësh që, në disa raste, mund të jetë shumë i dukshëm; megjithatë kjo nuk duhet të ngatërrohet me një hemangiomë (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Po kështu stroma cervikale ka prani të popullatës limfoide, qeliza plazmatike, qeliza dendritike, etj. Në rastin e cervicitit

kemi grumbullimin e shumë qelizave inflamatore; ka një tendencë për të diagnostikuar në mënyrë të gabuar cervicitin kronik në prani të infiltrateve inflamatore normale të vogla në stromën cervikale dhe padyshim kjo duhet të shmanget (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Në stromën cervikale mund të shfaqen edhe inde që e kanë prejardhjen nga ektoderma, duke përfshirë epidermën, gjendrat sebace, kërcin hialin matur ose kockat; po kështu mund të shfaqen qelizat gjigande me shumë bërthama, me pamje të cuditshme dhe kromatinë të crregullt; këto qeliza nuk kanë aktiviteti mitotik dhe nuk duhet të ngatërrohen me proceset neoplazike (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

1.1.7 Adventicia e qafës së mitrës

Në pjesën e jashtme të murit të qafës së mitrës, ndodhet një shtresë që quhet adventicia, që përbëhet nga ind lidhor i clirët dhe shumë enë gjaku; kjo shtresë shtrihet në pjesën e poshtme të cerviksit deri në fornixsin vaginal; sipër, ajo është vazhdim i istmusit dhe trupit uterin, deri në pjesën ku kapet peritoneumi, aty ku fillon seroza (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

1.1.8 Vaskularizimi dhe inverimi i qafës së mitrës

Drenimi limfatik i qafës së mitrës realizohet në tre shtretër: një që ndodhet në themel të epitelit skuamoz dhe endocervikal, një më thellë në stromë dhe një i tretë në sipërfaqen e jashtme të qafës së mitrës; të gjitha këto enë limfatike lidhen me nyjet limfatike të legenit të ndara në nyjen iliake të jashtme, iliake të brendshme dhe iliake të përbashkët (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Furnizimi me gjak i qafës së mitrës sigurohet nga degët zbritëse të arterieve uterine që hyjnë në muret anësore përgjatë kufirit të sipërm të ligamenteve paracervikale (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Inervimi i qafës së mitrës kufizohet në endocerviksin dhe zonën periferike të ekzocerviksit dhe sigurohet nga nervat e sistemit autonom të legenit, duke përfshirë plekset hipogastrike superiore, të mesme dhe inferiore (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

1.2 Qelizat target potenciale për infektimin nga human papillomavirus (HPV)

Në përgjithësi, epiteli i padëmtuar cervikal i reziston infeksioneve virale; sidoqoftë, çdo crregullim apo dëmtim i natyrës kimike apo mekanike të këtij epiteli mund të rrisë shanset për

depërtimin e viruseve në të, duke pëfshirë virusin HPV (Stanley, 2012; Ibrahim dhe bp., 2011). Absorbimi i qelizave epiteliale në sipërfaqen bazale dhe rivendosja e kontakteve me membranën bazale gjatë procesit të riparimit mund të nxisë infektimin e qelizave bazale; është zbuluar se heparan sulfati në këto struktura mund të shërbejë si një receptor fillestar për virusin HPV (Giroglou dhe bp., 2001); po kështu disa qeliza specifike rezervë mund të jenë target i preferuar i HPV-ve me rrezik të lartë gjatë karcinogjenezës cervikale (Stanley, 2012; Ibrahim dhe bp., 2011; López dhe bp., 2012).

Mesa duket viruset HPV me rrezik të lartë mund të preferojnë si qelizat bazale të epitelit skuamoz që nuk ndahen (indeks mitotik i ulët) ashtu edhe qelizat rezervë të epitelit endocervikal; po kështu, hyrja e ADN-së së virusit HPV në bërthamat e qelizave varet nga cikli i këtyre qelizave (Stanley, 2012; Doorbar dhe Griffin, 2019; Reinson dhe bp., 2015); të gjitha këto aspekte kanë pasoja të rëndësishme. Fakti që futja e ADN-së së virusit në bërthamën e qelizave bujtëse kërkon replikimin qelizor dhe, nga ana tjetër, fakti që qelizat target të HPV-së kanë indeks të ulët mitotik, duket se con në një konflikt logjik; megjithatë, studiuesit kanë propozuar që, në epidermë qelizat bazale mund të realizojnë një raund replikimi të HPV-së pavarësisht stadi të ciklit qelizor; më pas kjo qelizë e infektuar mund të largohet nga pjesa bazale dhe të drejtohet për në pjesën tranzitore të epitelit ku më pas mbahet replikimi (Stanley dhe Sterling, 2014; Stanley, 2012).

Në rrethanat kur epiteli skuamoz pëson gërvishtje apo abrazion, apo edhe në rastin e metaplazisë skuamoze imature, qelizat bazale ose ato rezervë në ndarje e sipër mund të infektohen nga virusi HPV; fakti që infeksioni HPV me rrezik të lartë shpesh haset në adenokarcinomat endocervikale in situ, sugjeron se qelizat target të infeksionit janë ose qelizat kolumnare ose qelizat rezervë që i janë nënshtruar diferencimit kolumnar (Lee, Sun dhe Crum, 2000). Të tjera qeliza target të infeksionit HPV janë qelizat kolumnare që janë pozitive për markerin k7 që gjenden në afërsi të bashkimit skuamokolumnar; është parë që heqja e këtyre qelizave mund të parandalojë formimin e lezioneve para-kanceroze në qafën e mitrës (Franceschi, 2015; Reich dhe Regauer, 2015).

Sidoqoftë, vazhdojnë studimet për të identifikuar qeliza të tjera potenciale target të infeksionit HPV.

1.3 Formacionet pararendëse të malinjitetit (lezionet pre-malinje)

Ne do të ndalemi tek lezionet pre-malinje, për të kaluar më pas në lezionet me natyrë malinje që prekin qafën e mitrës.

Përpara kësaj, i'a vlen të përmendim lezionet beninje të qafës së mitrës dhe ndryshimet fiziologjike në të, ku bëjnë pjesë: metaplazia skuamoze, metaplazia tranzitore, metaplazia

tubale dhe tubo-endometroide, endometrijoza, dhe metaplazitë e tjera. Po këshut, tumoret beninje dhe lezionet e ngjashme me tumoret në qafën e mitrës përfshijnë: kondilomën gjigande, polipet endocervikale, adenofibromën, adenomiomën, leiomiomën, polipin stromal fibroepitelial, lezionet mezenkimale të tjera të traktit të poshtëm genital, lezionet me diferencim neuroektodermal, lipomat, hemangiomat, etj.

Midis lezioneve pre-malinje të qafës së mitrës bëjnë pjesë: lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët, lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë, dhe adenokarcinomat in situ.

Është evidentuar se pjesa më e madhe e lezioneve pararendëse të lezioneve malinje në qafën e mitrës shfaqen në formën e lezioneve intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët ose lezione intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë; më rrallë hasen lezionet intraepiteliale skuamoze të kombinuara me praninë e një adenokarcinome in situ ose një adenokarcinome të vetmar (Zhong dhe bp., 2015; McCluggage, 2013). Duhet të theksojmë se tiparet morfologjike karakteristike të këtyre lezioneve nuk janë të thjeshta për t'u dalluar në mënyrë të saktë për shkak të ngjashmërive me gjendje të tjera të tilla si atrofia, atipia reaktive, metaplazia skuamoze atipike, etj. Është e qartë se lezionet pre-malinje kanë një gamë të gjerë paraqitjesh morfologjike dhe kjo vështirëson përcaktimin e qelizave fillestare që u infektuan nga HPV (Zhong dhe bp., 2015; McCluggage, 2013). Po kështu, në të njëjtën biopsi mund të hasen të gjithë këta elementë; gjithashtu, avancimi i lezioneve intraepiteliale skuamoze me gradë të ulët në ato me gradë të lartë, largimi i infeksionit viral apo vazhdimi i infeksionit pa pastrim të tij, prekja e një vendi apo disa vendeve, e shton edhe më tej kompleksitetin (Zhong dhe bp., 2015; McCluggage, 2013; Zuna dhe bp., 2006).

Në vijim do të shqyrtojmë shkurtimisht këto gjendje potenciale pre-malinje dhe lidhjen e tyre me qelizat parardhëse të tyre.

1.3.1 Lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët

Lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët mund të zhvillohen në vijim të një infeksioni nga HPV, përmes abrazioneve të epitelit, që shënjestron qelizat bazale të epitelit skuamoz; qelizat që përmbajnë vetëm një numër të vogël kopjesh të virusit më pas shumëzohen me ritëm të lartë ndërsa migrojnë drejt shtresës sipërfaqësore; sic e kemi përshkruar edhe më herët në këtë punim shkencor, pas shumëzimit në shtresat e sipërme të epitelit më pas ndodh vdekja dhe rënia e këtyre qelizave (Doorbar dhe bp., 2015; Egawa dhe Doorbar, 2017; Castellsagué, 2008).

Në përgjithësi, nga pikëpamja imunofenotipike, lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët kanë shprehje të lartë të markerave të diferencimit skuamoz; kjo sugjeron pjesa më e madhe

e lezioneve intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët mund të zhvillohen në epitelin skuamoz matur, në zonën e transformimit ose në pjesën e jashtme të qafës së mitrës në rrethana normale (Alrajjal dhe bp., 2021). Një pjesë e mirë e lezioneve intraepiteliale skuamoze me gradë të ulët janë negative për markerin k7.

1.3.2 Lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë

Lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë zakonisht formohen në zonën e transformimit; karakteristikat e këtyre lezioneve përfshijnë mungesën apo humbjen e maturimit, praninë e mitozave, atipinë citologjike, etj. Prania e këtyre lezioneve mund të zbulohet përmes markerit p16, që sugjeron praninë e HPV-së, dhe evidentimit të proliferimit qelizor përmes Ki67; po kështu këta markera mund të ndihmojnë në diagnozën diferenciale të lezioneve intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë me gjendje të tjera të ngjashme nga ana histologjike të tilla si metaplazia imature atipike (Puts dhe bp., 1985). Mendohet se qelizat pararendëse të lezioneve intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë janë qelizat rezervë (Li dhe bp., 2021; Hwang dhe bp., 2012). Është sugjeruar se edhe qelizat reziduale të bashkimit skuamokolumnar embrionik mund të jenë target të infeksionit HPV, të cilat më pas cojnë në lezione intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë (Crum, 2000). Pjesa dërrmuese e lezioneve intraepiteliale skuamoze me gradë të lartë janë pozitive për markerin k7.

Mund të argumentohet se qelizat rezervë duket se janë të pranishme gjatë pubertetit dhe adoleshencës; shpërndarja e tyre në pjesën e brendshme të cerviksit mund të ndryshojë gjatë këtyre periudhave (Martens dhe bp., 2009).

1.3.3 Adenokarcinoma in situ

Adenokarcinomat in situ jnaë formacionet që karakterizohen nga epiteli glandular atipik, por pa invazion të stromës; adenokarcinoma in situ është shumë më e rrallë se sa lezionet intraepiteliale skuamoze; adenokarcinoma in situ zakonisht është një pararendëse e adenokarcinomës, duke përfaqësuar një gjendje pre-malinje drejt adenokarcinomës (Jaworski, 1990). Studimet kanë treguar se pjesa më e madhe e adenokarcinomave in situ e marrin fillësën në zonën e transformimit; një pjesë e tyre lidhen me lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë (Jaworski, 1990). Duket se si lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë ashtu edhe adenokarcinoma in situ mund të kenë fillësat e tyre nga e njëjta qelizë pararendëse, duke qënë se të dy këto gjendje mund të evidentohen në të njëjtën biopsi; këto qeliza pararendëse mund të jenë qelizat rezervë, pasi këto mund të pësojnë diferencim kolumnar ose skuamoz (Jaworski, 1990).

Janë identifikuar dy lloje të adenokarcinomave in situ, nga pikëpamja fenotipike: adenokarcinoma in situ me fenotip glandular endocervikal dhe adenokarcinoma in situ me fenotip të qelizave rezervë; këto fakte mbështesin idenë se qelizat rezervë kanë potencialin për të pësuar transformim pre-malinj; lloji glandular i adenokarcinomës in situ mund të jetë një pasojë e infeksionit nga HPV të epitelit glandular ose transformimit të një qelize pararendëse të infektuar nga HPV në mjedisin glandular (Teoh dhe bp., 2020).

Studimet kanë treguar se lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë që ekzistojnë njëkohësisht me adenokarcinomën in situ janë të ndryshme etiologjikisht nga lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë të vetme (pa adenokarcionomë in situ); kështu HPV i llojit 18 dhe 45 duket se ka një preferencë për adenokarcinomën in situ, kurse lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë preferohen nga një gamë e gjerëve virusesh HPV; HPV 16 gjendet në një pjesë të vogël të lezioneve intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë dhe virtualisht mungon tek lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët, kurse HPV 18 gjendet shpesh në rastin e adenokarcionmave in situ; mendohet se pasi integrimin të virusit në brendësi të qelizës dhe kthimit të saj në qelize kanceroze, kjo e fundit ka potencialin që të transformohet në të dy drejtimet pre-malinje: leziona intraepiteliale skuamoze ose adenokarcionmë in situ; kjo mbështet edhe një herë idenë e diferencimit të dyfishtë të qelizave rezervë në këto leziona (Segondy dhe bp., 2018).

1.4 Lezionet malinje të qafës së mitrës

Midis lezioneve malinje të qafës së mitrës bëjnë pjesë: karcinoma skuamoze, adenokarcinoma endocervikale, karcinoma adenoskuamoze, adenoidet, tumoret neuroendokrine, tumoret mezenkimale dhe tumoret e përziera epiteliale-stromale, tumore të tjera të qafës së mitrës ku përfshihen tumoret melanocitike, limfoide, mieloide, etj., si dhe metastazat e tumoreve të tjerë në cerviks.

1.4.1 Karcinoma skuamoze

Karcinoma skuamoze është një tumor malinj epitelial i qafës së mitrës. Mendohet se gati të gjitha karcionmat skuamoze të cerviksit (deri në 95% e tyre) shkaktohen nga infeksioni HPV, ku llojet 16 dhe 18 janë përgjegjëse për rreth dy të tretat e këtyre rasteve (Wheeler, 2010; de Sanjose dhe bp., 2010; Clifford dhe bp., 2003a; Clifford dhe bp., 2003b; Williams, 2021). Infeksioni me këto lloje agresive të HPV-së çon fillimisht në një lezion pre-malinj, sic është lezioni intraepitelial skuamoz i gradës së lartë të cilin e përshkruam më herët në këtë punim shkencor; transformimi në një lezion malinj, më pas, kërkon disa dekada, nën influencën e ndryshimeve gjenetike dhe somatike dhe disa karakteristikave të pacienteve duke përfshirë

problemet me imunitetin, apo duhanpirjen (Meijer dhe Steenbergen, 2017; Fonseca-Moutinho, 2011; Reusser dhe bp., 2015).

Përsa i përket epidemiologjisë së karcinomës skuamoze cervikale, mund të pohojmë se këto gjendje përbëjnë tumorin malinj të katërt më të shpeshtë midis grave dhe pjesa më e madhe haset në vendet në zhvillim, sidomos aty ku depistimi dhe vaksinimi kundër HPV calon apo thjesht nuk zbatohet (GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018). Tabloja klinike dominohet nga një mungesë e plotë e shenjave dhe simptomave sidomos në stadet e hershme të tumorit; me përparimin e sëmundjes mund të shfaqet gjakrrjedhja vaginale, dhimbje pelvike, rrjedhje vaginale, fistula, obstrukcion i mitrës, etj.

Nga ana makroskopike sëmundja varion nga e fshehtë në shumë të dukshme; në cerviks mund të kemi zona eritematoze apo që kanë pësuar erozion, mund të jenë të crregullt, polipoide ose papilare. Mikroskopikisht, karcinoma skuamoze cervikale haset në terrenin e një lezioni intraepitelial skuamoz të gradës së lartë, duke u manifestuar si qeliza infiltrative të organizuara në qendra të crregullta, me korda që anastomojnë; stroma paraqet desmoplazi me përgjigje limfoide të shprehur; nekroza është e shpeshtë; ka shumë nën-tipe histologjike (keratinizuese dhe jo-keratinizuese) të disa gradave; megjithatë, grada dhe nën-tipi histologjik nuk duket se kanë ndonjë ndikim në prognozë (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Lloje të tjera të karcinomave skuamoze të qafës së mitrës përfshijnë karcinomën qelizore skuamoze bazaloide, karcinomën skuamoze papilare, karcinomën skuamoze kondilomatoze dhe karcinomën e ngjashme me limfoepiteliomën (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021).

Nga ana citologjike, karcinoma skuamoze paraqitet në formën e qelizave atipike të organizuara vecmas ose në grupe, të përziera me sasi të ndryshme të epitelit displazik; qelizat që vendosin diagnozën paraqesin bërthame të madhe të zmadhuar dhe kromatinë të crregullt, nukleola të dukshme; prania e karakteristikave të lezionit intraepitelial skuamoz të gradës së lartë mund të vështirësojë diagnozën (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021). Karakteristika të tjera dalluese mund të jenë të pranishme gjithashtu. Prania e bërthamave të zmadhuara ndihmon në përjashtimin e diagnozës së proceseve jo neoplazike.

Përcaktimi i gradës së karcinomës skuamoze cervikale bazohet në sistemin Broder, që merr në konsideratë keratinizimin, atipinë citologjike, dhe aktivitetin mitotik; elemente shtesë janë ato që marrin në konsideratë aspektin infiltrativ të tumorit (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Horn, Hentschel dhe Braumann, 2008; Odida dhe Schmauz, 1996). Asnjë sistem kalsifikimi nuk arrin të parashikojë saktë prognozën dhe për pasojë klasifikimi i gradës së tumorit nuk ka ndonjë vlerë klinike për karcionmat skuamoze.

Diagnoza diferenciale është një sfidë duke qënë se ka shumë gjendje të tjera të ngjashme me karcinomën skuamoze. Megjithatë, së pari duhet të përjashtohet një lezion jo invaziv, ndryshimet deciduale, tumorin trofobalstik epiteloid, karcinomën neuroendokrine,

adenokarcinomën, karcinomën adenoskuamoze, melanomën, ndryshimet për shkak të rrezatimit, etj. (Jain dhe Limaiem, 2022; Zheng dhe bp., 2019; Williams, 2021).

Markeri p16 është ekzaminimi më i zakonshëm që ndihmon për zbulimin e lezioneve me rrezik të lartë të lidhura me infeksionin HPV në traktin gjinekologjik. Edhe zbulimi i materialit gjenetik të virusit HPV mund të ndihmojë për diagnostikimin e karcinomës skuamoze cervikale në rastet kur p16 është negative ose e paqartë (Cattani dhe bp., 2009).

Stadi përfaqëson treguesin më kritik prognostik për karcinomën e qelizave skuamoze të qafës së mitrës dhe është udhëzuesi kryesor për qasjen e trajtimit. Rëndësia e stadiit përforcohet nga fakti se, ndryshe nga shumë tumore të tjera malinje, histologjia dhe grada e tumorit kanë pak ndikim në menaxhimin e kancerit skuamoz të qafës së mitrës. Manuali më i fundit i Komitetit të Përbashkët Amerikan për Kancerin (AJCC) e stadifikon karcinomën e qafës së mitrës bazuar në rekomandimet e vitit 2009 të Federatës Ndërkombëtare të Gjinekologjisë dhe Obstetrikës (FIGO) [Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021].

1.4.2 Adenokarcinoma endocervikale

Adenokarcinoma endocervikale është tumori epitelial i dytë më prevalent i qafës së mitrës; incidenca e këtij tumori është rritur vazhdimisht duke përfaqësuar rreth një të katërtën e të gjithë tumoreve malinje invazive (Quint dhe bp., 2009; Smith dhe bp., 2000).

Rreth 80%-90% e adenokarcinomave endocervikale janë të lidhura me infeksionin HPV kurse 10%-20% kanë shkaqe të tjera; llojet më të shpeshta të HPV-së që lidhen me adenokarcinomën endocervikale janë HPV 16, 18 dhe 45 (Quint dhe bp., 2009; Smith dhe bp., 2000). Fakti që rreth 10%-20% e rasteve të adenokarcinomës cervikale nuk lidhen me infeksionin HPV nënkupton që vaksina kundër HPV-së ose depistimi për HPV nuk ka ndonjë ndikim tek këta pacientë.

Mendohet se adenokarcinoma cervikale e ka origjinën nga qelizat rezervë nën-kolumnare pluripotente. Faktorët e rrezikut si partnerët e shumtë seksualë, mosha e re në marrëdhënien e parë seksuale, përdorimi i kontraktivëve oralë për më shumë se 10 vjet, terapia zëvendësuese hormonale dhe obeziteti janë të ngjashëm me faktorët e rrezikut për zhvillimin e karcinomës së qelizave skuamoze të qafës së mitrës (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017; Green dhe bp., 2003).

Përsa i përket tablosë klinike, mosha mesatare e pacientëve në momentin e kontaktit me shërbimet shëndetësore është rreth 50 vjec; adenokarcinomat cervikale që lidhen me infeksionin HPV haset në pacientët më të rinj në moshë krahasuar me adenokarcinomat cervikale që nuk lidhen me HPV-në; këta të fundit gjithashtu diagnostikohen në një stad më të

avancuar të tumorit krahasuar me pacientët me adenokarcinomë cervikale si pasojë e HPV-së (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017). Pjesa më e madhe e rasteve me adenokarcinomë cervikale zhvillohet në zonën e transformimit, por ka edhe lokalizime të tjera. Simptomat karakterizohen nga gjakrrjedhja dhe/ose rrjedhjet vaginale. Tumori vizualizohet përmes tomografisë së kompjuterizuar ose rezonanës magnetike.

Nga ana makroskopike, këto tumore shfaqen si një masë e ulceruar ose si një trashje në murin e qafës së mitrës, me përmasa të ndryshme; kur tumori duket me sy të lirë ai ka ngjyrë të bardhë në gri, është i butë dhe me kufij infiltrativë (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017). Aspektet citologjike të këtij lloj tumori karakterizohen nga një prirje për praninë e hemoragjisë, epitel glandular anormal të bollshëm, grupime papilare, fletë me një shtresë në formën e hojeve të mjaltit, etj. (Figura xviii) [Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017]. Të gjitha këto janë karakteristike për adenokarcinomën cervikale të lidhur me virusin HPV. Kurse për llojet jo të lidhura me HPV-në karakteristike janë prania e qelizave atipike me citoplazëm me vakuola ose si shkumë, bërthama vezikulare, kapje e dukshme introcitoplazmike të neutrofileve, prania e mucinës intracitoplazmike, etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

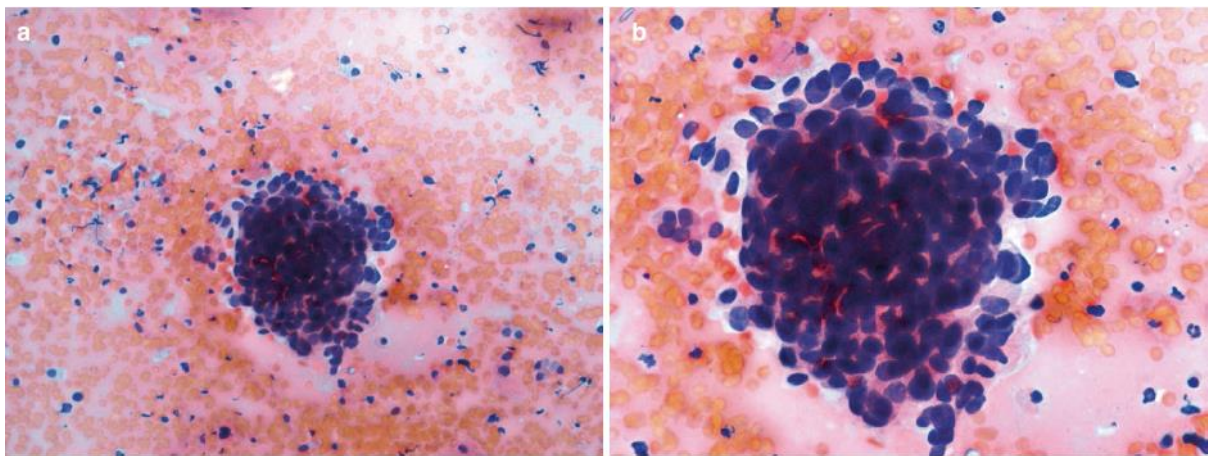


Figura xviii. Adenokarcinoma invazive e lidhur me HPV (HPVA). Pap testi me sfondin e një pranie të madhe të gjakut që mbështet invazionin dhe grupe qelizash atipike super të mbipopulluara, tredimensionale (a) me mucinë intracitoplazmike të verdhë-portokalli, zgjerim të bërthamës, pleomorfizëm dhe parregullsi të membranës bërthamore (b) (sipas ngjyritimit Papanicolaou)

Adenokarcinoma endocervikale përfaqëson një grup heterogjen tumoresh nga pikëpamja mikroskopike. Për klasifikimin e tyre përdoret sistemi IECC (International Endocervical Criteria and Classification) që bazohet në tiparet morfologjike, dhe etiologjinë, sidomos të infeksionit HPV (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Diagnoza diferenciale pikësëpari duhet të dallojë adenokarcinomën cervikale që ëshë e lidhur me HPV-në nga ajo që nuk lidhet me HPV-në; një sfidër paraqet dhe diagnoza diferenciale me adenokarcinomën endometroide, karcinomën seroze, lezionet glandulare beninje të cerviksit, llojin gastrik të adenokarcinomës, adenokarcinomën me qeliza të qarta, lezionet pre-malinje, metastazat, llojet mezonefrike të tumorit, etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Përsa i përket prognozës, ajo varet nga fakti nëse tumori është i lidhur ose je me infeksionin HPV: pacientët me adenokarcinomë cervikale të lidhur me HPV-në dhe që trajtohen me kirurgji dhe terapi ndihmëse kanë një prognozë më të mirë sesa pacientët me adenokarcinomë cervikale jo të lidhur me HPV-në dhe që marrin të njëjtin trajtim. Po kështu mbijetesa është më e mirë për pacientët me adenokarcinomë cervikale të lidhur me HPV-në lidhur me aspekte të tjera të tilla si rishfaqja pelvike e tumorit, metastazat e largëta, etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

1.4.3 Karcinoma adenoskuamoze

Karcinoma adenoskuamoze diagnostikohet vetëm kur janë të pranishëm si elementët malinjë glandularë ashtu edhe ata skuamozë; pjesa dërrmuese e këtyre tumoreve janë të lidhura me virusin HPV; këto tumore i marrin fillesat e tyre nga qelizat rezervë pluripotente subkolumnare që kanë aftësi të diferencohen si në epitel endocervikal ashtu edhe në atë të tipit skuamoz (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Makroskopisht këto tumore paraqiten si një zgjerim nodular ose si masë në qafën e mitrës; mund të jenë të pranishme edhe elementë të tjerë si nekroza, hemoragjia apo ulcerimi; nga ana histologjike mund të evidentohet qeliza të shpërndara që prodhojnë mucinë në një karcinomë të qelizave skuamoze por kjo nuk mjafton për diagnozën e karsinomës adenoskuamoze; ngjyrosja për mucinën nuk rekomandohet në karcinomat adenoskuamoze duke qënë se identifikimi i mucinës, sic është bërë e qartë, nuk ka ndonjë vlerë klinike në këtë rast; diagnoza ka nevojë për evidentimin e elementëve malinjë glandularë dhe skuamozë, ku secili element duhet të jetë morfologjikisht i dallueshëm (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017). Në pjesën më të madhe të rasteve evidentohet shprehja citoplazmike e p16-ës dhe pozitivitet për HPV me rrezik të lartë.

Diagnoza diferenciale është e nevojshme të bëhet me tumoret që paraqesin diferencim skuamoz dhe glandular të tillë si adenokarcinoma endometroide; karcinomat invazive të shtresëzuara që prodhojnë mucinë; karcinomat mukoepidermoide dhe karcinomat me qeliza si gotë, etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Prognoza e këtyre tumoreve sugjeron se ato mund të jenë më agresive se neoplazitë skuamoze të pastra apo se sa adenokarcinoma, edhe pse ka debate lidhur me këtë çështje duke qënë se mjaft studime nuk kanë evidentuar diferenca statistikisht domethënëse midis pacientëve me këto gjendje shëndetësore; megjithatë, karcinomat skuamoze në një stad të avancuar të diferencimit adenoskuamoz mund të ndikojnë në uljen e mbijetesës; po kështu negativiteti për HPV-në në një karcinomë adenoskuamoze mund të jetë një tregues i një prognoze më të pafavorshme (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

1.4.4 Karcinoma bazale adenoide

Karcinoma bazale adenoide është një gjendje e rrallë që haset tek gratë mbi 50 vjec, por edhe tek gratë shumë më të reja; ky është një tumor i një grade të ulët dhe zakonisht shoqërojnë lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë, mund të shfaqet si formë e pastër ose e përzier me nënloje të tjera karcinomash (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Zakonisht pacientet e prekura nuk kanë simptoma apo shenja dhe anomali të tjera të dukshme të qafës së mitrës; tumori zakonisht evidentohet në kuadër të ekzaminimeve mikroskopike për qëllime të tjera (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Nga pikëpamja histopatologjike, ky tumor përbëhet vetëm nga fole dhe korda të vogla të diferencuara mirë dhe të rrumbullakosura të qelizave bazale me citoplazëm të pakët dhe formimin e gjendrës fokale ose skuamoze; foletë penetrojnë stromën; qelizat e vogla janë pozitive për markerin p16 (Figura xix) [Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017]. Edhe këto tumore e kanë origjinën nga qelizat rezervë pluripotente subkolumnare; viruset HPV me rrezik të lartë luajnë rol në patogjenezën e pjesës më të madhe të këtyre tumoreve; mundet që lezionet adenoide bazale mund të jenë pararendës të karcinomës cistike adenoide (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

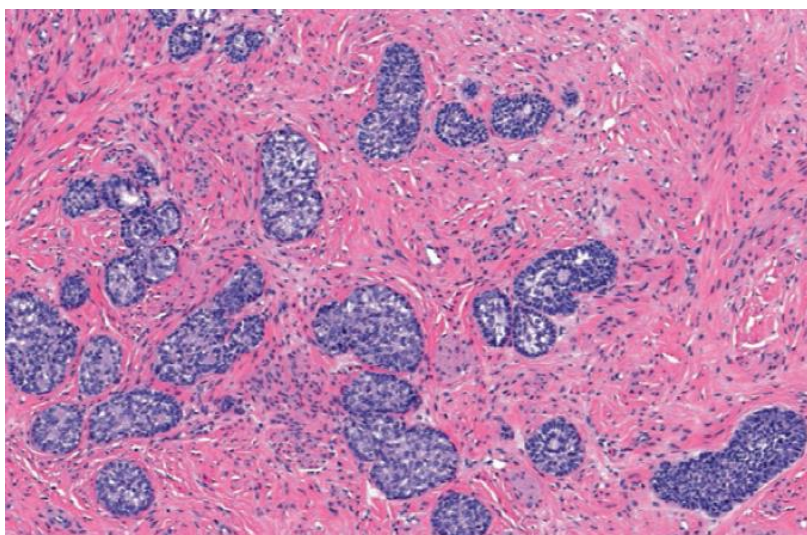


Figura xix. Karcinoma adenoide bazale e përbërë nga fole dhe korda të qelizave bazale që penetrojnë stromën; qelizat kanë citoplazëm të pakët dhe nuk ka shenja të atipisë së bërthamës

Diagnoza diferenciale duhet të bëhet me hiperplazinë bazale adenoide, karcinomën cistike adenoide, tumoret me diferencim skuamoz dhe/ose glandular, tumoret neuroendokrinë të diferencuar mirë, dhe indint prostatik ektopik (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Sic e përmendëm, karcinoma bazale adenoide është një tumor i gradës së ulët; për pasojë prognoza është e shkëlqyer, kurse metastazat janë të rralla; në këto rrethana përdoret trajtim konservativ; në rastin kur karcinoma bazale adenoide haset në terrenin e karcinomave të tjera mikse, prognoza varet nga elementët e komponentëve të karcinomave të tjera, dhe po kështu varet dhe menaxhimi i këtyre gjendjeve (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

1.4.5 Tumoret neuroendokrine

Tumoret neuroendokrine të qafës së mitrës janë tumore relativisht të rralla dhe përfaqësojnë më pak se 2% të të gjithë karcinomave invazive; këtu përfshihet një grup tumoresh neuroendokrinë të gradës së ulët dhe karcinomat neuroendokrine të gradës së lartë; këto të fundit mund të jenë me qeliza të vogla ose të mëdha (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017). Tumoret neuroendokrine mund të hasen së bashku me lloje të tjera karcinomash të qafës së mitrës të tilla si adenokarcinomat, karcinomat e qelizave skuamoze, apo leziona të tjera jo-invazive (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Këto tumore mund të shfaqin manifestime të tilla si hipoglicemi, sindroma Cushing, sekretim të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik, etj. Në pjesën më të madhe të rasteve, faktor etiologjik janë viruset HPV me rrezik të lartë të tipit 16 ose 18 (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Paraqitja klinike dominohet nga rrjedhjet apo gjakrrjedhja vaginale, zbulimi i një mase cervikale, apo rezultatet anormale në ekzaminimin citologjik; edhe paraqitja makroskopike nuk ka ndonjë tipar të vecantë; sidoqoftë, këto tumore mund të prodhojnë një sërë peptidesh të cilat mund të zbulohen përmes analizave biokimike, por kjo ndodh rrallë (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017). Citologjia gjinekologjike mund të mos i zbulojë këto tumore në shumë raste.

Nga pikëpamja histopatologjike janë evidentuar disa lloje tumoresh neuroendokrine: tumori karcinoid cervical, tumori neuroendokrin i gradës së ulët, karcinoma neuroendokrine e gradës së lartë (me qeliza të mëdha ose të vogla), etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

Prognoza e tumoreve neuroendokrine përcaktohet nga tipi histologjik i tyre; tumoret karcinoidë cervikalë kanë një ecuri beninje, kurse tumoret karcinoidë atipikë janë agresivë; mbijetesat pesë-vjecare e karcinomës neuroendokrine me qeliza të vogla variojnë midis 14% dhe 40%, dhe mbijetesat ulet me rritjen e stadit të tumorit; edhe karcinoma neuroendokrine me qeliza të mëdha është mjaft agresive dhe prognoza është e dobët (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017). Menaxhimi i këtyre tumoreve mund të përfshijë përdorimin e kirurgjisë, rrezatimin dhe kimiterapinë, kimioterapi specifike neuroendokrine, rrezatimin aksial, etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

1.4.6 Tumoret mezenkimale dhe tumoret e përziera

Tumoret mezenkimale dhe tumoret epiteliale të përziera mund të shfaqen ndonjëherë në qafën e mitrës, por kryesisht ato hasen në trupin e mitrës; disa prej tyre përfshijnë cerviksin përmes përhapjes direktet nga trupi i mitrës; në përgjithësi aspektet morfologjike janë të ngjashme me neoplazmat përkatëse në trupin e uterusit (Herrington, 2017).

Në këto tumore bëjnë pjesë një sërë tumoresh të larmishëm nga ana histologjike, duke përfshirë: rabdomiosarkomën embrionale, adenosarkomën Mülleriane, adenomiomën polipoide atipike, karcinosarkomën mezonefrike, leiomisarkomën, sarkomën stromale endometriale, sarkomën e padiferencuar, sarkomën fibroblastike, sarkomën rabdoide, rabdomiosarkomën dhe osteosarkomën e të rriturve, tumoret miofibroblastike inflamatorë, angiosarkomën, liposarkomën, etj. (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017). Trajtimi i këtyre gjendjeve përfshin një larmi metodash, duke përfshirë trajtimin konservativ

(polipektominë, kyretazhi, terapi hormonale, etj.), kirurgjinë (përfshirë histerektominë në rastin e adenofibromave dhe adenosarkomave), kimioterapinë, rrezatimin, etj; prognoza po ashtu varion nga e mirë për adenomiomën polipoide atipike dhe rabdomiosarkomën embrionale deri në mjaft e pafavorshme për sarkomën rabdoide, rabdomiosarkomën dhe osteosarkomën e të rriturve, dhe angiosarkomën (Soslow, Park dhe Stolnicu, 2021; Herrington, 2017).

1.5 Depistimi i kancerit të qafës së mitrës

1.5.1 Parimet e depistimit të sëmundjeve

Jo cdo sëmundje është e përshtatshme për t'u depistuar (depistimi nënkupton zbulimin e sëmundjes në fazën subklinike, kur ajo ende nuk ka dhënë shenja dhe simptoma, por agjenti sëmundjeshkaktues është instaluar në organizëm dhe po proliferon ndërkohë). Kriteret e përditësuar për depistimin e sëmundjeve paraqiten në Tabelën i (Dobrow dhe bp., 2018).

Tabela i. Parimet e konsoliduara të depistimit të sëmundjeve

Fusha/domeni	Parimet e konsoliduara të depistimit
Parimet e sëmundjes/gjendjes	1. Epidemiologjia e sëmundjes ose gjendjes shëndetësore Epidemiologjia e sëmundjes ose gjendjes shëndetësore duhet të kuptohet në mënyrë adekuate dhe sëmundja ose gjendja duhet të jetë një problem i rëndësishëm shëndetësor (p.sh., incidencë ose prevalencë e lartë ose në rritje, ose shkakton sëmundshmëri ose vdekshmëri të konsiderueshme).
	2. Historia natyrore e sëmundjes ose e gjendjes shëndetësore Historia natyrore e sëmundjes ose gjendjes duhet të kuptohet në mënyrë adekuate, sëmundja ose gjendja është e mirëpërcaktuar dhe duhet të ketë një fazë paraklinike të zbulueshme.
	3. Popullata e synuar për depistim Popullata e synuar për depistim duhet të përcaktohet qartë (p.sh. me një gamë të përshtatshme moshe të synuar), e identifikueshme dhe e aftë për t'u arritur.
Parimet e testit/ndërhyrjes	4. Karakteristikat e performancës së testit depistues Performanca e testit depistues duhet të jetë e përshtatshme për qëllimin, ku të gjithë komponentët kyç specifikë për testin (sesa vetë programi depistues) të jenë të sakta (p.sh., për sa i përket sensitivitetit, specificitetit dhe vlerës parashikuese pozitive) dhe të besueshme ose të riprodhueshme. Testi duhet të jetë i pranueshëm për popullatën e synuar dhe duhet të jetë e mundur kryerja ose

	<p>administrimi i tij në mënyrë të sigurt, të përballueshme dhe me efikasitet.</p>
	<p>5. Interpretimi i rezultateve të testit depistues Rezultatet e testit depistues duhet të jenë qartësisht të interpretueshme dhe të përcaktuara (p.sh., me shpërndarje të njohur të vlerave të testit dhe pika kufitare të përcaktuara mirë dhe të dakorduara) për të lejuar identifikimin e pjesëmarrësve në depistim të cilëve duhet (dhe nuk duhet) t'u ofrohet testimi diagnostik dhe kujdes tjetër pas depistimit.</p>
	<p>6. Opsionet pas testit depistues Duhet të ketë një mënyrë veprimi për pjesëmarrësit në depistim me rezultate pozitive të testit depistues që përfshijnë testimin diagnostik, trajtimin ose ndërhyrjen dhe kujdesin pasues që do të modifikojë historinë natyrore dhe rrugën klinike për sëmundjen ose gjendjen; që është e disponueshme, e aksesueshme dhe e pranueshme për ata që preken; dhe kjo rezulton në rezultate të përmirësuara (p.sh. rritje e funksionimit ose cilësisë së jetës, ulje e vdekshmërisë shkak-specifike). Barra e testimit për të gjithë pjesëmarrësit duhet të kuptohet dhe të jetë e pranueshme, dhe efekti i testeve false-pozitive dhe false-negative duhet të jetë minimal.</p>
<p>Parimet e programit/sistemit</p>	<p>7. Infrastruktura e programit depistues Duhet të ketë infrastrukturë adekuate ekzistuese (p.sh. burimet financiare, burimet njerëzore shëndetësore, teknologjia e informacionit, objektet, pajisjet dhe teknologjia e testimit), ose një plan i qartë për të zhvilluar infrastrukturën adekuate, që është e përshtatshme për vendin përkatës ku do bëhet depistimit për të lejuar akses në kohë në të gjithë komponentët e programit të depistimit.*</p>
	<p>8. Koordinimi dhe integrimi i programit të depistimit Të gjithë komponentët e programit të depistimit* duhet të koordinohen dhe, aty ku është e mundur, të integrohen me sistemin më të gjerë të kujdesit shëndetësor (duke përfshirë një sistem formal për të informuar, këshilluar, referuar dhe menaxhuar trajtimin e pjesëmarrësve të depistimit) për të optimizuar vazhdimësinë e kujdesit dhe për të siguruar që asnjë pjesëmarrës në depistim të mos neglizhohet.</p>

	<p>9. Pranueshmëria dhe etika e programit të depistimit Të gjithë komponentët e programit të depistimit* duhet të jenë të pranueshëm klinikisht, shoqërisht dhe etikisht për pjesëmarrësit në depistim, profesionistët shëndetësorë dhe shoqërinë, dhe duhet të ketë metoda efektive për t'u ofruar pjesëmarrësve në depistim zgjedhje të informuar, duke promovuar autonominë dhe mbrojtjen e të drejtave të tyre.</p>
	<p>10. Përfitimet dhe dëmet e programit të depistimit Gama dhe madhësia e pritur e përfitimeve (p.sh., rritja e funksionimit ose cilësisë së jetës, zvogëlimi i vdekshmërisë shkak-spezifike) dhe dëmeve (p.sh., mbidiagnoza dhe trajtimi i tepërt) për pjesëmarrësit e depistimit dhe shoqërinë duhet të përcaktohet qartë dhe të jetë i pranueshëm, dhe duhet të mbështeten nga fakte ekzistuese shkencore me cilësi të lartë (ose të adresuara nga studime në vazhdim) që tregojnë se përfitimi i përgjithshëm i programit të depistimit tejkalon dëmet e tij të mundshme.</p>
	<p>11. Vlerësimi ekonomik i programit të depistimit Një vlerësim ekonomik (p.sh., analiza e efektivitetit të kostos, analiza kosto-përfitim dhe analiza kosto-utilitet) i programit të depistimit, duke përdorur një sistem shëndetësor ose perspektivë shoqërore, duhet të kryhet (ose një plan i qartë për të kryejë një vlerësim ekonomik) për të vlerësuar kostot dhe efektet e plota të zbatimit, funksionimit dhe mbajtjes së programit të depistimit, duke marrë parasysh qartë kostot oportune dhe efektin e shpërndarjes së burimeve për alternativa të tjera të mundshme jo për qëllime të depistimit (p.sh. parandalimi parësor, trajtimet e përmirësuara dhe shërbime të tjera klinike) për menaxhimin e sëmundjes ose gjendjes shëndetësore të interesit.</p>
	<p>12. Menaxhimi i cilësisë dhe performancës së programit të depistimit Programi i depistimit duhet të ketë qëllime ose objektiva të qarta që janë të lidhura në mënyrë eksplicite me planifikimin, monitorimin, vlerësimin dhe raportimin e aktiviteteve të programit, me sisteme të dedikuara informacioni dhe financim, për të siguruar kontroll të vazhdueshëm të cilësisë dhe arritjen e objektivave të performancës.</p>

* Komponentët e një programi depistues përfshijnë rekrutimin, testimin, aksesin në informacion, diagnozën, referimin, trajtimin, ndjekjen, edukimin dhe mbështetjen e pacientit, trajnimin e stafit dhe menaxhimin dhe vlerësimin e programit.

1.5.2 Epidemilogjia e kancerit të qafës së mitrës

Duhet theksuar se kanceri i qafës së mitrës vazhdon të mbetet një problem dhe një shqetësim kryesor për shëndetin publik të të gjithë vendeve të botës. Kanceri i qafës së mitrës është kanceri i katërt më i shpeshtë në botë tek gratë: 640,000 raste të reja u regjistruan në vitin 2020

dhe 342,000 gra humbën jetën nga kanceri i cerviksit gjatë këtij viti; rreth 90% e rasteve të reja dhe vdekjeve në të gjithë botën në vitin 2020 ndodhën në vendet me të ardhura të ulëta dhe të mesme (Sung dhe bp., 2020). Më shumë se 85% e barrës globale të kancerit të qafës së mitrës ndodh në vendet në zhvillim, ku këto kancere përfaqësojnë mbi 12% të të gjithë kancereve tek femrat.

Kanceri i qafës së mitrës ishte kanceri më i diagnostikuar në 23 shtetet dhe ishte shkaku kryesor i vdekjes së gravë në 36 shtete të botës në vitin 2020; pjesa dërrmuese e këtyre shteteve gjenden në Afrikën sub-Sahariane, Melanezi, Amerikën e Jugut, dhe Azinë Jug-Lindore (Sung dhe bp., 2020). Incidenca dhe vdekshmëria rajonale ishte më e lartë në Afrikën sub-Sahariane, dhe nivele të larta në Afrikën Lindore (Malaëi ka nivelin më të lartë të incidencës dhe vdekshmërisë në botë), Afrikën Jugore, dhe Afrikën e Mesme (Sung dhe bp., 2020). Niveli i incidencës është 7 deri në 10 herë më i ulët në Amerikën e Veriut, Australi, Zelandën e Re, dhe Azinë Perëndimore (Arabia Saudite dhe Iraku), kurse nivelet e mortalitetit variojnë deri në 18 herë (Sung dhe bp., 2020). Rreziku mesatar për të vdekur nga kanceri cervikal përpara moshës 75 vjec është rreth 3 herë më i lartë në vendet më pak të zhvilluara krahasuar me vendet më të zhvilluara (Ferlay dhe bp., 2015).

Sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë, dy lloje të HPV-së, HPV 16 dhe HPV 18, janë përgjegjëse për rreth gjysmën e lezioneve cervikale pre-malinje të gradës së lartë. Infektimi kryesisht ndodh përmes kontaktit seksual; sidoqoftë, në 90% të rasteve infeksioni pastrohet me sukses nga organizmi; gratë me HIV kanë një rrezik rreth gjashtë herë më të lartë për të zhvilluar kancer të qafës së mitrës sesa gratë pa HIV. Gjithashtu, vaksinimi kundër HPV-së dhe depistimi i këtij infeksioni si dhe trajtimi i lezioneve pre-malinje përfaqësojnë mënyra kosto-efektive për të parandaluar kancerin e qafës së mitrës; nëse diagnostikohet herët, kanceri i qafës së mitrës mund të kurohet (World Health Organization, 2022a).

Virusi HPV është një shkak i nevojshëm por jo i mjaftueshëm i kancerit të qafës së mitrës; 12 lloje onkogjene të HPV-së klasifikohen në karcinogjenët e grupit 1; por faktorë të tjerë me rëndësi kritike përfshijnë disa infeksione seksualisht të transmetueshme (të tilla si HIV dhe Chlamydia trachomatis), duhanpirja, numri i lartë i lindjeve, përdorimi për një kohë të gjatë i kontraktivëve oralë (Sung dhe bp., 2020). Nivelet mbeten në mënyrë disproporcionale të larta në vendet në zhvillim dhe vendet e zhvilluara (incidenca: 18.8 vs. 11.3 për 100,000 gra, dhe vdekshmëria: 12.4 vs. 5.2 për 100,000 gra); indeksi i zhvillimit njerëzor (HDI) dhe nivelet e varfërisë duket se janë përgjegjëse për më shumë se 50% të variacionit global të vdekshmërisë nga kanceri cervikal (Sung dhe bp., 2020). Një pabarazi e tillë duket se ekziston edhe brenda vendeve të zhvilluara, si për shembull, në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (SHBA), kur niveli i vdekshmërisë nga kanceri cervikal është 2 herë më i lartë tek gratë që jetojnë në zona me varfëri të lartë krahasuar me gratë që jetojnë në zonat me varfëri të ulët (Sung dhe bp., 2020).

Pavarësisht këtyre është për t'u theksuar se nivelet e incidencës dhe vdekshmërisë kanë rënë në pjesën më të madhe të rajoneve të botës gjatë dekadave të fundit; kjo rënie lidhet ose me përmirësimin në përgjithësi të nivelit socioekonomik të të gjitha popullatave njerëzore me kalimin e kohës ose me uljen e rrezikut të infektimit persistent me HPV me rrezik të lartë si pasojë e përmirësimeve të higjenes genitale, uljes së lindjeve, dhe uljes në përgjithësi të prevalencës së sëmundjeve të transmetueshme seksualisht (Sung dhe bp., 2020).

Programet e depistimit të kancerit të qafës së mitrës përshpejtuan rënien e incidencës dhe vdekshmërisë nga kanceri i qafës së mitrës përmes zbatimit të këtyre ndërhyrjeve në shumë vende të Evropës, Oqeanisë dhe Amerikës së Veriut, pavarësisht rritjes së rrezikut midis brezave të rinj të grave në disa prej këtyre vendeve, dhe gjithashtu në Japoni, që mund pjesërisht të reflektojë ndryshimin e sjelljes seksuale dhe rritjen e transmetimit të HPV-së që kompensohet në mënyrë të pamjaftueshme nga depistimi citologjik (Sung dhe bp., 2020). Këto nivele janë ulur gjithashtu në shtetet e Karaibeve dhe Amerikës Qendrore dhe Jugore (p.sh., Argjentinë, Kili, Kosta Rika, Brazil dhe Kolumbi) gjatë viteve 2000, edhe pse shkalla e incidencës mbetet e lartë (Sung dhe bp., 2020). Në mungesë të depistimit efektiv, si në Evropën Lindore dhe Azinë Qendrore, ka pasur rritje të shpejtë të vdekshmërisë së parakohshme nga kanceri i qafës së mitrës në gjeneratat e fundit (Sung dhe bp., 2020). Ndoshta më shqetësuese janë rritjet uniforme të raportuara kohët e fundit në 7 nga 8 vendet e Afrikës Sub-Sahariene, duke përfshirë Gambian, Kenian, Malaëin, Seychellet, Afrikën e Jugut, Ugandën dhe Zimbabven (Sung dhe bp., 2020).

Kanceri i qafës së mitrës konsiderohet pothuajse plotësisht i parandalueshëm për shkak të masave parandaluese primare shumë efektive (vaksina kundër HPV) dhe dytësore (depistimi); megjithatë, këto masa nuk janë zbatuar në mënyrë të barabartë në dhe brenda vendeve. Që nga maji 2020, <30% e vendeve me të ardhura të ulëta-të mesme kishin zbatuar programe kombëtare të vaksinimit të HPV-së krahasuar me >80% të vendeve me të ardhura të larta (Sung dhe bp., 2020). Vetëm 44% e grave në vendet me të ardhura të ulëta-të mesme janë depistuar ndonjëherë për kancerin e qafës së mitrës, me prevalencën më të ulët midis grave në Afrikën sub-Sahariene (median në rang vendi 16,9%; spektri, 0,9%-50,8%), krahasuar me >60% në vendet me të ardhura të larta (Sung dhe bp., 2020).

Në rajone të tilla, me rëndësi kritike është të sigurohet që programet depistuese dhe të vaksinimit të varura nga burimet në dispozicion po zbatohen për të transformuar situatën (Sung dhe bp., 2020). Programet e vaksinimit kundër HPV mund të zvogëlojnë barrën afatgjatë të kancerit të qafës së mitrës në të ardhmen, nën supozimin e vaksinimit të një numri të arsyeshëm grash dhe vajzash dhe OBSH aktualisht rekomandon vaksinimin me 2 doza të vajzave nga mosha 9 deri në 13 vjeç si ndërhyrja më kosto efektive (Sung dhe bp., 2020).

Programet e depistimit me cilësi të lartë janë gjithashtu të rëndësishme për të parandaluar kancerin e qafës së mitrës tek gratë e pavaksinuara dhe për nëntipet onkologjike që nuk mbulohen nga vaksina (Sung dhe bp., 2020). OBSH rekomandon depistimin e grave të moshës 30 deri në 49 vjeç – qoftë përmes inspektimit vizual me acid acetik në mjedise me burime të ulëta, një test Papanicolaou (citologjia e qafës së mitrës) çdo 3 deri në 5 vjet, ose testimi i HPV-së çdo 5 vjet – i shoqëruar me trajtimin në kohë dhe efikas të lezioneve pre-kanceroze (Sung dhe bp., 2020).

Faktet shkencore mbështesin përdorimin e testeve të bazuara në HPV për zbulimin e lezioneve pre-kanceroze si një test i preferuar për depistimin parësor, teste që gjithashtu mund të ofrojnë mundësinë për marrjen vetë të mostrës (kampionit) për gratë që jetojnë në zona të largëta ose që ngurrojnë t'i nënshtrohen ekzaminimit gjinekologjik (Sung dhe bp., 2020). Studimet sugjerojnë se testimi i HPV-së me kampion vetjak (të marrë nga vetë gruaja) mund të jetë me kosto-efektiv, qoftë si një shtesë në programet ekzistuese të depistimit ose si një strategji parësore e depistimit, duke rritur nivelin e frekuentimit të depistimit, duke ulur kostot e testimit dhe duke tërhequr më shumë gra të pa depistuar më parë ose që i janë nënshtrohur depistimeve më rrallë sesa rekomandimet (Sung dhe bp., 2020). Gjithashtu janë të nevojshme përpjekjet për të rritur aksesin në trajtim dhe kujdes paliativ midis pacientëve me tumore invazive, veçanërisht në vendet në zhvillim (Sung dhe bp., 2020).

Në vitin 2018, duke pasur parasysh barrën e konsiderueshme globale të kancerit të qafës së mitrës dhe pabarazinë në rritje, Drejtori i Përgjithshëm i OBSH-së bëri një thirrje për veprim global për eliminimin e kancerit të qafës së mitrës (synimi: ≤ 4 raste për 100,000 gra në mbarë botën) nëpërmjet strategjisë së ndërhyrjes së trefishtë të: 1) vaksinimit të 90% të të gjitha vajzave deri në moshën 15 vjeç, 2) depistimit të 70% të grave dy herë në grupmoshën 35 deri në 45 vjeç, dhe 3) trajtimi i të paktën 90% të të gjitha lezioneve pre-kanceroze të zbuluara gjatë depistimit (Sung dhe bp., 2020). Një modelim i realizimit të këtyre objektivave parashikoi se do të mund të shmangeshin mbi 74 milionë raste me kancer cervical dhe më shumë se 62 milionë vdekje nga ky kancer gjatë shekullit të ardhshëm (Sung dhe bp., 2020). Ky synim parashikohet të arrihet nga viti 2055 deri në vitin 2059 në vendet e zhvilluara, ndërsa në vendet në zhvillim, mund të arrihet në fund të shekullit të 21-të, duke pasqyruar hendekun e dukshëm në nivelet bazë të incidencës dhe burimet e nevojshme për të arritur qëllimin (Sung dhe bp., 2020).

Gjetjet nga studimet e fundit, megjithatë, sugjerojnë mundësi për të parandaluar kancerin e qafës së mitrës në mjedise me burime të kufizuara duke miratuar strategjinë e kombinuar të vaksinimit dhe depistimit, e cila ka rezultuar të jetë me kosto efektive në disa vende me të ardhura të ulëta dhe të mesme dhe pritet të përshpejtojë realizimin e objektivit brenda 11 deri në 31 viteve në vendet në zhvillim (Sung dhe bp., 2020). Përditësimi i udhëzimeve të vitit 2020 nga Shoqata Amerikane e Kancerit rekomandon që gratë të fillojnë depistimin e kancerit të

qafës së mitrës në moshën 25 vjeç dhe t'i nënshtrohen testimi parësor HPV çdo 5 vjet deri në moshën 65 vjeç si një opsion i preferuar (Sung dhe bp., 2020).

Në këtë mënyrë, kanceri i qafës së mitrës plotëson kushtet e sëmundjes (shiko Tabelën i) duke qënë e përshtatshme për depistim, pasi përbën një shqetësim të vërtetë për shëndetin publik, ka prevalencë të lartë, historia natyrore e kancerit cervikal lejon një fazë subklinike mjaft të gjatë ku sëmundja mund të kapet herët dhe popullata target për depistim është e përcaktuar mjaft qartë. Nga ana tjetër, edhe kushtet lidhur me testin apo ndërhyrjen dhe ato të lidhur me parimet e programit të depistimit (shih Tabelën i) gjithashtu plotësohen.

Në vijim po paraqesim një përshkrim të historisë dhe elementëve të tjerë të Pap testit (ose Papanicolaou test) i cili prej shumë dekadash është përdorur si mjeti depistues kryesor për kancerin e qafës së mitrës.

1.5.3 Historiku i shkurtër i zhvillimit të citologjisë dhe Pap testi

Historia e citologjisë mund të datojë shumë herët, që në vitin 500 para Krishtit, kur u raportuan raportet e para të diagnozës morfologjike vizuale gjatë autopsisë; megjithatë, shpikja e mikroskopit nga Hans Janssen dhe Sacharias Janssen në vitet 1600 bëri të mundur diagnozën mikroskopike; pionierët italianë si Marcello Malpighi dhe hollandezi Antony van Leeuëenhoek e cuan përpara zhvillimin e citologjisë sepse përdorën mikroskopin për të studiuar qelizat dhe indet humane; sidoqofë, vetëm në shekullin 19 mikroskopi filloi të fitonte rëndësinë e tij në fushën e mjekësisë (Diamantis dhe bp., 2013).

Me kalimin e kohës mikroskopi filloi të përdoret për të studiuar jo vetëm membranën e qelizës por edhe citoplazmën dhe strukturat e tjera brenda saj; këtu vlen të përmendet padyshim puna e shumë studiuesve si për shembull Félix Dujardin (1802–1860), Jan Evangelista Purkinje (1787–1869), Matthias Jacob Schleiden (1804–1881), Theodor Schëann (1810–1882); Rudolf Virchoë (1821–1902) formuloi teorinë e qelizës, në të cilën psikologji Johannes Peter Müller (1801–1858) pati një influencë të madhe; në fakt Müller konsiderohet si babai i mikroskopisë mjekësore dhe ishte i pari që vendosi kriteret mikroskopike për diagnozën diferenciale midis neoplazmave benignje dhe malinje (Diamantis dhe bp., 2013).

Që nga ky moment e më tutje, historia e citologjisë mund të ndahet në historinë e citologjisë aspirative, citologjisë gjinekologjike dhe citologjike jo-gjinekologjike.

1.5.3.1 Citologjia aspirative

Rrënjët e citologjisë aspirative datojnë në mesin e shekullit të 19-të kur mjeku irlandez Francis Rynd shpiku gjilpërën e zbrazët nga brenda; kurse përpjekja e parë për të diagnostikuar një tumor me përdorimin e gjilpërës u krye nga Kün në vitin 1846 kurse Menetrier¹⁹ në vitin 1886

dhe Kronig në vitin 1887 ishin të parët që diagnostikuan tumoret malinje të mushkërive përmes biopsisë me gjilpërë; Ernst Manheim është i pari që raportoi lidhur me teknikën e biopsisë me aspirim me gjilpërë të hollë (fine) – fine needle aspiration (FNA), që janë gjilpëra me diametër shumë të vogël, 1 mm në atë kohë, kurse konsolidimi i teknikës së FNA-së i dedikohet Hayes Martin dhe Edëard Ellis (Diamantis dhe bp., 2013). FNA si teknikë u përsos më tej vecanërisht në Suedi pas gjysmës së dytë të shekullit të 20-të përmes disa studiuesve fenomenalë si për shembull Franzën, Zajicek dhe Loëhagen (Diamantis dhe bp., 2013).

1.5.3.2 Citologjia jo-gjinekologjike

Citologjia jo-gjinekologjike u zhvillua paralelisht me atë gjinekologjike, duke ndjekur shpikjet dhe zhvillimet teknologjike përkatëse. Fushat e tjera të citologjisë eksfoliative filluan gjatë shekullit të 19-të, si për shembull citologjia e sputumit, citologjia e kancerit dhe citologjia e efuzioneve dhe lëngjeve humane (Diamantis dhe bp., 2013).

Duke qënë se këto çështje dalin përtej qëllimit të këtij punimi shkencor, ne nuk po i shtjellojmë me hollësi ato, në mënyrë që të përqëndrohemi tek citologjia gjinekologjike (shih në vijim).

1.5.3.3 Citologjia gjinekologjike

Citologjia e traktit gjenital femëror i ka fillesat në mesin e shekullit të 19-të; duke filluar në 1843, Gluge ilustroi qelizat kanceroze nga gërvishtja (scarping) e kancerit cervikal uterin, kurse Alfred Donné në vitin 1844 dhe Pouchet në vitin 1847 përshkruan citologjinë e sekrecioneve vaginale; në vitin 1871 për herë të parë amerikani Richardson propozoi diagnozën citologjike të kancerit të qafës së mitrës, përmes marrjes së një sasive të vogël pjesësh qelizore nga sipërfaqja e tumorit dhe më pas ekzaminimin e tyre në mikroskop (Diamantis dhe bp., 2013).

Interesi shkencor për përdorimin e mikroskopit për observimin e kampioneve vaginale u rrit në fillimin e shekullit të 20-të; kështu observimi mikroskopik i kampioneve vaginale filloi si studim i ciklit menstrual të kafshëve nga Georgios Papanicolaou (1883-1962); kjo më vonë u përshtat për njerëzit nga Ramirez; gjatë studimeve të epitelit vaginal, Papanicolaou vëzhgoi qelizat kanceroze në kampionet vaginale të grave me kancer të qafës së mitrës; këto rezultate ai i prezantoi në vitin 1928 në një Konferencë shkencore në SHBA, por komuniteti shkencor nuk i besoi gjetjeve të tij dhe në këtë kohë nuk i'a njohën meritën për këtë zbulim; megjithatë, vlera e zbulimit të Papanicolaous u konfirmua disa vite më vonë dhe testi përkatës mori emrin e tij (Pap test) [Diamantis dhe bp., 2013]. Njëkohësisht me Papanicolaou-n, një patolog Rumun, Aurel Babes, përpunoi një teknikë tjetër për të identifikuar qelizat kanceroze në kampionet vaginale, duke krijuar testin “Babes”. Papanicolaou vazhdoi me zbulimet dhe publikimet e punimeve të tij, të cilat kulmuan në botimin në vitin 1954 të monografisë së jashtëzakonshme të titulluar “Atlas i Citologjisë Eksfoliative”, që përbën një gur kilometrik në fushën e citologjisë (Diamantis dhe bp., 2013).

Puna e Papanicolaou u cua më tej nga gjinekology Ernest Ayre, i cili në vitin 1948 shpiku spatulën për të marrë material qelizor nga qafa e mitrës, për të vijuar më tej për përshkrimin e ndryshimeve në mukusin cervikal të shkaktuara nga virusi HPV; në vitin 1976 Alexandër Meisels dhe Roger Fortin konfirmuan shkencërisht që HPV shkakton ndryshimet e njohura citologjike dhe histologjike në epitelin e qafës së mitrës, dhe po këtë vit u sugjerua që HPV është e lidhur me kancerin cervikal nga Harald zur Hausen; më pas ky studiues identifikuan HPV-16 dhe HPV-18 në lezionet kanceroze të cerviksit (Diamantis dhe bp., 2013).

Një tjetër figurë e rëndësishme në periudhën post-Papanicolaou në fushën e citologjisë gjinekologjike ishte Stanley Patten (1924-1997); kulmi i kontributit të tij përfaqësohet nga traktati i tij monumental “Citopatologjia diagnostike e qafës së mitrës”, e cila konsiderohet si një nga veprat më kryesore referencë në këtë fushë (Diamantis dhe bp., 2013). Pas njohjes së përgjithshme të kontributit të Pap-testit në diagnostikimin e hershëm të kancerit të qafës së mitrës, një përpjekje u lançua në vitin 1988 për herë të parë nga Instituti Kombëtar i Kancerit në Bethesda Maryland në SHBA me qëllim kodifikimin e gjetjeve të strishove të qafës së mitrës. Kjo përpjekje çoi në formimin e Sistemit Bethesda (Diamantis dhe bp., 2013).

Le të ndalemi një cast tek Georgios Papanicolaou i cili ishte i pari që përdori strishot vaginale në mënyrë sistematike, duke i dhënë emrin e tij testit përkatës (Pap test). Papanicolaou lindi në Greqi, më pas emigroi në SHBA në vitin 1913. Duke qënë se fillimisht kontributi i tij në 1928-ën, nuk u mor në konsideratë, Papanicolaou vazhdoi përpjekjet dhe në vitin 1940 ai arriti të financonte kërkimin e tij shkencor, gjë që i mundësoi zhvillimin e një teknike të re ngjyrore që përfshinte fiksimin e lagësht në një solucion eter-alkooli, duke demonstruar se strisho vaginale lejonte një diagnozë më të hershme të kancerit cervikal gjë që mundësohej nga marrja e njëpasnjëshme e strishove vaginale; kjo teknikë u quajt citologji eksfoliative (Papanicolaou, 1942). Më pas puna e Papanicolaou-t u njoh nga komuniteti shkencor. Duhet të theksojmë se klasifikimi që propozoi Papanicolaou siguron një vlerësim të gjasave të pranisë së kancerit cervikal invaziv, kurse klasifikimet citologjike cervikale moderne ofrojnë një vlerësim të gjasave të pranisë së sëmundjes pre-invazive.

Në mesin e viteve 1950, depistimi i kancerit cervikal nëpërmjet citologjisë eksfoliative po aplikohet gjerësisht në Amerikën Veriore dhe në vende të tjera gjithashtu, me fakte shkencore në rritje lidhur me përfitimet e depistimit në drejtim të uljes së vdekshmërisë (Christopherson dhe Scott, 1977; Hakama Louhivuori, 1988; Hristova dhe Hakama, 1997; Macgregor dhe bp., 1994).

1.5.4 Terminologjia e citologjisë dhe histologjisë cervikale sipas klasifikimeve të ndryshme

Sistemi i klasifikimit të Papanicolaou-t për diagnozën citologjike të kancerit të qafës së mitrës u propozua në vitin 1954; ky sistem i referohej të gjitha llojeve të kampioneve citologjike dhe vlerësonte shkallën e sigurisë lidhur me praninë apo mungesën e kancerit, duke mos pasur lidhje me lezionet pre-kanceroze (Tabela ii) [Papanicolaou, 1954].

Tabela ii. Klasifikimi Papanicolaou i raporteve citologjike

Klasa I	Negativ (normal)	Mungesë e qelizave atipike ose anormale
Klasa II	Negativ (atipi beninj)	Qelizat atipike janë të pranishme por pa tipare anormale
Klasa III	E dyshimtë (sugjerues për malinjitet)	Qeliza me tipare jonormale sugjerojnë por nuk konkludojnë përfundimisht për malinjitet
Klasa IV	Pozitiv (sugjerues fuqishëm për malinjitet)	Qelizat dhe grupet e qelizave pothuajse konkludojnë për malinjitet
Klasa V	Pozitiv (malinjitet i konfirmuar)	Qelizat dhe grupet e qelizave padyshim që konkludojnë për malinjitet

Ndërsa ky sistem është adekuat për diferencimin beninj nga ai malinj, ai nuk është në përputhje me kuptimin tonë aktual të procesit të displazi-karcinomës. Laboratorët u përpoqën të përfshijnë konceptin e displazisë në sistemin Papanicolaou, por rezultati ishte pakënaqshëm dhe krahasimi i rezultateve midis laboratorëve ishte i pamundur. Përveç kësaj, nuk kishte inde ekuivalent për klasat II deri në IV (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Për të zbutur disa nga mangësitë e klasifikimit numerik të Papanikolaut, disa laboratorë adoptuan sistemin displazi-karcinoma, ndërsa të tjerët përdorën sistemin e neoplazisë intraepiteliale të qafës së mitrës (CIN) [Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015]. Sistemi i displazi-karcinomës raporton Pap teste jonormale në një mënyrë të ngjashme me klasifikimet në biopsinë e qafës së mitrës: displazi e lehtë, displazi e moderuar, displazi e rëndë, karcinoma in situ (CIS) dhe karcinoma skuamoze; ky sistem klasifikimi ka avantazhet e të qenit drejtpërdrejt i krahasueshëm me biopsinë e indeve dhe i kuptohet mirë nga klinikistët dhe patologët (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015). Sistemi CIN është disi i ngjashëm me sistemin displazi-karcinoma: CIN I është displazi e lehtë; CIN II është displazi e moderuar; dhe CIN III kombinon displazinë e rëndë dhe karcinomën in situ. Patologët nuk mund të diferencojnë me besueshmëri displazinë e rëndë nga CIS, edhe me një ekzemplar biopsie; CIS nënkupton invazion të pashmangshëm pa trajtim, ndërsa displazia e rëndë mund të bëjë regres; meqenëse këto nuk diferencoheshin lehtë, ato u kombinuan si CIN III (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015; Evans dhe bp., 1986).

Pavarësisht avantazheve të këtyre sistemeve të reja të klasifikimit, kishte probleme pasi shumë laboratorë vazhdonin të përdornin klasat e sistemit të vjetër të klasifikimit sipas Papanikolaut.

Për t'i tejkaluar vështirësitë, mjekët dhe teknikët e laboratorit u mbledhën në vitin 1988 dhe më tej në vitin 1991 në Bethesda, Maryland, SHBA në një takim të sponsorizuar nga National Cancer Institute; takimet kulmuan me atë që sot njihet si Sistemi Bethesda, që përfshin një seri udhëzuesish dhe rekomandimesh të reja të përditësuara, sepse “Grupet e sistemit Papanicolaou nuk pasqyrojnë kuptimin aktual të neoplazisë së qafës së mitrës dhe klasat Papanicolaou nuk kanë një ekuivalent në terminologjinë diagnostikuese të indeve”. (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015). Sistemi Bethesda synonte që të uniformizonte raportimin e Pap testeve cervikale dhe të zbatonte një sistem që ishte në përputhje me nivelin aktual të kuptimit të procesve neoplazike; gjithashtu ishte një përpjekje për të ulur variacionin midis studiuesve duke ulur numrin e kategorive diagnostikuese (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Sistemi Bethesda i klasifikimit të strishove vaginale i trajton Pap testet në tre aspekte: lidhur me përshtatshmërinë e tyre, lidhur me kategorizimin e përgjithshëm të tyre dhe lidhur me diagnozën përshkruese; strishove anormale mund t'u bashkëngjitet rekomandimi përkatës; për çdo aspekt të Sistemit Bethesda mund të bëhen komente të tjera për të klasifikuar më mirë lezionin; pjesa dërrmuese e kampioneve të marra për Pap test janë të kënaqshme për vlerësimin e tyre lidhur me praninë e qelizave kanceroze (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Klasifikimi i lezioneve cervikale (nga strishot e marra për Pap test) sipas Sistemit Bethesda paraqitet në Tabelën iii (Nayar dhe Wilbur, 2015).

Tabela iii. Sistemi Bethesda, versioni i vitit 2014

LLOJI I KAMPIONIT
Tregoni kamionin konvencional (strisho Pap), përgatitjen me bazë të lëngshme (Pap test) kundrejt të tjerave

PËRSHTATSHMËRIA E KAMPIONIT

- E kënaqshme për vlerësim (përshkruani praninë ose mungesën e komponentit të zonës endocervikale/të transformimit dhe çdo tregues tjetër të cilësisë, p.sh. gjak që pengon pjesërisht pamjen, inflamacionin, etj.)
- E pakënaqshme për vlerësim (specifikoni arsyen)
 - Kampioni refuzohet/nuk përpunohet (specifikoni arsyen)
 - Kampioni është përpunuar dhe ekzaminuar, por përshtatshmëria e pakënaqshme për vlerësimin e anomalive epiteliale për shkak të (specifikoni arsyen)

KATEGORIZIMI I PËRGJITHSHËM (opsionale)

- Negativ për leziona intraepiteliale ose malinje
- Të tjera: shih Interpretimin/Rezultatit (p.sh. qelizat endometriale te një grua ≥45 vjeç)
- Anomali të qelizave epiteliale: shihni Interpretimin/Rezultatit (specifikoni "skuamoz" ose "glandular", sipas rastit)

INTERPRETIMI/REZULTATI

Negativ për leziona intraepiteliale ose malinjitet
(Kur nuk ka fakte qelizore të neoplazisë, deklaroheni këtë në Kategorizimin e Përgjithshëm më sipër dhe/ose në seksionin Interpretimit/Rezultatit në raport - nëse ka apo jo organizma ose gjetje të tjera jo-neoplazike)

Gjetjet jo-neoplazike (opsionale për t'u raportuar)

- Variacione qelizore jo neoplazike

-
- Metaplazi skuamoze
 - Ndryshime keratotike
 - Metaplazi tubale
 - Atrofi
 - Ndryshime të lidhura me shtatzëninë
 - Ndryshime qelizore reaktive që lidhen me:
 - _ Inflamacionin (përfshin riparimin tipik)
 - Cervicitin limfocitar (folikular).
 - _ Rrezatimin
 - _ Pajisjet kontraceptive intrauterine (IUD)
 - Statusi i qelizave të gjëndrave pas histerektomisë

Organizmat

- Trichomonas vaginalis
- Organizma kërpudhash morfologjikisht në përputhje me Candida spp.
- Zhvendosja e florës bakteriale sugjeron për vaginozë bakteriale
- Baktere morfologjikisht në përputhje me Actinomyces spp.
- Ndryshime qelizore në përputhje me virusin herpes simplex
- Ndryshime qelizore në përputhje me citomegalovirusin

Të tjera

- _ Qelizat endometriale (në një grua të moshës ≥ 45 vjeç)
(Gjithashtu specifikoni nëse është "negativ për lezionin intraepitelial skuamoz ")

Anomalitë e qelizave epiteliale

Qelizat skuamoze

- _ Qeliza skuamoze atipike
 - Me rëndësi të papërcaktuar (ASC-US)
 - Nuk mund të përjashtohet HSIL (ASC-H)
- _ Lezioni intraepitelial skuamoz i gradës së ulët (LSIL)
(Përfshin: HPV/displazi të lehtë/CIN-1)
- _ Lezioni intraepitelial skuamoz i gradës së lartë (HSIL)
(Përfshin: displazinë e moderuar dhe të rëndë, CIS; CIN-2 dhe CIN-3)
 - Me veçori të dyshimta për invazion (nëse dyshohet për invazion)
- _ Karcinoma e qelizave skuamoze

Qelizat glandulare

- _ Atipike
 - Qelizat endocervikale (NOS ose specifikoni në komente)
 - Qelizat endometriale (NOS ose specifikoni në komente)
 - Qelizat glandulare (NOS ose *specifikoni në komente*)
- _ Atipike
 - Qelizat endocervikale, favorizojnë neoplazinë
 - Qelizat glandulare, favorizojnë neoplazinë
- _ Adenokarcinoma endocervikale in situ
- _ Adenokarcinoma
 - Endocervikale
 - Endometriale
 - Ekstrauterine
 - E papërcaktuar ndryshe (NOS)

Neoplazi të tjera malinje (specifikoni)

TESTIMI SHITESË

Jepni një përshkrim të shkurtër të metodës(ave) të testit dhe raportoni rezultatin në mënyrë që të kuptohet lehtësisht nga klinicisti

INTERPRETIMI ME KOMPJUTER I CITOLOGJISË SË QAFËS SË MITRËS

Nëse rasti shqyrtohet nga një pajisje e automatizuar, specifíkoni pajisjen dhe rezultatin
SHËNIME EDUKATIVE DHE KOMENTE SHTOJCË NË RAPORTET E CITOLOGJISË (opsionale)

Sugjerimet duhet të jenë koncize dhe në përputhje me udhëzimet e ndjekjes klinike të publikuara nga organizatat profesionale (mund të përfshihen referenca të publikimeve përkatëse)
Shkurtime: CIN – neoplazia intraepiteliale cervikale; CIS – karcinoma in situ; HPV – humanpapilloma virus; NOS – E papërcaktuar ndryshe; Pap - Papanicolaou

Një nga avantazhet më të mëdha të Sistemit të Bethesdës (TBS) është pohimi lidhur me përshtatshmërinë e kampionit; një kampion mund të jetë i përshtatshëm për interpretim ose të jetë i përshtatshëm por i kufizuar nga një apo më shumë faktorë; për shembull, nëse ka gjak me tepricë, që kufizon pamjen, nëse ka inflamacion, ose fiksion të dobët, etj., atëherë interpretimi mund të jetë më pak i saktë. Nëse këta faktorë janë në një shkallë të madhe, atëherë kampioni i indeve mund të konsiderohet i papërshtatshëm për t'u interpretuar; kështu, për shembull, mungesa e qelizave endocervikale, që mund të nënkuptojë një kampion jo optimal të zonës së transformimit tek një grua pas menopauzës që ende e ka qafën e mitrës, bën që kampioni të gjykohet si i përshtatshëm por i kufizuar, në vend se të konsiderohet i papërshtatshëm (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015). Menaxhimi klinik i një kampioni që është i përshtatshëm për interpretim, por i kufizuar, varet nga konteksti klinik dhe gjetja aktuale dhe të mëparshme citologjike; kurse ndjekja e pacientes varion në bazë të klinikistëve. Për shembull, nëse një grua që ka pasur një kampion të kënaqshëm dhe normal para disa vitesh por tani vjen me një kampion të përshtatshëm por të kufizuar për shkak të gradës së lartë të inflamacionit, shumë mjekë mund të vendosin të vazhdojnë depistimin në intervalet rutinë në vend që të përsërisin Pap testin pas trajtimit; nga ana tjetër, nëse një kampion i tillë normal, i kënaqshëm por i kufizuar do të paraqitej tek një grua të diagnostikuar rishtas me procese displazike, ky raport mund të interpretohej si një fallco-negativ i mundshëm, dhe mund të vendoset ndjekja e duhur (Lieu, 1996). Përpara Sistemit të Bethesdas, nuk shqyrtohej çështja e përshtatshmërisë së kampionit; prandaj, disa kampione në dukej normale ndoshta do të duhet të ishin konsideruar si të papërshtatshme në disa rrethana klinike të caktuara (Lieu, 1996).

Në Sistemin Bethesda, kategorizimi i përgjithshëm i referohet faktit nëse kampioni është normal apo anormal; është vlerësuar se deri në 90% të kampioneve Pap janë brenda kufijve normalë ose tregojnë ndryshime qelizore beninje; nëse kampioni indor është anormal, atëherë kategorizimi i përgjithshëm i drejton mjekët klinikistë tek diagnozat përshkruese (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Diagnozat përshkruese janë “zemra” e një raporti jonormal të Pap testit; ekzistojnë disa kategori të përgjithshme të përshkruesve: infeksioni, ndryshimet reaktive dhe riparuese, anomalitë e epitelit, neoplazitë malinje joepiteliale dhe vlerësimi hormonal (vetëm kampionet vaginale); shumica e këtyre kategorive janë vetë-shpjeguese. Ndryshimet reaktive dhe ndryshimet riparuese i referohen ndryshimeve të vogla epiteliale që nuk janë normale, por nuk

konsiderohen pre-neoplazike; këto nuk kërkojnë përpunim të mëtejshëm; anomalitë më të rëndësishme bien në kategorinë e anomalive epiteliale (Lieu, 1996).

Lezionet më të rëndësishme të zbuluara zakonisht nga Pap testi janë **anomalitë skuamoze të qafës së mitrës**; sistemi Bethesda zëvendëson të gjitha sistemet e mëparshme të klasifikimit me një krejtësisht të ri. Për lezionet skuamoze, përshkruesit janë qelizat skuamoze atipike me rëndësi të papërcaktuar (ASCUS), lezionet skuamoze intraepiteliale të shkallës së ulët (LGSIL), lezionet skuamoze intraepiteliale të shkallës së lartë (HGSIL) dhe karcinomat skuamoze (SCC); përshkruesi ASCUS i referohet qelizave që janë më anormale se qelizat që shihen në lezione reaktive ose inflamatore, por nuk përmbushin të gjitha kriteret për LGSIL ose HGSIL (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015). Midis 10% dhe 45% e këtyre rasteve do të rezultojnë të jenë SIL pas 6 deri në 12 muaj ndjekje; SIL mund të jetë i shkallës së lartë, veçanërisht nëse janë parë qeliza atipike metaplastike; edhe pse mund të bëhet një deklaratë mbi të cilën procesi është i favorizuar, ka shumë mbivendosje (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015). Sipas udhëzimeve të përkohshme të zhvilluara në vitin 1992 nga Instituti Kombëtar i Kancerit (NCI), një pacienteje me ASCUS dhe infeksion të rëndë duhet t'i përsëritet testi brenda 2 deri në 3 muaj pas trajtimit të infeksionit në mënyrë që procesi riparues të ulet; kur ASCUS gjendet në një grua në postmenopauzë që nuk merr hormone, ajo duhet të bëjë një test pas estrogjenit topikal, sepse qelizat parabazale që shihen në indet atrofike mund të jenë të vështira për t'u dalluar nga qelizat që dalin nga SIL (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015). Pacientët me ASCUS, reaktive, ose ASCUS të pa klasifikuar ndryshe, duhet të ndiqen me Pap test çdo 4 deri në 6 muaj për 2 vjet; ekzaminimi rutinë mund të rifillojë pas tre testeve negative të njëpasnjëshme. ASCUS, në favor të SIL, duhen ndjekur si rastet me LGSIL; ASCUS persistent, ASCUS në një paciente me rrezik të lartë ose ASCUS në një paciente jo të besueshme është një tregues për kolposkopi (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015). Ka alternativa të tjera përveç udhëzimeve të NCI-së. Disa mjekë mund të kërkojnë drejtpërdrejt kolposkopi dhe biopsi pas një diagnoze citologjike të ASCUS, pasi ekzaminimi histologjik mund të jetë më i avancuar se sa ekzaminimi citologjik; në rastin më të mirë, menaxhimi mbetet i diskutueshëm (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Përshkruesi LGSIL përfshin si displazinë e lehtë ashtu edhe kondilomën akuminatim; kombinimi i këtyre dy lezioneve në një kategori diagnostike është një aspekt i diskutueshëm i Sistemit Bethesda; arsyeja për kombinimin e tyre është ngjashmëria në historinë natyrore dhe trajtimin; trajtimi dhe ndjekja e këtyre pacientëve është e diskutueshme; udhëzimet e përkohshme lejojnë vazhdimin e Pap testit cdo 4 deri në 6 muaj si një opsion; kolposkopia dhe biopsia indikohen për LGSIL persistente; ekzaminimi rutinë mund të rikthehet pas tre testeve negative të njëpasnjëshme; siç u përshkrua më parë, shumica e lezioneve ose mbeten të pandryshueshme ose regresojnë; një alternativë tjetër është të vazhdohet drejtpërdrejt me kolposkopinë dhe biopsinë, sepse lezioni mund të jetë më i avancuar sesa tregohet nga Pap testi (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Displasia e moderuar, displazia e rëndë dhe karcinoma in situ përfshihen në HGSIL; këto janë leziona serioze që kërkojnë biopsi dhe trajtim, kështu që ato kombinohen në një kategori diagnostike; pacientet me këto leziona mund të kenë pasur LGSIL që ka përparuar, ose mund të mos kenë bërë Pap teste të rregullta, duke rezultuar në zbulimin e vonshëm të lezionit; kjo qasje e gjerë ndaj kategorizimit çon në më pak mospërputhje në raportim (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Diagnoza e SCC-së përfaqëson dështimin e një programi depistimi bazuar në Pap testin; në shumicën e rasteve, ai përfaqëson dështimin për të bërë teste Pap në mënyrë rutinë; megjithëse karcinoma mikroinvazive ose invazive e qelizave skuamoze shpesh mund të trajtohet me sukses, mbijetesat 5-vjeçare variojnë nga 80% në 90% në fazën I deri në 10% në 15% në fazën IV (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Lezionet glandulare të qafës së mitrës janë më pak të zakonshme se lezionet skuamoze; anomalitë citologjike janë shumë më të vështira për t'u njohur, edhe për citopatologët; sistemi Bethesda njihet qelizat atipike glandulare me rëndësi të papërcaktuar (AGCUS) dhe adenokarcinomën endocervikale si kategori diagnostikuese; nuk ka asnjë kategori të quajtur "lezion intraepitelial i gjëndrave endocervikale" analoge me dëmtimet skuamoze (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015). Kriteret mikroskopike për diagnostikimin e lezioneve glandulare nuk janë aq të qarta sa për lezionet skuamoze; përpunimi dhe menaxhimi i lezioneve glandulare nuk ka konsensus; udhëzimet e NCI-së rekomandojnë biopsinë e konit nëse dyshohet për adenokarcinoma in situ; një gjetje e AGCUS duhet të pasohet nga një kampion me Cytobrush të kanalit endocervikal ose me një kyretazh endocervikal, në varësi të historisë dhe gjetjeve fizike; megjithatë, ato nuk janë aspak mënyra e vetme e pranuar e ndjekjes (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Pap testi luan pak ose aspak rol në depistimin parësor të kancerit endometrial ose ovarian pasi ka sensitivitet shumë të ulët; jo rrallë, qelizat endometriale citologjikisht beninje shihen rastësisht në Pap testet e grave asimptomatike në postmenopauzë; udhëzimet e NCI-së nuk e trajtojnë këtë çështje. Është e paqartë se për çfarë kujdesi kanë nevojë këto gra; disa mjekë mund të kryejnë një biopsi endometriale ndërsa të tjerët mund të zgjedhin që vetëm të ndjekin pacientet (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

Ka algoritme për veprimet e nevojshme që duhet të kryhen në rastin e citologjisë anormale të qafës së mitrës, të bazuara kryesisht në rekomandimet e NCI-së; ka shumë alternativa të pranueshme për këto udhëzime, veçanërisht në fushat e diskutueshme të menaxhimit të ASCUS dhe LGSIL; përveç kësaj, disa mjekë mund të përdorin teste të tjera triazhi, të tilla si cervikografia, larja me acid acetik e qafës së mitrës ose testimi i HPV-së; sigurisht, faktorë të tillë si historia e mëparshme e Pap-it, faktorët e rrezikut epidemiologjik, niveli i rehatisë së pacientit dhe klinikistit dhe besueshmëria e pacientit mund të ndikojnë në sasinë e testeve

dhe menaxhimin e pacienteve me një Pap-test jonormal (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015). Në mënyrë të dukshme, mjeku i familjes është në një pozicion unik për të peshuar të gjithë këta faktorë pasi ai ose ajo zakonisht ka një marrëdhënie të gjatë dhe të vazhdueshme me pacientet (Lieu, 1996; Nayar dhe Wilbur, 2015).

1.5.4.1 Vlera e Pap testit

Pap testi është një ndër testet depistues më efektivë për një kancer të shpeshtë, sic është kanceri i qafës së mitrës. Përdorimi i tij masiv në vendet e zhvilluara ka bërë që karcinoma e qelizave skuamoze të jetë në vendin e 10-të ndër kanceret më të shpeshta të femrave, kurse në vendet në zhvillim ku programet depistuese nuk janë të konsoliduara ose nuk ofrohen, kjo karcinomë është lezioni malinj më i shpeshtë midis grave (Parkin, Läärä dhe Muir, 1988). Qartësisht, aplikimi i Pap testit për depistimin e kancerit të qafës së mitrës është shoqëruar me rënie spektakolare të incidencës së këtij kanceri në të gjitha vendet e zhvilluara, duke përmenduar Islandën, vendet Nordike, Kanadanë, SHBA dhe vende të tjera të zhvilluara (Gustafsson dhe bp., 1977). Ndërkohë, në Norvegji, e cila vendosi që të mos zbatonte një program kombëtar depistimi bazuar në Pap testin, u vu re një rritje e incidencës së karcinomës skuamoze të cerviksit midis viteve 1955-1975; më pas, me futjen e depistimit me anë të Pap testit, u vu re një reduktim i madh i incidencës së karcinomës skuamoze të cerviksit në këtë shtet (Lönnberg dhe bp., 2015).

Këto të dhëna dëshmojnë për efektivitetin e depistimit bazuar në Pap test për reduktimin e incidencës së karcinomës së qelizave skuamoze në popullatat humane; me shumë gjasa Pap testi është testi i vetëm depistues efektiv për kancerin deri më sot (Lieu, 1996; De Strooper dhe bp., 2016).

1.5.4.2 Kufizimet e Pap testit

Një test ideal depistues duhet të ketë sensitivitet 100%. Ai duhet të zbulojë të gjithë pacientët që kanë sëmundjen; specificiteti, ose aftësia për të klasifikuar saktë pacientët pa sëmundje, është më pak e rëndësishme, megjithëse një rast fallc-pozitiv mund të çojë në ankth të pacientit dhe procedura shtesë diagnostikuese; pak teste depistuese janë 100% sensitive dhe Pap testi nuk bën përjashtim; një studim i fundit i kryer nga Kolegji i Patologëve Amerikanë përcaktoi kufijtë e Pap testit: nëse një kampion pozitiv përcaktohet si LGSIL ose më keq, shkalla e fallco-negativitetit është 5% (që nënkupton një sensitivitet 95%); nëse një kampion pozitiv përkuftizohet si ASCUS ose më keq, fallco-negativitetit është 12.5% (që nënkupton një sensitivitet 87.5%); këto gjetje të fundit janë në përputhje me ato të studimeve të tjera të cilat sugjerojnë se mund të mos jetë e mundur të reduktohet përqindja e fallco-negativitetit nën 5%; këto gabime i referohen vetëm rezultateve fallco-negative me origjinë laboratorike, duke mos

përfshirë rezultatet fallco-negative për shkak të gabimit të marrjes ose ruajtjes së kampioneve indore (Lieu, 1996).

Ndoshta mbrojtja më e mirë kundër pashmangshmërisë së rezultateve fallco-negative të Pap-testit me teknologjinë aktuale është kryerja e Pap testit në intervale të rregullta; është e mundur që një grua me një lezion të rëndësishëm të ketë pasur një ose më shumë analiza të fundit të Pap-testit të interpretuara gabimisht si normale, duke pasur parasysh kufizimet e testit; duke pasur parasysh fazën e gjatë preinvazive të SCC cervikale, sidoqofë, statistikisht nuk ka gjasa që një lezion i rëndësishëm të mos mund të kapet në një test Pap në depistime të përsëritura; pacientja duhet të bëjë Pap teste në intervale të rregullta në bazë të rrezikut; sërisht, mjeku i familjes luan një rol vendimtar në edukimin e pacientes për nevojën për teste të rregullta dhe kufizimet e testit (Lieu, 1996). Nuk duhet të lodhemi kurrës së përsërituri këto detaje për pacientet.

Edhe kur një anomali e rëndësishme zbulohet në një test Pap, ajo që ka vërtet pacientja mund të mos jetë e njëjtë me diagnozën citologjike; variacioni brenda vëzhguesve, si mbi-diagnoza dhe nën-diagnoza, është shkaku kryesor i diagnozës së gabuar dhe shfaqet tek të gjithë vëzhguesit, pavarësisht nga numri i viteve të përvojës në kryerjen e ekzaminimeve citologjike; variacioni midis vëzhguesve gjithashtu kontribuon në diagnoza të gabuara, megjithëse kjo ndikohet nga numri i viteve të përvojës; gabimi i kampionimit (procedura të gabuar për marrjen e materialit indor vaginal apo cervical apo në ruajtjen e materialit) si në ekzaminimin citologjik ashtu edhe në biopsi kontribuon në mospërputhjet midis diagnozës citologjike dhe asaj histologjike; një studim i fundit tregoi se vetëm 50% e rasteve të interpretuara si LGSIL nga ekzaminimi citologjik mund të konfirmoheshin në biopsi, dhe 11% e tyre ishin në të vërtetë HGSIL (Lieu, 1996). Leopold Koss, një ndër citopatologët më të njohur në botë, i përmbledh kufizimet e testit Pap në këtë mënyrë: *“Në përvojën time, asnjë laborator nuk mund të pritet që ta njohë saktë dhe në mënyrë të riprodhueshme strishon atipike”* (Lieu, 1996).

Sidoqoftë, Pap testi mbetet ende një test i shkëlqyer, duke marrë parasysh vlerën e tij dhe kufizimet e tij. Aq i dobishëm është sa edhe Sistemi i ri Bethesda i klasifikimit të lezioneve cervikale bazohet tek interpretimi i Pap testit dhe aspekte të tjera të tjera të tij. Duhet të mbahet parasysh se Pap testi ka akoma një përdorim shumë të gjerë në të gjithë botën dhe, për shkak të specificitetit të tij më të lartë krahasuar me metodën e re depistuese (testimi për praninë e HPV-së), Pap testi do të vazhdojë të ketë rëndësi të madhe si një instrument triazhi diagnostik pas leximit pozitiv të testit depistues për HPV (Nayar dhe Wilbur, 2015). Ne vendet ku testimi për HPV nuk rimburohet nga shteti, testi i zakonshëm Pap do të mbetet mënyra e zgjedhur depistuese (Nayar dhe Wilbur, 2015).

1.5.5 Teknika të reja për zbulimin e kancerit cervikal

5.5.1 Citologjia e lëngshme

Duke filluar nga fundi i viteve 1980 prodhuesit po kërkonin mundësi të reja për të prodhuar preparate me një shtresë të vetme (mono) të kampioneve citologjike cervikale, në mënyrë që më pak këto të analizoheshin në mënyrë të kompjuterizuar; kjo kërkon grumbullimin e kampionit në një gjendje të lëngët (që këtej ka marrë emrin e citologjisë në gjendje të lëngët) dhe një përgatitje paraprake të kampionit, largimin e të gjitha papastërtive apo mbetjeve, parpara përgatitjes së kampionit me një shtresë të vetme; citologjia e lëngshme u aprovua përfundimisht si teknikë në vitin 2003 nga Instituti Kombëtar për Ekselencën Klinike (NICE) [National Institute for Clinical Excellence, 2003]. Natyrisht, futja e kësaj praktike në përdorim në një shtet të caktuar ka nevojë për infrastrukturë laboratorike dhe trajnim; për shembull, në Angli vetëm në vitin 2008 u arrit që të gjithë laboratorët e depistimit cervikal të përdorin citologjinë e lëngshme (Albroë dhe bp., 2012).

Sic pritej, zbatimi i praktikës së citologjisë së lëngshme u shoqërua me një reduktim të madh të kampioneve të papërshtatshëm dhe një rritje të numrit të grave të depistuar, duke dëshmuar për një depistim më efektiv (Jeong dhe bp., 2017).

5.5.2 Testimi për HPV

Duke parë lidhjet e ngushta midis infeksionit persistent nga HPV dhe hasjes së kancerit cervikal, prodhuesit janë përpjekur të zhvillojnë sisteme të ndryshme për të zbuluar AND e HPV-së, për të përsosur më tej programet depistuese citologjike të kancerit të qafës së mitrës. Citologjia e lëngshme mund të ofrojë një platformë ideale për këto teknologji molekulare.

Zbulimi i ADN-së së HPV-ve me rrezik të lartë mund të ketë vlerë në disa drejtime (Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013; Castle dhe bp., 2011):

- Si një test triazhi, për të vendosur se cilat gra me anomali citologjike të gradës së ulët të zbuluara në depistimin rutinë kanë nevojë për referim urgjent për kolposkopi se sa survejancë citologjike;
- Për ndjekjen e grave me rezultate anormale në depistim dhe që janë negative në kolposkopi dhe biopsi;
- Për ndjekjen e grave të trajtuara për neoplazinë intraepiteliale cervikale (CIN) të gradës së lartë me ablacion ose excizion lokal, me qëllim identifikimin më të shpejtë dhe më të saktë të gratë që janë dhe nuk janë kuruar;
- Si një test depistues primar, i vetëm ose i kombinuar me citologjinë cervikale për të zbuluar herët prekursorët e kancerit cervikal.

Justifikimi për testimin e HPV-së bazohet në disa faktorë (HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening – Project Protocol, 2017):

- Së pari, infektimi i qëndrueshëm me lloje HPV-sh me rrezik të lartë është një parakusht për zhvillimin e pjesës dërrmuese të kancerve të qafës së mitrës.
- Së dyti, gjast për të zhvilluar një sëmundje të gradës CIN2+ dhe të jesh negativ për HPV janë shumë të vogla.
- Së treti, në vazhdim të pikës 2, sensitiviteti i testimit HPV për lezionet CIN2+ është shumë i lartë (rreth 95%).
- Së katërti, testimi HPV mund të realizohet në kampione të ndryshme, duke përfshirë dhe kampionet e marra nga vetë pacientja.
- Së pesti, testimi HPV është objektiv dhe është superior ndaj testimit citologjik.
- Së gjashti, disa lloje HPV-sh janë më të rrezikshëm se të tjerët, vecanërisht HPV 16.

Testet HPV që përdoren për depistim përfaqësojnë teste molekulare që mund të zbulojnë rreth 14 lloje të ndryshme HPV-sh, duke përfshirë të gjitha llojet e grupit 1 dhe 2A sipas IARC (Dudding dhe Crossley, 2013).

Avantazhet dhe disavantazhet e testimit HPV për depistimin e qafës së mitrës dhe menaxhimin e sëmundjes listohen në vijim (InformedHealth.org, 2017):

- *Kur testimi HPV përdoret si mjet depistues primar, avantazhet përfshijnë sensitivitetin e lartë për zbulimin e lezioneve CIN2+, intervale më të gjata depistimi pas një rezultati negativ, dhe mundësi për marrjen e kampionit nga vetë gruaja gjë që është e dëshirueshme në rastin e popullatave ku askesi është i vështirë. Gjithashtu, testimi HPV ndikohet më pak nga efektet e vaksinimit krahasuar me citologjinë. Së fundmi, testimi HPV është objektiv, pra është më praktik për shtetet që nuk kanë infrastrukturë të përshtatshme për depistimin e bazuar në citologji. Disavantazhi i testimit HPV kur përdoret si mjet depistues parësor është se, megjithë sensitivitetin e lartë, nuk është e mundur që të zbulohen të gjitha rastet me CIN2+; një tjetër disavantazh ka të bëjë me prevalencën më të lartë të rezultateve pozitive për HPV me rrezik të lartë krahasuar me depistimin citologjik; së fundmi, një tjetër disavantazh është se niveli i ulët i vlerës parashikuese pozitive, i testimit për HPV me rrezik të lartë për sëmundjet serioze mund të kërkojë një triazh shtesë.*
- *Kur testimi HPV përdoret për triazhin e anomalive të gradës së ulët, avantazhet kanë të bëjnë me sensitivitetin e lartë për zbulimin e lezioneve CIN2+, reduktimin e intensitetit të ndjekjes së pacienteve që kanë rezultuar negativ në testim dhe minimizin e referimeve të panevojshme për kolposkopi. Një disavantazh është niveli i ulët i vlerës parashikuese pozitive, vecanërisht për LSIL ku prevalenca e HPV me rrezik të lartë mund të jetë deri në 80%.*
- *Kur testimi HPV përdoret për monitorimin pas trajtimit (pra si test i shërimit/kurimit), avantazhet kanë të bëjnë me sensitivitetin e lartë për zbulimin e CIN2+ të mbetura dhe reduktimin e intensitetit të ndjekjes për pjesën më të madhe të pacienteve që kanë rezultuar negativ në testin HPV. Një disavantazh është niveli i ulët i vlerës parashikuese pozitive për personat që rezultojnë pozitiv në testin HPV me rrezik të lartë pas trajtimit, që mund të arrijë deri në 20% pas trajtimit.*

Në mënyrë të përmbledhur, testimi HPV është me më shumë përfitim për ata që rezultojnë negativë pasi janë në një rrezik relativisht të ulët të sëmundjes; kurse menaxhimi i personave që rezultojnë pozitivë në testimin për HPV është më sfidues duke pasur parasysh se shumica e infeksioneve HPV me rrezik të lartë janë subklinike, veçanërisht tek gratë nën 30 vjeç; për rrjedhojë, disavantazhet e testimit për HPV me rrezik të lartë rrotullohen kryesisht rreth specificitetit të tij të ulët dhe vlerës parashikuese pozitive (PPV) të ulët (InformedHealth.org, 2017). Nga ana tjetër, testimi HPV për studimet epidemiologjike longitudinale dhe programet e monitorimit dhe survejancës të impaktit të vaksinës është gjithashtu i rëndësishëm, por nuk është një indikacion depistues/klinik, dhe lloji dhe karakteristikat e testeve të përdorura për këtë kontekst janë përgjithësisht të ndryshëm nga ato të aplikuara për depistimin e qafës së mitrës (Koliopoulos dhe bp., 2017).

Duket se testimi për HPV ka një sensitivitet të lartë edhe në kushtet kur prevalenca e kancerit cervical është ulur (për shkak të depistimit me Pap test), por specificiteti i testimit HPV është më i ulët, veçanërisht tek gratë nën 30 vjeç; prandaj rekomandohet që testi HPV të përdoret si një test depistues primar dhe më pas të përdoret një test specifik i bazuar në citologjinë e lëngshme për t'i referuar gratë për kolposkopi (Castle dhe bp., 2011). Ky është rekomandimi kryesor në shtetet ku citologjia ka një cilësi të lartë: pra, rekomandimi për vendet e zhvilluara me infrastrukturë të mirë citologjike është që testi HPV (që zbulon ADN-në e virusit) të përdoret si një test depistues primar i shoqëruar me triazhin citologjik të grave që rezultojnë pozitive për HPV-në (Cuzick dhe bp., 2008). Në vendet në zhvillim dhe me burime dhe infrastrukturë citologjike të kufizuara, rekomandohet që të përdoret një test i thjeshtë i HPV-së pasuar menjëherë nga algoritmat “depistim dhe trajtim” bazuar në inspektimin vizual të grave që rezultojnë pozitive për HPV-në; kjo qasje mund të minimizojë numrin e vizitave duke përdorur në mënyrë optimale burimet e kufizuara; me fjalë të tjera, në vendet në zhvillim Pap testi do vazhdojë të mbetet testi depistues primar, sic e kemi përmendur edhe më herët në këtë punim shkencor (Cuzick dhe bp., 2008).

Në fakt po bëhen përpjekje që të tejkalohet specificiteti i ulët i testit HPV për shembull, duke përdorur markerat e integritimit viral si p16-a, ngjyrimi i dyfishtë i preparateve citologjike me p16 dhe Ki67, metilimi i ADN-së, markerat e lezioneve proliferative si p16, kodimi i mRNA-së për proteinat virale E6 dhe/ose E7, etj. (Wentzensen dhe bp., 2015; Cuzick dhe bp., 2008).

Testet HPV që përdoren sot mund të jenë plotësisht të automatizuara dhe kanë aftësinë që të dallojnë specifikisht HPV-16, HPV-18 dhe një duzinë llojesh të tjera të HPV-së që konsiderohen me rrezik të lartë ose mesatar; në total HPV-të që mund të dallohen përmes testeve HPV mund të jenë përgjegjës për rreth 70% të të gjithë karcinomave invazive (de Sanjose dhe bp., 2010).

Efektiviteti i testimit HPV si një test depistues primar është evidentuar në disa eksperimente me randomizim të kryera në vendet e zhvilluara të Europës, të cilat krahasuar ekzaminimin citologjik (Pap testin) me testimin HPV të kombinuar me citologjinë; këto eksperimente treguan një reduktim të konsiderueshëm të incidencës së kancerit cervical tek gratë e depistuar me testin HPV krahasuar me ato të depistuar vetëm me testin citologjik; sidomos tre vite ose më shumë pas depistimit; kështu, ndërsa dy vite e gjysëm pas testimit nivelet e incidencës ishin të ngjashme midis grave të testuara me citologji dhe atyre të testuara për HPV, pas kësaj kohë testi HPV ishte në gjendeje të siguronte deri në 70% më shumë mbrojtje ndaj kancerit cervical krahasuar me depistimin citologjik (Ronco dhe bp., 2014). Një tjetër mësim i nxjerrë nga studimet është që intervali i depistimit duhet të zgjatet për testimin HPV krahasuar me citologjinë e lëngshme; në këtë mënyrë, nëse një test HPV rezulton negativ atëherë testimi i radhës duhet të realizohet më vonë (pas më shumë viteve) krahasuar me një rezultat negativ të citologjisë së lëngshme (Elfström dhe bp., 2014).

Në përmbledhje, mund të pohojmë se Pap testi përdoret si një metodë primare e depistimit për të zbuluar lezionet pararendëse ose lezione intraepiteliale skuamoze të shkallës së ulët (LSIL); zbulimi i shprehjes së hershme të gjeneve të HPV-së në kombinim me Pap testin mund të rrisë specificitetin në identifikimin e LSIL-ve të lidhur me infeksionet HPV me rrezik të lartë dhe të mundësojë parandalimin e zhvillimit të lezioneve prekanceroze ose përparimin në kancer invaziv in situ (Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

1.6 Viruset humane të papilomës (HPV)

1.6.1 Hyrje

Viruset humane të papilomës (HPV) janë viruse të vogla, me ADN të dyfishtë që infektojnë epitelin; përmes sekuencimit gjenomik janë identifikuar më shumë se 200 lloje të ndryshme të këtyre viruseve; rreth 40 lloje infektojnë epitelin mukoz, më tej këto kategorizohen bazuar në lidhjen e tyre epidemiologjike me kancerin e qafës së mitrës (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

Infeksioni me llojet e HPV-së me rrezik të ulët ose jo-onkogjene, si tipi 6 ose 11, mund të shkaktojë anomali beninje ose të gradës së ulët të qelizave të qafës së mitrës, lytha anogenitale dhe papiloma të traktit respirator; më shumë se 90% e rasteve të lythave anogenitale shkaktohen nga tipet 6 ose 11 të HPV me rrezik të ulët (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

Llojet e HPV me rrezik të lartë ose llojet onkogjene veprojnë si kancerogjenë në zhvillimin e kancerit të qafës së mitrës dhe kancereve të tjera anogenitale; llojet me rrezik të lartë (duke

përfshirë llojet 16, 18 dhe të tjera) mund të shkaktojnë anomali të qelizave të qafës së mitrës të gradës së ulët, anomali të qelizave të qafës së mitrës të gradës së lartë që janë pararendëse të kancerit dhe kancere anogenitale (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007). Llojet e HPV-së me rrezik të lartë zbulohen në 99% të lezioneve para kanceroze të qafës së mitrës; tipi 16 është shkaku i afërsisht 50% të kancereve të qafës së mitrës në mbarë botën, dhe llojet 16 dhe 18 së bashku përbëjnë rreth 66% të kancereve të qafës së mitrës (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007). Pesë lloje të tjera me rrezik të lartë: llojet 31, 33, 45, 52 dhe 58, janë përgjegjës për 15% të tjerë të kancereve të qafës së mitrës dhe 11% të të gjithë kancereve të lidhura me HPV-në (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007). Infeksioni me një lloj HPV-je me rrezik të lartë konsiderohet i nevojshëm për zhvillimin e kancerit të qafës së mitrës, por, në vetvete, nuk mjafton për të shkaktuar kancer; shumica dërrmuese e grave me infektion HPV, madje edhe ato me lloje HPV me rrezik të lartë, nuk zhvillojnë kancer (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

Përveç kancerit të qafës së mitrës, infeksioni me HPV me rrezik të lartë shoqërohet me kancere anogenitale më pak të zakonshme, si kanceri i vulvës, vaginës, penisit dhe anusit; këto lloje HPV gjithashtu mund të shkaktojnë kancer orofaringeal (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

1.6.2 Patogjeneza

Infeksioni HPV ndodh në epitelin bazal; megjithëse incidenca e infeksionit është e lartë, shumica e infeksioneve zgjidhen spontanisht brenda një ose dy viti; një pjesë e vogël e personave të infektuar infektohen vazhdimisht; infeksioni i vazhdueshëm është faktori më i rëndësishëm i rrezikut për zhvillimin e kancerit të qafës së mitrës (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

Te femrat, lezionet intraepiteliale skuamoze (SIL) të qafës së mitrës mund të zbulohen përmes depistimit; lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët (LSIL) shpesh regresojnë; lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së lartë (HSIL) konsiderohen si pararendës të kancerit; më parë, këto lloj lezionesh cervikale quheshin neoplazi intraepiteliale të qafës së mitrës (CIN); nëse lihen të pazbuluar dhe të patrajtuar, pararendës të tillë të kancerit mund të përparojnë në kancer të qafës së mitrës vite ose dekada më vonë (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

Patogjeneza e llojeve të tjera të kancereve të lidhura me HPV mund të ndjekë një kurs të ngjashëm, megjithëse dihet më pak për lezionet e tyre përkatëse pararendëse: HSIL anal është

identifikuar si një pararendës i kancerit anal, HSIL i vulvës është identifikuar si një pararendës i kancerit të vulvës, dhe HSIL vaginale është identifikuar si një pararendës i kancerit vaginal (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007). Infeksioni me një lloj HPV nuk parandalon infeksionin me një lloj tjetër; nga personat e infektuar me HPV që infektin epitelin mukozal, 5% deri në 30% janë të infektuar me lloje të shumta (disa lloje njëkohësisht) të virusit (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

1.6.2.1 Klasifikimi

Përvec klasifikimit të viruseve HPV bazuar në sekuencën primare të tyre, ata janë klasifikuar edhe bazuar në forcën e lidhjes së tyre me malinjitetin. Kështu, Agjencia Ndërkombëtare e Kërkimit mbi Kancerin (IARC) i klasifikon viruset HPV në tre grupe (Cuschieri dhe Bhatia, 2017):

- *grupi IARC 1* që përmbledh llojet më karcinogjenike (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, dhe 59)
- *grupi IARC 2A* që përmbledh llojet potencialisht karcinogjenike (speciet dhe llojet alfa, të tilla si alfa 7: HPV 68), dhe
- *grupi IARC 2B* që përmbledh grupet ndoshta karcinogjenike (speciet dhe llojet alfa, të tilla si alfa 5: HPV 26,82; alfa 6: HPV 53,66; alfa7: HPV 70; alfa 9: HPV 67; alfa 11: HPV 73).

Tabela iv ofron një përmbledhje të manifestimeve klinike të llojeve të ndryshme të HPV-ve (Cuschieri dhe Bhatia, 2017).

Tabela iv. Përmbledhje e manifestimeve klinike të llojeve të ndryshme të HPV-ve

Gjinia	Tropizmi	Klasifikimi i rrezikut	Llojet e zakonshme	Manifestimet klinike
<i>Alphapapilloma virus</i>	Mukozal	Rrezik i lartë	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68	Lezione të mukozës tek njerëzit. Llojet me rrezik të lartë përjetësojnë keratinocitet njerëzore dhe shkaktojnë lezione parainvazive dhe malinje të qafës së mitrës, orofaringut dhe zonave të tjera të mukozës.
	Mukozal	Rrezik i ulët	6,7,11,13,26,28,29,30,32,34,40,42,43,44,53,54,61,62,67,69,70,71,72,73,74,77,81,82,83,84,85,86,87,89,90,91,94,97,102,106,114,117A3,125S1	Llojet me rrezik të ulët shkaktojnë lezione beninje duke përfshirë lythet gjenitale, kondilomat dhe papillomat, lezionet orale, papillomat konjuktivale, papilomat e laringut dhe papilomat respiratore të përsëritura. Hiperplazia fokale epiteliale është një sëmundje e rrallë e lidhur me HPV me lezione në buzën e poshtme, por më rrallë mund të prekë buzën e sipërme, gjuhën, mukozën e gojës, orofaringun, qiellzën dhe dyshemën e gojës.
	Kutan	Rrezik i ulët	2,3,10,27,57	Lezione beninje të lëkurës tek njerëzit si lythet e zakonshme, lythet shputore dhe lythet filiforme.
<i>Betapapilloma virus</i>	Kutan		5,8,9,12,14,15,17,19,20,21,22,23,24,24,25,36,37,38,47,49,75,76,80,92,93,96,98,99,100,104,105,107,110	Lezione të lëkurës tek njerëzit. Infeksionet ekzistojnë në formë latente në popullatën e përgjithshme, të aktivizuara në kushte të uljes së imunitetit. Të referuara edhe si llojet EV-HPV për shkak të lidhjes së ngushtë me sëmundjen epidermodisplazia verruciforme (EV). Përfshin lloje të lëkurës me rrezik të lartë dhe me rrezik të ulët. Infeksioni i vazhdueshëm mendohet se predisponon zhvillimin e

			,111,113,115,120,122,150,151,118A5,RTRX7	kancerit të lëkurës, veçanërisht te individët me imunitet të kompromentuar.
<i>Gammapapillomavirus</i>	Kutan		4,48,50,60,65,88,95,101,103,108,109,112,116,119,121,123,128A4,129A1,130A,131A2,132A,133A,134A3,148A,149A1	Lezione kutane te njerëzit - histologjikisht të dallueshme nga trupat intracitoplazmike specifike për specien. Disa lloje janë zbuluar në vendet orale, ADN-ja zbulohet shumë rrallë në kancer.
<i>Mupapillomavirus</i>	Kutan		1,63	Lezione kutane zakonisht në vendet e epitelit palmar dhe shputës, që nuk shoqërohen me kancer.
<i>Nupapillomavirus</i>	Kutan		41	Lezione beninje dhe malinje të lëkurës; ADN-ja zbulohet herë pas here në kancerin e lëkurës.

1.6.2.2 Organizimi i gjenomës së HPV dhe cikli i jetës së HPV-së

Gjenoma e HPV përbëhet nga afërsisht tetë kilobaza (Kb) të dsADN-së epizomale rrethore; gjenoma është e ndarë në tre rajone: (1) *një rajon të gjatë kontrolli (LCR)*, që përmban origjinën e replikimit (Ori) dhe vendet promotore për transkriptimin e gjeneve, që është i ndryshueshëm midis llojeve të ndryshme të HPV-së që tregon evolucionin e larmishëm të virusit; (2) *një rajon të hershëm kodues* për gjenet - E1, E2, E4, E5, E6 dhe E7; dhe (3) *një rajon të vonshëm* që kodon për gjenet L1 dhe L2; ndërsa gjenet e vonshme, veçanërisht L1, janë shumë të ruajtura midis viruseve të ndryshme të papilomës, ka shumë heterogjenitet të lidhur me gjenet e hershme (Cuschieri dhe Bhatia, 2017). Figura xx tregon organizimin gjenomik të HPV-16 (Cuschieri dhe Bhatia, 2017).

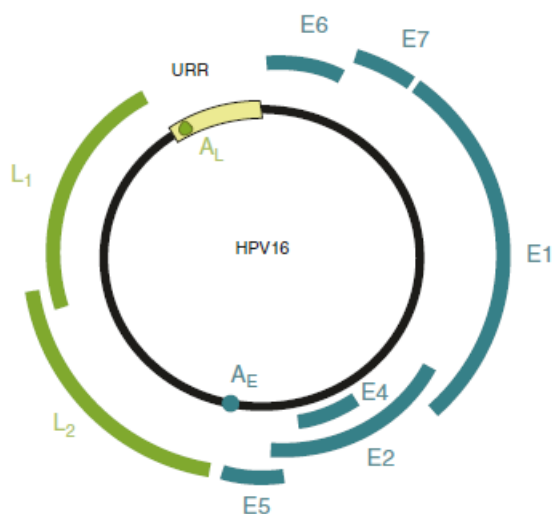


Figura xx. Organizimi gjenomik i HPV-16. Gjenomi përmban rajone të hershme (me ngjyrë blu) dhe të vonshme (në të gjelbër), të cilat lidhen me kohën e shprehjes gjatë ciklit jetësor viral. Gjenomi përmban gjithashtu një rajon rregullator në rrjedhën e sipërme (URR) dhe dy nxitës për shprehjen e gjeneve të hershme (AE) dhe të vonë (AL).

Kurse në Tabelën v paraqiten funksionet kryesore të secilës nga proteinat virale të HPV-së (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

Tabela v. Proteinat e HPV-së dhe funksionet kryesore të tyre

Proteina	Funksionet
E1	Përfshihet në replikimin e gjenomës së HPV-së.
E2	Rregullon transkriptimin nga promotorë të ndryshëm HPV.
E3	Gjen i identifikuar së fundi i vendosur në rajonin e hershëm të gjeneve dhe i gjetur vetëm në disa lloje të virusit papiloma (HPV1, 11, 16, 31, 33); funksioni i tij nuk është identifikuar.
E4	Përfaqësojnë deri në 30% të proteinave totale të lythave të prodhuara nga HPV-1a dhe mund të shërbejnë si protein bazë, transportuese ose proteinë strukturore.
E5	Inaktivizohet me proteinat strehuese qelizore (MHC I, Bap31); këto ndërveprime janë të rëndësishme për aktivitetin biologjik të proteinës në transformimin e qelizave dhe shmangien e përgjigjes imune. Luajnë një rol në rregullimin e rrugëve të transduksionit përmes rregullimit të fosfatidilinositol-3'-kinazës.
E6	Inaktivizon proteinën supresore të tumorit p53, e përfshirë në kontrollin e proliferimit të qelizave dhe përgjigjen qelizore ndaj stresit gjenotoksik dhe në dëmtimin e ADN-së.
E7	Ndërvepron me proteinën supresore të tumorit pRb. Këto ndërveprime ndikojnë në shprehjen e gjeneve të përfshira në përparimin në fazën S të ciklit qelizor, siç janë gjenet e ciklinës A, ciklinës D dhe ciklinës E.
E8	Gjen i identifikuar së fundi i vendosur në rajonin e hershëm të gjenit dhe gjendet vetëm në disa lloje të virusit papilloma (HPV 1, 11, 16, 31, 33). Një proteinë fuzioni, E8AE2C, funksionon si një rregullator negativ për replikimin e ADN-së së HPV duke luajtur një rol në kontrollin e numrit të kopjeve virale si dhe në mirëmbajtjen e qëndrueshme të epizomave të HPV.
L1	Proteina kryesore e kapsidës e përfshirë në enkapsidimin e virusit, hyrjen virale dhe trafikun e bërthamës.
L2	Proteina e vogël kapside e përfshirë në enkapsidimin e virusit, hyrjen virale dhe trafikun e bërthamës.

Cikli jetësor i HPV-së është i lidhur ngushtë me epitelin që diferencohet (Figura xxi) [Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013]. Infeksioni i virusit mendohet të ndodhë përmes mikroplagëve në shtresën epiteliale duke siguruar akses në qelizat burimore bazale;

është vërtetuar mirë se zona e transformimit, dhe veçanërisht rajoni metaplastik, është i ndjeshëm ndaj infeksionit për shkak të rritjes së aksesit dhe proliferimit të shtresave të qelizave bazale (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013). Sidoqoftë, kohët e fundit, është sugjeruar gjithashtu zbulimi i një popullate diskrete të qelizave të bashkimit skuamokolumnar (SCJ) të cilat mund të jenë të prirura ndaj infeksionit (Cuschieri dhe Bhatia, 2017).

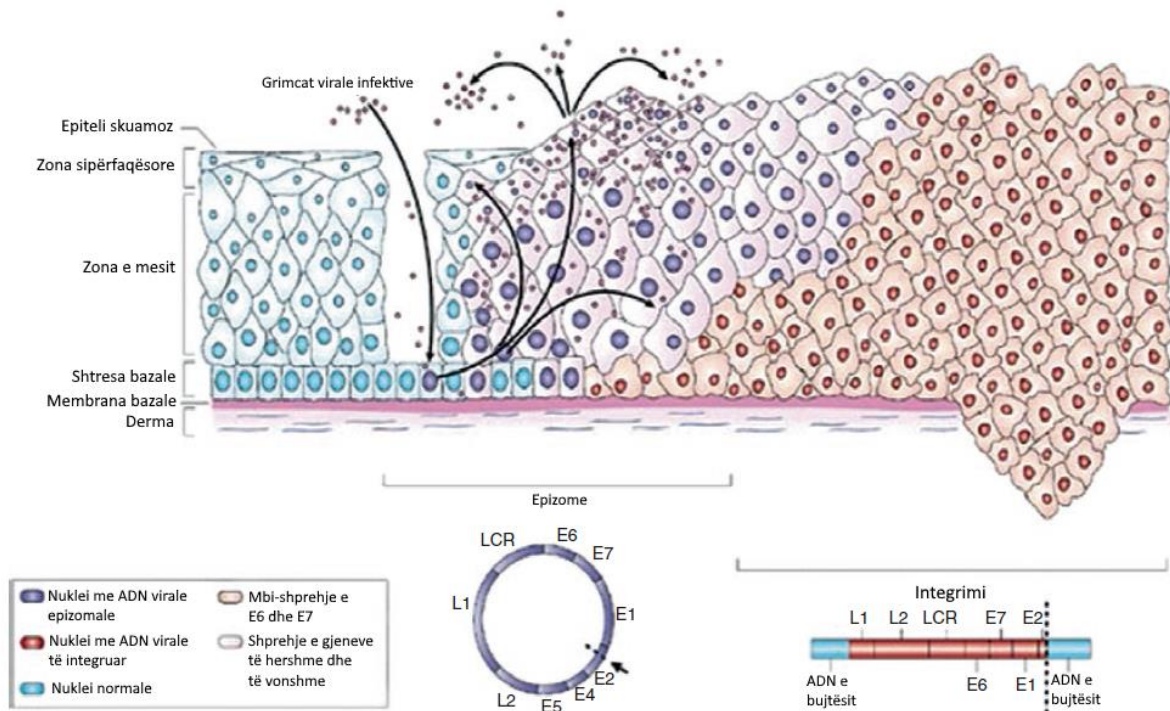


Figura xxi. Cikli jetësor i HPV-së në epitelin diferencues. Figura tregon diferencimin normal të epitelit skuamoz të shtresëzuar në këndin më të majtë (blu e çelët). Në panelin e mesëm, keratinocitet bazale të infektuara me HPV (të paraqitura në blu të errët) me gjenom viral epizomal ndahen dhe kalojnë në shtresat suprabazale të cilat mbeten në ciklin qelizor dhe vazhdojnë të shumohen. Virionet prodhohen dhe derdhen nga shtresa më e sipërme e epitelit. Qelizat me gjenom të integruar (e kuqe) tregohen në panelin e djathtë. Integrimi mund të shkaktojë përjetësim të qelizave dhe proliferim të vazhdueshëm që çon në malinjitet

Grimcat e virusit lidhen me zinxhirët e glikozaminoglikanit (GAG) të proteoglikanit sulfat heparin (HSPGs) që çon në një ndryshim konformues në virion; receptorë shtesë mendohet se kërkohen për hyrjen virale por këta ende nuk janë karakterizuar siç duhet (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013). Pas infeksionit, E1 dhe E2 janë proteinat e para virale të shprehura që çojnë në vendosjen e midis 50 dhe 200 kopjesh epizomale, pra ruajtje e një niveli të ulët të epizomeve virale në shtresën bazale; riaktivizimi mund të jetë si pasojë e

ndryshimeve në mbikëqyrjen imune, ndryshimeve në nivelet e hormoneve dhe/ose faktorëve të rritjes, rrezatimit ultraviolet ose gërryerjes/plagosjes (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013). Ekzistojnë gjithashtu prova që sugjerojnë se një infeksion latent dhe jo produktiv mund të ketë më shumë gjasa të ndodhë në zona anatomike ku cikli i plotë i jetës mund të mbështetet vetëm dobët; ashtu si shumë viruse të tjerë, nocioni i infeksionit latent me HPV pa shenja klinike ose mikroskopike të sëmundjes është i besueshëm (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

Në ciklin e jetës "produktive" të HPV (d.m.th., aftësia e virusit për të krijuar viruse bija), proteina E2 së bashku me proteinat e lidhjes qelizore si proteina 4 (Brd4) i bashkon epizomën virale gjenomës qelizore dhe riprodhimi viral ndodh së bashku me replikimin e qelizave; proteinat E1 dhe E2 janë gjithashtu përgjegjëse për rregullimin dhe transkriptimin e proteinave të tjera të hershme E5, E6 dhe E7; përhapja fillestare e qelizave bazale nga faktorët qelizorë është thelbësor për nxitjen e shprehjes së proteinave virale gjatë një cikli jetësor produktiv, dhe proteinat E5, E6 dhe E7 modifikojnë mjedisin qelizor për të lejuar amplifikimin e gjenomës virale (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013). Ndërsa qelizat e infektuara lëvizin në shtresat e sipërme të epitelit, ndodh shprehja e proteinave të vonshme E4, L1 dhe L2; virionet bashkohen fillimisht nga rekrutimi i proteinës L2 në epizomën replikuese me proteinën kryesore dhe të vogël të kapsidës (L1 dhe L2) dhe më pas inkorporohen në raportin 5:1 për të krijuar grimcat virale (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013). Proteina E4 prish strukturën e keratinës dhe ndihmon lirim të virionit në shtresat më të larta të epitelit; ky cikël jetësor i virusit shihet në shumicën e infeksioneve HPV me rrezik të ulët dhe në një komponent të infeksioneve me rrezik të lartë; vlen të përmendet se proteinat E5, E6 dhe E7 të lidhura me llojet me rrezik të lartë ndryshojnë nga ato të llojeve me rrezik të ulët, veçanërisht në aftësinë e tyre për të nxitur proliferimin e qelizave në pjesën e qelizave bazale, për të ndërvepruar me proteinat suprsuese të tumorit dhe në aftësinë e tyre për t'i shpëtuar sistemit imunitar (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

Arsyet pse disa infeksione nuk ndjekin një kurs produktiv nuk janë kuptuar plotësisht; integrimi i ADN-së virale në gjenomën e bujtësit konsiderohet një faktor rreziku për një infeksion joproduktiv dhe potencialisht transformues, megjithëse ADN-ja e integruar virale e HPV-së mund të gjendet në indet normale të qafës së mitrës (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013). Shumica e kancereve kanë forma "të përziera" të virusit (d.m.th., epizomale dhe të integruara), megjithëse një komponent përmban ekskluzivisht forma epizomale; ka prova që sugjerojnë se prania e një gjeni të paprekur E2 në kanceret e drejtuar nga epizoma mund të pengojë efektin e ushtruar nga E6 dhe E7, me E5 që ushtron një rol më domethënës në këtë grup (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

Integrimi shpërndahet në mënyrë të rastësishme dhe megjithëse janë përshkruar karakteristikat e zonave potencialisht "të brishta" të gjenomit, nuk është përcaktuar asnjë vend specifik i

integritit preferencial në gjenom; megjithatë, është vërejtur se ndërprerja e gjenit E2 të HPV është pasojë e integritit; E2 kontrollon transkriptimin e onkogjeneve virale E6 dhe E7 dhe nivelet e tij brenda shtresave të ndryshme të epitelit janë të rregulluara fort për të kontrolluar ciklin jetësor viral; lëshimi i E6 dhe E7 nga kontrolli transkriptues i ndërmjetësuar nga E2 çon në shprehje të nivelit të lartë të E6 dhe E7, e cila shkakton një sërë procesesh qelizore që mund të çojnë në përjetësimin dhe transformimin malinj të qelizave (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

E7 është një proteinë e vogël dhe një nga funksionet e saj kryesore është lidhja dhe inaktivizimi i retinoblastomës së rregullatorit të ciklit qelizor (RB); proteina E7 e HPV-ve alfa me rrezik të lartë ushtron një afinitet lidhës më të fortë me pRB për shkak të hollësive strukturore në skajin N të proteinës (krahasuar me llojet me rrezik të ulët) (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013). Në fazat G0 dhe G1 të hershme të ciklit qelizor, RB lidhet dhe çaktivizon familjen E2F të faktorëve të transkriptimit që ndërmjetësojnë transkriptimin e gjeneve përgjegjëse për përparimin e fazës S; gjatë fazës G1 të vonshme, RB fosforilohet nga kinazat e varura nga ciklin (CDKs) dhe RB e hiperfosforiluar lëshon E2F; shprehja e vazhdueshme e gjeneve reaguese ndaj E2F çon në ndarje të pakontrolluar të qelizave (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013). Protein fosfataza PP1c vepron duke konkurruar me CDK për të defosforiluar RB në mënyrë që të ruajë kontrollin mbi ciklin qelizor; E7 i lidhur me HR-HPV lidhet me RB dhe cliron E2F për shprehjen konstituive të gjeneve të fazës S për proliferimin e vazhdueshëm të qelizave; ajo gjithashtu lidhet dobët me proteinat e tjera të përfshira në përhapjen qelizore si p107 dhe E2F1 (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013). Aftësitë e përjetësimin dhe transformimit të E7-ve "me rrezik të lartë" janë vërtetuar, ndërsa llojeve me rrezik të ulët u mungon kjo aftësi (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

Ashtu si me E7, proteinat E6 të lidhura me HR-HPV gjithashtu kanë një lidhje më të fortë me një proteinë supresuese të tumorit - në këtë rast, p53; pas aktivizimit, p53 aktivizon në mënyrë transkriptuese gjenet e nevojshme për apoptozën dhe ndalimin e ciklit qelizor; megjithatë, në qelizat e infektuara me HR-HPV, aktiviteti i p53 modulohet nga E6; E6 shkakton proteolizën e p53 të ndërmjetësuar nga ubikuitina përmes ndërveprimit të saj me proteinën e lidhur me ligazën e ubikuitinës E6 (E6AP) [Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013]. Proteina E5, nga ana tjetër, stabilizon dhe përmirëson receptorin dhe sinjalizimin e faktorit të rritjes epidermale (EGF) dhe aktivitetin e kinazës së proteinës së aktivizuar nga mitogjen (MAP) (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

Proceset e sipërpërmendura çojnë në proliferimin e qelizave të dëmtuara që nuk kanë aftësi për riparim dhe janë të ndjeshme ndaj mutacioneve dytësore - të gjitha këto mund të predispozojnë për një fenotip malinj (Cuschieri dhe Bhatia, 2017; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

1.6.3 Epidemiologjia

1.6.3.1 Hasja, rezervuari, transmetueshmëria, tendencat kohore, dhe faktorët e rrezikut

Infeksioni HPV është jashtëzakonisht i zakonshëm në të gjithë botën; shumica e të rriturve seksualisht aktivë do të kenë një infektion HPV në një moment gjatë jetës së tyre, megjithëse mund të mos jenë në dijeni të infeksionit të tyre (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

Njerëzit janë rezervuari i vetëm natyror për HPV. Viruse të tjera në familjen e papillomaviruseve prek speciet e tjera (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

Përsa i përket transmetimit të infeksionit, HPV transmetohet përmes kontaktit intim lëkurë me lëkurë me një person të infektuar; transmetimi është më i zakonshëm gjatë seksit vaginal, anal ose oral; studimet e infeksionit të sapo fituar HPV tregojnë se infeksioni zakonisht ndodh menjëherë pas aktivitetit të parë seksual (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007). Në një studim prospektiv të femrave në universitet, incidenca kumulative e infeksionit ishte 40% rreth 24 muaj pas marrëdhënies së parë seksuale dhe 10% e infeksioneve u shkaktuan nga HPV 16 (Meites dhe bp., 2021). Mund të ndodhë autoinokulimi nga një vend i trupit në tjetrin; shumë rrallë, transmetimi vertikal i HPV nga një nënë e infektuar tek foshnja e saj mund të rezultojë në një gjendje të quajtur papillomatozë respiratore rekurente që fillon në moshë të re (Meites dhe bp., 2021).

Nuk ka ndonjë ndryshim sezonal të njohur lidhur me përhapjen e infeksionit HPV. Lidhur me transmetueshmërinë, HPV supozohet të jetë i transmetueshëm si gjatë infeksioneve akute ashtu edhe të vazhdueshme; transmetueshmëria mund të supozohet e lartë për shkak të numrit të madh të infeksioneve të reja që vlerësohet të ndodhin çdo vit (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

Faktorët e rrezikut për infeksionin HPV lidhen kryesisht me sjelljen seksuale, duke përfshirë numrin më të lartë të partnerëve seksualë gjatë gjithë jetës dhe kohët e fundit; rezultatet e studimeve epidemiologjike janë më pak të qëndrueshme për faktorët e tjerë të rrezikut, duke përfshirë moshën më të re në fillimin e aktivitetit seksual, numrin më të madh të shtatzënive, faktorët gjenetikë, pirjen e duhanit dhe mungesën e rrethprerjes së partnerit mashkull (Meites dhe bp., 2021; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007).

1.6.3.2 Të dhëna lidhur me prevalencën e infeksionit HPV

Në përgjithësi, rreth 5% deri në 8% e kancereve tek njerëzit mendohet se lidhen me virusin HPV (Bosch dhe bp., 2002).

Të dhënat globale tregojnë se modeli i infeksionit nga HPV është relativisht i qëndrueshëm edhe pse incidenca e sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë së lidhur me HPV ndryshon shumë në mbarë botën. Përsa i përket popullatës së femrave, infektimi me HPV ndodh menjëherë pas fillimit të aktivitetit seksual, me një kulm tek gratë deri në moshën 25 vjeç dhe më pas një rënie, deri në një interval moshe 35-44 vjeç; ndërsa ky model i është demonstruar në disa vende, ka fakte shkencore për dallime specifike midis shteteve të ndryshme lidhur me sasinë e infeksionit HPV qarkullues (prevalenca e përgjithshme) dhe gjithashtu prevalencën specifike sipas tipit të virusit, madje edhe në vendet e zhvilluara që ofrojnë shërbime të ngjashme të kujdesit shëndetësor (Forman dhe bp., 2012). Pas korrektimit për modelin e studimit, moshën dhe metodologjinë e zbulimit, prevalenca pikësore e ADN-së së HPV në mbarë botën është vlerësuar në rreth 10% me nivelet më të larta në Afrikë dhe Amerikën Latine (20% deri në 30%) dhe më të ulëtat në Evropën Jugore dhe Azinë Juglindore (6% deri në %) [Forman dhe bp., 2012]. Arsyet për këto dallime janë të shumta dhe ka të ngjarë të lidhen me kontributet e ndryshme relative të faktorëve të rrezikut të jashtëm, dallimet sociodemografike, praktikat dhe zakonet e ndryshme seksuale dhe, potencialisht, ndjeshmërinë e natyrshme gjenetike (Forman dhe bp., 2012).

Një “kulm” i dytë i infeksionit HPV është përshkruar te gratë e moshës mbi 45 vjeç; edhe pse kjo nuk përsëritet në të gjitha shtetet, ka të dhëna të mjaftueshme për të treguar se ky është një fenomen real në disa prej tyre; megjithatë nuk dihet ende nëse kjo shkaktohet nga efekti i grupit, imuniteti i zvogëluar ndaj infeksionit të kaluar ose praktikat e ndryshuara seksuale (Forman dhe bp., 2012).

Megjithëse pjesa më e madhe e infeksioneve nga viruset HPV fitohet pas fillimit të aktivitetit seksual, është e mundur që të merret ky infeksione edhe në fëmijëri, edhe në mungesë të abuzimit seksual; për shembull, ka të dhëna që HPV mund të merret vertikalisht, gjatë lindjes vaginale dhe gjithashtu pas lindjes nëpërmjet kontaktit të ngushtë me kujdestarin dhe fëmijën; ndërsa shumica e këtyre infeksioneve zhduken në moshën rreth 6 muajshe, studimet longitudinale kanë treguar se një përqindje do të vazhdojë të ekzistojë edhe përtej kësaj moshe dhe kështu infeksionet me llojet beta të virusit si HPV 2 dhe llojet alfa duke përfshirë HPV 16 mund të evidentohen tek këta fëmijë (Koskimaa dhe bp., 2015).

Është interesant fakti që HPV 16, që është lloji më i zakonshëm me rrezik të lartë i hasur në të gjitha shtetet, prevalenca e 11 llojeve të tjera të HPV-ve me rrezik të lartë varion shumë nga shteti në shtet kur kryhen studime në popullatën e përgjithshme; megjithatë, kur prevalenca lloj-specifike vlerësohet brenda sëmundjes së rëndësishme (CIN2+) atëherë shifrat e prevalencës midis shteteve të ndryshme zakonisht përputhen. Duhet theksuar se, ndërsa të dhënat e mbledhura nga programet e depistimit (në popullatë) janë padyshim të dobishme duke pasur parasysh se ato përfshijnë një gamë të gjerë moshe dhe përfshijnë edhe moshën kulmore për incidencën e kancerit të qafës së mitrës, ato nënvlerësojnë shkallën e infeksionit duke qenë

se nuk kapin gratë që nuk ndjekin shërbimet e depistimit, të cilat janë në rrezik më të madh të infeksionit dhe sëmundjes (Petry, Wörmann dhe Schneider, 2014; Horn dhe bp., 2019).

Është e mirë dokumentuar se HPV është një virus shumë i zakonshëm seksualisht i transmetueshëm dhe shumica e infeksioneve nuk shkaktojnë neoplazi intraepiteliale të qafës së mitrës; studimet epidemiologjike kanë raportuar një prevalencë të HPV-së midis 10% dhe 40% në gratë pa anomali citologjike; për më tepër, të dhënat sugjerojnë se një pjesë e madhe e popullatës në një moment të jetës së tyre mund të ketë një infeksion subklinik HPV, veçanërisht në moshë të re, pasi gratë e moshuara mund të zhvillojnë imunitet të fituar ndaj HPV-së; gjasat e infeksionit HPV rriten me faktorë rreziku të tillë si konsumimi i lartë i alkoolit dhe numri i madh i partnerëve seksualë; kjo gjetje sugjerojnë se ndërsa infeksioni HPV është një ngjarje e rëndësishme në procesin e kancerogjenezës së qafës së mitrës, faktorë të tjerë marrin pjesë në zhvillimin e një fenotipi malinj (Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013).

Prevalenca e infeksionit nga HPV ndryshon në bazë të metodës së përdorur për evidentimin e tij. Shifrat në vijim i referohen ekzaminimeve histologjike. Pjesa dërrmuese, por jo të gjitha, lezionet neoplazice intraepiteliale cervikale (CIN2+) përmbajnë HPV me rrezik të lartë të zbulueshëm në nivel molekular; është e vërtetuar shkencërisht tashmë se shumica e kancerit të qafës së mitrës shkaktohet nga HPV 16, i ndjekur në përgjithësi nga HPV 18 me deri në 70% të kancereve që lidhen me këto lloje (Hammer dhe bp., 2016; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013; Arbyn dhe bp., 2014). Kur emëruesi kufizohet te kanceret ku është zbuluar ndonjë lloje HPV-je me rrezik të lartë, përqindja pozitive për HPV 16 dhe/ose 18 mund të shkojë deri në 80% (Hammer dhe bp., 2016; Peralta-Zaragoza dhe bp., 2013; Arbyn dhe bp., 2014). Në lidhje me morfologjinë, sic e kemi raportuar më herët në këtë punim shkencor, një përqindje më e lartë e adenokarcinomave janë pozitive për HPV 18 në krahasim me karcinomën skuamoze.

Prevalenca e kancerit të qafës së mitrës e lidhur me HPV 16 dhe 18 ulet në mënyrë domethënëse me moshën: kështu, një meta-analizë raportoi se kjo prevalencë u ul nga rreth 75% tek gratë e moshës 30-39 vjeç në rreth 57% tek gratë e moshës 70 vjeç e lart (Hammer dhe bp., 2016).

Përsa i përket ekzaminimeve citologjike, panorama lidhur me prevalencën e HPV-së është e ndryshme. Prevalenca e HPV-së më rrezik të lartë rritet me rritjen e ashpërsisë së anomalive të përcaktuara në mënyrë citologjike; edhe pse kjo tendencë e përgjithshme vërehet globalisht, prevalenca e përgjithshme e HPV-ve me rrezik të lartë sipas kategorisë citologjike ndryshon ndjeshëm sipas shteteve: prevalenca e HPV-ve me rrezik të lartë tek gratë me citologji normale varionte nga 8% në 9% në Azinë Qendrore dhe Perëndimore dhe Europë, në mbi 20% në Afrikë, Amerikën e Veriut, Amerikën Jugore/Qendrore dhe Oqeani, me një prevalencë të përgjithshme prej 12% (Clifford dhe bp., 2005). Në nivel global, prevalenca e përgjithshme e HPV-ve me rrezik të lartë në qelizat skuamoze atipike me rëndësi të pasigurt (ASCUS), lezionet intraepiteliale skuamoze të gradës së ulët (LSIL) dhe lezionet intraepiteliale skuamoze

të gradës së lartë (HSIL) janë raportuar në nivelet 52%, 76% dhe 85%, përkatësisht, megjithëse, përsëri, këto prevalenca kanë ndryshime të mëdha gjeografike (Clifford dhe bp., 2005). Një pjesë e këtij varicioni i detyrohet pikërisht saktësisë dhe praktikës së ekzaminimit citologjik në shtete të ndryshme të botës. Për më tepër, është e dukshme që variacioni në prevalencën e HPV-ve me rrezik të lartë, edhe në sëmundjet e përcaktuara histologjikisht, zvogëlohet vetëm në nivelin e kancerit të konfirmuar me biopsi, ku shifra 90% pozitive për HPV-të me rrezik të lartë është relativisht e qëndrueshme. Prevalenca e HPV-së me rrezik të lartë në kategoritë e ndryshme të citologjisë ka informuar aplikimin e duhur të testimit për HPV me rrezik të lartë për menaxhimin e citologjisë jonormale – testimi për HPV me rrezik të lartë në HSIL ndoshta nuk justifikohet pasi pothuajse të gjithë këto kampione do të jenë pozitive për HPV me rrezik të lartë. Megjithatë, duke qenë se rreth 45-50% e ASCUS janë negative për HPV me rrezik të lartë, përdorimi i testimit HPV me rrezik të lartë për shtresëzimin e rrezikut ose "triazhin" e këtij entiteti drejt kolposkopisë (ose menaxhimit më konservativ) është mjaft i përhapur. Meqenëse prevalenca e HPV-ve me rrezik të lartë në kampionet LSIL është më e lartë, efektiviteti i triazhit HPV me rrezik të lartë të LSIL-ve, krahasuar me citologjinë e përsëritur, duket se është më e diskutueshme; megjithatë, triazhi i sëmundjes së gradës së ulët që përfshin të dyja kategoritë është gjithashtu mjaft i zakonshëm.

1.7 Vaksinimi dhe imunizimi kundër HPV-së

1.7.1 Llojet e vaksinave anti-HPV

Një nga zhvillimet më premtuese përse i përket sëmundjeve që lidhen apo kanë si komponent shkakësor të tyre infektimin nga HPV-ja dhe menaxhimit të tyre, është padyshim shpikja dhe zbatimi i imunizimit kundër HPV-së, përmes zhvillimit të vaksinave përkatëse. Të gjitha vaksinat kundër HPV-së bazohen në disa grimca të ngjashme me virusin (VLP), të cilat përbëjnë bazën e imunogjenecitetit të tyre: këto grimca përmbajnë proteinën kryesore strukturorë të virusit HPV, proteinën L1; si pasojë ato nxisin një përgjigje të fuqishme neutralizuese përmes antittrupave tek bujtësi, por duke mos përmbajtur aparatën gjenetike që i duhet virusit për t'u replikuar (Cheng, Wang dhe Du, 2020). Vaksinat aktuale kundër HPV-së mund të jenë:

- *Bivalente* – këto krijojnë imunitet kundër llojeve 16 dhe 18 të HPV-së; indikohen tek femrat e moshës 9-25 vjeç për parandalimin e kancerit cervikal, neoplazië intraepiteliale cervicale (CIN) të gradës 2 ose më shumë, dhe adenokarcinomës in situ, si dhe për parandalimin e CIN të gradës 1 të shkaktuar nga këto lloj virusesh HPV (Cheng, Wang dhe Du, 2020).
- *Katërvalente* - këto krijojnë imunitet kundër llojeve 16, 18, 6 dhe 11 të HPV-së; indikohen tek femrat e moshës 9-26 vjeç për parandalimin e kancerit cervikal, vulvar dhe

vaginal; indikohen tek meshkujt dhe femrat e kësaj moshe për parandalimin e kancerit anal, lezioneve pre-kanceroze ose displazike dhe lythave genitalë të shkaktuara nga këto lloje HPV-sh (Cheng, Wang dhe Du, 2020).

- *Nëntëvalente* - këto krijojnë imunitet kundër llojeve 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 dhe 11 të HPV-së; indikohen tek femrat e moshës 9-26 vjec për parandalimin e kancerit cervikal, vulvar, vaginal dhe anal të shkaktuar nga llojet 16, 18, 31, 33, 45, 52 dhe 58 të virusit HPV; indikohen tek meshkujt dhe femrat e kësaj moshe për parandalimin e kancerit anal, lezioneve pre-kanceroze ose displazike dhe lythave genitalë të shkaktuara nga llojet 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45 dhe 52 të viruseve HPV (Cheng, Wang dhe Du, 2020).

1.7.2 Administrimi i vaksinës dhe imunogjeneciteti

Vaksinat aktuale janë në formën e pezullive në shiringa të parambushura dhe shpërndahen me injeksion intramuskular (IM); injeksioni IM i këtyre grimcave të ngjashme me virusin, sic e përmendëm, nxit një përgjigje imune dukshëm më të fuqishme në krahasim me atë të lidhur me infeksionin natyror ku, siç u diskutua më herët, HPV është shumë i aftë në shmangien e mbikëqyrjes imune brenda epitelit, një mjedis relativisht i kufizuar në kapacitetin e tij për të ofruar qeliza përkatëse që prezantojnë antigjenin për HPV (Cheng, Wang dhe Du, 2020). Në këtë mënyrë, rruga intramuskulare ofron një ekspozim të shpejtë të grimcave të ngjashme me virusin ndaj sistemit limfatik të organizmit bujtës; është evidentuar se përgjigja imune ndaj kësaj forme të administrimit të vaksinës është shumë e fuqishme; për krahasim, mund të përmedim se rreth 50% e individëve serokonvertohen si pasojë e infeksionit natyror nga HPV krahasuar me pothuajse të gjithë ata që marrin vaksinën nëpërmjet imunizimit intra-muskular (Stanley, 2010).

Regjimi i dozave të vaksinës kundër HPV-së ndjek modelin klasik të një “dozë të parë stimuluese”; regjimi fillestar i propozuar ishte 3 doza të administruara në momentin zero, pastaj 1 ose dy muaj pas dozës fillestare dhe një dozë finale gjashtë muaj pas dozës fillestare (Cheng, Wang dhe Du, 2020).

Në përgjithësi pranohet se një përgjigje e lartë e antitropave neutralizues është e rëndësishme për formimin e imunitetit ndaj infeksionit; në rastin e vaksinës kundër HPV-së, imunizimi është i lidhur me një rritje maksimale të titrit të antitropave rreth një muaj pas dozës finale, përgjigje e cila bie në një nivel të qëndrueshëm 12 deri 18 muaj më pas; titri i antitropave që rezultojnë pas tre dozave të vaksinave ka efekte mbrojtëse minimale për 10 deri në 12 vjet më pas; kjo është më e favorshme krahasuar me zgjatjen e imunitetit pas kalimit të infeksionit natyral (Wheeler dhe bp., 2012). Provat shkencore kanë treguar se regjimi me dy doza jep rezultate të ngjashme me regjimin me tre doza me kusht që doza e dytë të jepet minimumi gjashtë muaj pas dozës së parë (Brotherton dhe Ogilvie, 2015); bazuar në këto gjetje, mjaft shtete tani rekomandojnë regjimet me dy doza, megjithatë shumica e këtyre vendeve bëjnë pjesë në shtetet

e zhvilluara ose ato më të ardhura të mesme; nga ana tjetër, edhe një dozë e vetme e vaksinës mund të një nivel të kënaqshëm mbrojtjeje dhe ky mund të jetë një opsion i mirë në shtetet me të ardhura të ulëta ku nuk ka burime të mjaftueshme për të ngritur programe gjithëpërfshirëse të shpërndarjes së vaksinave dhe ndjekjes së individëve për t'u rivaksinuar në intervalin e duhur kohor (National Cancer Institute, 2020; World Health Organization, 2022b; Pal dhe Bandyopadhyay, 2020).

Megjënese vaksina kundër HPV-së është më efektive tek personat jo të ekspozuar ndaj virusit HPV, atëherë shumica e shteteve shënjestrojnë fëmijët në moshën shkollore (pra, përpara fillimit të aktiviteti seksual); sidoqoftë, udhëzimet sugjerojnë se femrat deri në moshën 26 mund të jenë të përshtatshme për t'u vaksinuar, sic e kemi përmendur më herët në këtë punim shkencor. Disa shtete kanë filluar të vaksinonjë si femrat ashtu edhe meshkujt me vaksinën anti-HPV, si për shembull Australia që i përfshiu edhe djemtë në skemën e vaksinimit duke filluar nga viti 2013 (Patel dhe bp., 2018). Sidoqoftë, nëse popullata e femrave vaksinohet në mënyrë optimale atëherë ato mund të mbrojnë dhe djemtë nga infeksioni, duke vënë në pikëpyetje vlerën e vaksinimit të djemve për HPV-në; sidoqoftë, mbajtja e një mbulese të lartë vaksinimi është sfiduese, edhe në vendet e zhvilluara (Fairley dhe bp., 2009); nga ana tjetër, meshkujt që bëjnë seks me meshkujt nuk përfitojnë nga vaksinimi i femrave kundër HPV-së; prandaj përfshirja e djemve në skemën e vaksinimit mund të jetë e dobishme për ta; madje në Angli është evidentuar se programet kombëtare të vaksinimit kundër HPV-së për meshkujt që bëjnë seks me meshkujt janë të mundshme dhe kosto-efektive (Zhao dhe bp., 2021).

Vaksinat profilaktike duket se janë shumë efektive duke arritur deri në 95% tek individët e paekspozuar më parë ndaj HPV-së (Schiller dhe Lowy, 2018). Pavarësisht kësaj, sfidë mbetet kostoja e zbatimit dhe mbajtjes së niveleve të larta të imunizimit për të siguruar efektet maksimale në nivel popullate, sidomos në vendet në zhvillim.

1.7.3 Vaksinat terapeutike

Sic e përmendëm, vaksina anti-HPV ka efekt maksimal tek personat e paekspozuar ndaj virusit; atëherë lind pyetja se çfarë mund të bëhet për miliona njerëz që janë ekspozuar dhe infektuar tashme me HPV; një mundësi mund të ishte aplikimi i vaksinave terapeutike, dhe jo vetëm i vaksinave profilaktike; megjithatë, zhvillimi i vaksinave terapeutike është më i vështirë se sa i atyre profilaktike; kjo lidhet pjesërisht me natyrën brenda-qelizor të virusit HPV dhe nevojës që vaksina terapeutike të nxisë prodhimin e qelizave T citotoksike të cilat të njohin molekulat specifike të peptideve virale (Kozłowska, Mackiewicz dhe Mackiewicz, 2013; Seledtsov, Goncharov dhe Seledtsova, 2015; Melief dhe bp., 2015). Vaksinat terapeutike kanë përfshirë vaksinat me ADN, që përdorin elektroporimin, vaksinën e bazuar në bakterin *Listeria-E7* rikombinant dhe vaksinat me peptide, ndërkohë që po bëhen përpjekje për t'i avancuar më tej këto vaksina.

1.7.4 Testimi HPV në kampione të ndryshme biologjike

Një nga avantazhet e testimit të HPV-së është përshtatshmëria e tij ndaj mostrave të ndryshme biologjike; testimi molekular i HPV-së është kryer gjerësisht në vëllimin e mbetur të mostrave të qafës së mitrës të testuar përmes citologjisë së lëngshme, por është përdorur me sukses gjithashtu edhe në tamponët e marra duke përdorur pajisje të certifikuara nga prodhuesi i analizës së veçantë. Për më tepër, ndryshe nga citologjia, testimi për HPV është gjithashtu i përshtatshëm për mostrat e marra nga vetë pacientet (Szarewski dhe bp., 2012; Arbyn dhe bp., 2022). Vetë-kampionimi (ose marrja e kampionit vaginal nga vetë gruaja) është me interes si një opsion alternativ për të përmirësuar pjesëmarrjen në depistim për gratë që janë "të vështira për t'u arritur" sepse nuk mund të marrin pjesë ose nuk dëshirojnë të marrin pjesë në depistimin tradicional; faktet shkencore tregojnë se nëse përdoret një test i tipit të amplifikimit molekular, performanca klinike e testimit të HPV-së duke përdorur mostra të marra vetë nga pacientet është e ngjashme me atë të vërejtur në mostrat e marra nga mjeku apo stafi i trajnuar për këtë qëllim, veçanërisht për sa i përket sensitiviteti (Arbyn dhe bp., 2022). Vetë-kampionimi është i thjeshtë dhe përdor pajisje bazike, të tilla si tamponat bazë me majë, furça të tërheqshme me mbështjellës të dimensioneve të ndryshme, pajisje miniaturë të tipit dush, letër filtri të montuar në kasetë dhe tampona.

Urina mund të përdoret gjithashtu si një mostër biologjike për testimin e HPV-së, megjithëse ka shqetësime se ajo është më pak optimale në krahasim me një kampion vaginal, përmirësimi i procedurave dhe pajisjeve të grumbullimit dhe përqendrimit mund të përmirësojë performancën e kësaj qasjeje (Tanzi dhe bp., 2013). Mostrat e marra vetë nuk lejojnë citologjinë reflektore në kampionin e mbetur, kështu që në algoritmet ku kjo është e përcaktuar, gratë që rezultojnë pozitive duhet të marrin një mostër shtesë për citologji (Arbyn dhe bp., 2022).

1.7.5 Testimi HPV në popullatat e imunizuara

Për shkak të imunizimit profilaktik të popullatës në shtetet ky aplikohen të tilla programe, është e qartë se prevalenca dhe modeli i infeksionit HPV dhe sëmundjeve që shoqërojnë atë po ndryshon; prevalenca dukshëm më e ulët e sëmundjes do t'a bëjë më sfiduese zbulimin e më pak rasteve të mbetura të sëmundjeve të rëndësishme - veçanërisht duke përdorur qasje subjektive, si citologjia (Lei dhe bp., 2020). Një ndikim negativ në performancën e citologjisë në disa mjedise është vërejtur tashmë si pasojë e imunizimit, veçanërisht ai i vlerës parashikuese pozitive të diskariozës së shkallës së ulët për CIN2+ (Lei dhe bp., 2020). Për më tepër, numri i grave që duhet t'i referohen kolposkopisë (si pasojë e anomalive citologjike të

mëparshme) për të zbuluar një rast të CIN2+ është dukshëm më i lartë tek gratë e imunizuara krahasuar me gratë e paimunizuara (Lei dhe bp., 2020; Teoh dhe bp., 2022). Rrjedhimisht, mënyra se si të zbulohet dhe menaxhohet sëmundja e mbetur e qafës së mitrës në mënyrë optimale në një kohë kur shumica e popullatës (femërore) është e vaksinuar do të jetë një sfidë kryesore (Teoh dhe bp., 2022).

Në përmbyllje, në kohët e sotme padyshim që kemi fituar një kuptim më të mirë mbi historinë natyrore, epidemiologjinë, ciklin jetësor dhe përgjigjen immune ndaj HPV-së përmes një sërë mënyrash dhe burimesh, duke përfshirë sofistikimin në rritje të teknologjive in vitro që kanë lehtësuar analizën e virusit dhe ndërveprimet e tij dhe shpikjes dhe zbatimit të testeve molekulare të besueshme me performancë të lartë për zbulimin e HPV-së në mostrat biologjike klinike; këto njohuri të reja po përkthehen gjithnjë e më shumë në strategji të parandalimit parësor dhe dytësor – domethënë, vaksinimi profilaktik dhe testimi i HPV për depistimin e sëmundjeve të qafës së mitrës. Është e natyrshme që zbatimi global i këtyre strategjive ka potencialin e jashtëzakonshëm që të shkaktojë një ndryshim të rëndësishëm në prevalencën dhe modelin e infeksionit të mbetur dhe sëmundjeve shoqëruese të tij.

1.8 Situata lidhur me depistimin e qafës së mitrës në rajonin e Fierit

Të dhënat lidhur me depistimin e qafës së mitrës në rajonin e Fierit, si dhe me përdorimin e teknikave të ndryshme citologjike apo të natyrave të tjera në kampionet e marra, dhe sidomos të dhënat lidhur me rezultatet e testimit të këtyre kampioneve, nuk janë të disponueshme.

Në këtë kontekst, në ndërmorëm këtë studim shkencor në mënyrë që të hidhnim dritë mbi këto çështje më një rëndësi të jashtëzakonshme për shëndetin publik dhe praktikën klinike por fatkeqësisht fare pak të studiuara në rajonin e Fierit, por edhe më gjerë në Shqipëri.

KAPITULLI II. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

2.1 Qëllimi i studimit

Qëllimi i këtij studimi është të përcaktojë prevalencën e lezioneve intraepiteliale me rrezik të lartë në një kampion grash në qarkun e Fierit si dhe faktorët e lidhur me to në mënyrë që të hidhet dritë mbi këto çështje pak të studiuara në vendin tonë dhe të gjenerohen të dhëna që mund t'i vijnë në ndihmë profesionistëve të fushës.

2.2 Objektivat e studimit

2.2.1 Objektivi i përgjithshëm 1

- Të përcaktohen karakteristikat bazë demografike të grave të cilat i'u nënshtruan Pap testit dhe që u përfshinë në këtë studim.

2.2.1.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 1

- Të përcaktohet shpërndarja e moshës së grave të cilat i'u nënshtruan Pap testit.
- Të përcaktohet proporcioni i grave të përfshira në studim që banojnë në zonat urbane dhe rurale të qarkut të Fierit, si dhe të paraqitet shpërndarja gjeografike e tyre.
- Të përcaktohet shpërndarja e gjendjes civile të grave të përfshirë në studim.

2.2.2 Objektivi i përgjithshëm 2

- Të ndricohet historia gjinekologjike dhe lidhur me ekzaminimet citologjike të grave të cilat i'u nënshtruan Pap testit dhe që u përfshinë në këtë studim.

2.2.2.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 2

- Të përcaktohet prevalenca e menopauzës tek gratë në studim.
- Të vlerësohet proporcioni i grave që ishin shtatzënë në momentin e kryerjes së studimit.
- Të vlerësohet përqindja e grave që kanë cikël menstrual të rregullt apo të crregullt (midis grave që kishin ende cikël menstrual në kohën e kryerjes së studimit).
- Të përcaktohet përqindja e grave që merrnin mjekim në kohën e kryerjes së studimit.
- Të vlerësohet prevalenca e sëmundjeve të mëparshme të traktit genital tek gratë në studim.
- Të përcaktohet proporcioni i grave në studim të cilat i janë nënshtruar ekzaminimeve citologjike në të kaluarën.

- Të përcaktohet proporcioni i grave në studim të cilat i janë nënshtruar biopsisë në të kaluarën.

2.2.3 Objektivi i përgjithshëm 3

- Të hidhet dritë lidhur me përshtatshmërinë e marrjes së strishove dhe llojin e materialit të marrë për ekzaminimin citologjik tek gratë e përfshira në studim.

2.2.3.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 3

- Të përcaktohet proporcioni i strishove të marra në mënyrë të përshtatshme dhe proporcioni i strishove të marra në mënyrë të papërshtatshme.
- Të përcaktohet proporcioni i grave në studim të cilat i janë nënshtruar biopsisë në të kaluarën.
- Të përshkruhet lloji i materialit të përdorur për ekzaminimin citologjik në bazë të rajonit anatomik të origjinës së këtij materiali.

2.2.4 Objektivi i përgjithshëm 4

- Të përshkruhen dhe të përmbliidhen të dhënat e repertit citologjik për gratë të cilat i'u nënshtruan Pap testit dhe që u përfshinë në këtë studim.

2.2.4.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 4

- Të përcaktohet shpeshësia e rezultatit “negative për malinjitet” midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme.
- Të vlerësohet përqindja e strishove të marra në mënyrë të përshtatshme ku është evidentuar prania e inflamacionit.
- Të përcaktohet prevalenca e LSIL, HSIL, ASC-US dhe prevalenca e karcinomës së qelizave skuamoze midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme.
- Të përcaktohet prevalenca e përgjithshme e rezultatit anormal të Pap testit midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme
- Të vlerësohet lidhja midis prevalencës së LSIL, HSIL dhe ASC-US me rekomandimin për rikontrollin citologjik të radhës.
- Të përshkruhen në mënyrë të detajuar aspektet citologjike tipike të lezioneve të dyshuar për LSIL.

- Të përshkruhen në mënyrë të detajuar aspektet citologjike tipike të lezioneve të dyshuar për HSIL.
- Të përshkruhen në mënyrë të detajuar aspektet citologjike tipike të lezioneve të dyshuar për ASC-US.

2.2.5 Objektivi i përgjithshëm 5

- Të përcaktohet shpërndarja e rezultateve anormale të Pap testit sipas variableve të pavarura në studim.

2.2.5.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 5

- Të përcaktohet dhe të krahasohet prevalenca e rezultatit anormal të Pap testit dhe diagnozës specifike të Pap testit sipas moshës së grave të përfshira në studim.
- Të përcaktohet dhe të krahasohet prevalenca e rezultatit anormal të Pap testit dhe diagnozës specifike të Pap testit sipas gjendjes civile të grave të përfshira në studim.
- Të përcaktohet dhe të krahasohet prevalenca e rezultatit anormal të Pap testit dhe diagnozës specifike të Pap testit sipas vend-banimit të grave të përfshira në studim.
- Të përcaktohet dhe të krahasohet prevalenca e rezultatit anormal të Pap testit dhe diagnozës specifike të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual të grave të përfshira në studim.
- Të përcaktohet dhe të krahasohet prevalenca e rezultatit anormal të Pap testit dhe diagnozës specifike të Pap testit sipas statusit të menopauzës së grave të përfshira në studim.

2.2.6 Objektivi i përgjithshëm 6

- Të përcaktohet lidhja midis rezultatit anormal të Pap testit me variablet e pavaur në studim.

2.2.6.1 Objektivat specifike për objektivin e përgjithshëm 6

- Të përcaktohet lidhja midis rezultatit anormal të Pap testit me moshën e grave të përfshira në studim.
- Të përcaktohet lidhja midis rezultatit anormal të Pap testit me vend-banimin e grave të përfshira në studim.

- Të përcaktohet lidhja midis rezultatit anormal të Pap testit me statusin e ciklit menstrual të grave të përfshira në studim.
- Të përcaktohet lidhja midis rezultatit anormal të Pap testit me statusin e menopauzës së grave të përfshira në studim

2.3 Hipotezat e studimit

Ky studim shkencor u parapri nga disa hipoteza, si vijon:

- Nuk ka lidhje midis rezultatit anormal global dhe specifik të Pap testit dhe moshës së grave të përfshira në studim.
- Nuk ka lidhje midis rezultatit anormal global dhe specifik të Pap testit dhe vend-banimit të grave të përfshira në studim.
- Nuk ka lidhje midis rezultatit anormal global dhe specifik të Pap testit dhe gjendjes civile të grave të përfshira në studim.
- Nuk ka lidhje midis rezultatit anormal global dhe specifik të Pap testit dhe statusit të menopauzës së grave të përfshira në studim.
- Nuk ka lidhje midis rezultatit anormal global dhe specifik të Pap testit dhe statusit të ciklit menstrual të grave të përfshira në studim.

KAPITULLI III. METODOLOGJIA

3.1 Tipi i studimit

Ky është një studim transversal (kros-seksional).

3.2 Popullata në studim

Popullata e studimit përfshiu të gjitha gratë të cilat u paraqitën për kryerjen e Pap testit në shërbimin e gjinekologjisë pranë spitalit Rajonal Fier gjatë viteve 2013 dhe 2014.

Në total, gjatë kësaj periudhe u paraqitën pranë shërbimit tonë 1254 gra të cilat u paraqitën me iniciativën e tyre për të kryer Pap testin ose të cilat ishin rekomanduar nga mjeku i familjes për këtë ekzaminim. Këto gra përfaqësojnë dhe popullatën finale të studimit tonë.

3.3 Kriteret e pranimit dhe kriteret përjashtuese

Kriteret për të marrë pjesë në studim janë ishin si vijon:

- Gra të moshës 18 vjec e lart.
- Paraqitja pranë shërbimit gjinekologjik të Spitalit Rajonal Fier për kryerjen e Pap testit për arsye të iniciativës personale apo të referuar nga mjeku i familjes dhe/ose nga ndonjë profesionist tjetër i kujdesit shëndetësor.

Të gjitha gratë që nuk plotësonin kriteret e mësipërme të pjesëmarrjes u përjashtuan nga studimi. Në fakt, nuk kishte asnjë grua që nuk i plotësoi kriteret e pjesëmarrjes.

Në total, përgjatë periudhës 2013-2014 u paraqitën 1254 gra që plotësuan kriteret e pjesëmarrjes në studim.

3.4 Mbledhja e të dhënave

3.4.1 Instrumentet për mbledhjen e të dhënave

Mënyra e mbledhjes së të dhënave: Studimi aktual përfshiu të dhëna të natyrave të ndryshme.

Fillimisht, për gratë në studim, u mblodhën të dhënat bazë socio-demografike të tyre, të tilla si moshja, vend-banimi, gjendja civile, si dhe të dhëna lidhur me anamenzën gjinekologjike të tyre, duke përfshirë informacionin lidhur me statusin e menopauzës, shtatzëninë aktuale, ciklin

menstrual (i rregullt apo i crregullt), të dhëna mbi sëmundjet e mëparshme të traktit genital, ekzaminimet e mëparshme citologjike, dhe biopsitë e mpëarshme.

Përvec të dhënave të mësipërme, në kuadër të këtij studimi shkencor u mblodhën edhe të dhëna të tjera, që lidhen kryesisht me marrjen e strishove tek gratë që u paraqitën për ekzaminimin e Pap testit.

3.4.2 Marrja e materialit për ekzaminimin e Pap testit

Procedura e marrjes së materialit për t'u ekzaminuar ndoqi procedurat standarde: përmes një spekulumi vaginal bëhet e mundur që të vizualizohet qafa e mitrës; më pas, përmes një furce në formë koni dhe spatule të vogël plastike merret material (një kampion qelizash) nga qafa e mitrës përmes fërkimit të lehtë dhe të kujdesshëm të furcës në zonën anatomike përkatëse.

Më pas materiali përhapet në një mënyrë rrethore ose lineare në dy të tretat qendrore të lamës duke mos i mbuluar pjesët anësore me material. Për Pap testin është i nevojshëm fiksimi i menjëhershëm me alkool absolut; cdo vonesë në fiksimin e materialit në lamë mund të shkaktojë artefakte që kanë të bëjnë me tharjen e ajrit dhe errësimin e karakteristikave morfologjike. Nëse ka mungesë të alkoolit absolut, atëherë mund të aplikohet tharja totale e strishos në ajër; më pas këto rehidrohen në laborator.

Materialet u morën kryesisht nga ekzocerviksi dhe endocerviksi, por në raste të caktuara ato u morën vetëm nga ekzocerviksi, në raste tepër të rralla u morën vetëm nga endocerviksi, po kështu shumë rrallë u morën nga vagina dhe ekzocerviksi njëkohësisht dhe në një rast u mor nga vagina, ekzocerviksi dhe endocerviksi njëkohësisht.

3.4.3 Vlerësimi i përshtatshmërisë së strishove

Më pas materiali i marrë u vlerësua lidhur me përshtatshmërinë e tij: nëse nga ekzaminimi i strishos rezultoi se nuk ka një numër të mjaftueshëm qelizash, ose qelizat janë bashkuar (grumbulluar), apo janë fshehur nga gjaku, proceset inflamatorë ose mukosi, atëherë ky kampion konsiderohet si i papërshtatshëm. Kampionet të errësuar/bllokuara në nivelin mbi 75% nga gjaku apo inflamacioni konsiderohen si të papërshtatshme për Pap test.

Për të vlerësuar një kampion të marrë nga cerviksi si të përshtatshëm, në aplikuar kriteret e Sistemit të Bethesdës, sipas të cilët një kampion i përshtatshëm për Pap test duhet të përmbajë dy grupe me nga pesë qeliza endocervikale dhe/ose qeliza metaplazike skuamoze; të paktën dhjetë përqind e lamës duhet të mbulohet me material qelizor. Pasi kampioni vlerësohet si i kënaqshëm, mund të raportohen elemente të tilla si prania apo mungesa e zonës së

transformimit, ose çështje e errësimit nga gjaku apo inflamacioni (Pangarkar, 2022). Përsa i përket pranisë së qelizave, në strishot e përshtatshme për Pap test ato duhet të variojnë midis 8,000 dhe 20,000, me një kufi minimal prej 5,000 qelizash por që mund të shkojë deri në 2 mijë në strishot atrofike, pas histerektomisë ose pas terapisë; lidhur me zonën e transformimit, një strisho e përshtatshme duhet të ketë të paktën dhjetë qeliza metaplazike endocervikale ose skuamoze të ruajtura mirë, që janë të vetmuara ose të organizuara në grupe (Pangarkar, 2022).

3.4.4 Aspektet citologjike të vlerësimit të strishove

Interpretimi i strishove është bazuar mbi kriteret e Sistemit Bethesda gjithashtu. Për shembull, ndryshimet qelizore jo-neoplazike janë bazuar në praninë e metaplazisë skuamoze, metaplazisë tubare, ndryshimet keratotike, atrofisë apo ndryshimeve të lidhura me shtatzëninë (tek gratë shtatzëna vetëm); ndryshimet qelizore reaktive në përgjithësi janë të lidhura me inflamacionin apo riparimin, rrezatimin, cervicitin limfocitik, pajisjet intrauterine, etj. (Pangarkar, 2022). Qelizat skuamoze atipike me domethënie të papërcaktuar (ASC-US) është evidentuar në sfodin e zamdhimit nuklear në rendin e 2.5-3 herëve krahasuar me përmasat e qelizave intermediate, me një rritje të lehtë të raportit zonë nukleare/citoplazmike, një variacion të lehtë në përmasat nukleare ose konturin e saj, dhe hiperkromazi e lehtë me kromatinë të shpërndarë në mënyrë të barabartë. Nëse evidentohen qeliza me sipërfaqe të ngjashme me qelizat sipërfaqësor dhe intermediare, të grupuara në grupe të vogla ose të izoluara, me citoplazëm transparente, me kufij të paqartë, bërthama të mëdha (deri në gjashtë herë më të mëdha sesa normalja), raporti bërthamë/citoplazmë nga 0.33, membranë nukleare të lëmuar ose të invaginuuar lehtësisht, me kromatinë nukleare uniforme, lehtësisht granulare, me dy ose tre nuklei (markera morfologjike të infeksionit HPV ku përfshihet pleomorfizmi nuklear, hiperkromazia, halo perinukleare me një zonë të qartë të dallueshme përreth nukleuseve dhe dendësim periferik të citoplazmës), etj., janë tregues të pranisë së LSIL – LSIL, pra, është një kategori që përshkruan ndryshimet e infeksionit të lidhur me HP . Nëse në ekzaminimin citologjik evidentohet elementet e diskariozës, të tilla si kromatinë e crregullt, anizocitozë dhe membrana nukleare të crregullta, pra qeliza skuamoze që duken shumë anormale, atëherë diagnoza orientohet drejt HSIL – HSIL, në këtë mënyrë, tregon një lezion të vërtetë pre-kanceröz.

Sidoqoftë, lezionet e mësipërme kanë variacionet virtualisht të pafundme dhe elementë e përmendura më lart janë thjesht orientuese. Eksperiencia e profesionistit të citologjisë është një element kyç për të vendosur diangozën e saktë.

3.5 Aspektet etike

Studimi aktual u miratua nga Komiteti i Etikës Bio-Mjekësore pranë Fakultetit të Mjekësisë, Tiranë. Gjithashtu, për këtë studim shkencor u mor dhe miratimi nga Drejtoria e Spitalit Rajonal Fier.

3.6 Përkufizimi i ndryshorëve

Mosha

Përkufizimi operacional: Mosha në vite e grave që u paraqitën për Pap test dhe që u përfshinë në studim, sic shënohet në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Numerike, diskrete (mosha në vite, psh., 23 vjec, 24 vjec, 25 vjec, etj.).

Vend-banimi

Përkufizimi operacional: Zona ku gruaja e përfshirë në studim banon zakonisht, sipas deklaramit të vetë asaj dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (urban vs. rural).

Gjendja civile

Përkufizimi operacional: Gjendja civile e gruas së përfshirë në studim, sipas deklaramit të vetë asaj dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (beqare vs. e martuar).

Statusi i menopauzës

Përkufizimi operacional: Fakti nëse gruaja e përfshirë në studim është ose jo në menopauzë, sipas raportimit të vetë asaj dhe bazuar edhe në aspektet karakteristike citologjike të menopauzës në ekzaminimin citologjik të kryer nga profesionsit përkatës.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Statusi i ciklit menstrual

Përkufizimi operacional: Karakteristika e ciklit menstrual të grave (me cikël menstrual) të përfshira në studim, sipas raportimit të vetë asaj dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (i rregullt vs. i crregullt).

Statusi aktual i shtatzënisë

Përkufizimi operacional: Fakti nëse gruaja e përfshirë në studim është ose jo shtatzënë në momentin e kryerjes së studimit, sipas raportimit të vetë asaj dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Statusi i mjekimeve

Përkufizimi operacional: Fakti nëse gruaja e përfshirë në studim merrte mjekim në kohën e kryerjes së studimit, sipas raportimit të vetë asaj dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Sëmundjet e mëparshme të traktit genital

Përkufizimi operacional: Fakti nëse gruaja e përfshirë në studim ka vuajtur nga sëmundje të traktit genital në të kaluarën, sipas raportimit të vetë asaj dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (lloji i sëmundjes, për shembull cervicit, kolpit, etj.).

Statusi i ekzaminimeve citologjike të mëparshme

Përkufizimi operacional: Fakti nëse gruaja e përfshirë në studim ka bërë ekzaminime citologjike në të kaluarën, sipas raportimit të vetë asaj dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Statusi i biopsisve të mëparshme

Përkufizimi operacional: Fakti nëse gruaja e përfshirë në studim ka bërë biopsi në të kaluarën, sipas raportimit të vetë asaj dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Strisho e përshtatshme për Pap test

Përkufizimi operacional: Fakti nëse strisho rezulton e përshtatshme për Pap test, bazuar në kriteret e përshtatshmërisë, sic vlerësohet nga eksperti citolog që bëri ekzaminimin e strishos dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Lloji i materialit të ekzaminuar

Përkufizimi operacional: Klasifikimi i materialit të marrë për t'u ekzaminuar për praninë e lezioneve kanceroze bazuar në rajonin anatomik të marrjes së tij, sic është raportuar nga eksperti që ka marrë kampionin dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (rajoni anatomik si psh., ekzocerviksi, endocerviksi, etj.).

Rezultati negativ për malinjitet

Përkufizimi operacional: Rezultati “negative për malinjitet”, sic është raportuar nga eksperti që ka vlerësuar kampionin dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Prania e inflamacionit

Përkufizimi operacional: Prania e inflamacionit në kampionin e studiuar, sic është raportuar nga eksperti që ka vlerësuar kampionin dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Dikotomike (jo vs. po).

Rezultati i Pap testit

Përkufizimi operacional: Prania e LSIL, HSIL apo ASC-US, sic është raportuar nga eksperti citolog që ka vlerësuar kampionin dhe sic është shënuar në skedën përcjellëse për ekzaminimin citologjik.

Shkalla e matjes: Kategorike, nominale (HSIL, LSIL, ASC-US, etj.).

3.7 Analiza statistikore e të dhënave

Për të analizuar të dhënat në këtë studim shkencor u përdorën një sërë teknikash dhe testesh statistikore.

Numrat absolutë dhe përqindjet përkatëse u përdorën për të përshkruar të dhënat kategorike. Për të përshkruar të dhënat numerike, u përdor raportimi i madhësisë së prirjes qendore, në këtë rast vlera mesatare, dhe madhësitë e dispersionit, në këtë rast deviacioni standard.

Për të krahasuar variablet kategorike u përdor testi hi katror në raste se kros-tabulimi rezultonte në një tabela me përmasa $2 \times k$ ose $n \times k$; në raste se kros-tabulimi rezultoi në një tabelë 2×2 atëherë u përdor testi Fisher's Exact test për të krahasuar variablet kategorike, duke qënë se ky test e vlerëson më saktë domethënien statistikore krahasuar me testin klasik hi katror.

Për të krahasuar vlerat mesatare të një variabli numerik të vazhdueshëm sipas kategorive të një variabli kategorik, u përdor testi jo-parametrik Mann-Ëhitney U-test (për dy mostra të pavarura) në rastin kur variabli kategorik kishte dy kategori; nëse variabli kategorik kishte më shumë se dy kategori, atëherë u përdor testi jo-parametrik Kruskal-Ëallis për k mostra të pavarura për të krahasuar vlerat mesatare të variablit numerik sipas këtyre kategorive. U zgjodhën testet jo-parametrike duke qënë se në disa grupe të caktuara numri i grave ishte i vogël dhe testet parametrike do të ishin të papërshtatshëm ose jo dhe aq të saktë krahasuar me testet jo-parametrike të cilët korrigjojnë anomalinë që shkaktohet nga një shpërndarje jo normale e vlerave të variableve numerike.

Për të identifikuar faktorët e lidhur me një lezim anormal të Pap testit u përdor Regresioni Logjistik Binar. Aty ku ishte e mundur u përdorën dy modele të Regresionit Logjistik Binar: Modeli 1, i pa kontrolluar për asnjë faktor konfondues; ky model raporton raportin e gjasave (OR) krudo apo bruto; dhe, Modeli 2, ku lidhja është e kontrolluar për efektin konfondues të moshës së grave; ky model raporton OR-të të kontrolluar tashmë për efektin konfondues

potencial të moshës dhe rrjedhimisht OR-të e axhustuara janë më superiore krahasuar me OR krudo/bruto.

Për të paraqitur të dhënat u përdorën tabela të ndryshme në varësi të llojit të informacionit.

U përdorën grafikë të llojeve të ndryshme për të paraqitur, vizualizuar dhe për të ilustruar gjetjet e studimit. Këtu janë përfshirë grafikët me shtylla (bar diagrams), grafikët në formë torte (pie charts), grafikët me vijë (line graphs).

Në të gjitha rastet, lidhjet midis variableve u konsideruan domethënëse nëse vlera e domethënies statistikore ishte ≤ 0.05 (ose $\leq 5\%$).

Të gjitha analizat statistikore u realizuan përmes paketës statistikore Statistical Package for Social Sciences, versioni 26 (IBM SPSS Statistics for Windows, version 26).

KAPITULLI IV. REZULTATET

4.1 Të dhëna të përgjithshme demografike për subjektet në studim

Në këtë studim u përfshinë 1254 gra me vendbanim në Fier. Në Tabelën 1 paraqiten disa parametra statistikore lidhur me moshën e subjekteve në studim. Mund të vihet re që mosha mesatare e tyre ishte 39.48 vjec ± 10.67 vjec, kurse mediana e moshës është 39 vjec. Mosha e subjekteve në studim varionte nga mosha minimale 18 vjec (10 subjekte) deri në moshën maksimale 74 vjec (1 grua).

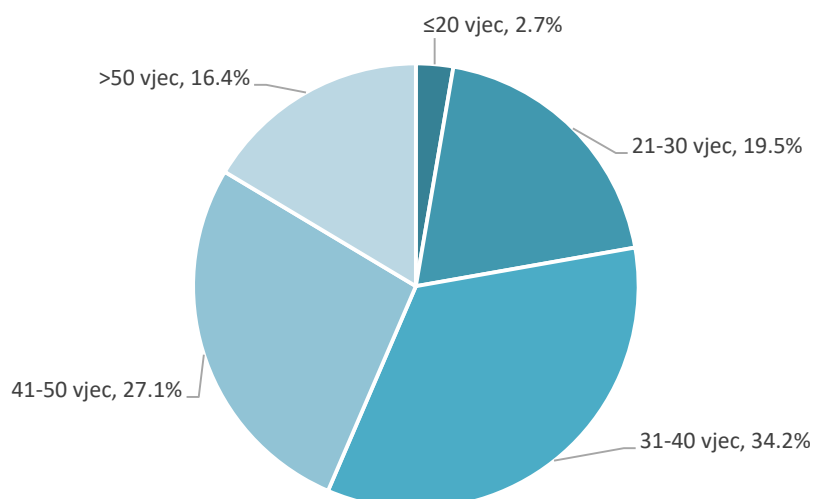
Tabela 1. Të dhëna lidhur me moshën e subjekteve në studim

Parametrat statistikorë	Mosha
Vlera mesatare (vite)	39.48
Deviacioni standard (vite)	10.68
Mediana (vite)	39.00
Spektri i vlerave të moshës (vite)	56
Mosha minimale (vite)	18
Mosha maksimale (vite)	74

Në Tabelën 2 paraqiten të dhënat lidhur me shpërndarjen e pacientëve në studim sipas grup-moshës së tyre. Grup-mosha më e shpeshtë është ajo 31-40 vjec, e përfaqësuar nga 34.2% e grave, pasuar nga grup-mosha 41-50 vjec (27.1%), grup-mosha 21-30 vjec (19.5%) dhe grup-mosha >50 vjec e përfaqësuar nga 16.4%. Vetëm 2.7% e subjekteve ishin 20 vjec ose më pak në kohën e kryerjes së studimit.

Tabela 2. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas grup-moshës

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>
Grup-mosha		
≤20 vjec	34	2.7
21-30 vjec	245	19.5
31-40 vjec	429	34.2
41-50 vjec	340	27.1
>50 vjec	206	16.4

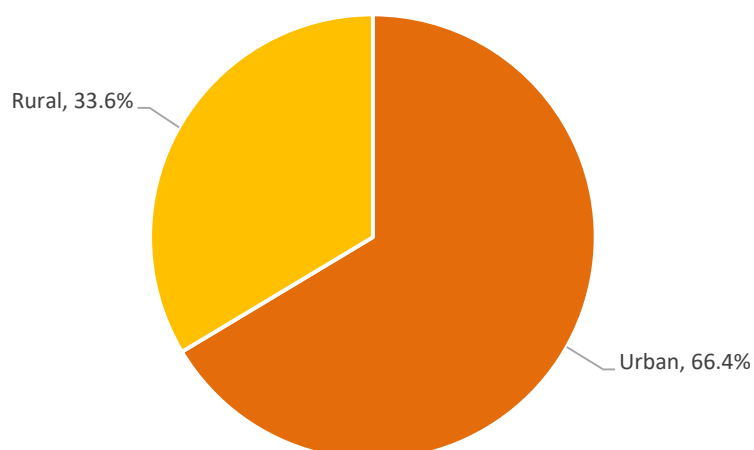


Grafiku 1. Shpërndarja e grave në studim sipas grup-moshës

Në Tabelën 3 paraqiten të dhënat lidhur me shpërndarjen e subjekteve në studim sipas vendbanimit të tyre. Midis grave për të cilët ka informacion lidhur me vendbanimin e tyre (përqindja e vlefshme), rezulton se 66.4% e tyre banonin në zonat urbane të Fierit dhe 33.6% banonin në zonat rurale.

Tabela 3. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas grup-moshës

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)	Përqindja e vlefshme (%)
Vendbanimi			
Urban	809	64.5	66.4
Rural	410	32.7	33.6
Nuk ka të dhëna	35	2.8	
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>

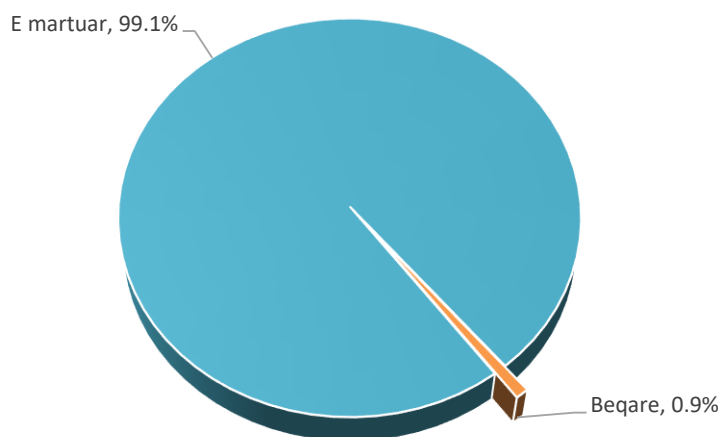


Grafiku 2. Shpërndarja e grave në studim sipas vend-banimit

Të dhënat lidhur me gjendjen civile të grave në studim paraqiten në Tabelën 4 në vijim. Pothuajse të gjitha gratë në studim ishin të martuar në kohën e kryerjes së studimit (99.1%) kurse 0.9% deklaruan se ishin beqare.

Tabela 4. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas gjendjes civile

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)	Përqindja e vlefshme (%)
Gjendja civile			
Beqare	11	0.9	0.9
E martuar	1155	92.1	99.1
Nuk ka të dhëna	88	7.0	
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>



Grafiku 3. Shpërndarja e grave në studim sipas gjendjes civile të tyre

Të dhënat lidhur me vendbanimin e subjekteve në studim paraqiten në Tabelën 5 në vijim. Mund të vihet re që gratë që kanë bërë Pap testin vijnë nga të gjitha rajonet e qarkut Fier, duke përfshirë Lushnjen, Ballshin, Patosin, Roskovecin, si dhe fshatrat përreth. Më shumë se gjysma e grave në studim (50.6%) deklaruan se jetojnë në qytetin e Fierit pa dhënë detaje të tjera më specifike, si për shembull, për lagjen apo zonën e qytetit të Fierit ku ato jetojnë.

Tabela 5. Shpërndarja e subjekteve në studim sipas vendbanimit

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Vendbanimi		
Afrim	6	0.5
Afrim i Ri	9	0.7
Apollonia	3	0.2
Aranitas	3	0.2
Arapaj	1	0.1
Ardenice	2	0.2
Ballsh	44	3.5
Baltez	5	0.4
Belishov	1	0.1
Bishan	3	0.2
Bishanak	4	0.3
Bocov	1	0.1
Buzmadh	2	0.2
Cakran	12	1.0
Celigrad	2	0.2
Darzez	3	0.2
Daullas	7	0.6
Dermenas	3	0.2
Divjake	1	0.1

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Drenie	3	0.2
Drenove	3	0.2
Drize	5	0.4
Dukas	1	0.1
F.Clirimi	5	0.4
Ferras	2	0.2
Fier	635	50.6
Frakull	6	0.5
Frasher	3	0.2
Fratar	7	0.6
Gjynar	1	0.1
Gorican	2	0.2
Gorishov	1	0.1
Grecalli	1	0.1
Greshice	2	0.2
Griz	1	0.1
Hamil	6	0.5
Hekal	1	0.1
Hidrovor	2	0.2
Hoxhar	2	0.2
K. Fierit	1	0.1
K.Pezes	1	0.1
Kafaraj	1	0.1
Kalenj	1	0.1
Kallm	11	0.9
Kastriot	5	0.4
Klos	1	0.1
Konf. Pezes	1	0.1
Kreshpan	4	0.3
Kucove	3	0.2
Kuman	3	0.2
Kuqar	1	0.1
Kurjan	4	0.3
Kutalli	2	0.2
L. 1 Maj	6	0.5
L. 11 Janari	2	0.2
L. 15 Tetori	5	0.4
L. 16 Prilli	1	0.1
L. 28 Nentori	1	0.1
L. 29 Marsi	1	0.1
L. 29 Nentori	2	0.2
L. 8 Shkurti	4	0.3
L. Apollonia	4	0.3
L. Clirimi	1	0.1
Lalaj	2	0.2
Levan	17	1.4
Libofsh	3	0.2
Libofshe	10	0.8
Limaj	1	0.1

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Liri	1	0.1
Luar	1	0.1
Lushnje	9	0.7
Marinez	3	0.2
Mb-Ferko	2	0.2
Mb-Ura	1	0.1
Mb.Ura	8	0.6
Mbers	1	0.1
Mbrostar	1	0.1
Mbyet	4	0.3
Memaliaj	1	0.1
Ndermanas	2	0.2
Ndermenas	3	0.2
Ngjegjar	1	0.1
Ngracan	1	0.1
Novosele	7	0.6
Panaor	1	0.1
Patos	66	5.3
Peshtan	14	1.1
Petov	5	0.4
Plyk	2	0.2
Pojan	3	0.2
Portez	18	1.4
Qarr	3	0.2
Qenas	1	0.1
Qose	1	0.1
Radostin	6	0.5
Rerz	1	0.1
Roms	5	0.4
Roskovec	24	1.9
Rreth	2	0.2
Rusinj	1	0.1
Ruzhdie	1	0.1
Seeman	1	0.1
Seman	13	1.0
Sheq i Madh	19	1.5
Sheq i Vogel	12	1.0
Shtyllas	5	0.4
Siqece	1	0.1
Strum	6	0.5
Suk	9	0.7
Topoj	14	1.1
Vadhiz	1	0.1
Vajkan	5	0.4
Varibop	2	0.2
Velmish	1	0.1
Verbas	4	0.3
Vidhisht	1	0.1
Visok	2	0.2

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Vjose	2	0.2
Vlosh	2	0.2
Zharrez	10	0.8
Zhupan	9	0.7
<i>Total</i> *	<i>1219</i>	<i>100.0</i>

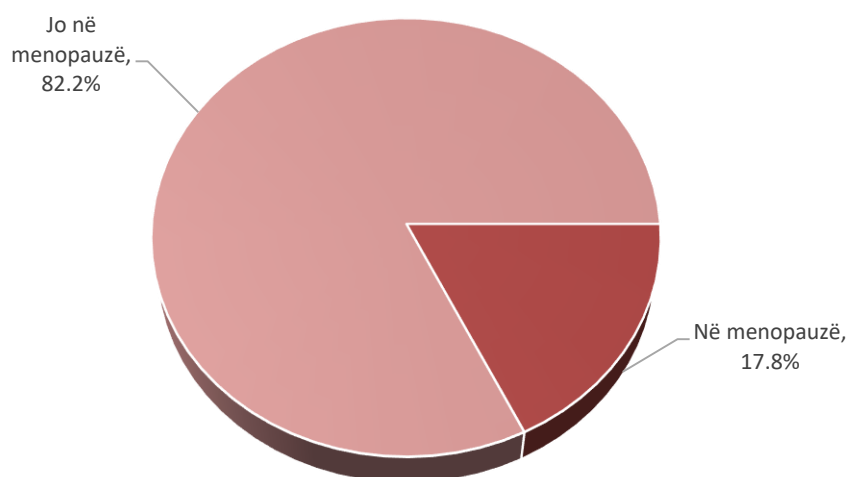
* Mungon informacioni për 35 subjekte.

4.2 Të dhëna të tjera për gratë e përfshira në studim

Gratë e përfshira në studim u pyetën lidhur me statusin e menopauzës dhe ciklin e tyre menstrual, nëse ishte i rregullt apo i crregullt. Përgjigjet e tyre paraqiten në Tabelën 6 dhe Tabelën 7 në vijim. Midis të gjitha grave në studim, 17.8% e tyre kishin kaluar në menopauzë kurse 82.2% kishin ende cikël menstrual.

Tabela 6. Të dhëna lidhur me ciklin menstrual të grave në studim

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)	Përqindja e vlefshme (%)
Statusi i menopauzës			
Në menopauzë	221	17.6	17.8
Jo në menopauzë	1021	81.4	82.2
Nuk ka të dhëna	12	1.0	
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>



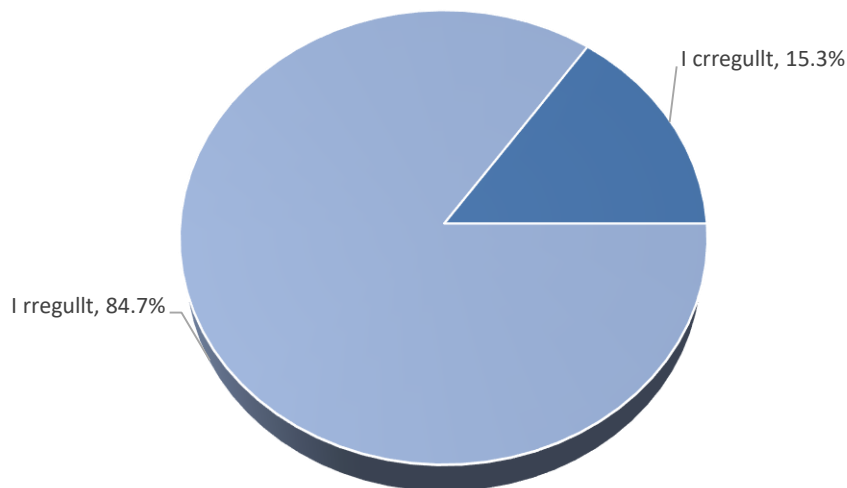
Grafiku 4. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të menopauzës

Midis grave që kishin ende cikël menstrual (n=1021 gra), cikli i crregullt menstrual u raportua nga 15.3% e tyre kurse 84.7% e grave jo në menopauzë kishin cikël menstrual të rregullt (Tabela 7).

Tabela 7. Të dhëna lidhur me ciklin menstrual të grave në studim

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Cikli menstrual *		
I rregullt	865	84.7
I crregullt	156	15.3
<i>Total</i>	<i>1021</i>	<i>100.0</i>

* Vetëm midis grave jo në menopauzë (n=1021).



Grafiku 5. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të ciklit menstrual

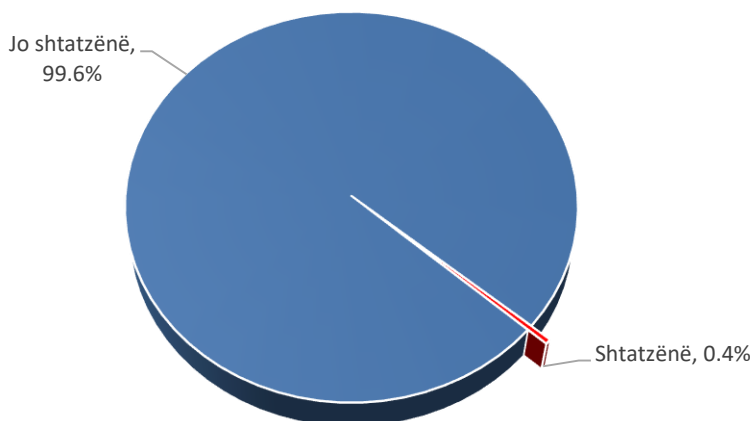
Tabela 8 paraqet të dhënat lidhur me numrin dhe përqindjen e grave në studim që ishin shtatzëna në kohën e kryerjes së studimit. Për këtë çështje u pyetën vetëm gratë që nuk ishin në menopauzë në kohën e kryerjes së studimit (n=1021). Të dhënat tregojnë se vetëm 0.4% e grave jo në menopauzë ishin shtatzëna në kohën e studimit kurse 99.6% e tyre nuk ishin shtatzëna.

Tabela 8. Të dhëna lidhur me shtatzëninë aktuale të grave në studim

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)	Përqindja e vlefshme (%)
A jeni aktualisht shtatzënë			
Po	4	0.4	0.4

Jo	1001	98.0	99.6
Nuk ka të dhëna	16	1.6	
<i>Total</i>	<i>1021</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>

* Vetëm midis grave jo në menopauzë (n=1021).

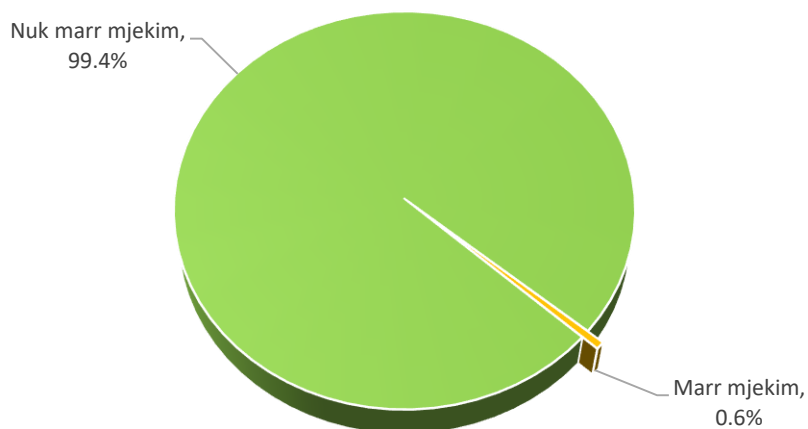


Grafiku 6. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të shtatzënisë

Tabela 9 paraqet të dhënat lidhur me mjekimin/et që gratë në studim merrnin gjatë kohës së kryerjes së studimit. Vetëm 8 gra (ose 0.6% e të gjitha grave në studim) deklaruan se merrnin ndonjë lloj mjekimi në kohën e kryerjes së studimit. Midis grave që merrnin mjekim, ky i fundit përfshinte përdorimin e anti-inflamatorëve (në 1 grua), kontraceptivët oralë (në 2 gra), antibiotikët (2 gra), anti-mykotikët (2 gra), etj.

Tabela 9. Të dhëna lidhur me mjekimet aktuale të grave në studim

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
A merrni mjekim aktualisht		
Po	8	0.6
Jo	1246	99.4
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>



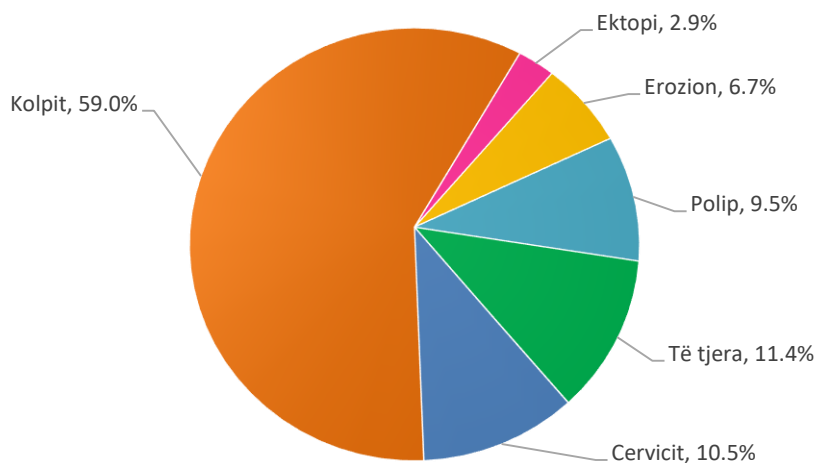
Grafiku 7. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të marrjes së mjekimit

4.3 Të dhëna lidhur me sëmundjet apo diagnozat e mëparshme

Gratë e përfshira në studim u pyetën lidhur me sëmundjet apo diagnozat e tyre të mëparshme lidhur me traktin genital. Përgjigjet e tyre paraqiten në Tabelën 10. Vetëm 105 gra dhanë informacion lidhur me këtë çështje. Midis grave që dhanë informacion, 59% e tyre deklaruan se janë diagnostikuar me kolpit, 10.5% me cervicit, 9.5% janë diagnostikuar me polipe, 6.7% me erizon, etj.

Tabela 10. Të dhëna lidhur sëmundjet e mëparshme të traktit genital të grave në studim

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)	Përqindja e vlefshme (%)
Sëmundjet e mëparshme të traktit genital			
Cervicit	11	0.9	10.5
Kolpit	62	4.9	59.0
Ektopi	3	0.2	2.9
Erozion	7	0.6	6.7
Polip	10	0.8	9.5
Të tjera	12	1.0	11.4
Nuk ka të dhëna	1149	91.6	
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>



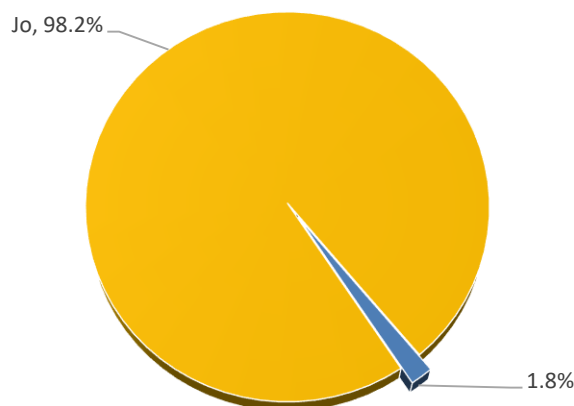
Grafiku 8. Shpërndarja e grave në studim sipas pranisë së sëmundjeve të mëparshme të trakti genital

4.4 Të dhëna lidhur me citologjitë e mëparshme

Tabela 11 paraqet të dhënat lidhur me ekzaminimet citologjike të mëparshme të grave. Mund të vihet re që për 98.2% të grave në studim, ekzaminimi citologjik aktual është ekzaminimi i pari i këtij lloji për to, kurse 1.8% e tyre deklaruan se kishin kryer një ekzaminim të tillë edhe më parë.

Tabela 11. Të dhëna lidhur me ekzaminimet citologjike të mëparshme

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Ekzaminime citologjike të mëparshme		
Po	22	1.8
Jo	1232	98.2
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>



Grafiku 9. Shpërndarja e grave në studim sipas statusit të ekzaminimeve citologjike të mëparshme

4.5 Të dhëna lidhur me biopsitë e mëparshme

Tabela 12 paraqet të dhënat lidhur me biopsitë e mëparshme të grave. Mund të vihet re që për asnjë nga gratë në studim nuk ka bërë ndonjë biopsi më parë.

Tabela 12. Të dhëna lidhur me biopsitë e mëparshme

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Biopsitë e mëparshme		
Po	0	0.0
Jo	1254	100.0
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>

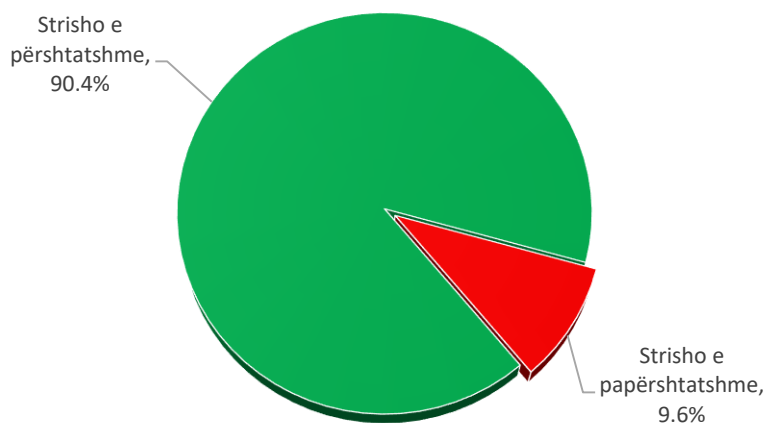
4.6 Të dhëna lidhur me përshtatshmërinë e marrjes së strishos

Tabela 13 paraqet të dhënat lidhur me përshtatshmërinë e strishove të marra për ekzaminimin citologjik. Rezultoi se në 90.4% të rasteve strishot për ekzaminimin citologjik janë marrë në mënyrë të përshtatshme kurse në 9.6% të rasteve ato janë marrë në mënyrë të papërshtatshme (ka nevojë për përsëritje të marrjes së strishos).

Tabela 13. Të dhëna lidhur me përshtatshmërinë e marrjes së strishos

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Marrje e përshtatshme e strishos		

Po	1134	90.4
Jo	120	9.6
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>



Grafiku 10. Shpërndarja e grave në studim sipas përshtatshmërisë së marrjes së strishos

4.7 Të dhëna lidhur me llojin e materialit të ekzaminuar

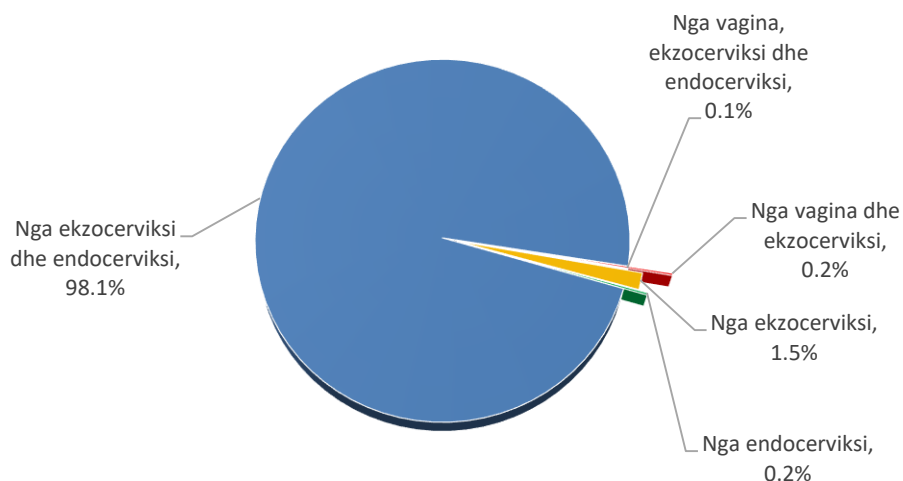
Tabela 14 në vijim paraqet të dhëna lidhur me llojin e materialit të përdorur për ekzakminim citologjik, duke i'u referuar rajonit anatomik nga është marrë materiali.

Pothuajse të gjitha materialet janë marrë nga ekzocerviksi dhe endocerviksi (në 98.1% të rasteve për të cilat ka informacioni për këtë variabël). Ndërkohë, në 1.5% të rasteve materiali është marrë vetëm nga ekzocerviksi, në 0.2% të rasteve është marrë nga endocerviksi, në 0.2% të rasteve është marrë nga vagina + ekzocerviksi dhe në 0.1% të rasteve është marrë nga vagina + ekzocerviksi + endocerviksi (Tabela 6).

Tabela 14. Të dhëna lidhur me llojin e materialit të përdorur për ekzakminimin citologjik

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)	Përqindja e vlefshme (%)
Lloji i materialit			
Nga ekzocerviksi	19	1.5	1.5
Nga endocerviksi	2	0.2	0.2
Nga ekzocerviksi dhe endocerviksi	1217	97.0	98.1

Nga vagina dhe ekzocerviksi	2	0.2	0.2
Nga vagina, ekzocerviksi dhe endocerviksi	1	0.1	0.1
Nuk ka të dhëna	13	1.0	
<i>Total</i>	<i>1254</i>	<i>100.0</i>	<i>100.0</i>



Grafiku 11. Shpërndarja e llojit të materialit të përdorur për ekzaminimin citologjik

4.8 Të dhënat e repertit citologjik

Përsa i përket të dhënave të repertit citologjik, ato bazohen vetëm tek strishot që janë marrë në mënyrë të përshtatshme (n=1134), duke përfshirë strishot e marra në mënyrë të papërshtatshme (n=120) nga kjo analizë.

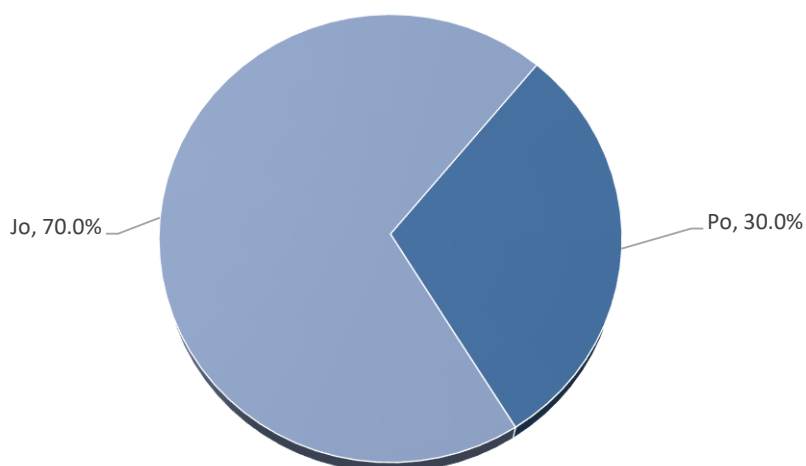
4.8.1 Shpeshtësia e rezultatit “negative për malinjitet”

Tabela 15 në vijim paraqet të dhëna lidhur me shpeshtësinë e rezultatit “negative për malinjitet” midis mostrave të ekzaminuara (vetëm strishot e marra në mënyrë të përshtatshme). Testi rezultoi negativ për malinjitet në 30% të strishove të marra në mënyrë të përshtatshme.

Tabela 15. Rezultati “negativ për malinjitet” midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Negative për malinjitet		

Po	340	30.0
Jo	794	70.0
<i>Total</i>	<i>1134</i>	<i>100.0</i>



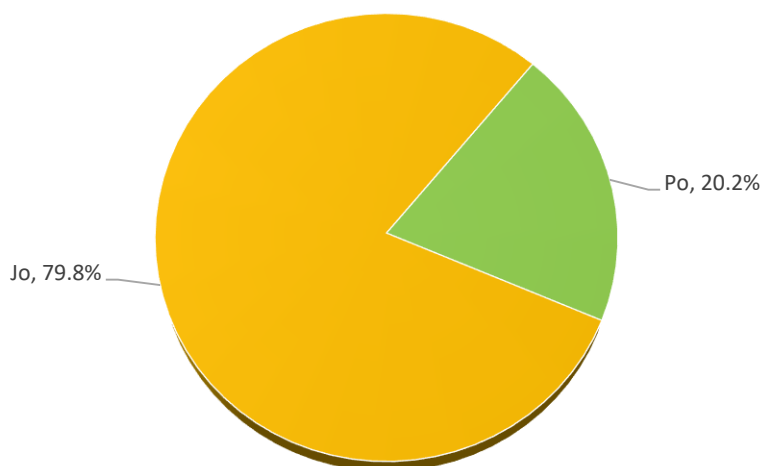
Grafiku 12. Shpërndarja e rezultatit “negativ për malinjitet” midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme

4.8.2 Prania e inflamacionit

Tabela 16 në vijim paraqet të dhëna lidhur me praninë e inflamacionit midis mostrave të ekzaminuara (vetëm strishot e marra në mënyrë të përshtatshme). Inflamacioni ishte i pranishëm në 20.2% të strishove të marra në mënyrë të përshtatshme.

Tabela 16. Prania e inflamacionit midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Prania e inflamacionit		
Po	229	20.2
Jo	905	79.8
<i>Total</i>	<i>1134</i>	<i>100.0</i>



Grafiku 13. Prania e inflamacionit midis strishove të marra në mënyrë të përshtatshme

4.8.3 Prania e LSIL, HSIL, ASC-US dhe karcinomës së qelizave skuamoze

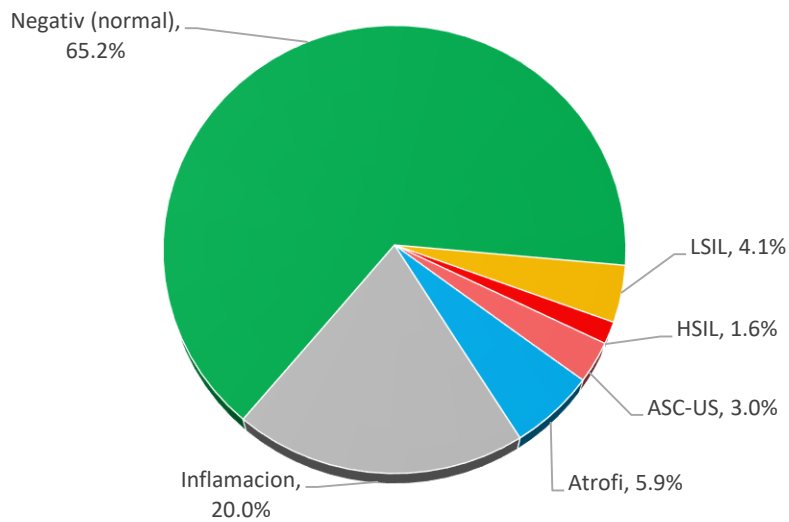
Tabela 17 në vijim paraqet të dhëna lidhur me praninë e LSIL, HSIL, ASC-US, atrofisë, inflamacionit dhe karcinomës së qelizave skuamoze tek gratë me strisho të marra në mënyrë të përshtatshme.

Mund të vihet re që në 65.2% të strishove të marra në mënyrë të përshtatshme Pap testi ka rezultuar normal. Ndërkohë, prevalenca e LSIL rezultoi 4.1%, prevalenca e HSIL rezultoi 1.6%, prevalenca e ASC-US rezultoi 3%. Atrofia ishte e pranishme në 5.9% të rasteve (këto janë konsideruar normale duke qënë se u evidentuan në subjekte mbi 45 vjec), kurse inflamacioni ishte i pranishëm në 20.2% të strishove të marra në mënyrë të përshtatshme.

Tabela 17. Prania e lezioneve cervikale tek strishot e marra në mënyrë të përshtatshme

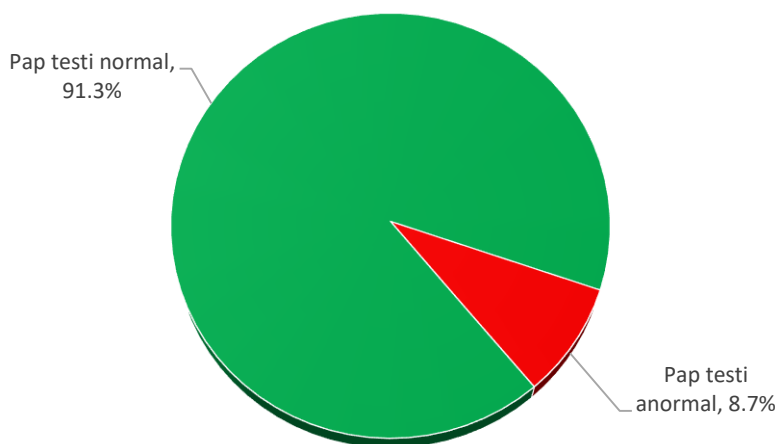
Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
<i>Total</i>	<i>1134</i>	<i>100.0</i>
Rezultati i Pap-testit		
Negativ (normal)	739	65.2
LSIL	47	4.1
HSIL	18	1.6
ASC-US	34	3.0
Atrofi	67	5.9
Inflamacion	229	20.2
Karcinoma skuamoze	0	0.0
Rezultati global i Pap-testit		
Negativ (normal)	1035	91.3

Me anomali (anormal: LSIL, HSIL, ASC-US)	99	8.7
--	----	-----



Grafiku 14. Prevalenca e lezioneve cervikale tek e marra në mënyrë të përshtatshme

Në nivel global, Pap-testi rezultoi pozitiv (me anomali) në 8.7% të strishove të marra në mënyrë të përshtatshme.



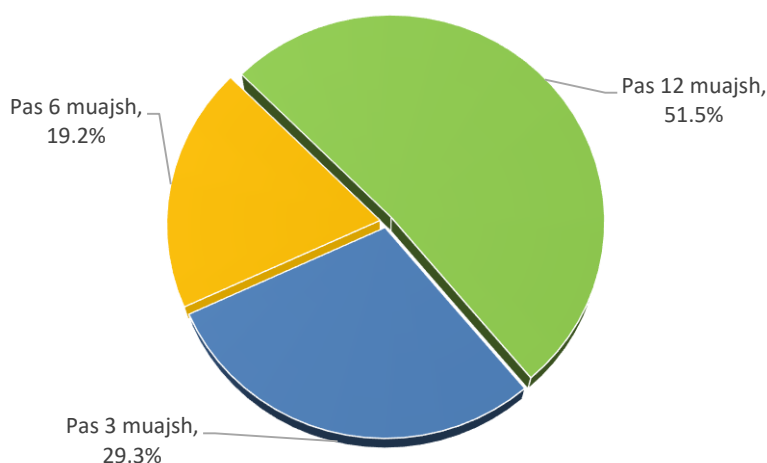
Grafiku 15. Shpërndarja e përgjithshme e rezultateve të Pap testit

4.8.4 Rekomandimet për rikontrollin citologjik

Tabela 18 në vijim paraqet të dhëna lidhur me këshillat për kryerjen e rikontrollit citologjik tek gratë me Pap test anormal (n=119). Të dhënat tregojnë se 29.3% e grave me Pap test anormal janë ftuar për një rikontroll citologjik pas 3 muajsh, 19.2% janë këshilluar për të kryer një rikontroll citologjik pas 6 muajsh dhe 51.5% janë ftuar të kryejnë kontrollin citologjik pas 12 muajsh.

Tabela 18. Rekomandimet për rikontrollin citologjik tek gratë me Pap test anormal

Variabli	Numri absolut	Përqindja (%)
Koha për rikontrollin citologjik të radhës		
Pas 3 muajsh	29	29.3
Pas 6 muajsh	19	19.2
Pas 12 muajsh	51	51.5
<i>Total</i>	99	100.0



Grafiku 16. Shpërndarja e rekomandimeve për rikontrollin citologjik tek gratë me Pap test anormal

Në vijim të këtij argumenti, në shqyrtuam se si ndryshojnë rekomandimet për rikontrollin citologjik në varësi të rezultatit specifik të një Pap testi anormal. Në mënyrë interesante mund të vihet re që të gjitha gratë me një Pap test që sugjeron LSIL janë këshilluar të ri-kontrollohen pas 12 muajsh, të gjitha gratë me një Pap test që sugjeron HSIL janë këshilluar të ri-kontrollohen pas 3 muajsh (pra një ri-kontroll shumë i afërt, i shpejtë), kurse 32.4% e grave me një Pap test që sugjeron ASC-US janë këshilluar të ri-kontrollohen pas 3 muajsh, 55.9% e tyre u këshilluan të rikontrollohen pas 6 muajsh dhe 11.8% u këshilluan të ri-kontrollohen pas 12

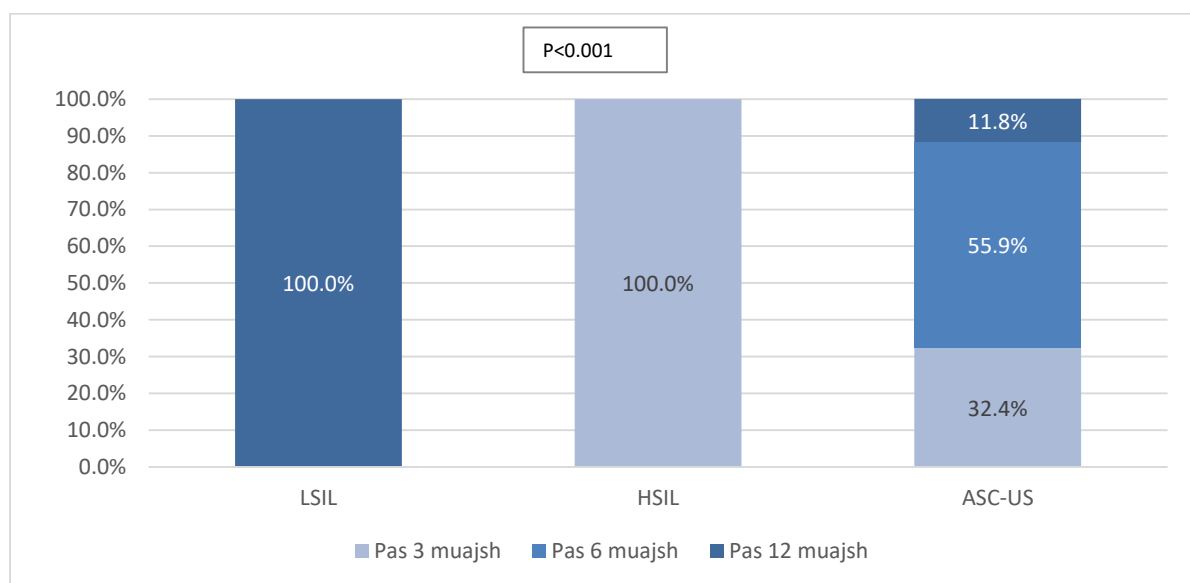
muajsh. Është e qartë se sa më e lartë shkalla e dyshimit apo sugjerimit për malinjitet aq më i afërt është kontrolli i radhës që rekomandojnë profesionistët e fushës; këto ndryshime janë statistikisht domethënëse.

Tabela 19. Rekomandimet për rikontrollin citologjik sipas rezultatit specifik të Pap testit anormal

Variabli	Pap test anormal			Vlera e P-së
	LSIL	HSIL	ASC-US	
Koha për rikontrollin citologjik të radhës				<0.001 **
Pas 3 muajsh	0 (0.0)	18 (100.0)	11 (32.4)	
Pas 6 muajsh	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (55.9)	
Pas 12 muajsh	47 (100.0)	0 (0.0)	4 (11.8)	
<i>Total</i>	<i>63 (100.0)</i>	<i>19 (100.0)</i>	<i>37 (100.0)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas kollonave (në kllapa).

** Vlera e P-së sipas testit statistikor Fisher's Exact Test.



Grafiku 17. Shpërndarja e rekomandimeve për rikontrollin citologjik sipas rezultatit specifik të Pap testit anormal

4.9 Shpërndarja e rezultateve anormale të Pap testit sipas variableve të pavarura në studim

4.9.1 Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas moshës

Tabela 20 paraqet shpërndarjen e rezultatit të Pap testit sipas moshës së grave të përfshira në studim.

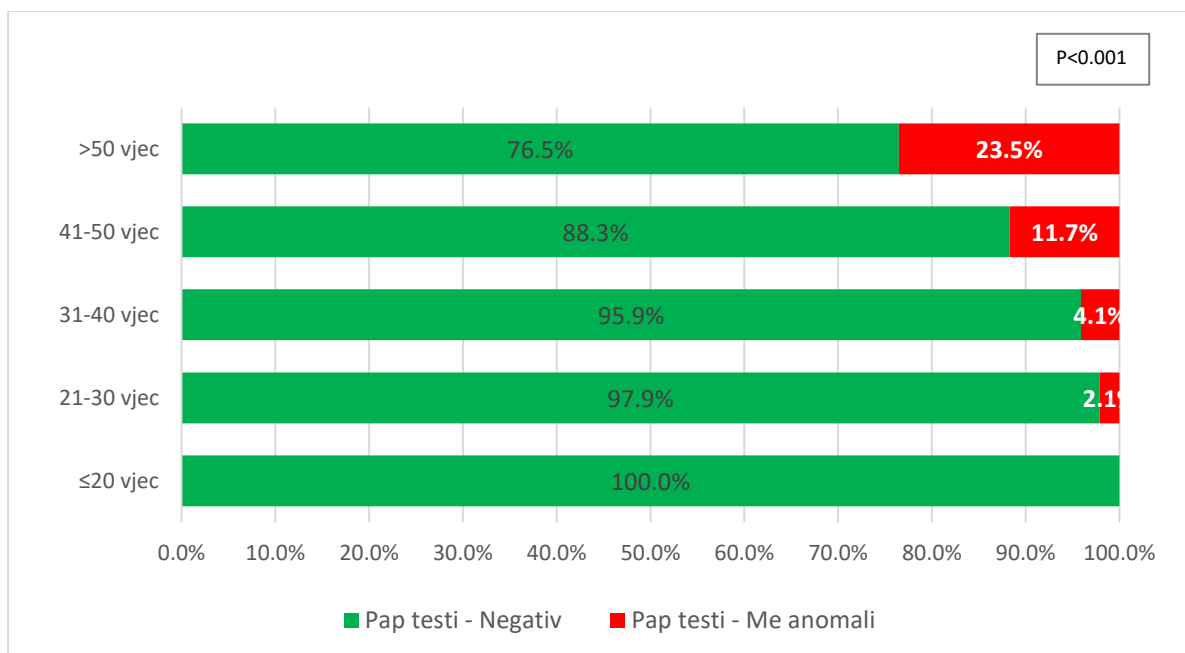
Evidentohet një rritje progresive, statistikisht domethënëse, e përqindjes së rezultatit anormal të Pap testit me rritjen e moshës së grave. Për shembull, tek gratë e moshës 20 vjec ose më të reja asnjë Pap test nuk rezultoi anormal, por përqindja e Pap testeve me rezultat anormal rritet në 2.1% tek gratë e moshës 21-30 vjec, 4.1% tek gratë e moshës 31-40 vjec, rritet edhe më shumë duke arritur në 11.7% tek gratë e moshës 41-50 vjec për të arritur kulmin tek gratë mbi 50 vjec ku afërsisht një në katër teste (23.5%) rezultojnë anormale.

Tabela 20. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas moshës së grave në studim

Variabli	Rezultati i Pap testit		Vlera e P-së
	Negativ	Me anomali	
Grup-mosha			
≤20 vjec	33 (100.0) *	0 (0.0)	<0.001 **
21-30 vjec	229 (97.9)	5 (2.1)	
31-40 vjec	370 (95.9)	16 (4.1)	
41-50 vjec	263 (88.3)	35 (11.7)	
>50 vjec	140 (76.5)	43 (23.5)	
<i>Total</i>	<i>1035 (91.3)</i>	<i>99 (8.7)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa).

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 18. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas moshës së grave në studim

Tabela 21 paraqet shpërndarjen e rezultateve më të detajuara të Pap testit sipas moshës së grave të përfshira në studim.

Ndryshimet janë domethënëse nga ana statistikore. Evidentohet një rritje statistikisht domethënëse e prevalencës së LSIL, HSIL dhe ASC-US me rritjen e moshës. Kështu, prevalenca e LSIL rritet nga 1.3% tek gratë e moshës 21-30 vjec në 13.1% tek gratë mbi 50 vjec; prevalenca e HSIL rritet nga 0.4% tek gratë e moshës 21-30 vjec në 3.8% tek gratë mbi 50 vjec; dhe prevalenca e ASC-US rritet nga 0.4% tek gratë e moshës 21-30 vjec në 6.6% tek gratë mbi 50 vjec.

Natyrisht, prevalenca e atrofisë rritet me rritjen e moshës, sidomos tek gratë mbi 50 vjec, kurse prevalenca e infeksionit nuk paraqet ndonjë trend të qartë sipas moshës së grave.

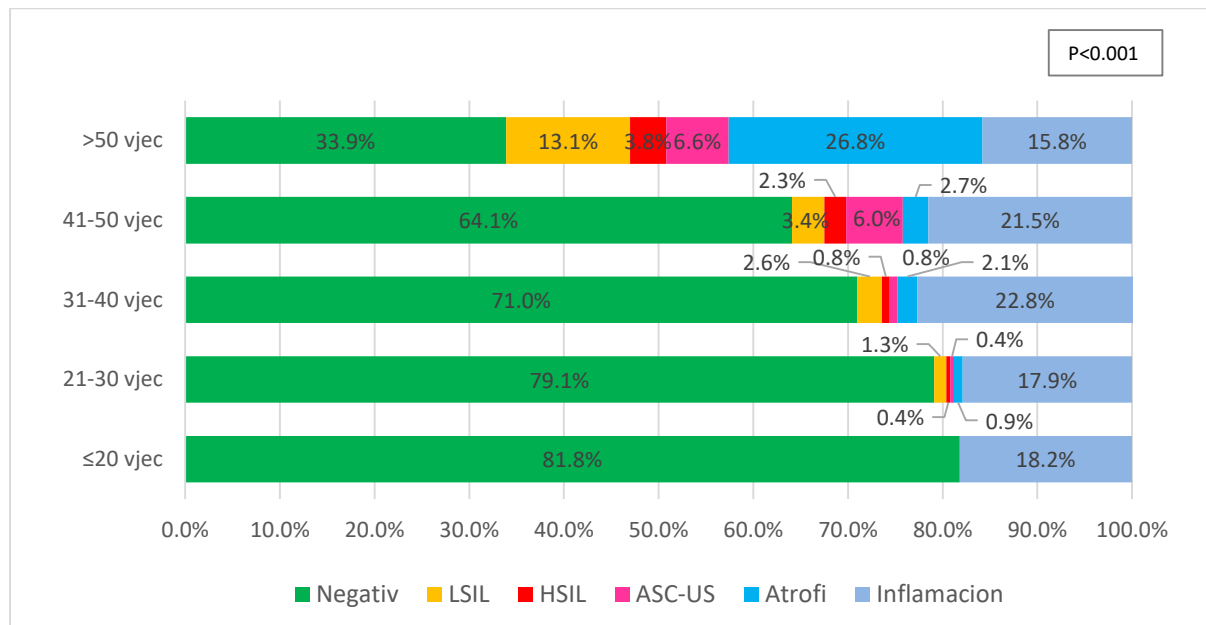
Tabela 21. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas moshës së grave në studim

Variabli	Rezultati i Pap testit						Vlera e P-së
	Negativ	LSIL	HSIL	ASC-US	Atrofi	Inflamacion	
Grup-mosha							
≤20 vjec	27 (81.8) *	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (18.2)	<0.001 **
21-30 vjec	185 (79.1)	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	42 (17.9)	
31-40 vjec	274 (71.0)	10 (2.6)	3 (0.8)	3 (0.8)	8 (2.1)	88 (22.8)	
41-50 vjec	191 (64.1)	10 (3.4)	7 (2.3)	18 (6.0)	8 (2.7)	64 (21.5)	
>50 vjec	62 (33.9)	24 (13.1)	7 (3.8)	12 (6.6)	49 (26.8)	29 (15.8)	

Total	739 (65.2)	47 (4.1)	18 (1.6)	34 (3.0)	67 (5.9)	229 (20.2)	
-------	------------	----------	----------	----------	----------	------------	--

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa). Cdo mospërputhje me numrin total vjen si pasojë e mungesës së informacionit.

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 19. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas moshës së grave në studim

4.9.1.1 Krahasimi i moshës mesatare të grave sipas rezultatit të Pap testit

Tabela 22 paraqet krahasimin e moshës mesatare të grave me rezultat normal dhe anormal të Pap testit.

Mund të vihet re se moshë mesatare e grave me Pap test me rezultat anormal është mbi 10 vjet më e madhe sesa e grave me Pap test negativ (48.69 vjec vs. 38.27 vjec, përkatëisht), dhe ky ndryshim është shumë domethënës nga ana statistikore ($P < 0.001$).

Edhe lidhur me diagnozat specifike të Pap testit, diferencat e moshës mesatare janë po kështu shumë domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.001$). Vihet re se moshë mesatare e grave me HSIL është në mënyrë domethënëse më e lartë se moshë mesatare e grave me rezultat normal të Pap testit, dhe e njëjta tendencë vihet re edhe për gratë me diagnozën LSIL dhe ASC-US.

Tabela 22. Krahasimi i moshës mesatare të grave sipas rezultatit të Pap testit

Variabli	Moshë	Vlera e P-së
----------	-------	--------------

	Vlera mesatare	Deviacioni standard	Intervali i besimit 95%	
Rezultati i Pap testit	38.27	10.45	37.64 - 38.91	<0.001 *
Negativ Me anomali	48.69	9.37	46.82 - 50.56	
Rezultati i detajuar i Pap testit				<0.001 **
Normal	36.87	9.581	36.18 – 37.56	
LSIL	48.70	10.642	45.58 – 51.83	
HSIL	49.24	7.382	46.66 – 51.81	
ASC-US	47.61	9.605	42.83 – 52.39	
Atrofi Inflamacion	52.48 38.65	9.569 10.276	50.14 – 54.81 37.31 – 39.98	

* Vlera e P-së sipas testit statistikor jo-parametrik Mann-Ëhitney U test për 2 mostra të pavarura

** Vlera e P-së sipas testit statistikor jo-parametrik Kruskal Ëallis për k mostra të pavarura.



Grafiku 20. Mosha mesatare e grave në studim sipas rezultateve të detajuara të Pap testit

4.9.2 Shpërndarja e rezultateteve të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim

Tabela 23 paraqet shpërndarjen e rezultatit të Pap testit sipas gjendjes civile të grave të përfshira në studim.

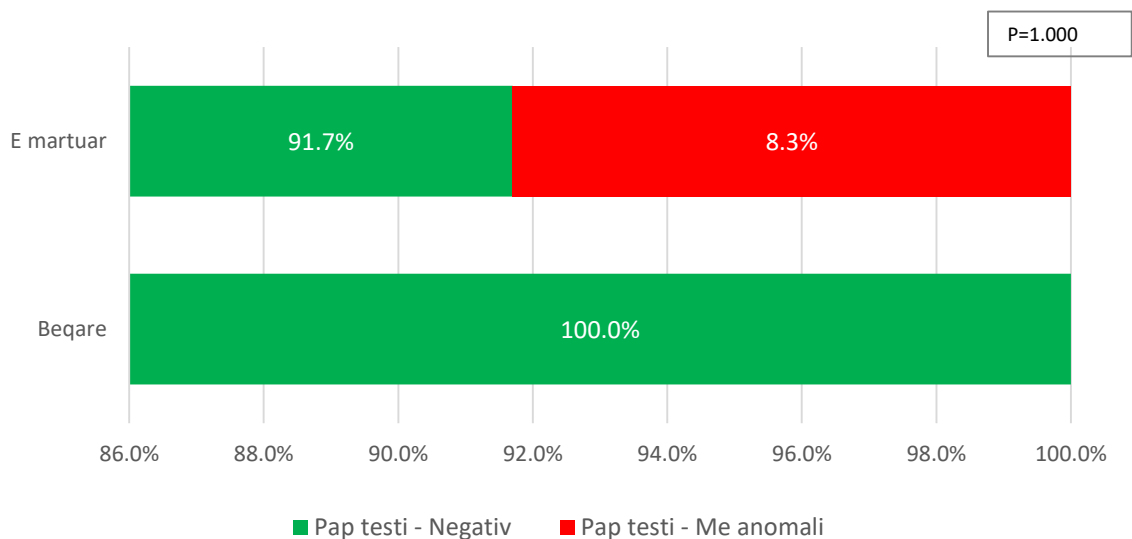
Nuk ka ndonjë ndryshim statistikiqsh domethënës të prevalencës së rezultatit negativ të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim (kjo edhe për shkak se gratë beqare përbënin një grup shumë të vogël krahasuar me pjesën dërrmuese të grave në studim që janë të martuar (mbi 99%). Për këtë arsye, rezultati i Tableës 23 dhe 24 nuk ka ndonjë domethënie, por gjithsesi ne e kemi paraqitur në këtë studim shkencor.

Tabela 23. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim

Variabli	Rezultati i Pap testit		Vlera e P-së
	Negativ	Me anomali	
Gjendja civile			
Beqare	11 (100.0) *	0 (0.0)	1.000 **
E martuar	955 (91.7)	86 (8.3)	
<i>Total</i>	<i>966 (91.8)</i>	<i>86 (8.2)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa). Cdo mospërputhje me numrin total vjen si pasojë e mungesës së informacionit.

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 21. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim

Tabela 24 paraqet shpërndarjen e rezultateve më të detajuara të Pap testit sipas gjendjes civile të grave të përfshira në studim.

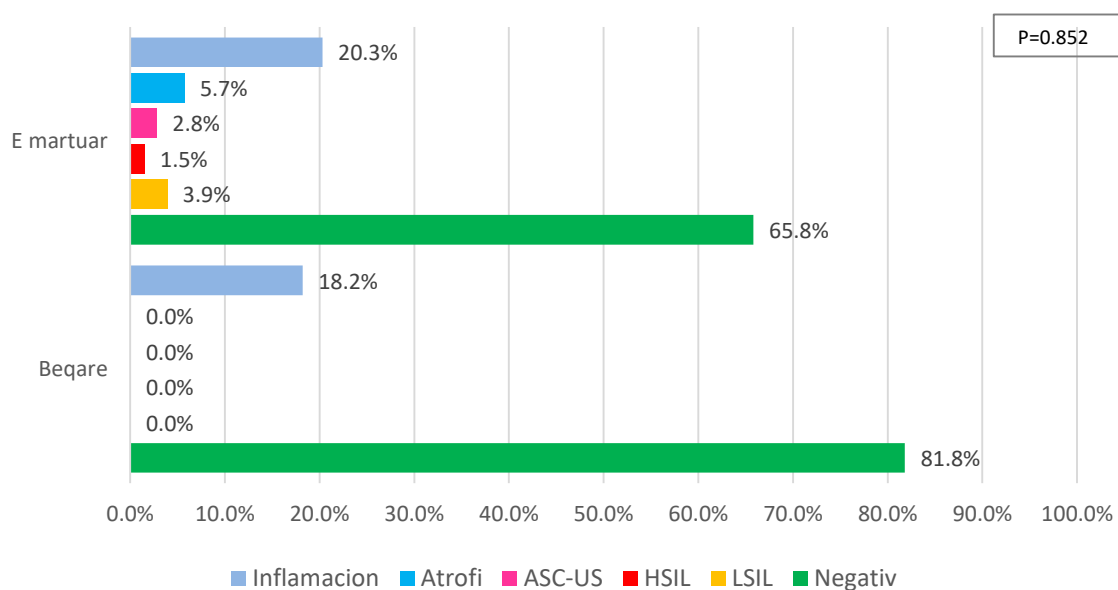
Sic e përmendëm më lart, ndryshimet nuk janë domethënëse nga ana statistikore dhe, për shkak të disbalancës së theksuar të madhësisë së grupit të grave beqare dhe atyre të martuara, këto rezultatet nuk kanë ndonjë vlerë praktike apo domethënie klinike.

Tabela 24. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim

Variabli	Rezultati i Pap testit						Vlera e P-së
	Negativ	LSIL	HSIL	ASC-US	Atrofi	Inflamacion	
Gjendja civile							
Beqare	9 (81.8) *	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0.852 **
E martuar	685 (65.8)	41 (3.9)	16 (1.5)	29 (2.8)	59 (5.7)	211 (20.3)	
<i>Total</i>	<i>694 (66.0)</i>	<i>41 (3.9)</i>	<i>16 (1.5)</i>	<i>29 (2.8)</i>	<i>59 (5.6)</i>	<i>213 (20.2)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa). Cdo mospërputhje me numrin total vjen si pasojë e mungesës së informacionit.

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 22. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas gjendjes civile të grave në studim

4.9.3 Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim

Tabela 25 paraqet shpërndarjen e rezultatit të Pap testit sipas vend-banimit të grave të përfshira në studim.

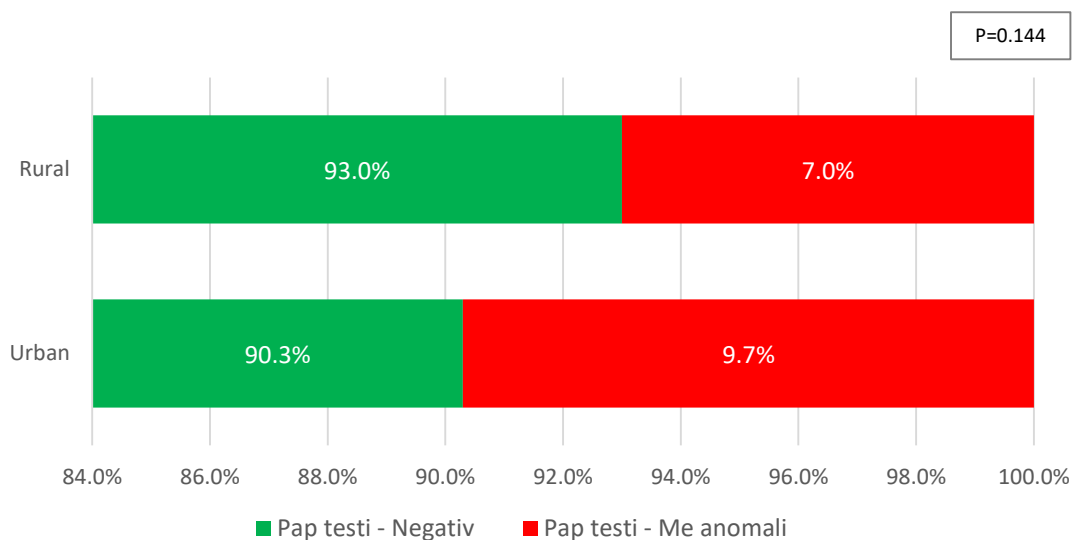
Nuk ka ndonjë ndryshim statistikisht domethënës të prevalencës së rezultatit negativ të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim. Megjithatë, prevalenca e rezultatit anormal të Pap testit tek gratë urbane është 9.7% kundrejt 7% tek gratë që banojnë në zonat rurale.

Tabela 25. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim

Variabli	Rezultati i Pap testit		Vlera e P-së
	Negativ	Me anomali	
Vend-banimi			
Urban	659 (90.3)	71 (9.7)	0.144 **
Rural	345 (93.0)	26 (7.0)	
<i>Total</i>	<i>1004 (91.3)</i>	<i>97 (8.8)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa). Cdo mospërputhje me numrin total vjen si pasojë e mungesës së informacionit.

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 23. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim

Tabela 26 paraqet shpërndarjen e rezultateve më të detajuara të Pap testit sipas vend-banimit të grave të përfshira në studim.

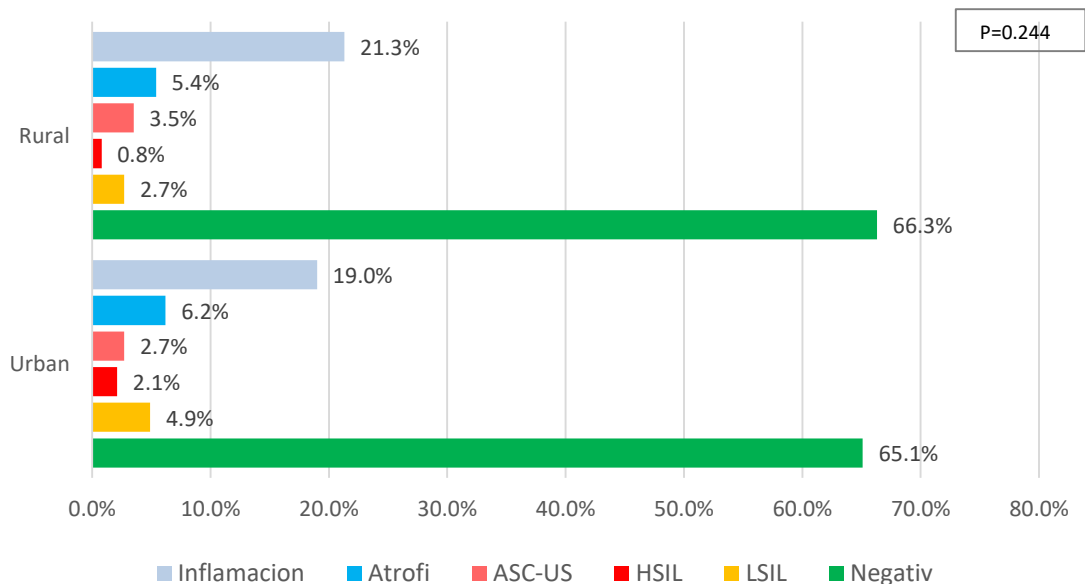
Ndryshimet nuk janë domethënëse nga ana statistikore. Sidoqoftë, prevalenca e LSIL rezulton më e lartë tek gratë urbane sesa ato rurale (4.9% vs. 2.7%, përkatësisht), dhe po kështu rezulton edhe për prevalencën e HSIL (2.1% vs. 0.8%, përkatësisht), ndërsa tendenca e kundërt evidentohet lidhur me prevalencën e ASC-US e cila është më e lartë tek gratë që banojnë në zonat rurale (3.5%) krahasuar me gratë që jetojnë në zonat urbane (2.7%).

Tabela 26. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim

Variabli	Rezultati i Pap testit						Vlera e P-së
	Negativ	LSIL	HSIL	ASC-US	Atrofi	Inflamacion	
Vend-banimi							0.244 **
Urban	475 (65.1)*	36 (4.9)	15 (2.1)	20 (2.7)	45 (6.2)	139 (19.0)	
Rural	246 (66.3)	10 (2.7)	3 (0.8)	13 (3.5)	20 (5.4)	79 (21.3)	
<i>Total</i>	<i>721 (65.5)</i>	<i>46 (4.2)</i>	<i>18 (1.6)</i>	<i>33 (3.0)</i>	<i>65 (5.9)</i>	<i>218 (19.8)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa). Cdo mospërputhje me numrin total vjen si pasojë e mungesës së informacionit.

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 24. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas vend-banimit të grave në studim

4.9.4 Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual

Tabela 27 paraqet shpërndarjen e rezultatit të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual të grave të përfshira në studim (vetëm tek gratë që kishin cikël menstrual në kohën e kryerjes së studimit, n=1021).

Nuk ka ndonjë ndryshim statistikiqet domethënës të prevalencës së rezultatit negativ të Pap testit sipas statusit të ciklit mensrtual të grave në studim. Pra, prevalenca e rezultatit anormal të Pap testit është e ngjashme si midis grave me cikël menstrual të rregull (5.9%) ashtu edhe

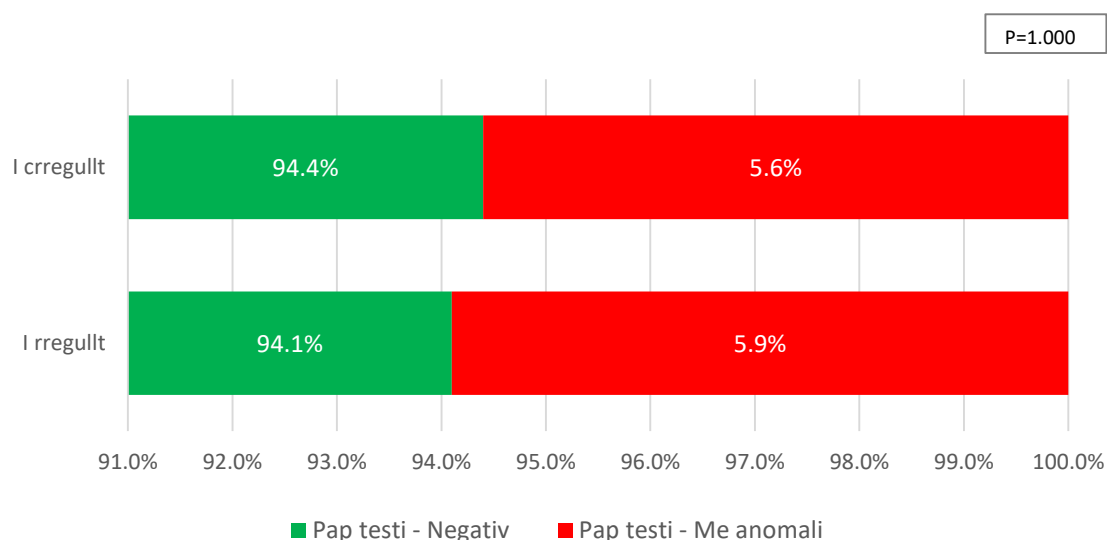
midis atyre me cikël menstrual të rregullt (5.6%); ky ndryshim nuk është domethënës nga ana statistikore ($P>0.05$).

Tabela 27. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual

Variabli	Rezultati i Pap testit		Vlera e P-së
	Negativ	Me anomali	
Cikli menstrual			
I rregullt	739 (94.1) *	46 (5.9)	1.000 **
I rregullt	136 (94.4)	8 (5.6)	
<i>Total</i>	<i>875 (94.2)</i>	<i>54 (5.8)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa). Cdo mospërputhje me numrin total vjen si pasojë e mungesës së informacionit.

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 25. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual

Tabela 28 paraqet shpërndarjen e rezultateve më të detajuara të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual të grave të përfshira në studim.

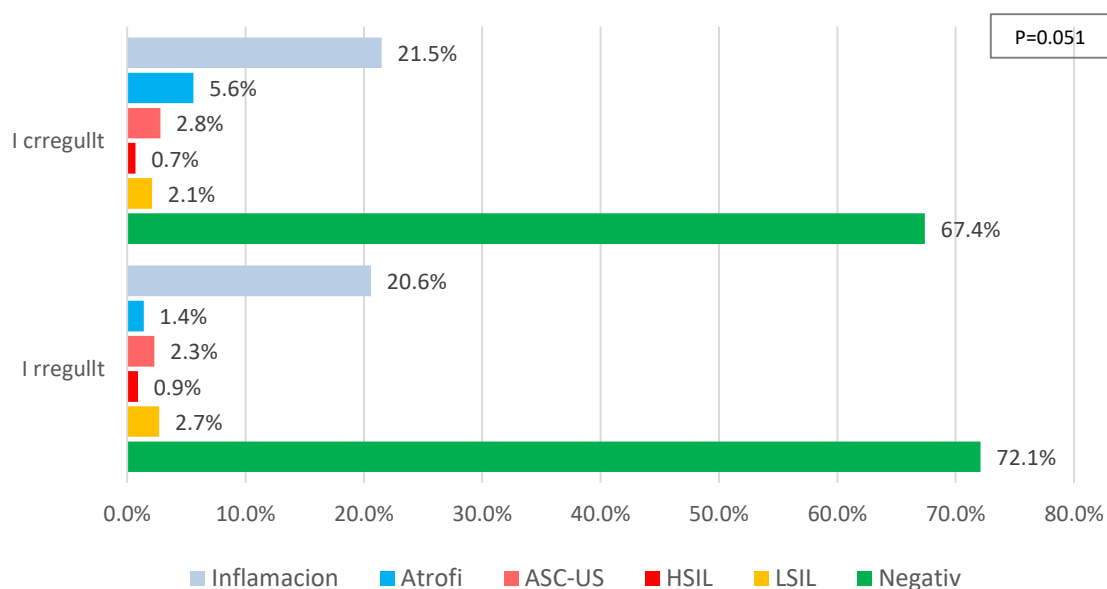
Ndryshimet kanë domethënie statistikore në kufi ($P=0.051$). Nuk ka ndonjë trend të qartë të diagnozave specifike të Pap testit sipas llojit të ciklit menstrual të grave. Kështu, prevalenca e LSIL dhe HSIL është më e lartë tek gratë me cikël menstrual të rregullt sesa të crregullt (prevalenca e LSIL: 2.7% vs. 2.1% përkatësisht; prevalenca e HSIL: 0.9% vs. 0.7%, përkatësisht), kurse trendi i kundërt u evidentua për prevalencën e ASC-US e cila është më e lartë tek gratë me cikël të crregullt (2.8%) se sa tek ato me cikël të rregullt (2.3%).

Tabela 28. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual të grave në studim

Variabli	Rezultati i Pap testit						Vlera e P-së
	Negativ	LSIL	HSIL	ASC-US	Atrofi	Inflamacion	
Cikli menstrual							0.051 **
I rregullt	566 (72.1)*	21 (2.7)	7 (0.9)	18 (2.3)	11 (1.4)	162 (20.6)	
I rregullt	97 (67.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (2.8)	8 (5.6)	31 (21.5)	
<i>Total</i>	<i>663 (71.4)</i>	<i>24 (2.6)</i>	<i>8 (0.9)</i>	<i>22 ()</i>	<i>19 (2.4)</i>	<i>193 (20.8)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa). Cdo mospërputhje me numrin total vjen si pasojë e mungesës së informacionit.

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 26. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual

4.9.5 Shpërndarja e rezultateteve të Pap testit sipas statusit të menopauzës

Tabela 29 paraqet shpërndarjen e rezultatit të Pap testit sipas statusit të menopauzës së grave të përfshira në studim.

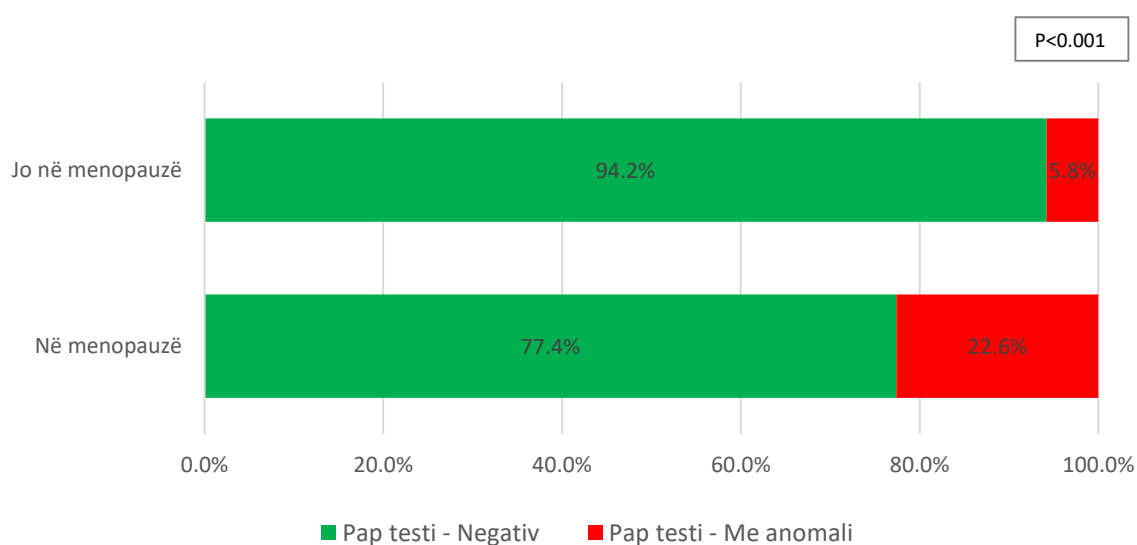
Vihet re se ndryshimet janë shumë domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.001$). Kështu, prevalenca e Pap testit me rezultat anormal është në mënyrë domethënëse më e lartë tek gratë në menopauzë (22.6%) krahasuar me gratë jo në menopauzë (5.8%).

Tabela 29. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas statusit të ciklit menstrual

Variabli	Rezultati i Pap testit		Vlera e P-së
	Negativ	Me anomali	
Statusi i menopauzës			
Në menopauzë	151 (77.4) *	44 (22.6)	<0.001 **
Jo në menopauzë	875 (94.2)	54 (5.8)	
<i>Total</i>	<i>1026 (91.3)</i>	<i>98 (8.7)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rrjeshtave (në kllapa). Cdo mospërputhje me numrin total vjen si pasojë e mungesës së informacionit.

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 27. Shpërndarja e rezultateve të Pap testit sipas statusit të menopauzës

Tabela 30 paraqet shpërndarjen e rezultateve më të detajuara të Pap testit sipas statusit të menopauzës së grave të përfshira në studim.

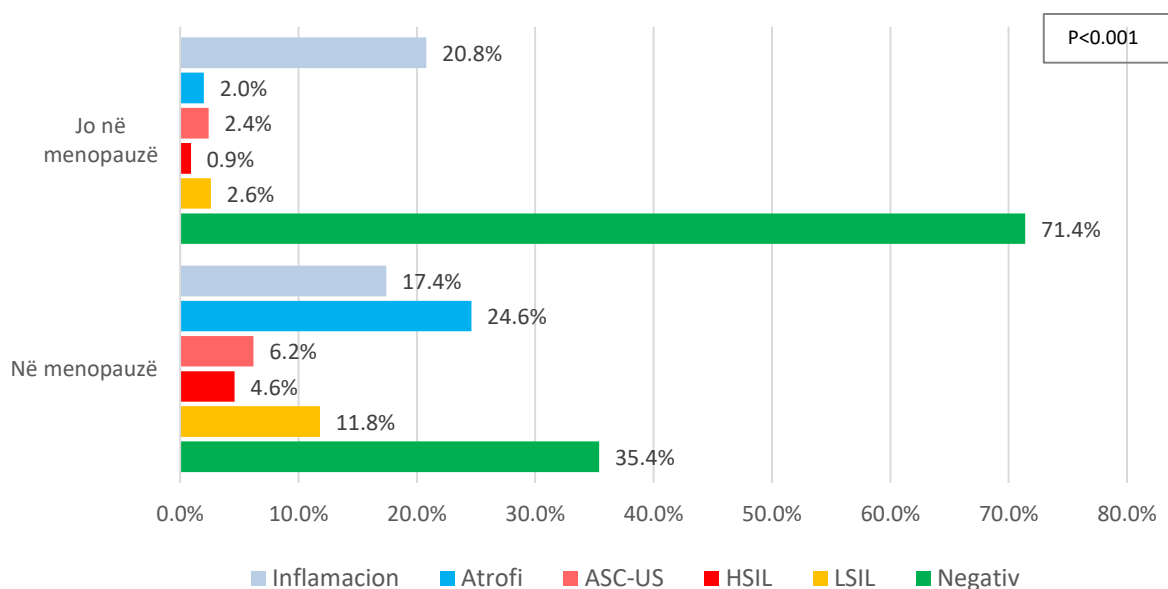
Ndryshimet janë shumë domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.001$). Prevalenca e LSIL, HSIL dhe ASC-US është në mënyrë domethënëse më e lartë tek gratë në menopauzë krahasuar me prevalencën përkatëse tek gratë jo në menopauzë: kështu, prevalenca e HSIL është më shumë se 5 herë më e lartë tek gratë në menopauzë se sa tek gratë jo në menopauzë (4.6% vs. 0.9%, përkatësisht), prevalenca e LSIL është më shumë se 4 herë më e lartë tek gratë në menopauzë se sa tek gratë jo në menopauzë (11.8% vs. 2.6%, përkatësisht), dhe prevalenca e ASC-US është më shumë se 2 herë më e lartë tek gratë në menopauzë se sa tek gratë jo në menopauzë (6.2% vs. 2.4%, përkatësisht),

Tabela 30. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas statusit të menopauzës së grave në studim

Variabli	Rezultati i Pap testit						Vlera e P-së
	Negativ	LSIL	HSIL	ASC-US	Atrofi	Inflamacion	
Statusi i menopauzës							<0.001 **
Në menopauzë	69 (35.4)*	23 (11.8)	9 (4.6)	12 (6.2)	48 (24.6)	34 (17.4)	
Jo në menopauzë	663 (71.4)	24 (2.6)	8 (0.9)	22 (2.4)	19 (2.0)	193 (20.8)	
<i>Total</i>	<i>732 (65.1)</i>	<i>47 (4.2)</i>	<i>17 (1.5)</i>	<i>34 (3.0)</i>	<i>67 (6.0)</i>	<i>227 (20.2)</i>	

* Numri absolut dhe përqindja sipas rreshtave (në kllapa). Cdo mospërputhje me numrin total vjen si pasojë e mungesës së informacionit.

** Vlera e P-së sipas testit statistikor hi katror (testi Fisher's Exact Test për tabelat 2x2).



Grafiku 28. Shpërndarja e rezultateve të detajuara të Pap testit sipas statusit të menopauzës

4.10 Faktorët e lidhur me rezultatin anormal të Pap testit

4.10.1 Lidhja e rezultatit anormal të Pap testit me moshën e grave

Tabela 31 paraqet lidhjen midis moshës së grave në studim me rezultatin anormal të Pap testit. Mund të vihet re që rritja e moshës së gruas është një faktor statistikiisht domethënës rreziku për një rezultat anormal në Pap test. Kështu, krahasuar me gratë e moshës 21-30 vjec, gratë e moshës 31-40 vjec kanë rreth 2 herë më shumë gjasa për të patur një lexim anormal të Pap

testit, ato të moshës 41-50 vjec kanë 6.1 herë më shumë gjasa që të kenë një lexim anormal dhe gratë mbi 50 vjec kanë 14.1 herë më shumë të ngjarë të kenë një lexim anormal të Pap testit. Këto ndryshime janë shumë domethënëse statistikiisht ($P < 0.001$).

Nga ana tjetër, kur mosha trajtohet si një variabël numerik, rezulton se për cdo 1 vit rritje të moshës së grave, gjasat e marrjes së një rezultati anormal në Pap test rriten me 1.09 herë dhe kjo lidhje është gjithashtu shumë domethënëse nga ana statistikore ($P < 0.001$).

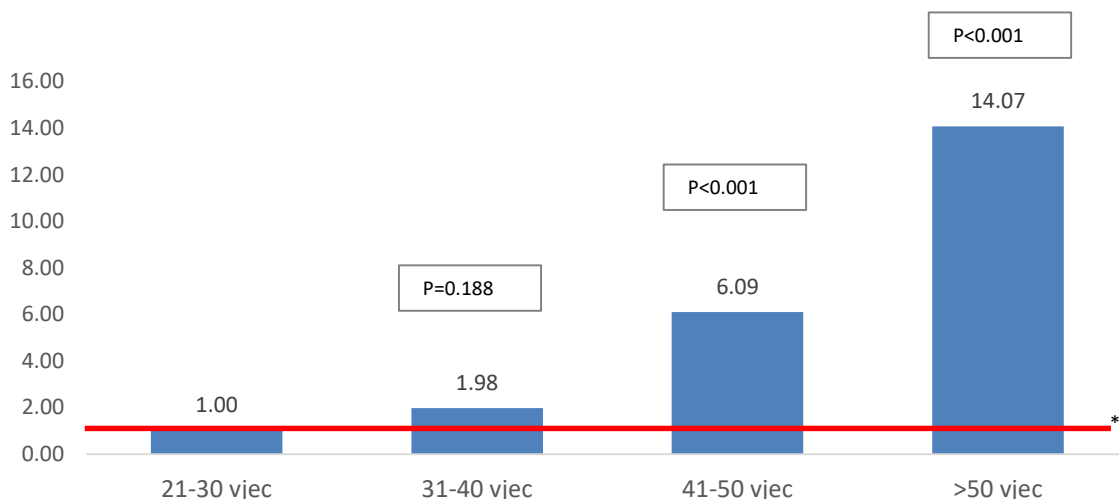
Tabela 31. Lidhja e moshës me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar

Variabli	Raporti i gjasave (OR) *	Intervali i besimit 95% (95% CI) **		Vlera e P-së ***
		Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm	
Grup-mosha				<0.001 (2)
21-30 vjec	1.00	Referencë	Referencë	Referencë
31-40 vjec	1.98	0.72	5.48	0.188
41-50 vjec	6.09	2.35	18.82	<0.001
>50 vjec	14.07	5.44	36.36	<0.001
Mosha (në vite)	1.09	1.07	1.12	<0.001

* Raporti i gjasave të rezultatit anormal në Pap test kundrejt rezultatit normal.

** Intervali i besimit 95% (95% CI) për raportin e gjasave.

*** Vlera e domethënies statistikore sipas Regresionit Logjistik Binar.



* Vija e referencës

Grafiku 29. Lidhja e moshës me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar

4.10.2 Lidhja e rezultatit anormal të Pap testit me vend-banimin e grave

Tabela 32 paraqet lidhjen midis vend-banimit të grave në studim me rezultatit anormal të Pap testit. Mund të vihet re që gratë në zonat urbane kanë 1.43 herë më shumë të ngjarë që të kenë një Pap test me rezultat anormal krahasuar me gratë që banojnë në zonat rurale (Modeli 1 në Tabelën 32), por ky ndryshim nuk është domethënës nga ana statistikore ($P > 0.05$). Pas kontrollit të efektit konfondues të moshës (Modeli 2 në Tabelën 32), lidhja mbeti sërish jo statistikisht domethënëse por u dobësuar më tej (OR=1.27), duke nënkuptuar se roli i vend-banimit në një lexim anormal të Pap testit është edhe më i vogël.

Tabela 32. Lidhja e vend-banimit të grave me rezultatit anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar

Variabli	Modeli 1			Modeli 2		
	Raporti i gjasave (OR) *	95% CI **	Vlera e P-së ***	Raporti i gjasave (OR) *	95% CI **	Vlera e P-së ***
Vend-banimi						
Rural	Ref.	Ref.	0.134	Ref.	Ref.	0.338
Urban	1.43	0.89-2.28		1.27	0.79-2.07	

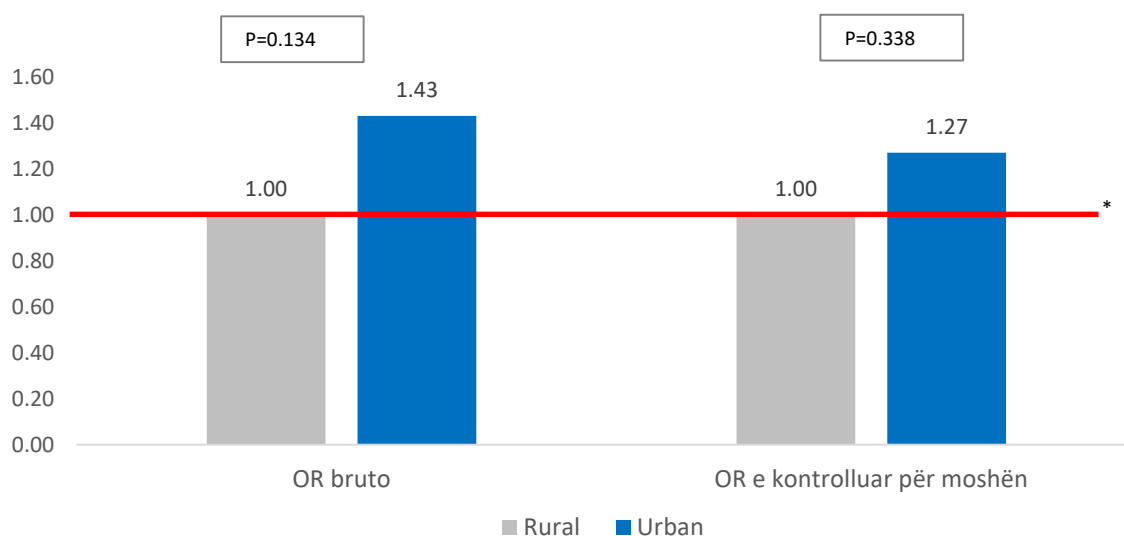
* Raporti i gjasave të rezultatit anormal në Pap test kundrejt rezultatit normal.

** Intervali i besimit 95% (95% CI) për raportin e gjasave.

*** Vlera e domethënies statistikore sipas Regresionit Logjistik Binar.

Modeli 1: Raporti i gjasave i pa kontrolluar (krudo, bruto) për asnjë faktor konfondues.

Modeli 2: Raporti i gjasave i kontrolluar për moshën e grave.



* Vija e referencës

Grafiku 30. Lidhja e vend-banimit me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar

4.10.3 Lidhja e rezultatit anormal të Pap testit me statusin e ciklit menstrual të grave

Tabela 33 paraqet lidhjen midis statusit të ciklit menstrual të grave në studim me rezultatin anormal të Pap testit (vetëm tek gratë jo në menopauzë). Mund të vihet re që gratë me cikël menstrual të crregullt kanë 1.06 herë më shumë të ngjarë që të kenë një Pap test me rezultat anormal krahasuar me gratë me cikël menstrual të rregullt në analizën e univariate (Modeli 1 në Tabelën 33), por ky ndryshim nuk është domethënës nga ana statistikore ($P > 0.05$). Pas kontrollit të efektit konfondues të moshës, vihet re që lidhja forcohet (gratë me cikël menstrual të crregullt kanë 2.23 herë më shumë të ngjarë që të kenë një Pap test me rezultat anormal krahasuar me gratë me cikël menstrual të rregullt në analizën e multivariat, Modeli 2 në Tabelën 33), dhe pothuajse arrin domethënien statistikore ($P = 0.055$), duke nënkuptuar se roli i ciklit menstrual të crregullt në një lexim anormal të Pap testit mund të jetë i konsiderueshëm.

Tabela 33. Lidhja e statusit të ciklit menstrual të grave me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar

Variabli	Modeli 1			Modeli 2		
	Raporti i gjasave (OR) *	95% CI **	Vlera e P-së ***	Raporti i gjasave (OR) *	95% CI **	Vlera e P-së ***
Cikli menstrual						
I crregullt	Ref.	Ref.	0.886	Ref.	Ref.	0.055
I rregullt	1.06	0.49-2.29		2.23	0.98-5.04	

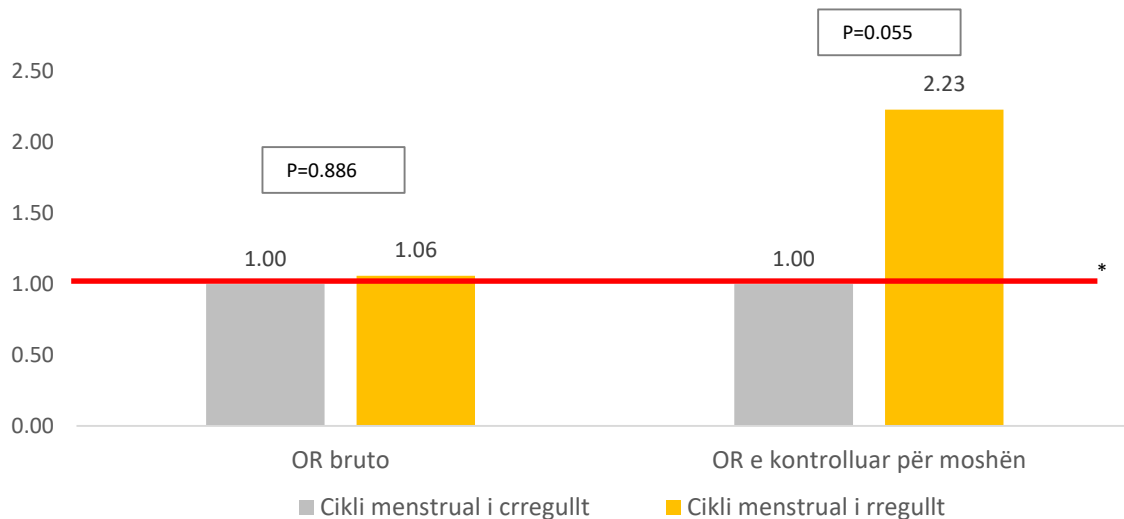
* Raporti i gjasave të rezultatit anormal në Pap test kundrejt rezultatit normal.

** Intervali i besimit 95% (95% CI) për raportin e gjasave.

*** Vlera e domethënies statistikore sipas Regresionit Logjistik Binar.

Modeli 1: Raporti i gjasave i pa kontrolluar (krudo, bruto) për asnjë faktor konfondues.

Modeli 2: Raporti i gjasave i kontrolluar për moshën e grave.



* Vija e referencës

Grafiku 31. Lidhja e statusit të ciklit menstrual të grave me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar

4.10.4 Lidhja e rezultatit anormal të Pap testit me statusin e menopauzës së grave

Tabela 34 paraqet lidhjen midis statusit të menopauzës së grave në studim me rezultatin anormal të Pap testit (vetëm tek gratë jo në menopauzë). Mund të vihet re që, në analizën univariate (Modeli 1 në Tabelën 34), gratë në menopauzë kanë 4.72 herë më shumë të ngjarë që të kenë një Pap test me rezultat anormal krahasuar me gratë jo në menopauzë, dhe ky ndryshim është shumë domethënës nga ana statistikore ($P < 0.001$), duke të krijuar përshtypjen se menopauza në vetvete është një faktor rreziku për marrjen e një leximi anormal në Pap test. Megjithatë, pas kontrollit të efektit konfundues të moshës (modeli 2 në Tabelën 34, vihet re që lidhja ndryshon krejtësisht, kalon në anë të kundër ($OR = 0.93$) dhe humbet domethënien statistikore ($P > 0.05$). Kjo nënkupton se menopauza në vetvete nuk është një faktor rreziku për marrjen e një leximi anormal në Pap test por në fakt është mosha faktori kryesor i rrezikut.

Tabela 34. Lidhja e statusit të menopauzës së grave me rezultatin anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar

Variabli	Modeli 1			Modeli 2		
	Raporti i gjasave (OR) *	95% CI **	Vlera e P-së ***	Raporti i gjasave (OR) *	95% CI **	Vlera e P-së ***
Statusi i menopauzës Jo në menopauzë	Ref.	Ref.	<0.001	Ref.	Ref.	0.835

Në menopauzë	4.72	3.06-7.29		0.93	0.49-1.76	
--------------	------	-----------	--	------	-----------	--

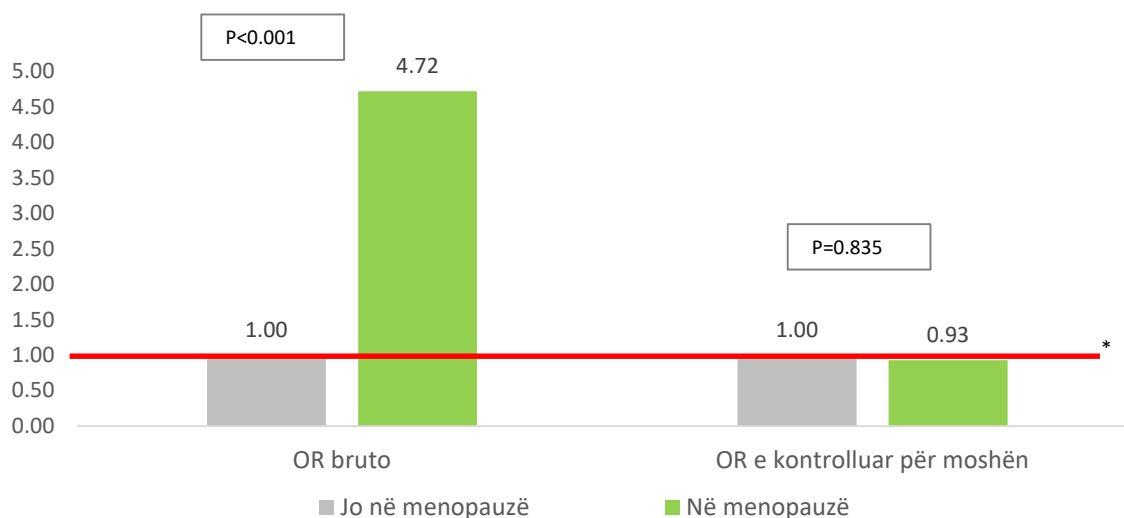
* Raporti i gjasave të rezultatit anormal në Pap test kundrejt rezultatit normal.

** Intervali i besimit 95% (95% CI) për raportin e gjasave.

*** Vlera e domethënies statistikore sipas Regresionit Logjistik Binar.

Modeli 1: Raporti i gjasave i pa kontrolluar (krudo, bruto) për asnjë faktor konfondues.

Modeli 2: Raporti i gjasave i kontrolluar për moshën e grave.



* Vija e referencës

Grafiku 32. Lidhja e statusit të menopauzës me rezultatit anormal të Pap testit: raporti i gjasave (OR) nga regresioni logjistik binar

4.11 Aspekte citologjike të lezioneve të qafës së mitrës

4.11.1 Aspekte citologjike të LSIL

Tabela 35 paraqet disa aspekte citologjike të lezioneve të dyshuara për LSIL.

Tabela 35. Aspekte citologjike të lezioneve LSIL tek gratë në studim

1	Ekzokoli me agregat qelizash superficiale nekrotike dhe hiperkeratoze. Shtim i qelizave parabazale dhe bazale, nukleuset granule të mëdha dhe vakuolizime citoplazmike, shumica të zhveshura nga citoplazma dhe polimorfizëm i lehtë, qeliza metaplazike 2imature dhe reparative të cdo tipi.
2	N3ë sfond mjaft atrofik dhe nekrotiko-inflamator, vërehen qeliza atrofike tipike qeliza parabazale dhe bazale me nukleuse hiperkromatike, qeliza metaplazike imature. Endokoli sasi e shtuar mukusi, qeliza glandulare në grumbuj.

3	Sfond inflamator granulocitor me hiperkromazi, qeliza skuamoze superficiale nekrotike, qeliza intermediare me nukleuse më të mëdha se norma, qeliza skuamoze pseudoatrofike.
4	Në sfond granulocitar vërehen qeliza skuamoze me nukleuse më të mëdha se norma me kromatinë, granula të mëdha, qeliza reparative stromale. Flora bakteriale mikse.
5	Në sfond inflamator shihen qeliza skuamoze superficiale nekrotike, qeliza intermediare me nukleuse më të mëdha se norma, kromatinë, granula të mëdha, qeliza parabazale dhe bazale me nukleuse hiperkromatike, qeliza motoplazike imature.
6	Sfond inflamator qeliza skuamoze parabazale dhe bazale me nukleuse më të mëdha se norma me kromatinë granulare. Qeliza reparative dhe metaplazike imature.
7	Sfond inflamator granulocitar. Qeliza skuamoze atrofike atipike dhe parabazale, bazale metaplazike.
8	Sfond granulocitar qeliza skuamoze të të gjitha llojeve me nukleuse më të mëdha si dhe qeliza nekrotike dhe qeliza binukleate dhe metaplazike imature.
9	Agregate qelizash skuamoze me nukleuse më të mëdha se norma dhe granulacione të mëdha pa bërthame, qeliza parabazale dhe atrofike atipike.
10	Sfond granulocitar eozinofilik, me qeliza atipike skuamoze me madhësi të rritur si citoplazma dhe nukleuset të cilët paraqesin kromatinë mjaft granulare të trashë dhe raport n/c të ruajtur.
11	Në sfond hemorragjik i vjetër inflamacioni, vërehen qeliza skuamoze më të mëdha se norma me nukleuse gjithashtu të mëdha dhe kromatinë granulare, qeliza binukleare, makrofagë.
12	Sfond inflamator-hemorragjik. Qeliza skuamoze superficiale nekrotike, qeliza intermediare dhe parabazale me nukleuse më të mëdha se norma me kromatinë granulare të mëdha.
13	Sfond inflamator-hemorragjik. Qeliza skuamoze intermediare me nukleuse të mëdha, kromatinë granulare, të mëdha, qeliza nekrotike, qeliza binukleare, dhe parabazale reaktive, reparative.
14	Vërehen qeliza skuamoze me nukleuse të mëdhenj me kromatinë granulare, qeliza parabazale, metaplazike, sfond granulocitar, qeliza nekrotike.

4.11.2 Aspekte citologjike të HSIL

Tabela 36 paraqet disa aspekte citologjike të lezioneve të dyshuara për HSIL.

Tabela 36. Aspekte citologjike të lezioneve HSIL tek gratë në studim

1	Citolizë mjaft e shprehur si të qelizave ekzo dhe endokolit, bërthamat e të cilave paraqiten hiperkrome me madhësi të ndryshme.
2	Citoliz mjaft e shprehur, qeliza epiteliale superficiale dhe intermediare, nukleuse dhe segmente nukleare. Qeliza epiteliale cervikale të vakuolizuara.
3	Ekzokoli me qeliza skuamoze superficiale nekrotike dhe qeliza kornifikuese pa bërthamë. Endokoli me qeliza epiteliale hipersekretare dhe bërthama të zhveshura, qeliza reparative.
4	Ekzokoli me qeliza skuamoze superficiale nekrotike, qeliza intermediare reaktive dhe ndonjë parabazale me nukleuse më të mëdha se norma, me kromatinë granulare. Endokoli hemorragjik, qeliza reparative.

5	Endokol me qeliza epiteliale sekretore me nukleuse të madhësive të ndryshme me nukleolë proeminente hiperkrome.
6	Endokoli me nukleuse të zhveshura, fragmente nukleare qeliza metaplazike imature. Ekzokoli sfond hemorragjik i vjetër, qeliza skuamoze me nukleuse të mëdha, dhe qeliza nekrotike.
7	Në sfond inflamator-hemorragjik vërehen qeliza skuamoze parabazale dhe intermediare me nukleuse më të mëdha se norma me kromatinë granularë të mëdha, qeliza reparative dhe imature.
8	Proces reaktiv inflamator te qelizave epiteliale dhe qeliza nekrotike, eritrocite të reja.
9	Sfond citolize Doderlein, qeliza skuamoze me displazi të gradës së I-rë.
10	Sfond granulocitor-hemorragjik me qeliza endocervikale reparative dhe reaktive.
11	Sfond granulocitor-hemorragjik me qeliza skuamoze atrofike atipike, nukleuse të mëdha, granula të mëdha, membrane bërthamore të Ësare.
12	Sfond granulocitor-hemorragjik me qeliza skuamoze atrofike me nukleuse më të mëdha se norma, me granulacion të kromatinës si dhe qeliza endocervikale në grupe me nukleolë prominente.
13	Sfond granulocitor me grumbuj hiperkromë me qeliza superficiale nekrotike dhe intermediare.
14	Sfond granulocitor me hiperkromazi të përzier me agregate qelizash superficiale dhe intermediare, qeliza parabazale reaktive dhe metaplazike imature, hemorragji e vjetër.
15	Sfond granulocitor me qeliza dhe bërthama të zhveshura hiperkrome, grupe qelizash atrofike atipike.
16	Sfond granulocitor me qeliza epiteliale superficiale nekrotike.
17	Sfond hemorragjik si dhe granulocite eozinoflike, qeliza skuamoze të të gjitha llojeve si dhe qeliza atrofike në grumbuj me nukleuse më të mëdha se norma por pa hiperkromozone.
18	Sfond hemorragjik-granulocitor. Qeliza skuamoze të të gjitha llojeve si nekrotike, vërehen një grup qelizash me nukleuse më të mëdha se norma, por jo hiperkrome, qeliza reparative.
19	Sfond hemorragjik me qeliza skuamoze atrofike (atipike) dhe metaplazike imature.
22	Sfond hemorragjiko-leukocitar me qeliza metaplazike imature atipike.
23	Sfond i pastër me HSIL.
24	Sfond i pastër. Qeliza skuamoze të të gjitha llojeve, por predominojnë ato parabazale në agregate me madhësi të rritur si të citoplazmës dhe nukleuseve, shumica nukleuse të zhveshur si dhe balonizim të citoplazmës, nukleolë prominente.
25	Sfond inflamator granulocitor me qeliza epiteliale skuamoze me nukleuse të rritur hiperkromatike, qeliza parabazale hiperkromatike.
26	Sfond inflamator granulocitor me qeliza epiteliale superficiale nekrotike dhe alteracione reparative endocervikale.
27	Sfond inflamator granulocitor. Endokoli me qeliza epiteliale hiperkromatike hipersekretare dhe metaplazike tranzicionale.
28	Sfond inflamator granulocitor. Qeliza skuamoze atrofike atipike dhe parabazale, bazale metaplazike.
29	Sfond inflamator granulocitor. Qeliza skuamoze me nukleuse më të mëdha, madhësi dhe forma të ndryshme, kromatinë granulare të mëdha, qeliza binukleate.
30	Vërehen qeliza atrofike atipike të vecanta dhe në grupe me nukleuse të mëdha, granulacione të mëdha. Sfond hemorragjik.

4.11.3 Aspekte citologjike të ASC-US

Tabela 37 paraqet disa aspekte citologjike të lezioneve të dyshuara për HSIL.

Tabela 37. Aspekte citologjike të lezioneve ASC-US tek gratë në studim

1	Sfond inflamator-hemoragjik me citoliz te shprehur, dhe qeliza atrofike në grupe.
2	Sfond inflamator-hemoragjik i vjetër dhe i freskët me qeliza nekrotike superficiale dhe epitelit endocervikale me qeliza reparative dhe imature.
3	Sfond inflamator-hemoragjik i vjeter me qeliza skuamoze intermediare nukleuse pak të rritur por të zbehtë, qeliza metaplazike imature.
4	Sfond inflamator granular me qeliza epiteliale superficiale nekrotike, qeliza atrofike. Endokoli me qeliza epiteliale sekretare me vakuolizime dhe nukleuse të zhveshura.
5	Sfond inflamator granulocitor hiperkrom, qeliza parabazle dhe bazale me nukleuse hiperkrom, qeliza skuamoze atrofike dhe metaplazike imature.
6	Sfond inflamator granulocitor me alteracione të qelizave reaktive dhe reparative.
7	Sfond inflamator granulocitor me grumbuj hiperkrom. Elementet e tjerë qelizorë në kufi të normës.
8	Sfond inflamator granulocitor me hiperkromazi, qeliza skuamoze superficiale nekrotike, qeliza intermediare me nukleuse më të mëdha se norma, qeliza skuamoze pseudoatrofike.
9	Sfond inflamator granulocitor me hiperkromazi, qeliza superficiale nekrotike, qeliza interemediare dhe parabazale reaktive dhe reparative.
10	Sfond inflamator granulocitor me qelia superficiale nekrotike, bërthama të zhveshura të qelizave endocervikale, qeliza skuamoze të vecanta atrofike, nukleuse hiperkrom.
11	Sfond inflamator granulocitor me qeliza të autolizuara, qeliza skuamoze mature dhe imature, qeliza endocervikale sekretare dhe me metaplazike imature, qeliza pseudoatrofike.
12	Sfond inflamator granulocitor në grumbuj. Qeliza skuamoze me nukleuse të mëdha, qeliza parabazale dhe bazale hiperkromatike, qeliza metaplazike dhe nekrotike.
13	Sfond inflamator granulocitor, qeliza skuamoze të të gjitha llojeve, qeliza atrofike atipike dhe diskeratotike metaplazike imature.
14	Sfond inflamator granulocitor. Nukleuse te zhveshura, qeliza reaktive skuamoze .
15	Sfond inflamator i shoqëruar me citolizë të shprehur si dhe grupe qelizash me nukleuse hiperkrom të barabartë.
16	Sfond inflamator me agregate qelizash epiteliale superficiale, nukleuse të zhveshura, qeliza nekrotike dhe metaplazike imature.
17	Sfond inflamator me alteracione reaktive të disa qelizave parabazale dhe bazale.
18	Sfond inflamator me citolizë të shprehur si dhe qeliza atrofike dhe reparative.
19	Sfond inflamator me citoliz te shprehur.
20	Sfond inflamator me hemorragji të vjetër, qeliza skuamoze superficiale nekrotike dhe intermediare, qeliza epiteliale sekretare nekrotike dhe nukleuse të zhveshur të tyre.
21	Sfond inflamator me qeliza nekrotike dhe bazale, parabazale, atrofike dhe metaplazike imature.
22	Sfond inflamator me qeliza skuamoze intermediare, bazale dhe parabazale me nukleuse më të mëdha, kromatinë granulare dhe qeliza metaplazike imature.
23	Sfond inflamator me qeliza skuamoze superficiale nekrotike, qeliza intermediare reaktive dhe metaplazike imature. Endokoli qeliza nekrotike dhe metaplazike.

24	Sfond inflamator me qeliza skuamoze të të gjitha llojeve me predominim të atyre skuamoze atrofike me nukleuse të mëdha.
25	Sfond inflamator mjaft i shprehur granulocitor, të përzier me qeliza skuamoze superficiale dhe endocervikale.
26	Sfond inflamator miks me qeliza epiteliale të lizuara si dhe qeliza epiteliale imature, eritrocite të reja, koloni bacilare mikse.
27	Sfond inflamator mjaft i shprehur, të përzier me qeliza superficiale nekrotike dhe fragmente nukleare. Elementët e tjerë me madhësi dhe strukture në kufi të normës.
28	Sfond inflamator nekrotiko-hemorragjik dhe atrofik i avancuar. Por vërehen disa qeliza në endokol me madhësi të rritur dhe nukleole të prominente, hiperkrome, qeliza metaplazike imature.
29	Sfond mjaft granulocitor me qeliza skuamoze superficiale nekrotike.
30	Strisho atrofike në terren të menopauzës me inflamacion të pakët dhe ndryshime degjenerative të qelizave ekzo dhe endocervikale
31	Tapa mukoide me qeliza epiteliale nekrotike si dhe alteracione reparative dhe reaktive.
32	Tapa mukoide të përziera me qeliza superficiale dhe intermediare, elementë inflamatorë hiperkromatikë, endokoli me qeliza reaktive dhe reparative.
33	Granulocite në sasi të moderuar, lactobacile e ndryshime nukleare degjenerative
34	Granulocite në sasi të shprehur e ndryshime nukleare degjenerative.
35	Inflamacion i shprehur. Ndryshime nukleare degjenerative.
36	Agregate qelizash skuamoze, shtim qelizash atrofike dhe bazale, shtim qelizash metaplazike imature dhe pigment introcitoplazmik.
37	Vërehen qeliza epiteliale skuamoze më të mëdha me nukleuse të rritur, kromatinë granulare, qeliza binukleate, qeliza diskeratotike.

KAPITULLI V. DISKUTIMI

Studimi aktual që përfshiu 1254 gra të cilat u paraqitën pranë shërbimit gjinekologjik të Spitalit Rajonal Fier gjatë periudhës 2013-2014 për të kryer Pap testin, përfaqëson një ndër studimet e pakta të që hedhin dritë lidhur me profilin demografik të grave që paraqiten për të kryer Pap testin, të dhënat lidhur me sëmundjet gjinekologjike të mëparshme, shtatzënitë e mëparshme dhe menopauzën, si dhe të dhëna lidhur me rezultatet e Pap testit, përshtatshmërinë e strishove, dhe faktorët e lidhur me një rezultat anormal të Pap testit. Përveç këtyre, studimi aktual ofroi një përshkrim të detajuar të karakteristikave citologjike të lezioneve të ndryshme të qafës së mitrës, duke nxjerrë në pah edhe një herë variacionin shumë të madh të elementeve përcaktues të spektrit të gjerë të lezioneve si dhe rëndësinë që ka trajtimi i duhur dhe eksperiencia e ekspertëve citologë në leximin e saktë të strishove dhe vendosjen e diagnozës. Kjo e fundit ka një rëndësi të vecantë pasi ajo përcakton skemën e ndjekjes në vazhdimësi të grave të cilat kanë një rezultat anormal në Pap test dhe, nga ana tjetër, këshillimi i duhur për rikontrollin citologjik të radhës është thelbësor për mbajtjen nën kontroll të situatës, menaxhimin e duhur të grave me leziona të ndryshme dhe, në rastin e diagnozës së kancerit, për trajtimin e përshtatshëm të lezioneve neoplazike duke përmirësuar ndjeshëm mbijetesën e këtyre grave. Natyrisht, mbijetesa e grave të prekura nga lezionet kanceroze të qafës së mitrës varet shumë nga stadi i diagnostikimit të kësaj gjendjeje (sa më herët të evidentohen lezionet pre-kanceroze ose me potencial malinj, aq më i hershëm është trajtimi dhe aq më e mirë është mbijetesa), duke nënvizuar edhe një herë rëndësinë absolute të kontrollit periodik të grave, kryesisht cdo 3 vjet për gratë e moshës 25-65 vjec, ose cdo pesë vjet për gratë e moshës 30 vjec e lart nëse Pap testi kombinohet me testimin për HPV. Për gratë e moshës 21-24 vjec nuk rekomandohet ndonjë depistim për kancerin e qafës së mitrës, kurse për gratë mbi 65 vjec gjithashtu nuk rekomandohet depistimi për kancerin e qafës së mitrës nëse testet e mëparshme për HPV dhe/ose Pap test kanë rezultuar normale.

Në dijeninë tonë nuk ka studime të ngjashme të kryera më herët në Shqipëri që të hedhin dritë mbi aspektet e përmendura më sipër të grave të cilat janë paraqitur për të kryer Pap testin në Spitalin Rajonal Fier me dëshirën e tyre apo të rekomanduar nga mjeku i familjes dhe/ose profesionsitë të tjerë të kujdesit shëndetësor. Ne u përpoqëm që të evidentonim studime të tjera të kryera më herët lidhur me rezultatit e Pap testit tek gratë në vendin tonë. Mundëm të evidentonim një studim të kryer në Spitalin Obstetrik-Gjinekologjik “Mbretëresha Geraldinë” dhe një studim të kryer midis grave të paraqitura për Pap test në Spitalin Amerikan, në Tiranë. Gjithashtu, u indentifikua dhe një raport përmbledhës i Institutit të Shëndetit Publik lidhur me rezultatet e Programit Kombëtar të Depistimit të Kancerit të Qafës së Mitrës në Shqipëri, i hartuar në vitin 2020 (Ylli dhe bp., 2020). Mund të pohohet me bindje se të dhënat lidhur me rezultatet e Pap testit tek gratë në vendin tonë janë të mangëta, ndërsa lidhja e këtyre rezultateve

me faktorë të ndryshëm është një fushë tërësisht e paeksploruar në vendin tonë. Në këtë kontekst, studimi aktual merr një rëndësi edhe më të madhe.

Në vijim po paraqesim një përmbledhje e gjetjeve kryesore të studimit aktual, që pasohet nga krahasimi i gjetjeve të studimit tonë me gjetjet e studimeve të tjera të ngjashme në arenën ndërkombëtare.

5.1 Përmbledhje e gjetjeve kryesore të studimit aktual

Studimi aktual përfshiu 1254 gra të cilat kryen Pap testin gjatë viteve 2013-2014 pranë shërbimit gjinekologjik në Spitalin Rajonal Fier, të referuara nga mjeku i familjes ose ndonjë profesionist tjetër i kujdesit shëndetësor ose të paraqitura me dëshirën e tyre për këtë ekzaminim bazuar në fushatat ndërgjegjësues apo informacionet që ato kanë marrë lidhur me rëndësinë e depistimit.

Mosha mesatare e grave të përfshira në studim ishte 39.5 vjec, duke variuar nga 18 vjec deri në moshën 74 vjec. Grup-mosha më e shpeshtë ishte ajo 31-40 vjec, që përfaqësonte 34.2% të të gjitha grave të cilave i'u mor kampioni cervikal për Pap testin, pasuar nga grup-mosha 41-50 vjec, e përfaqësuar nga 27.1% e grave; grup-mosha 21-30 vjec me 19.5% të grave dhe grup-mosha mbi 50 vjec e përfaqësuar nga 16.4% e grave; gratë nën 20% përfaqësonin vetëm 2.7% të të gjitha grave të paraqitura për të kryer Pap testin pranë shërbimit tonë.

Rreth dy të tretat (66.4%) e grave që u paraqitën për të kryer Pap testin banonin në zonat urbane, me një shpërndarje të pasur gjeografike nga të gjitha rajonet e Qarkut Fier.

Pothuajse të gjitha gratë (99.1%) ishin të martuara në kohën e kryerjes së studimit.

Rreth një në pesë gra (17.8%) ishin në menopauzë në kohën e kryerjes së studimit; midis grave që kishin ende cikël menstrual, në 84.7% të tyre cikli ishte i rregullt kurse cikli i crregullt menstrual u raportua nga 15.3% e tyre.

Pothuajse të gjitha gratë (99.6%) nuk ishin shtatzëna në kohën e marrjes së kampionit cervikal për kryerjen e Pap testit, dhe po kaq deklaruan se nuk merrnin ndonjë mjekim.

Rreth 8% e grave raportuan se janë diagnostikuar me sëmundje të mëparshme të traktit genital, duke përfshirë cervicitin, kolpitin, ektopoinë, erozionin, etj.

Lidhur me ekzaminimet e mëparshme citologjike, vetëm 1.8% e të gjitha grave në studim pohuan se kishin kryer ekzaminime të tilla në të kaluarën, por asnjë grua nuk kishte kryer ndonjë biopsi më parë.

Rreth 90% e të gjitha strishove cervikale të marra duket se i plotësuan kriteret lidhur me praninë e grupeve të caktuara të qelizave dhe zonës së transformimit, duke u konsideruar si të përshtatshme për Pap test; kjo nënkupton që rret një në dhjetë strisho janë marrë në mënyrë të papërshtatshme. Në 98.1% të rasteve materiali për ekzaminim është marrë nga endo dhe ekzocerviksi.

Midis strishove të përshtatshme për Pap testin, prevalenca e rezultatit “negative për malinjitet” ishte 30% kurse prevalenca e inflamacionit rezultoi 20.2%, atrofia u evidentua në 5.9% të strishove.

Prevalenca e LSIL rezultoi 4.1%, prevalenca e HSIL rezultoi 1.6% dhe prevalenca e ASC-US rezultoi 3%. Në tërësi, Pap-testi rezultoi pozitiv (me anomali) në 8.7% të strishove të marra në mënyrë të përshtatshme. Nuk u evidentua asnjë rast me karcinomë të qelizave skuamoze të cerviksit (prevalenca zero).

U evidentua një lidhje midis ashpërsisë së lezioneve cervikale dhe periudhës së kohës për rikontrollin citologjik të radhës: sa më i ashpër apo potencialisht malinj lezioni i zbuluar aq më e shkurtër periudha e rekomanduar nga mjekët për rikontrollin citologjik të radhës.

U vu re një rritje monotone statistikisht domethënëse e rezultatit anormal në Pap test me rritjen e moshës së grave: tek gratë nën 20 vjec prevalenca e rezultatit anormal të Pap testit ishte 0%, për t’u rritur në 2.1% tek gratë 21-30 vjec, 4.1% tek gratë 31-40 vjec, më pas rritet fort tek gratë 41-50 vjec (11.7%) për të arritur vlerën maksimale tek gratë >50 vjec (23.5%). Të njëjtin trend rritës me moshën dhe statistikisht domethënës paraqesin dhe diagnozat specifike të Pap testit, duke përfshirë LSIL (prevalenca rritet nga 1.3% tek gratë 21-30 vjec në 13.1% tek gratë mbi 50 vjec), HSIL (prevalenca rritet nga 0.4% tek gratë 21-30 vjec në 3.8% tek gratë mbi 50 vjec), dhe ASC-US (prevalenca rritet nga 0.4% tek gratë 21-30 vjec në 6.6% tek gratë mbi 50 vjec).

Mosha mesatare e grave me një rezultat negativ të Pap testit rezultoi në mënyrë domethënëse më e madhe (rreth 10 vjet më e madhe) se mosha mesatare e grave me rezultat normal të Pap testit. Madje, sa më potencialisht malinj lezioni, aq më e lartë mosha mesatare e këtyre grave krahasuar me gratë me lexim normal në Pap test. Kjo sugjeron se mosha është një faktor kryesor që lidhet me lezionet pre-neoplazike të qafës së mitrës.

Nuk u evidentuan ndryshime statistikisht domethënëse të prevalencës së një leximi anormal në Pap test sipas gjendjes civile të grave apo vend-banimit të tyre. Megjithatë, kishte një tendencë për një prevalencë më të lartë të rezultati anormal të Pap testit tek gratë që banojnë në zonat urbane krahasuar me gratë që banojnë në zonat rurale; me përjashtim të ASC-US, prevalenca e LSIL dhe HSIL rezultoi më e lartë tek gratë që banojnë në zonat urbane.

Po kështu, nuk u evidentuan ndryshime statistikisht domethënëse të prevalencës së një leximi anormal në Pap test sipas statusit të ciklit menstrual në përgjithësi; megjithatë, përsa i përket diagnozave specifike të lezioneve cervikale, u evidentua një ndryshim me domethënie statistikore në kufi ku prevalenca e LSIL dhe HSIL rezultoi disi më e lartë tek gratë me cikël menstrual të rregullt kurse tendenca e kundërt u evidentua lidhur me prevalencën e ASC-US.

U evidentua një lidhje statistikisht domethënëse midis menopauzës dhe rezultatit anormal në Pap test: gratë në menopauzë e kishin prevalencën e rezultatit anormal në Pap test 22.6% kundrejt vetëm 5.8% tek gratë jo në menopauzë. E njëjta tendencë u evidentua edhe lidhur me prevalencën e diagnozave specifike të Pap testit ku prevalenca e tyre ishte gjithnjë më e lartë tek gratë në menopauzë se sa tek gratë jo në menopauzë.

Mosha u konfirmua si një faktor statistikisht domethënës rreziku për praninë e rezultatit anormal në Pap test; madje, sa më shumë rritet mosha, aq më shumë rriten gjasat e marrjes së një leximi anormal në Pap test: krahasuar me gratë e moshës 21-30 vjec, gjasat e leximit anormal të Pap testit rriten me rreth 2 herë tek gratë 31-40 vjec, rriten me rreth 6 herë tek gratë 41-50 vjec dhe rriten më rreth 14 herë tek gratë mbi 50 vjec.

Lidhur me menopauzën, në analizën univariate fillimisht evidentohet një lidhje e fortë dhe statistikisht domethënëse me gjasat e leximit anormal të Pap testit (gjasat e një leximi anormal janë 4.7 herë më të lartë tek gratë në menopauzë se tek gratë jo në menopauzë); megjithatë, pas kontrollit të efektit konfondues të moshës, panorama ndryshon katërcipërisht, lidhja kthehet në inverse, dobësohet jashtëzakonisht shumë dhe e humbet domethënien statistisikore ($P > 0.05$). Kjo nënkupton se menopauza në vetvete nuk është faktor rreziku për lezionet pre-kanceroze të qafës së mitrës dhe se është mosha faktori që e ngatërron lidhjen midis tyre duke na bërë të besojmë në mënyrë të gënjeshtërt se menopauzë është faktor rreziku për keto leziona. Kontrolli i efektit konfondues të moshës e qartësoi situatën duke përcaktuar moshën si faktorin kryesor të rrezikut të lezioneve potencialisht pre-kanceroze tek gratë.

Vend-banimi dhe lloji i ciklit menstrual nuk rezultuan të lidhura në mënyrë statistikisht domethënëse me gjasat e një leximi anormal të Pap testit në analizën e Regresionit Logjistik Binar.

Së fundmi, është e qartë se tabloja citologjike e lezioneve potencialisht pre-kanceroze të qafës së mitrës janë shumë të larmishme, duke e bërë të qartë rëndësinë e trajnimit dhe eksperiencës së ekspertëve citologë në leximin dhe interpretimin e përshtatshëm të strishove cervikale.

5.2 Krahasimi i studimit tonë me studimet të tjera kombëtare dhe ndërkombëtare

Sic e përmendëm më herët gjatë Kapitullit të Diskutimit, janë dy studime në Shqipëri të cilat hedhin dritë lidhur me rezultatet e Pap testit.

Studimi i parë i referohet 5416 strishove të testuara midis periudhës Janar 2009 – Janar 2012 në Spitalin Universitar Obstetrik-Gjinekologjik “Mbretëresha Geraldinë” (Xhani dhe Filipi, 2013). Moshë mesatare e grave në këtë studim ishte 42.8 vjeç (Xhani dhe Filipi, 2013), kurse në studimin tonë moshë mesatare e grave ishte rreth 40 vjeç. Në studimin në Tiranë rreth 99.1% e strishove u konsideruan si të përshtatshme për Pap test kurse 0.9% e strishove u konsideruan si të papërshtatshme bazuar në Sistemin Bethesda (Xhani dhe Filipi, 2013). Për krahasim, në studimin tonë në Qarkun e Fierit rreth 9.6% e strishove u kategorizuan si të papërshtatshme, një nivel ky shumë më i lartë krahasuar me rezultatin në studimin e Tiranës. Është e paqartë arsyeja e kësaj diference të madhe në nivelin e strishove të papërshtatshme për interpretim midis studimit tonë dhe studimit në Tiranë. Është e nevojshme që të realizohen studime të tjera për të replikuar gjetjet tona, ose ato të studimit në Tiranë, dhe të ndricohen arsyet e kësaj mospërputhjeje.

Për krahasim, në studimin tonë në Qarkun e Fierit rreth 9.6% e strishove u kategorizuan si të papërshtatshme, një nivel ky shumë më i lartë krahasuar me rezultatin në studimin e Tiranës. Megjithatë, ky nivel i strishove të papërshtatshme në Qarkun e Fierit është i krahasueshëm me një studim në Kroaci, ku midis 12,242 strishove, 1,594 ose rreth 13% e tyre u konsideruan si të papërshtatshme për interpretim (Gavranović, Novak dhe Bolanca, 2011).

Arsyet e këtij niveli të lartë të strishove të papërshtatshme në studimin tonë mund të jenë të shumta. Disa arsye për konsiderimin e papërshtatshëm të strishove përfshijnë errësimin e strishos nga prania e qelizave të kuqe të gjakut apo inflamacioni. Një arsye mund të jetë e lidhur me kohën kur është marrë kampioni cervikal (marrja e materialit cervikal gjatë periodave të gruas, për shembull). Gjithashtu, prania e inflamacionit është dicka e zakonshme në materialin cervikal që do i nënshtrohet Pap testit (Baka dhe bp., 2013), dhe prania e ndryshimeve inflamatore në Pap test nuk është tregues absolut i infeksionit të traktit genital, sidomos tek gratë asimptomatike duke qënë se një përqindje e konsiderueshme e grave që rezultojnë me inflamacion në Pap test (59.6%) dhe e grave që rezultojnë pa inflamacion në Pap test (32.9%) janë pozitive për patogjenë të ndryshëm në kulturën cervikale (Baka dhe bp., 2013). Në rast se plotësohen kriteret citologjike të pranisë së inflamacionit në Pap test atëherë zakonisht vendoset një shënim për t'a patur parasysh këtë detaj; sidoqoftë, prania e inflamacionit në Pap test zakonisht shoqërohet me një vlerë të ulët parashikuese lidhur me praninë e patogjenëve genitalë, sidomos tek gratë asimptomatike (Bertolino dhe bp., 1992).

Një Pap test joadekuat, sipas përkufizimit, është ai në të cilin zbulimi i anomalive të epitelit të qafës së mitrës është i pamundur dhe i pasigurt; për këtë arsye, aftësia për të zbuluar lezionet intraepiteliale të lehta dhe të rënda reduktohet ndjeshëm dhe gjithashtu janë të mundshme diagnoza të rreme negative (fallco negative) [Gavranović, Novak dhe Bolanca, 2011]. Që një strisho të quhet e përshtatshme për Pap testin duhet që të jenë të pranishme të paktën 10% të qelizave skuamoze të ruajtura mirë dhe të dukshme, duke qënë të përshtatshme për analiza citologjike, sipas Sistemit Bethesda të klasifikimit (Solomon dhe bp., 2002).

Përshtatshmëria e kampionit është shumë e rëndësishme në vlerësimin e gjetjeve sepse paralajmëron gjinekologun për kufizimet e gjetjeve, gabimin e mundshëm të tij, si dhe nevojën e përsëritjes së ekzaminimit për të marrë gjetjet sa më të sakta.

Arsyet më të zakonshme për një mostër joadekuate janë mungesa e epitelit endocervikal, dendësia e njollosjes dhe mbulimi i qelizave me elementë të shumtë inflamatorë dhe eritrocite; arsye të tjera kanë të bëjnë me praninë e materialit të huaj, fiksimin e dobët të qelizave ose preparatet e ngjyrosura dobët (Gavranović, Novak dhe Bolanca, 2011).

Prania e qelizave cilindrike endocervikale dhe qelizave metaplazike është provë që mostra është marrë në mënyrë korrekte; strishot që ne i vlerësojmë si të kënaqshme duhet të merren nga një vend anatomik i përshtatshëm, me një numër të mjaftueshëm qelizash; materiali duhet të fiksohet mirë si dhe të ngjyroset në mënyrë të përshtatshme.

Në rezultatet tona, mungesa e qelizave endocervikale ishte arsyeja më e shpeshtë për t'a klasifikuar një strisho si të papërshtatshme për interpretim. Mungesa e qelizave cilindrike endocervikale dhe veçanërisht e qelizave të epitelit metaplastik nga zona e transformimit çon në mundësinë e një rezultati fallco negativ të testit, për arsyen se kampioni nuk është përfaqësues i vendit anatomik.

Në një strisho që nuk merret mirë, qelizat mund të dëmtohen ose të aplikohen në një shtresë të trashë (më të trashë se sa është e nevojshme). Në këto raste është e pamundur të vlerësohet anomalia për shkak të mbulimit të qelizave qoftë nga elementë inflamatorë apo gjaku. Prandaj, përpara se të merret kampioni i qelizave, është e nevojshme të fshihet qafa e mitrës me pambuk për të hequr shtresën e qelizave të eksfoluara, të vdekura dhe mukusit të tepërt; po kështu, sic e kemi përmendur, gjatë aplikimit të materialit në lamë duhet pasur kujdes që qelizat të vendosen me lëvizje rrëshkitëse që të mos dëmtohen ato dhe duhet të vendosen në një shtresë të hollë; qelizat që vendosen në një shtresë të trashë kanë tendencën të fiksohen dobët, kështu që ngjyra e preparatit është e dobët; nëse materiali nuk është fiksuar mirë, qelizat nuk mund të ngjyrosen në mënyrë korrekte; aelizat e thara nuk e marrin mirë bojën dhe një strisho e tillë nuk mund të lexohet.

Ngjyrosja me hematoksilin për një kohë të gjatë çon në ngjyrosje më intensive të bërthamave, e cila rezulton në hiperkromazi të bërthamave; kromatina është e errët, vizualizimi i shpërndarjes së kromatinës është i dobët dhe është e mundur që një strisho e tillë të vlerësohet si jonormale (Sahay dhe bp., 2013); hematoksilina e pafiltruar mund të pengojë gjithashtu analizën cilësore të preparateve; ngjyrosja shumë e fortë me ngjyra citoplazmike “orange G (OG)” dhe eozinë azure (EA) gjithashtu mund ta vështirësojë analizën e preparatit (Ethos Biosciences, 2022).

Gjatë vendosjes në lamë të preparatit, duhet pasur kujdes që të përshtatet i gjithë materiali i aplikuar; në laboratorin e shërbimit tonë, ne përdorim metodën e ngrohjes në një pjatë porcelani në një temperaturë të ulët; pas ngrohjes, për të hequr balsamin e tepërt, preparatet pastrohen në ksilen, gjë që i bën ato shumë më të qëndrueshme, më të pastra, pa flluska ajri nën mbulesa, kështu që mund të analizohen më lehtë; megjithatë, nëse xhami nxehet shumë, qelizat mund të dëmtohen, kështu që në këtë rast shihet një pigment i errët mbi to që mund të mbulojë bërthamën dhe të bëjë të pamundur analizën; materialet e nxehura në mënyrë të tepruar mund të japin një imazh të ngjashëm si përgatitjet që janë fiksuar dobët.

Disa kristale kanë pamjen e pluhurit të imët që mund të duken si baktere për syrin e patrajnuar; në studimin tonë mbetjet e disa barnave, kryesisht tabletat vaginale, ishin një nga arsyet për pamundësinë e vlerësimit të përshtatshmërisë.

Sidoqoftë, futja në përdorimi e sistemit të klasifikimit Bethesda coi në rritjen e saktësisë së diagnozës, kryesisht për shkak të përshtatshmërisë së mostrës (Islam dhe bp., 2004). Bazuar në të dhënat e literaturës, vlerësohet se niveli i strishove të papërshtatshme luhetet midis 3.% dhe 5.9% (Islam dhe bp., 2004; Treacy dhe bp., 2009 A). Një studim në Indi midis 1650 grave raportoi një nivel prej 6.4% të strishove të papërshtatshme për interpretim (Sachan dhe bp., 2018). Në vendet e zhvilluara niveli i strishove të papërshtatshme është shumë i ulët. Për shembull, një studim midis 56,563 strishove të ekzaminuara me Pap test raportoi se niveli i strishove të klasifikuar si të papërshtatshme ishte vetëm 0.47% (Quiroga-Garza dhe bp., 2014). Megjithatë, sic e përmendëm edhe më lart, në studimin tonë ky nivel rezultoi 9.6%, pra më e lartë sesa raportimet e literaturës, por ri-kujtojmë se një nivel edhe më i lartë se i joni u raportua në Kroaci ku 12.8% strishove u konsideruan si të papërshtatshme për interpretim (Gavranović, Novak dhe Bolanca, 2011). Në këtë kontekst mund të pohojmë se rezultati lidhur me nivelin e strishove të marra në mënyrë të papërshtatshme në Qarkun e Fierit është brenda niveleve të raportuara në literaturën ndërkombëtare.

Niveli i strishove të papërshtatshme varet edhe nga teknika e përdorur; kështu, nëse strishot merren me metodën “split” atëherë ky nivel ulet shumë krahasuar me preparatet e përgatitura me metodën e një shtrese të vetme qelizash (shiko citologjinë e lëngshme – LBC në hyrjen e këtij punimi shkencor) [Treacy dhe bp., 2009]. Shkaku më i zakonshëm i mostrave të

papërshtatshme për interpretim në hulumtimin tonë ishte mungesa e qelizave nga zona e transformimit dhe mungesa e qelizave cilindrike endocervikale; kjo erdhi për shkakun se ne i jemi përmbajtur me rigorozitet rekomandimit që duhet të ketë të paktën 10 qeliza ose pllakë ose cilindrike në katër ose më shumë fusha shikimi nën zmadhimin njëqind herë; kjo nënkupton se ka të paktën pesë qeliza në katër fusha të shikimit me një zmadhim në nivelin katërqind herë; me sa duket niveli i papërshtatshmërisë së strishove rritet kur zbatohen këto kritere të rrepta. Disa autorë kanë demonstruar se niveli i përshtatshmërisë së strishove rritet nëse kampioni i qelizave merret përmes instrumenteve të përshtatshme, si për shembull nëpërmjet furcës si “fshesë”

Studiuesit kanë treguar se mostrat janë më adekuate nëse strisho endocervikal merret me pajisje adekuate dhe rekomandojnë përdorimin e furcës "tip fshese", e cila mundëson marrjen e njëkohëshme të elementëve nga endocerviksi dhe ekzocerviksi (Day, Deszo dhe Freund, 2002). Për rikujtesë, rreth 98.1% e materialeve të marra në studimin tonë i referohen pikërisht zonës së endocerviksit dhe ekzocerviksit njëkohësisht.

Sidoqoftë, mungesa e qelizave cilindrike endocervikale si arsye për kategorizimin e strishos si të papërshtatshme për t'u interpretuar është një çështje e debatueshme; kështu, opinionin e ekspertëve është i ndarë dhe një pjesë e tyre pohojnë se nuk ka ndonjë ndryshim statistikisht domethënës në aftësinë për të zbuluar lezionet e rënda displazike në strishot që kanë qeliza endocervikale në krahasim me strishot që nuk kanë qeliza endocervikale (Selvaggi dhe Guidos, 2002). Por, nga ana tjetër, qelizat endocervikale janë të nevojshme në strishot nga vagina dhe endocerviksi (Jordan dhe bp., 2008). Duhet të theksojmë se nëse anamneza e gruas përmban informacion për një gjetje atipike citologjike, atëherë prania e epitelit endocervikal është e nevojshme (Jordan dhe bp., 2008).

Një studim interesant krahasoi 314 strisho të papërshtatshme me 514 strisho të përshtatshme për interpretim, duke konkluduar se erozioni cervikal, ulcera cervikale, statusi pas menopauzës dhe lezionet beninje në uterus dhe adneksë ishin të lidhur në mënyrë statistikisht domethënëse me strishot e papërshtatshme (Sharma dhe bp., 2020). Rritja e moshës së gruas rriste në mënyrë domethënëse gjasat e strishove të papërshtatshme për interpretim: kështu, krahasuar me gratë nën 30 vjeç, strishot e marra tek gratë e moshës 30-39 vjeç kishin 1.66 herë më shumë të ngjarë të ishin të papërshtatshme, strishot nga gratë 40-49 vjeç kishin 1.78 herë më shumë të ngjarë për të qënë të papërshtatshme, duke u rritur në 2.66 herë dhe 2.94 herë tek gratë e moshës 50-59 dhe 60 vjeç e lart, përkatësisht; erozioni cervikal i rrit gjasat e papërshtatshmërisë së strishove me 2,14 herë ($P=0.001$) në analizën multivariate (Sharma dhe bp., 2020). Edhe në këtë studim u raportua se arsyet kryesore për klasifikimin e strishove si të papërshtatshme përfshinin mungesën apo sasinë e pakët të elementëve epiteliale (në 66% të strishove të papërshtatshme), errësimin e karakteristikave të strishos nga gjaku, qelizat inflamatore ose mukusi (përgjegjëse për 9.9% të strishove të papërshtatshme), artefakte që e kanë origjinën nga tharja në ajër e

strishove (në 4.4% të strishove të papërshtatshme) kurse në 19.1% të strishove të papërshtatshme kishte më shumë se një arsye për këtë klasifikim të tyre (Sharma dhe bp., 2020). Strishot e papërshtatshme lidhen si me lezionet apo gjendjet beninje ashtu edhe me gjendjet pre-neoplazike dhe/ose neoplazike, prandaj këta pacientë duhet të vlerësohen me kujdes (Sharma dhe bp., 2020).

Sipas një tjetër studimi, moshë e rritur është një faktor domethënës përcaktues për strishot e papërshtatshme (Paulin, Geldenhuys dhe Naugler, 2011), kurse një tjetër studim raportoi se statusi pas menopauzës nuk është i lidhur në mënyrë domethënëse me gjasat e strishove të papërshtatshme (Lu dhe bp., 2011). Faktorët të tjerë që rrisin gjasat e strishove të papërshtatshme për interpretim përfshijnë radioterapinë dhe kimioterapinë, ku numri i papërshtatshëm i qelizave ishte arsyeja kryesore për konsiderimin e strishove si të papërshtatshme (Gupta dhe bp., 2013). Në rastin e erozionit cervikal, arsyeja se përse strishoja përkatëse rezultojnë e papërshtatshme lidhet me errësimin e saj nga sasi të mëdha të mukosit, qelizave inflamatore, ose gjakut (Quiroga-Garza dhe bp., 2014).

Në përfundim të këtij seksioni mund të konkludojmë se pajisjet e pamjaftueshme, materiali i pakët për analiza citologjike dhe përgatitja e dobët teknike mund të çojnë në mos-zbulimin e përshtatshëm të anomalive dhe gabime në analizën mikroskopike të strishove; kjo do të thotë se çdo anëtar i ekipit është përgjegjës për saktësinë e rezultateve, por edhe për përshtatshmërinë e kampionit; është e mundur që shkaqet e mësipërme të reduktohen apo të minimizohen nëse kryhet kontrolli i brendshëm i rregullt, monitorimi i cilësisë së punës si dhe trajnimi i vazhdueshëm i të gjithëve ekspertëve të përfshirë në marrjen, ruajtjen dhe interpretimin e strishove. Së fundmi, nëse anomalitë apo lezionet epiteliale cervikale nuk zbulohen në mënyrë të përshtatshme, kjo mund të çojë në nevojën për të përsëritur analizat, duke çuar automatikisht në rritjen e kostove të kujdesit shëndetësor. Gjithashtu, sic e përmendëm më sipër, citologjia e lëngshme shoqërohet me një nivel në mënyrë të konsiderueshme më të ulët të papërshtatshmërisë së strishove krahasuar me citologjinë konvencionale; megjithatë, në vendet me burime të kufizuara (vendet në zhvillim), ende përdoret në mënyrë masive citologjia konvencionale, duke çuar pashmagshmërisht në nivele të larta të strishove të papërshtatshme për interpretim; në këtë kontekst, është thelbësore që të identifikohen të gjithë faktorët që janë të lidhur me rritjen e gjasave apo të rrezikut të strishove të papërshtatshme dhe më pas të bëhen të gjitha përpjekjet e nevojshme dhe të mundshme nga ana e stafit të kujdesit shëndetësor përgjegjës për marrjen, përgatitjen, ruajtjen dhe interpretimin e rezultateve në mënyrë që të reduktohet niveli i strishove që klasifikohen si të pakënaqshme. Pikërisht, studimi aktual ka një vlerë të shtuar në këtë drejtim, pasi ka evidentuar disa nga arsyet e nivelit të lartë strishove të papërshtatshme dhe/ose i ka risjellë në vëmendje ato; këto informacione mund të jenë të dobishme për politikë-bërësit dhe vendim-marrësit por edhe për profesionistët e fushës pasi mund t'i drejtojnë ata drejt elementëve që kanë nevojë për përmirësim për rritjen e saktësisë dhe standardeve për marrjen, fiksimin dhe analizimin e strishove. Midis ndërhyrjeve që mund të

ndihmojnë për arritjen e këtij objektivi mund të përmendim leximin e strishove nga dy ekspertë citologë përpara se strishoja të kategorizohet si e papërshtatshme, hulumtimin e kujdesshëm të arsyeve që kanë cuar në një strisho të papërshtatshme, informimin e rregullt të stafit që merret me mbledhjen e mostrave lidhur me arsyet e strishove të papërshtatshme, edukimi i vazhdueshëm dhe trajnimi dhe ri-trajnimi për stafin e ri që fillon punën, etj.

Në studimin tonë prevalenca e shenjave të inflamacionit në strishot e përshtatshme për Pap test rezultoi 20.2%. Duhet theksuar se ndryshime të natyrës inflamatore mund të evidentohet në qëlizat epiteliiale skuamoze; këto ndryshime përfshijnë reaksionet citoplazmike ndaj inflamacionit që mund të përfshijnë ndryshimet degjenerative dhe/ose rekreative; degjenerimin vakuolar të citoplazmës të shoqëruar me zmadhimin e nuklei me kromatinë të paqartë dhe humbjen e apsekteve të qarta/mprehta të zafit nuklear, me qeliza që duken si të fërguara, të gërvishtura ose të ngrëna, duke cuar në citolizë të tyre, etj.; ndryshimet reaktive përfshijnë para-keratocitozën, dis-keratocitozën dhe hiper-keratozën; ose ndryshimet në ngjyrim, ku qëlizat intermediate, parabazale dhe metaplastike ndonjëherë bëhen eozinofilike ose në ngjyrë portokalli duke marrë një ngjyrë rozë të dendur në portokalli në vend të ngjyrimit jeshil, ky fenomen haset shpesh në rastin e vaginitit senil ose strishot atrofike gjithashtu (Kamal, 2022). Ndryshimet inflamatore tek qelizat endocervikale përfshijnë degjenerim të shprehur të citoplazmës në formën e vakuolizimit citoplazmik; qelizat endocervikale mund të shfaqin zmadhim të bërthamës por duke ruajtur formën rrumbullake në ovale; nga ana tjetër, prania e hiperkromazisë dhe kromatinës mund të hedhin dyshimin e parnisë së qelizave glandulare atipike me domethënie të panjohur (AGUS); megjithatë mbajtja e një strukture si hoje mjalti, fletë të sheshta, organizimi si gardh pa mbipopullim nuklear, si dhe prania e bërthama të rrumbullakëta të lëmuara janë shenja që tregojnë për një proces me natyrë beninje (Kamal, 2022). Ndryshimet reaktive më të dukshme që ndodhin në bërthame konsistojnë në praninë e kromo-qendrave të shumta dhe një ose më shumë nukleolash të mëdha dhe të dukshme; kurse endocervisiti polipoid karakterizohet zakonisht nga grup të vogla, papila ose toptha të qelizave endocervikale me kufij të lëmuar pa qendër fibrovaskulare me nukeli që paraqesin elemente reaktive të lidhur me inflamacionin në periferinë e tyre (Kamal, 2022). Inflamacioni kronik, nga ana tjetër, mund të cojë në ndryshime të vogla morfologjike të qelizave epiteliiale; strishot mund të paraqesin shenja të anomalive beninje të tilla si metaplazi dhe riparm skuamoz; sidoqoftë lidhja e tyre me proceset inflamatore nuk është gjithnjë e qartë; megjithatë, prova e vetme e qëndrueshme e inflamacionit kronik është prania e limfociteve, qelizave plazmatike në disa raste dhe makrofagëve (me karakteristika të caktuara, të tilla si në formë ovale me një membranë nukleare prominente; makrofagët me shumë bërthama mund të vërhenë shpesh tek gratë pas menopauzës dhe këto mund të arrijnë në përmasa mjaft të mëdha edhe në mungesë të inflamacionit (Kamal, 2022).

Nga ana tjetër, studimi në Tiranë raportoi një prevalencë globale të leximit anormal të Pap testit prej 4.8% (Xhani dhe Filipi, 2013). Në studimin tonë, prevalenca e përgjithshme e leximit

anormal të Pap testit ishte 8.7%, pra në mënyrë të konsiderueshme më e lartë se sa në studimin në Tiranë. Sidoqoftë, niveli i përgjithshëm i leximit anormal në studimin tonë është më i ulët se sa niveli i leximit anormal midis 4,223 strishove të lexuara në Spitalin Amerikan gjatë periudhës 2019-2020 (1 vit), ku 25.4% të të gjitha strishove rezultuan anormale në Pap test (Kapllanaj, 2022). Është e qartë se shifra e studimit tonë është në një pozicion të ndërmjetëm midis prevalencës total të leximit anormal të Pap testit të raportuar nga studimi në Tiranë dhe shifrës përkatëse të raportuar në studimin në Spitalin Amerikan. Arsyet për këto mos-përputhje është e pamundur që të zbulohen nga studimi aktual, dhe prandaj janë të nevojshme studime të tjera për të qartësuar situatën.

Nga ana tjetër, të dhënat nga raporti i vlerësimit të Programit Kombëtar të Depistimit të Kancerit të Qafës së Mitrës në Shqipëri raportoi se midis 12,300 strishove të ekzaminuara me testin HPV (jo Pap test) deri Dhjetor të vitit 2019 (rreth një vit pas fillimit të Programit Kombëtar), niveli i pozitivitetit për lezionet HPV me rrezik të lartë ishte 6.1% (Ylli dhe bp., 2020). Sidoqoftë, Programi Kombëtar përdor testin e HPV-së, duke mos patur krahasueshmëri direkte me studimin tonë, ku është përdorur testi depistues Pap test. Pavarësisht kësaj, ne do të ndalemi gjerësisht më vonë në këtë punim shkencor në disa gjetje interesante nga Raporti Vlerësues i Programit Kombëtar, duke qënë se këto janë trendet e reja që po aplikohen në vendin tonë.

Në arenën ndërkombëtare raportohen nivele të ndryshme të pozitivitetit të Pap testit, në varësi të shteteve (apo më saktë, nivelit të zhvillimit të shteteve) ku kryhet studimi. Për shembull, një studim midis 1650 grave në Indi raportoi për një prevalencë të përgjithshme të leximi anormal të Pap testit (ku përfshihet LSIL, HSIL dhe ASC-US) prej 8.5% (Sachan dhe bp., 2018), një shifër kjo krejtësisht e ngjashme me rezultatin përkatës në studimin tonë. Një tjetër studim në Indi midis 550 grave raportoi një prevalencë të përgjithshme të leximit anormal të Pap testit në nivelin 6.7% (Arun, Singh dhe Gupta, 2018). Një studim në Iran midis 1000 grave në Iran raportoi se Pap testi rezultoi pozitiv në 2.6% të tyre (Pourasad-Shahrak, 2015) kurse një tjetër studim po në Iran midis 440 grave të moshës 20-65 vjec raportoi se Pap testi rezultoi anormal në 29.9% të tyre (Vahedpoo dhe bp., 2019). Në Korenë e Jugut, një studim i madh që përfshiu më shumë se 4 milion strisho të grave 30 e sipër të ekzaminuara me Pap test raportoi se niveli i përgjithshëm i pozitivitetit të Pap testit ishte 6.6% (Han dhe bp., 2012).

Prevalenca e LSIL, HSIL dhe ASC-US në studimin në Tiranë rezultoi 1.6%, 0.18% dhe 2.76%, përkatësisht (Xhani dhe Filipi, 2013); në studimin tonë prevalencat përkatëse janë 4.1%, 1.6% dhe 3%, pra më të larta; ndërkohë studimi në Spitalin Amerikan nuk raportoi prevalencat specifike të lezioneve të zbuluara përmes Pap testit prandaj krahsimi me të lidhur me këto aspekte është i pamundur. Një studim në Indi që përfshiu 500 gra të moshës 21-65 vjec raportoi se prevalenca e LSIL, HSIL dhe ASC-US ishte 10.3%, 0.48% dhe 6.47%, përkatësisht (Sharma dhe Leekha, 2018).

Studimet tregojnë se Pap testi i zakonshëm (konvencional) është një procedurë që mund të realizohet në mënyrë të kënaqshme në vendet me të ardhura të ulëta, duke përfshirë edhe vendet më të varfra të Afrikës, Azisë dhe kontinenteve Amerikane (Suba dhe Raab, 2004). Megjithatë, në vendet me të ardhura të ulëta dhe të mesme ka mjaft sfida apo barriera ndaj zbatimit të programeve të depistimit të kancerit të qafës së mitrës; pengesa kryesore lidhet me kompleksitetin e proceseve depistuese, varfërinë, aksesin e kufizuar të popullatës, mungesën e njohurive dhe ndërgjegjësimit për kancerin e qafës së mitrës, mungesën e programeve parandaluese të qëndrueshme, mungesën e infrastrukturës së kujdesit shëndetësor që është e nevojshme për këto programe depistimi dhe mungesa e personelit të trajnuar, etj.; barrierat sociale, religjioze, dhe kulturore mund të luajnë një rol të rëndësishëm gjithashtu; së fundmi, burimet qeveritare mund të alokohen drejt programeve të tjera ekzistuese dhe që kanë një vizibilitet dhe popullaritet më të madhe krahasuar me programet e depistimit të kancerit të qafës së mitrës (Catarino dhe bp., 2015).

Në studimin tonë ne evidentuam një lidhje të fortë dhe statistikisht domethënëse midis moshës së gruas dhe rezultatit anormal të Pap testit dhe diagnozave specifike të Pap testit. Kjo gjetje është në përputhje me studimet brenda vendit tonë dhe në arenën ndërkombëtare. Për shembull, studimi në Tiranë raportoi se niveli i rezultatit anormal të Pap testit rritej nga 3.8% tek gratë nën 25 vjeç në 6.3% tek gratë e moshës 35-45 vjeç; po kështu prevalenca e diagnozave specifike të lezioneve cervikale rritej me rritjen e moshës (Xhani dhe Filipi, 2013). Edhe studim i realizuar në Spitalin Amerikan raportoi një rritje statistikisht domethënëse të prevalencës së leximit anormal të Pap testit me rritjen e moshës, nga 22.93% tek gratë e moshës 19-29 vjeç, në 26.65% tek gratë e moshës 30-39 vjeç, në 31.15% tek gratë e moshës 40-49 vjeç, 32.18% tek gratë e moshës 50-59 vjeç dhe 35.78% tek gratë e moshës 60-69 vjeç duke pësuar një ulje (në 26.85%) tek gratë e moshës 70 vjeç e lart (Kapllanaj, 2022).

Lidhja e prevalencës së diagnozës së lezioneve cervikale në Pap test me moshën e pacienteve është një gjetje që raportohet edhe në literaturën ndërkombëtare. Kështu, një studim midis 1650 grave raportoi se prevalenca e LSIL, HSIL dhe ASC-US rritej me rritjen e moshës, por LSIL dhe HSIL e kishin prevalencën më të lartë në moshën 41-50 vjeç kurse ASC-US në moshën 51-60 vjeç (Sachan dhe bp., 2018). Megjithatë, studimi i madh në Korenë e Jugut (ku u ekzaminuan mbi 4 milion strisho të grave të moshës 30 vjeç e lart), raportoi një pozitivitet të Pap testit më të lartë në grup-moshën 30-39 vjeç (7.25%), pasuar nga grup-mosha 40-49 vjeç (6.81%), duke u ulur më tej në grup-moshën 50-59 vjeç (6.46%) dhe edhe më tej tek gratë 60 vjeç e lart (6.34%) [Han dhe bp., 2012]. Sipas autorëve të studimit në Korenë e Jugut, fakti që niveli i pozitivitetit të Pap testit ishte më i lartë tek moshat më të reja, sugjeron që moshat e reja kanë më shumë të ngjarë të kenë partnerë të shumtë seksualë, nivele më të larta të infeksionit nga HPV dhe rrjedhimisht edhe nivele më të larta të pozitivitetit të Pap testit (Han dhe bp., 2012). Megjithatë, kjo është një çështje e debatueshme dhe jo domosdoshmërisht ky këndvështrim i këtyre autorëve përputhet me mendimin dominues shkencor në arenën

ndërkombëtare. Për shembull, sipas Cancer.net, vajzat nën 20 vjec kanë një incidencë shumë të ulët të kancerit cervikal; rreziku rritet dhe arrin pikun në mesin e dekadës së tretë të jetës; më pas, individët pas kësaj moshe mbeten në rrezik për zhvillimin e kancerit të qafës së mitrës dhe për këtë arsye është e nevojshme që të bëhen kontrole periodike përmes depistimit të qafës së mitrës, përmes Pap testit ose testit HPV (Cancer.net, 2022). Megjithatë, faktorë kryesorë rreziku, sic e kemi përmendur në hyrjen e këtij punim shkencor, është infeksioni nga HPV dhe sa më shumë të zgjasë ky infeksion aq më i lartë është rreziku i zhvillimit të lezioneve pre-kanceroze dhe kanceroze në qafën e mitrës; natyrisht, kohëzgjatja e infeksionit nënkupton një moshë më të madhe dhe prandaj evidentohet lidhja midis moshës dhe kancerit të qafës së mitrës. Po kështu, faktorët tjerë rreziku janë duhanpirja, e cila gjithashtu nëse zgjat në kohë i mbivendoset moshës si një faktor rreziku për kancerin cervikal (Cancer.net, 2022). Po kështu, një studim tjetër, në mënyrë të ngjashme me gjetjet e studimit tonë, raportoi një rritje të rrezikut të lezioneve intraepiteliale cervikale të gradës së lartë me rritjen e moshës së grave, duke arritur pikun në moshën 35-44 vjec (6 herë më e lartë) krahasuar me gratë nën moshën 25 vjec, duke u ulur përtej kësaj moshe (Flores dhe bp., 2008). Përfundime të ngjashme u raportuan edhe nga një studim i madh në Afrikën e Jugut (Singini dhe bp., 2021).

Faktorët socio-ekonomikë luajnë gjithashtu një rol në kuptimin e grupeve që kanë më pak akses në programet e depistimit të kancerit cervikal, ku përfshihen sidomos personat me të ardhura të ulëta, pakicat etnike, etj. Faktorët socio-ekonomike veprojnë kryesisht përmes nivelit të edukimit të ulët, i cili është një faktor rreziku për kancerin e qafës së mitrës, përmes aksesit më të ulët në programet e depistimit, qasjes më të ulët tek shërbimet parandaluese për shkak të informimit dhe ndërgjegjësimit të ulët, etj. (Singini dhe bp., 2021). Një shpjegim i mundshëm për rritjen e pozitivitetit të Pap testit tek gratë në Qarkun e Fierit mund të përfshijë pikërisht nivelin e ulët socio-ekonomik të grave në moshë më të madhe, të cilat mund të jenë në kushte më të vështira ekonomike dhe kanë vështirësi për të aksesuar shërbimin e depistimit të kancerit cervikal; rrjedhimisht, ato ndoshta paraqiten shumë më vonë pranë shërbimeve të kujdesit shëndetësor në një kohë kur një pjesë e madhe e tyre ndoshta janë prekur tashmë nga kjo gjendje dhe kanë zhvilluar leziona të ndryshme pre-kanceroze në stadi të ndryshme. Sidoqoftë, ky mbetet vetëm një supozim, i cili duhet të verifikohet përmes studimeve të tjera në vendin tonë.

Në mënyrë të dukshme, raportimet lidhur me nivelin e pozitivitetit të Pap testit në popullata të ndryshme është tepër i ndryshëm. Faktorët kryesorë kanë të bëjnë me arsyet e përmendura më herët, duke përfshirë procedurat e ndryshme të marrjes, fiksimit, ruajtjes, përgatitjes së strishove, trajnimin shumë të ndryshëm të profesionistëve citologë që lexojnë strishot, popullatat e ndryshme ku aplikohet depistimi, infrastruktura tepër variable në shtetet dhe zona të ndryshme, aplikimi i kriterëve dhe standardeve jo të standardizuara, etj.

Sic e kemi përmendur më herët në hyrjen e këtij punim shkencor, sot rekomandohet që si test depistues të përdoret testi HPV i cili është i aftë të zbulojë praninë e virusit HPV në strishot cervikale. Sidoqoftë, Pap testi ka rolin e tij dhe është ende mjaft i përhapur në një numër të madh vendesh me të ardhura të ulëta dhe të mesme.

Shqipëria që prej vitit 2019 ka filluar zbatimin e Programit Kombëtar të Depistimit të Kancerit të Qafës së Mitrës duke përdorur testin për identifikimin e virusit HPV në strishot cervikale (Ylli dhe bp., 2020). Ky program ka si target gratë e moshës 40-49 vjec. Ky padyshim që është një hap i jashtëzakonshëm përpara në drejtim të zbulimit të hershëm të grave të infektuara me HPV, kapjen e hershme të lezioneve të lidhura me këtë infeksion, duke ndikuar në mënyrë të drejtëpërdrejtë në protokollin e ndjekjes dhe menaxhimin e grave të prekura nga HPV, në përputhje me rekomandimet e fundit të autoriteteve shëndetësore perstigjioze ndërkombëtare, të cilat sugjerojnë se testi HPV është mënyra e preferuar e depistimit të kancerit cervical ose lezioneve pre-kanceroze cervikale tek femrat e moshës 25-65 vjec, në ato shtete/vende ku kjo është e mundur (American Cancer Society, 2022). Përderisa aplikimi i testit primar depistues HPV (një test i dizajnuar posacërisht për depistim) nuk është i mundur kudo, atëherë ky autoritet rekomandon kryerjen e një testi shoqërues për HPV cdo 5 vjet ose një Pap-testi cdo 3 vjet duke qënë se edhe këto opsione janë efektive për zbulimin e lezioneve pre-kanceroze dhe kancerit. Për këtë arsye, në shumë vende të botës, sic e kemi përmendur, Pap testi do të vazhdojë të përdoret për depistimin e kancerit të qafës së mitrës edhe për një kohë relativisht të gjatë. Megjithatë, testi primar depistues HPV është më efektiv në parandalimin e kancerit cervical krahasuar me vetëm Pap testin, dhe shmang përdorimin e testeve shtesë si në rastin e testeve shoqëruese (American Cancer Society, 2022). Sipas Shoqatës Amerikane të Kancerit, gjëja më e rëndësishme është depistimi periodik për kancerin cervical pavarësisht llojit të testit të përdorur (American Cancer Society, 2022).

Për t'u kthyer tek Programi Kombëtar i Depistimit të Kancerit të Qafës së Mitrës në vendin tonë, është për t'u përmendur fakti se janë trajnuar me qindra profesionistë të shëndetësisë në të gjitha qendrat shëndetësore të vendit, nën drejtimin dhe ekspertizën e ISHP-së (Ylli dhe bp., 2020). Rezultoi se deri në fundin e vitit 2019 ishin përdorur më shumë nga gratë e zonave rurale (58% e grave që morën pjesë në depistim jetojnë në zonat rurale), gratë më pak të arsimuara dhe gratë e papuna (Ylli dhe bp., 2020). Sipas këtij raporti, Kanceri i qafës së mitrës është një problem i rëndësishëm i shëndetit publik në Shqipëri; së bashku me kancerin e mitrës, ai është kanceri i dytë më i shpeshtë ndër gratë e moshës riprodhuese (15-49 vjeç), i renditur vetëm pas kancerit të gjirit, kryesisht për shkak të rritjes karakteristike të rrezikut në moshën e mesme (Ylli dhe bp., 2020). Tendencat e stilit të jetës seksuale ndër shqiptarët tregojnë për një rritje potenciale të këtij kanceri në mungesë të strategjive parandaluese (Ylli dhe bp., 2020). Sipas të dhënave zyrtare të vendit tonë, niveli mesatar i vdekshmërisë nga kanceri i qafës së mitrës gjatë periudhës 2013-2017 në Shqipëri është 2.9/100,000, ndërsa incidenca për vitin 2015 (viti i parë i vënies në punë të regjistrit kombëtar të kancerit) është 9.2/100,000 (Raporti kombëtar

i SJT) [Ylli dhe bp., 2020]. Raporti vdekshmëri/incidencë për kancerin e qafës së mitrës në Shqipëri është 32% (Ylli dhe bp., 2020).

Incidenca e standardizuar është më e ulët krahasuar me vendet e tjera të Evropës Juglindore, por shumë më e lartë se vendet e Mesdheut Lindor (Ylli dhe bp., 2020).

Krahasuar me kanceret e tjerë, kanceri i qafës së mitrës arrin nivelin më të lartë të incidencës në moshat relativisht të reja. Në Shqipëri, rreziku më i lartë është në moshën 40-49, dhe më tej vjen në rënie (Ylli dhe bp., 2020). Prevalenca e infektimit nga HPV rezultoi 7.8% tek gratë e moshës 35-39 vjec, 6.1% tek gratë e moshës 40-49 vjec dhe 6.7% tek gratë e moshës 50-55 vjec (Ylli dhe bp., 2020). Prevalenca e infektimit me HPV rezultoi më e lartë tek gratë që jetojnë në zonat urbane (6.9%) krahasuar me gratë që jetojnë në zonat rurale (4.7%) [Ylli dhe bp., 2020]. Kjo gjetje është në përputhje me gjetjen e studimit tonë ku pozitiviteti i Pap testit rezultoi më i lartë tek gratë e zonar urbane krahasuar me ato rurale; kjo mund të shpjegohet me aktivitetin më të hershëm seksual dhe numrin më të madh të partnerëve seksualë tek gratë që jetojnë në zonat urbane.

Sipas Raportit Vlerësues të Programit Kombëtar, prevalenca e HPV-së është më e lartë në Tiranë, Vlorë, Lezhë, Gramsh, Gjirokastër dhe Devoll. Hasi, Peqini, Përmeti, Malësia e Madhe, dhe Kukësi janë rrethet me prevalencën më të ulët (Ylli dhe bp., 2020).

Gratë pozitive me HPV raportuan se kishin përdorur më shpesh shërbimin e pap-testit në të shkuarën, krahasuar me gratë negative (Ylli dhe bp., 2020). Duke qenë se gratë pozitive me HPV i përkasin një shtrese socio-ekonomike më të lartë dhe banore të zonave urbane, ato mund të kenë qenë përdoruese më të shpeshta të një shërbimi shëndetësor, i cili është kryesisht oportun dhe me kosto shtesë. Gratë e shtresave socio-ekonomike më të ulëta dhe banore të zonave rurale, ndërkohë që kishin prevalencë më të ulët të infektimit me HPV, ishin më të prirura për të përdorur programin kombëtar të depistimit sistematik, të joshur nga mundësia që ai ofron sa i përket aksesit të lehtë dhe kostove të papërfillshme (Ylli dhe bp., 2020).

KAPITULLI VI. KONKLUSIONE

Duke u bazuar në gjetjet tona dhe diskutimin e rezultateve, konkluzionet e studimit aktual mund të përmbliken si vijon:

- Moshë mesatare e grave që u paraqitën (në mënyrë vullnetare ose të rekomanduara nga personeli shëndetësor) për të kryer Pap testin ishte rreth 40 vjec. Duke qenë se rekomandimet sugjerojnë që depistimi i kancerit cervical të fillojë nga moshë 25 vjec,

rezulton se një përqindje e konsiderueshme e grave në Qarkun e Fierit e fillojnë shumë më vonë depistimin e kancerit të gjirit. Duke qënë se gratë në studimin tonë nuk përfaqësojnë të gjitha gratë në Qarkun e Fierit, por vetëm një fraksion të vogël të tyre, atëherë rezulton se kjo situatë është edhe më problematike.

- Vetëm 1.8% e grave në studim pohuan se kishin kryer ndonjë ekzaminimin citologjik (Pap test) në të kaluarën. Kjo gjetje është problematike dhe nënkupton një ndërgjegjësim shumë të ulët të grave lidhur me rëndësinë, rrezikun dhe përfitimet nga depistimi i kancerit cervikal.
- Duket se gratë që banojnë në zonat urbane janë më të ndërgjegjësuara për kryerjen e Pap testit krahasuar me gratë e zonave rurale.
- Niveli i strishove të konsideruara si të papërshtatshme për interpretim rezultoi mjaft i lartë, në shifrën 9.6%; domethënë, pothuajse një në dhjetë strisho cervikale nuk janë të përshtatshme për interpretim dhe, rrjedhimisht, do të duhet që procedura të përsëritet. Kjo nënkupton më shumë diskomfort për gratë dhe kosto shtesë.
- Prevalenca globale e rezultatit anormal të Pap testit rezultoi 8.7%, një nivel ky i ndërmjetëm krahasuar me studime të tjera në vendin tonë, dhe përgjithësisht në përputhje me raportimet e literaturës ndërkombëtare.
- Prevalenca e LSIL në këtë popullatë grash të depistuar përmes Pap testit rezultoi 4.1%, prevalenca e HSIL rezultoi 1.6% dhe prevalenca e ASC-US rezultoi 3%. Këto janë shifra më të larta krahasuar me një studim të kryer në Tiranë, por sidoqoftë të krahasueshme me raportimet e literaturës ndërkombëtare.
- Evidentimi i lezioneve me potencial neoplazik shoqërohet me një këshillim për rikontroll më të shpejtë pas testimit për gratë e interesuara; sa më i dyshimtë për malinjitet lezioni i evidentuar, aq më i afërt është rikontrolli i radhës.
- Në këtë popullatë grash të moshës 18 vjec e lart u vu re një rritje monotone e prevalencës së rezultatit anormal të Pap testit, duke kulmuar tek gratë e moshës 50 vjec e lart. Në përgjithësi, duket se niveli i pozitivitetit të Pap testit ulet pas moshës 45 vjec. Kjo lidhje pozitive e pozitivitetit të Pap testit me moshën në studimin tonë mund t'i detyrohet ndërgjegjësimit të ulët të grave apo edhe gjendjes jo të favorshme socio-ekonomike të tyre që mund të shërbejë si një barrierë për aksesin e shërbimeve depistuese, vonesën e tyre për t'u depistuar, gjë që con në rritjen e prevalencës së pozitivitetit të Pap testit në moshat më të mëdha.

- Moshë mesatare e grave me lezim anormal të Pap testit është në mënyrë domethënëse më e lartë (+ 10 vjet) se moshë mesatare e grave me lezim normal të Pap testit, dhe ky hendek rritet me rritjen e potencialit malinj të lezionit të zbuluar.
- Niveli i pozitivitetit të Pap testit është më i lartë tek gratë që jetojnë në zonat urbane krahasuar me gratë që jetojnë në zonat rurale. Kjo mund të shpjegohet me fillimin më të hershëm të aktivitetit seksual dhe numrin më të madh të partnerëve seksualë, faktorë këta të konsoliduar rreziku për infeksionin nga HPV dhe kancerin e qafës së mitrës, tek gratë urbane krahasuar me ato rurale.
- Gratë në menopauzë kanë një nivel në mënyrë domethënëse më të lartë pozitiviteti të Pap testit krahasuar me gratë jo në menopauzë. Megjithatë, pas kontrollit të efektit konfundues të moshës, kjo lidhje dobësohet dhe pothuajse zhduket, duke humbur domethënien statistikore gjithashtu. Kjo nënkupton se menopauza në vetvete nuk është një faktor rreziku për lezimin anormal të Pap testit.
- Moshë u evidentua si një faktor statistikisht domethënës dhe i pavarur rreziku për një lezim anormal të Pap testit, me një lidhje pozitive dhe trend linear; megjithatë, roli i moshës shpjegohet përmes mekanizmave të tjerë të tillë si infeksioni HPV për një kohë të gjatë, të lidhur ngushtësisht me moshën.
- Tabloja citologjike e lezimeve cervikale është jashtëzakonisht e larmishme duke paraqitur një sfidë për ekspertët citologë për interpretimin e saktë të tyre.
- Në Shqipëri, nga viti 2019 ka filluar zbatimi i Programit Kombëtar të Depistimit të Kancerit të Qafës së Mitrës, duke u bazuar në testimin për indentifikimin e virusit HPV tek gratë e moshës 40-49 vjeç. Kjo shënon një hap të rëndësishëm përpara drejt përafrimit me rekomandimet e autoriteteve shëndetësore ndërkombëtare që sugjerojnë pikërisht testin primar depistues HPV si zgjedhjen e preferuar depistuese. Megjithatë, mbulimi aktual vetëm i fashës moshore 40-49 vjeç nënkupton që depistimi për grupmoshat e tjera do vazhdojë të bëhet përmes Pap testit, me gjithë implikimet e kësaj qasjeje.

KAPITULLI VII. REKOMANDIME

Bazuar në rezultatet dhe konkluzionet e këtij punimi shkencor, ne rekomandojmë si vijon:

- Është e domosdoshme që të ndërmerren fushata agresive edukimi, informimi dhe ndërgjegjësimi me qëllim përfshirjen e të gjitha grave mbi 25 vjec në programet ekzistuese dhe të reja të depistimit të kancerit të gjirit. Fushatat duhet të jenë të menduara me kujdes, ato duhet të arrijnë popullatën target përmes kanaleve të përshtatshme dhe në mënyrë efektive, duhet të jenë të përshtatura me nivelin dhe rrethanat e nën-grupeve të ndryshme të popullatës target. Mjekët e familjes, infermieret dhe stafi shëndetësor i të gjithë niveleve të kujdesit shëndetësor, punonjësit e Operatorit të Shërbimeve të Kujdesit Shëndetësor (OSHKSH) dhe Njësive Vendore të Kujdesit Shëndetësor (NJVKSH) në të gjithë territorin e vendit duhet të jenë në ballë të këtyre përpjekjeve, nën drejtimin e Institutit të Shëndetit Publik, më mbështetjen e Ministrisë së Shëndetësisë dhe Mbrojtjes Sociale, Ministrisë së Arsimit, përfaqësuesve të mediave të cdo lloj forme, etj. Vetëm një përpjekje e koordinuar, e fuqishme dhe e vendosur mund të jetë efektive në ndryshimin e situatës dhe ndërgjegjësimin e grave për të marrë pjesën në programet e depistimit të kancerit cervical.
- Fakti që deri në vitin 2014 vetëm 1.8% e grave në Qarkun Fier kishin kryer ndonjë ekzaminimin citologjik (Pap test) në të kaluarën duhet të shërbejë si një alarm në mbështetje të fushatave agresive dhe energjike të edukimit, informimit dhe ndërgjegjësimin të grave për rëndësinë e kapjes së hershme të kancerit cervical.
- Këto fushata ndërgjegjësimi dhe informimi duhet të targetojnë vecanërisht gratë që jetojnë në zonat rurale, të cilat kanë një sërë faktorësh rreziku dhe barrierash për të aksesuar programet e depistimit të kancerit të qafës së mitrës, duke përfshirë nivelin e ulët të edukimit dhe të ardhurat e ulëta. Programi i ri Kombëtar i Depistimit të Kancerit të Qafës së Mitrës ka bërë një punë të mirë për të përfshirë në depistim më shumë gra të zonave rurale, por edhe më shumë duhet të bëhet në këtë drejtim në mënyrë që të zvogëlohet hendeku urban-rural aktual lidhur me këtë indikator.
- Ka nevojë urgjente për standardizimin e procedurave të marrjes së materialit cervical, standardizimin e procedurave për fiksimin, ruajtjen, transportin, leximin dhe interpretimin e strishove cervikale. Trajnimet nga e para për stafin e ri shëndetësor, por edhe ri-trajnimin dhe ri-freskimi i njohurive të stafit ekzistues mund të luajnë një rol thelbësor me qëllim reduktimin e nivelit të strishove që konsiderohen si të papërshtatshme për interpretim. Duke qënë se Pap testi do të vazhdojë të përdoret edhe për një kohë të papërcaktuar por relativisht të gjatë në Shqipëri, deri në përfshirjen në

Programin Kombëtar të ri të Depistimit edhe të grave të moshave përtej fashës 40-49 vjec sic aktualisht, por edhe më pas si një test shoqëruar në raste të caktuara, atëherë forcimi i kapaciteteve dhe trajnimi i vazhdueshëm janë më se të domosdoshme. Ulja e nivelit të strishove të papërshatshme është edhe një detyrim moral (pasi pakëson diskomfortin dhe ecejaket e grave) por edhe financiar (pasi ul kostot duke shmangur ekzaminime shtesë të panevojshme).

- Prevalenca relativisht e lartë e leximit anormal të Pap testit dhe prevalencat relativisht të larta të diagnozave specifike potencialisht pre-malinje (LSIL, HSIL, ASC-US) thekson edhe një herë rëndësinë e edukimit, informimit dhe ndërgjegjësimit të të gjitha grave lidhur me përfitimet nga depistimi i kancerit cervikal.
- Fakti që në studimin aktual prevalenca e leximit anormal të Pap testit dhe prevalenca e diagnozave specifike potencialisht pre-malinje rritet pandalshëm me rritjen e moshës sugjeron kryerjen e studimeve më të thelluara në këtë drejtim, për të evidentuar profilin e grave në moshë të madhe që janë prekur nga këto leziona dhe për të marrë masat e nevojshme për lehtësimin rrethanave të tyre të cilat rrisin barrierat ndaj aksesit në programet e depistimit (si për shembull varfëria, edukimi dhe informimi i mangët apo i munguar, rrethat lokale kulturore, etj.).
- Duke qënë se mosha mesatare e grave me lezim anormal të Pap testit është në mënyrë domethënëse më e lartë (rreth një dekadë më e madhe) se mosha mesatare e grave me lezim normal të Pap testit, dhe ky hendek rritet me rritjen e potencialit malinj të lezionit të zbuluar, atëherë kjo thekson edhe më tej rëndësinë e depistimit të hershëm. Është e rëndësishme të bëhet e qartë për të gjitha gratë se është e rëndësishme të depistohen në mënyrë të rregullt dhe periodike pavarësisht testit depistues që ofrohet apo që ato zgjedhin të bëjnë!
- Duke qënë se gratë e zonave urbane kanë një nivel më të lartë të pozitivitetit të Pap testit krahasuar me gratë rurale, dhe kjo e lidhur kryesisht me stilin e jetesës së grave urbane, atëherë është e rëndësishme që fushatat e ndërgjegjësimit të targetojnë në mënyrë specifike këto gra përmes mesazheve të përshtatshme që synojnë sjelljet e shëndetëshme seksuale dhe elementë të tjerë të rëndësishëm.
- Duke qënë se tabloja citologjike e lezioneve cervikale është jashtëzakonisht e larmishme, atëherë trajnimi dhe ri-trajnimi i stafit shëndetësor ekzistues dhe të ri jo vetëm që është i dobishëm, por është dicka e detyrueshme për të përmirësuar nivelin e zbulueshmërisë së lezioneve me potencial malinj, duke përmirësuar kështu parandalimin, kontrollin dhe menaxhimin e këtyre gjendjeve, dhe duke përmirësuar mbijetesën e grave të prekura.

- Është e nevojshme që Programi Kombëtar i Depistimit të Kancerit të Qafës së Mitrës, i bazuar në testin për zbulimin e virusit HPV, të zgjerohet dhe të fuqizohet dhe të zbatohet në përputhje me rekomandimet e autoriteteve shëndetësore prestigjioze ndërkombëtare, si një investim i jashtëzakonshëm për parandalimin, kontrollin dhe menaxhimin e lezioneve potencialisht maligne të qafës së mitrës në vendin tonë.

REFERENCAT

Albrow R, Kitchener H, Gupta N, Desai M. Cervical screening in England: the past, present, and future. *Cancer Cytopathol.* 2012;120(2):87-96.

Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, Khan MYA, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal.* 2021;18:16.

American Cancer Society. HPV and HPV testing. 2022. E disponueshme nw: <https://www.cancer.org/healthy/cancer-causes/infectious-agents/hpv/hpv-and-hpv-testing.html>.

Arbyn M, Latsuzbaia A, Castle PE, Sahasrabudhe VV, Broeck DV. HPV testing of self-samples: Influence of collection and sample handling procedures on clinical accuracy to detect cervical precancer. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;14:100332.

Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol.* 2014;234(4):431–435.

Arun R, Singh JP, Gupta SB. Cross-sectional Study on Visual Inspection with Acetic Acid and Pap Smear Positivity Rates According to Sociodemographic Factors Among Rural Married Women of Bareilly (Uttar Pradesh). *Indian J Community Med.* 2018 Apr-Jun;43(2):86-89.

Baka S, Tsirmpa I, Chasiakou A, et al. Inflammation on the cervical papanicolaou smear: evidence for infection in asymptomatic women?. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:184302.

Bertolino JG, Rangel JE, Blake RL Jr, Silverstein D, Ingram E. Inflammation on the cervical Papanicolaou smear: the predictive value for infection in asymptomatic women. *Fam Med.* 1992 Aug;24(6):447-52.

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244-265.

Bright PL, Norris Turner A, Morrison CS, et al. Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. *Contraception.* 2011;84(5):512-519.

Brotherton JM, Ogilvie GS. Current status of human papillomavirus vaccination. *Curr Opin Oncol.* 2015; 27(5):399–404.

Cancer.net. Cervical cancer: risk factors. 2022. E disponueshme nw: <https://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/risk-factors>.

Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3 Suppl 2):S4-S7.

Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(9):880–890.

Cattani P, Siddu A, D'Onghia S, et al. RNA (E6 and E7) assays versus DNA (E6 and E7) assays for risk evaluation for women infected with human papillomavirus. *J Clin Microbiol*. 2009;47(7):2136-2141.

Catarino R, Petignat P, Dongui G, Vassilakos P. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: Emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol*. 2015;6(6):281-290.

Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):391.

Christopherson WM, Scott MA. Trends in mortality from uterine cancer in relation to mass screening. *Acta Cytol*. 1977;21(1):5–9.

Chuerduangphui J, Pientong C, Swangphon P, et al. Association of antibody to E2 protein of human papillomavirus and p16INK4A with progression of HPV-infected cervical lesions. *Med Oncol*. 2018;35(6):93.

Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366(9490):991-998.

Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003a;89(1):101-105.

Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003b;88(1):63-73.

Crum CP. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus, the host, and the stem cell. *Mod Pathol*. 2000;13(3):243-251.

Cunha GR, Kurita T, Cao M, Shen J, Robboy S, Baskin L. Molecular mechanisms of development of the human fetal female reproductive tract. *Differentiation*. 2017;97:54-72.

Cuschieri K, Bhatia R. Human Papillomaviruses (HPVs). Nw: Herrington CS (Ed.). Pathology of the Cervix. Essentials of Diagnostic Gynecological Pathology. Springer International Publishing AG 2017.

Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine. 2008;26 Suppl 10:K29-K41.

Day SJ, Deszo EL, Freund GG. Dual sampling of the endocervix and its impact on AutoCyte Prep endocervical adequacy. Am J Clin Pathol. 2002 Jul;118(1):41-6.

de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11(11):1048-1056.

De Strooper LMA, Verhoef VMJ, Berkhof J, et al. Validation of the FAM19A4/mir124-2 DNA methylation test for both lavage- and brush-based self-samples to detect cervical (pre)cancer in HPV-positive women. Gynecol Oncol. 2016;141(2):341-347.

Diamantis A, Beloukas AI, Kalogeraki AM, Magiorkinis E. A brief chronicle of cytology: from Janssen to Papanicolaou and beyond. Diagn Cytopathol. 2013 Jun;41(6):555-64.

Deng H, Hillpot E, Mondal S, Khurana KK, Woodworth CD. HPV16-Immortalized Cells from Human Transformation Zone and Endocervix are More Dysplastic than Ectocervical Cells in Organotypic Culture. Sci Rep. 2018;8(1):15402.

Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. CMAJ. 2018;190(14):E422-E429.

Doorbar J, Griffin H. Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. Papillomavirus Res. 2019;7:176-179.

Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Rev Med Virol. 2015;25 Suppl 1(Suppl Suppl 1):2-23.

Dudding N, Crossley J. Sensitivity and specificity of HPV testing: what are the facts?. Cytopathology. 2013;24(5):283-288.

Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. Virus Res. 2017;231:119-127.

Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. BMJ. 2014;348:g130.

Ethos Biosciences. How to Set-Up and Conduct a Papanicolaou Stain for Both GYN and Non-GYN Samples. 2022. E disponueshme nw: <https://www.ethosbiosciences.com/how-to-set-up-and-conduct-a-papanicolaou-stain>.

European Federation of Cytology Societies. Cervical Cytology. Metaplastic change in the cervix and its physiological basis. 2022. E disponueshme nw: <https://www.eurocytology.eu/en/course/934>.

Evans DM, Hudson EA, Brown CL, et al. Terminology in gynaecological cytopathology: report of the Working Party of the British Society for Clinical Cytology. *J Clin Pathol*. 1986;39(9):933–44.

Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*. 2009;85(7):499-502.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386.

Flores YN, Bishai DM, Shah KV, Lazcano-Ponce E, Lörincz A, Hernández M, Ferris D, Salmerón J. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2008 Jan-Feb;50(1):49-58.

Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl 5):F12–23.

Forsberg JG. An experimental approach to the problem of the derivation of the vaginal epithelium. *J Embryol exp Morph*, 1965; 14(3):213-222.

Franceschi S. Embryonic cells in the squamous-columnar junction of the cervix: scope for prophylactic ablation?. *Int J Cancer*. 2015;136(5):989-990.

Fritsch H, Auer R, Hörmann R, Pechriggl E, Regauer S, Reich O. The development of the human vaginal fornix and the portio cervicis. *Clin Anat*. 2021;34(7):1059-1067.

Fritsch H, Hoermann R, Bitsche M, Pechriggl E, Reich O. Development of epithelial and mesenchymal regionalization of the human fetal utero-vaginal anlagen. *J Anat*. 2013;222(4):462-472.

Fritsch H, Richter E, Adam N. Molecular characteristics and alterations during early development of the human vagina. *J Anat*. 2012;220(4):363-371.

Fonseca-Moutinho JA. Smoking and cervical cancer. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011;2011:847684.

Gavranović L, Novak SR, Bolanca IK. Causes and frequency of unsatisfactory cervicovaginal smears. *Acta Med Croatica.* 2011 Sep;65 Suppl 1:115-9.

GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-1788.

Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol.* 2001;75(3):1565-1570.

Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(11):2078-2086.

Gupta S, Sodhani P, Sardana S, Singh V, Sehgal A. Clinical determinants and smear characteristics of unsatisfactory conventional cervicovaginal smears. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jun;168(2):214-7.

Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control.* 1997;8(5):755-763.

Hakama M, Louhivuori K. A screening programme for cervical cancer that worked. *Cancer Surv.* 1988;7(3):403-416.

Hammer A, Rositch A, Qeadan F, Gravitt PE, Blaakaer J. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016;138(12):2795-2803.

Han MA, Choi KS, Lee HY, et al. Performance of papanicolaou testing and detection of cervical carcinoma in situ in participants of organized cervical cancer screening in South Korea. *PLoS One.* 2012;7(4):e35469.

Herfs M, Hubert P, Moutschen M, Delvenne P. Mucosal junctions: open doors to HPV and HIV infections?. *Trends Microbiol.* 2011;19(3):114-120.

Herrington CS (Ed.). *Pathology of the Cervix. Essentials of Diagnostic Gynecological Pathology.* Springer International Publishing AG 2017.

Horn J, Denecke A, Luyten A, et al. Reduction of cervical cancer incidence within a primary HPV screening pilot project (WOLPHSCREEN) in Wolfsburg, Germany. *Br J Cancer.* 2019;120(10):1015-1022.

Horn LC, Hentschel B, Braumann UD. Malignancy grading, pattern of invasion, and juxtatumoral stromal response (desmoplastic change) in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(4):606-607.

Houghton O, McCluggage WG. The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(5):316-321.

HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening — Project Protocol [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 May. (CADTH Optimal Use Report, No. 7.1a.) Rationale and Policy Issues. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531625/>.

Hristova L, Hakama M. Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017. *Acta Oncol*. 1997;36 Suppl 9:1-60.

Hwang LY, Ma Y, Shiboski SC, Farhat S, Jonte J, Moscicki AB. Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women. *J Infect Dis*. 2012;206(4):504-511.

Iakovleva IA, Chernyĭ AP. Morphology and histogenesis of dysplasias of the cervix uteri. *Arkh Patol*. 1985;47(11):32-37.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2007. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 90.) 1, Human Papillomavirus (HPV) Infection. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321770/>.

InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Cervical cancer: What are the benefits of HPV tests for cervical screening? 2012 Nov 21 [Updated 2017 Dec 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475672/>.

Ibrahim A, Rasch V, Pukkala E, Aro AR. Cervical cancer risk factors and feasibility of visual inspection with acetic acid screening in Sudan. *Int J Womens Health*. 2011;3:117-122.

Islam S, West AM, Saboorian MH, Ashfaq R. Reprocessing unsatisfactory ThinPrep Papanicolaou test specimens increases sample adequacy and detection of significant cervicovaginal lesions. *Cancer*. 2004 Apr 25;102(2):67-73.

Jacobson DL, Peralta L, Graham NM, Zenilman J. Histologic development of cervical ectopy: relationship to reproductive hormones. *Sex Transm Dis*. 2000;27(5):252-258.

Jacobson DL, Peralta L, Farmer M, Graham NM, Wright TC, Zenilman J. Cervical ectopy and the transformation zone measured by computerized planimetry in adolescents. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;66(1):7-17.

Jain MA, Limaie F. Cervical Intraepithelial Squamous Cell Lesion. [Updated 2022 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559075/>.

Jaworski RC. Endocervical glandular dysplasia, adenocarcinoma in situ, and early invasive (microinvasive) adenocarcinoma of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol.* 1990;7(3):190-204.

Jeong H, Hong SR, Chae SW, et al. Comparison of Unsatisfactory Samples from Conventional Smear versus Liquid-Based Cytology in Uterine Cervical Cancer Screening Test. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(3):314-319.

Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology.* 2008 Dec;19(6):342-54.

Kamal MM. The Pap smear in inflammation and repair. *Cytojournal.* 2022;19:29.

Kapllanaj M. Vlerësimi i situatës së kancerit të qafës së mitrës te pacientet e një spitali privat, Tiranë. Punim Diplome për programin e Masterit Profesional, Fakulteti i Mjekësisë. Tiranë, 2022.

Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD008587.

Koskimaa HM, Paaso A, Welters MJ, et al. Human papillomavirus 16-specific cell-mediated immunity in children born to mothers with incident cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and to those constantly HPV negative. *J Transl Med.* 2015;13:370.

Kozłowska A, Mackiewicz J, Mackiewicz A. Therapeutic gene modified cell based cancer vaccines. *Gene.* 2013;525(2):200-207.

Kurita T. Normal and abnormal epithelial differentiation in the female reproductive tract. *Differentiation.* 2011;82(3):117-126.

Kurita T. Developmental origin of vaginal epithelium. *Differentiation.* 2010;80(2-3):99-105.

Kurita T, Cunha GR, Robboy SJ, Mills AA, Medina RT. Differential expression of p63 isoforms in female reproductive organs. *Mech Dev.* 2005;122(9):1043-1055.

Kurita T, Cunha GR. Roles of p63 in differentiation of Müllerian duct epithelial cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;948:9-12.

Lee KR, Sun D, Crum CP. Endocervical intraepithelial glandular atypia (dysplasia): a histopathologic, human papillomavirus, and MIB-1 analysis of 25 cases. *Hum Pathol.* 2000;31(6):656-664.

Ledwaba T, Dlamini Z, Naicker S, Bhoola K. Molecular genetics of human cervical cancer: role of papillomavirus and the apoptotic cascade. *Biol Chem.* 2004;385(8):671-682.

Lei J, Ploner A, Lehtinen M, Sparén P, Dillner J, Elfström KM. Impact of HPV vaccination on cervical screening performance: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2020;123(1):155-160.

Li Z, Chen J, Zhao S, et al. Discovery and validation of novel biomarkers for detection of cervical cancer. *Cancer Med.* 2021;10(6):2063-2074.

Lieu D. The Papanicolaou smear: its value and limitations. *J Fam Pract.* 1996; 42:391-399.

Lönnberg S, Hansen BT, Haldorsen T, Campbell S, Schee K, Nygård M. Cervical cancer prevented by screening: Long-term incidence trends by morphology in Norway. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1758-1764.

López J, Ruíz G, Organista-Nava J, Gariglio P, García-Carrancá A. Human papillomavirus infections and cancer stem cells of tumors from the uterine cervix. *Open Virol J.* 2012;6:232-240.

Lu CH, Chang CC, Chang MC, Chen SJ, Jan YJ, Fu TF, Ho ES. Clinical parameters associated with unsatisfactory specimens of conventional cervical smears. *Diagn Cytopathol.* 2011 Feb;39(2):87-91.

Lugo M, Putong PB. Metaplasia. An overview. *Arch Pathol Lab Med.* 1984;108(3):185-189.

Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ.* 1994;308(6941):1407-1411.

Martens JE, Smedts FM, Ploeger D, et al. Distribution pattern and marker profile show two subpopulations of reserve cells in the endocervical canal. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(4):381-388.

McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology.* 2013;62(1):138-160.

Meijer CJLM, Steenbergen RDM. Gynaecological cancer: Novel molecular subtypes of cervical cancer - potential clinical consequences. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(7):397-398.

Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Human Papillomaviruses. Chapter 11. *New Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 14th Edition. Centers for Disease Control and Prevention. 2021.

Melief CJ, van Hall T, Arens R, Ossendorp F, van der Burg SH. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3401-3412.

Moses MA, George AL, Sakakibara N, et al. Molecular Mechanisms of p63-Mediated Squamous Cancer Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3590.

National Cancer Institute. Single Dose of HPV Vaccine Yields Long-Term Protection from Many Cancer-Causing Types. April 10, 2020. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/hpv-vaccine-single-dose-long-term-protection>.

National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of liquid based cytology for cervical screening. *Technology Appraisal 69*. 2003.

Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(5):271-281.

O'Connell JT, Mutter GL, Cviko A, et al. Identification of a basal/reserve cell immunophenotype in benign and neoplastic endometrium: a study with the p53 homologue p63. *Gynecol Oncol*. 2001;80(1):30-36.

Odida M, Schmauz R. Classification and grading of squamous cell carcinoma of the cervix. *East Afr Med J*. 1996;73(5 Suppl):S9-S10.

Pal M, Bandyopadhyay S. Single-dose nonavalent HPV vaccine: Need of the hour. *Nepal J Epidemiol*. 2020;10(2):871-873.

Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal*. 2022;19:28.

Papanicolaou GN. *Atlas of exfoliative cytology*. The Commonwealth Fund. Harvard University Press. 1954.

Papanicolaou GN. A new procedure for staining vaginal smears. *Science*. 1942; 95(2469):438-9.

Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer*. 1988;41(2):184-197.

Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?. *Euro Surveill.* 2018;23(41):1700737.

Paulin H, Geldenhuys L, Naugler C. Predictors of an unsatisfactory conventional cervical cytology smear. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Jul;33(7):725-728.

Pecorari R, Bernassola F, Melino G, Candi E. Distinct interactors define the p63 transcriptional signature in epithelial development or cancer. *Biochem J.* 2022;479(12):1375-1392.

Peralta-Zaragoza O, Deas J, Gómez-Cerón C, García-Suastegui WA, Fierros-Zárate Gdel S, Jacobo-Herrera NJ. HPV-Based Screening, Triage, Treatment, and Followup Strategies in the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:912780.

Petry KU, Wörmann B, Schneider A. Benefits and risks of cervical cancer screening. *Oncol Res Treat.* 2014;37 Suppl 3:48-57.

Polanco Jacome EC, Maerki J, Chau K, et al. Lack of transformation zone in cervical Pap tests, should it be a concern? A quality assurance initiative. *Diagn Cytopathol.* 2018;46(7):584-588.

Pourasad-Shahrok S, Salehi-Pourmehr H, Mostafa-Garebaghi P, Asghari-Jafarabadi M, Malakouti J, Hagsay M. Comparing the results of Pap smear and Direct Visual Inspection (DVI) with 5% acetic acid in cervical cancer screening. *Niger Med J.* 2015 Jan-Feb;56(1):35-8.

Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017. (IARC Technical Report, No. 45.) Chapter 2., Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568392/>.

Puts JJ, Moesker O, Kenemans P, Vooijs GP, Ramaekers FC. Expression of cytokeratins in early neoplastic epithelial lesions of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 1985;4(4):300-313.

Quint KD, de Koning MN, Geraets DT, et al. Comprehensive analysis of human papillomavirus and trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009;11:390-4.

Quiroga-Garza G, Satrum LS, Trujillo CJ, Mody DR, Ge Y. Common causes for unsatisfactory Pap tests in a high-risk population: insights into a yet unresolved problem in gynecologic cytology. *J Am Soc Cytopathol.* 2014 Sep-Oct;3(5):256-260.

Regauer S, Reich O. CK17 and p16 expression patterns distinguish (atypical) immature squamous metaplasia from high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Histopathology*. 2007;50(5):629-635.

Reich O, Regauer S. Two major pathways of recurrent high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer*. 2015;137(10):2520-2521.

Reich O, Fritsch H. The developmental origin of cervical and vaginal epithelium and their clinical consequences: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18:358–60.

Reinson T, Henno L, Toots M, Ustav M Jr, Ustav M. The Cell Cycle Timing of Human Papillomavirus DNA Replication. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131675.

Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tyring SK. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *J Clin Med*. 2015;4(2):260-281.

Robboy SJ, Kurita T, Baskin L, Cunha GR. New insights into human female reproductive tract development. *Differentiation*. 2017;97:9-22.

Roly ZY, Backhouse B, Cutting A, et al. The cell biology and molecular genetics of Müllerian duct development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2018;7(3):e310.

Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials [published correction appears in *Lancet*. 2015 Oct 10;386(10002):1446]. *Lancet*. 2014;383(9916):524-532.

Sachan PL, Singh M, Patel ML, Sachan R. A Study on Cervical Cancer Screening Using Pap Smear Test and Clinical Correlation. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2018 Jul-Sep;5(3):337-341.

Sahay K, Mehendiratta M, Rehani S, Kumra M, Sharma R, Kardam P. Cytological artifacts masquerading interpretation. *J Cytol*. 2013;30(4):241-246.

Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4768-4773.

Schmidt D. Precancerous lesions of the cervix. Biomarkers in cytological diagnosis. *Pathologe*. 2011;32(6):484-490.

Segondy M, Ngou J, Kelly H, et al. Diagnostic value of human papillomavirus (HPV) 16 and HPV18 viral loads for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in a cohort of African women living with HIV. *J Clin Virol*. 2018;99-100:79-83.

Seledtsov VI, Goncharov AG, Seledtsova GV. Clinically feasible approaches to potentiating cancer cell-based immunotherapies. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(4):851-869.

Selvaggi SM, Guidos BJ. Endocervical component: is it a determinant of specimen adequacy? *Diagn Cytopathol.* 2002 Jan;26(1):53-5.

Sharma R, Ambroise MM, Ramdas A, Ravichandran K. Predictors of Unsatisfactory Conventional Pap Smears. *J Midlife Health.* 2020;11(4):231-235.

Sharma JC, Leekha K. Awareness, positivity of Pap smear in adult females. *Indian Journal of Gynecologic Oncology,* 2018; 16:46.

Singini MG, Sitas F, Bradshaw D, Chen WC, Motlhale M, Kamiza AB, de Villiers CB, Lewis CM, Mathew CG, Waterboer T, Newton R, Muchengeti M, Singh E. Ranking lifestyle risk factors for cervical cancer among Black women: A case-control study from Johannesburg, South Africa. *PLoS One.* 2021 Dec 8;16(12):e0260319.

Smedts F, Ramaekers F, Leube RE, Keijser K, Link M, Vooijs P. 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(2):403-412.

Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):97–105.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002 Apr 24;287(16):2114-9.

Soslow RA, Park KJ, Stolnicu S (Eds.). *Atlas of Diagnostic Pathology of the Cervix. A Case-Based Approach.* Springer. 2021.

Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:58-74.

Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):215-222.

Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer.* 2010;5:19.

Suba EJ, Raab SS; Viet/American Cervical Cancer Prevention Project. Papanicolaou screening in developing countries: an idea whose time has come. *Am J Clin Pathol*. 2004 Mar;121(3):315-20.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49.

Szarewski A, Mesher D, Cadman L, et al. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):1867-1873.

Tanzi E, Bianchi S, Fasolo MM, et al. High performance of a new PCR-based urine assay for HPV-DNA detection and genotyping. *J Med Virol*. 2013;85(1):91-98.

Teoh D, Nam G, Aase DA, et al. Test Performance of Cervical Cytology Among Adults With vs Without Human Papillomavirus Vaccination. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2214020.

Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol*. 2020;135(4):869-878.

Toledo J, Bau S, Marcuello AC, et al. Histogenesis and pathological anatomy of dysplasias of the uterine cervix. *Rev Med Univ Navarra*. 1980;24(4):20-25.

Treacy A, Reynolds J, Kay EW, Leader M, Grace A. Has the ThinPrep method of cervical screening maintained its improvement over conventional smears in terms of specimen adequacy? *Diagn Cytopathol*. 2009 Apr;37(4):239-40.

Vahedpoor Z, Behrashi M, Khamehchian T, Abedzadeh-Kalahroudi M, Moravveji A, Mohammadi-Kartalayi M. Comparison of the diagnostic value of the visual inspection with acetic acid (VIA) and Pap smear in cervical cancer screening. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 May;58(3):345-348.

Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, et al. p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(12):djv257.

Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e1]. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):100-110.

Wheeler CM. HPV genotypes: implications for worldwide cervical cancer screening and vaccination. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1013-1014.

Williams A. Cervical cancer: what's new in squamous cell neoplasia. *Diagnostic Histopathology*, 2021; 27(12):478-482.

Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:11–22.

World Health Organization. Cervical cancer. 22 February 2022a. E disponueshme nw: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.

World Health Organization. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer. 11 April 2022b. E disponueshme nw: [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hvp\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hvp)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer).

Xhani A, Filipi K. Evaluation of cervical cytological abnormalities in Albanian population. *Albanian Medical Journal*, 2013; 4.

Yang YC, Chang CL, Huang YW, Wang DY. Possible cofactor in cervical carcinogenesis: proliferation index of the transformation zone in cervicitis. *Chang Gung Med J.* 2001;24(10):615-620.

Ylli A, Filipi K, Shundi L, Fico A. Programi Kombëtar i Depistimit të Kancerit të Qafës së Mitrës në Shqipëri. Raport Vlerësimi (Draft përfundimtar). 2020. E disponueshme në: <http://www.ishp.gov.al/wp-content/uploads/2021/06/2report-vleresimi-program-depistimi-final-2020.pdf>.

Zhao Y, Xin X, Deng H, et al. Improving the Acceptability of Human Papillomavirus Vaccines Among Men Who Have Sex With Men According to the Associated Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:600273.

Zheng C, Qing S, Wang J, et al. Diagnosis of cervical squamous cell carcinoma and cervical adenocarcinoma based on Raman spectroscopy and support vector machine. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;27:156-161.

Zhong P, Li J, Gu Y, et al. P16 and Ki-67 expression improves the diagnostic accuracy of cervical lesions but not predict persistent high risk human papillomavirus infection with CIN1. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):2979-2986.

Zuna RE, Wang SS, Schiffman M, Solomon D. Comparison of human papillomavirus distribution in cytologic subgroups of low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer.* 2006;108(5):288-297.

