



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I KIRURGJISË SË PËRGJITHSHME
SHËRBIMI ONKOLOGJIK**

DISERTACION

i paraqitur nga:

ANILA PEMA

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR ”

Specialiteti: **ONKOLOGJI**

**TEMA: KANCERI I GJIRIT, ROLI PROGNOTIK I RECEPTORIT
PROGESTERONIK NË RECEPTORË ESTROGJENIK POZITIVË.
KORRELIMI ME AGRESIVITETIN, PRANINË E HER-2 DHE
PREKJEN NODALE**

Udhëheqës Shkencor: **Prof. Asc Dhurata TARIFA**

Tiranë 2023



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I KIRURGJISË SË PËRGJITHSHME
SHËRBIMI ONKOLOGJIK**

DISERTACION

i paraqitur nga:

ANILA PEMA (KRISTO)

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR ”

Specialiteti: **ONKOLOGJI**

**TEMA: KANCERI I GJIRIT, ROLI PROGNOTIK I RECEPTORIT
PROGESTERONIK NË RECEPTORË ESTROGJENIK POZITIVË.
KORRELIMI ME AGRESIVITETIN, PRANINË E HER-2 DHE
PREKJEN NODALE**

Udhëheqës Shkencor: **Prof. Asc Dhurata TARIFA**

MBROHET ME DATË...../.....2023 PARA JURISË

- | | |
|----------------------------|------------------|
| 1. Prof.Asc Silvana Celiku | KRYETAR |
| 2. Prof.Asc Enton Bollano | ANËTAR (OPONENT) |
| 3. Prof. Mehdi Alimehmeti | ANËTAR (OPONENT) |
| 4. Prof. Majlinda Ikonomi | ANETAR |
| 5.Prof Elizana Petrela_ | ANËTAR |

ABSTRAKT

Kanceri i gjirit mund te ndahet ne te pakten 4 nentipe bazuar ne profilin e shprehjes se gjeneve dhe imunohistokimise. Keto nentipe karakterizohen nga prognoze te ndryshme dhe keto nentipe mund te parashikojne efikasitetin terapeutik, pra mbartin ne vetvete rol prognostik dhe prediktiv.

Nentipi Hormon pozitiv Her-2 negativ eshte nje forme e kancerit te gjirit ku jane te shprehur receptoret ER (ER+) +/- receptoret PGR (PGR+ /PGR-) dhe Her 2 negativ.

Gati 20% e kancereve invazive te gjirit kane nje status te perziere te receptorit hormonal si ER-, PgR + ose ER+/PgR-. ER+/PgR- eshte tipi me i zakonshem i receptorit te perzier hormonal.

Studimet kane vleresuar nese faktoret e riskut te lidhur me kancerin ER+/PgR – jane te ngjashem me ate ER+/PgR+.

Roli i PgR ne kancerin e gjirit mbetet kontroversial. Nderkohe qe shkalla e ER+ rritet me moshen ky model nuk verehet me PgR, dhe shprehja e PgR eshte konstante me moshen.

Nga ana biologjike shprehja e PgR eshte dependente nga estrogjeni dhe si pasoje shprehja e PgR eshte konsideruar qe tregon nje rruge patologjike intakte (te pademtuar) estrogjen -ER. Kjo ngre pyetjen nese kanceri i gjirit ER+/PgR –eshte nje semundje heterogjene ne grupin e netipit ER+.

Ne kete studim ne kemi vleresuar vleren prognostike te shprehjes se PgR ne semundjen ER positive. ne studim analizojme ne pacientet me receptor estrogjenik te shprehur (>55%) sesi perqindja e shprehjes se PgR korrelohet me prekjen limfonodulare Ki67, metastazat ne distance ne momentin e diagnozes si edhe mbishprehjen apo jo te HER2.

Qellimi yne eshte ta caktojme edhe PgR si nje faktor prognostik te rendesishem ne vleresimin e riskut dhe opsioneve terapeutike.

Fjalët kyç: kanceri i gjirit, ER, PgR, HER2, prognoza.

ABSTRACT

Breast cancer can be divided into at least four subtypes based on gene expression profile and immunohistochemistry; these subtypes are to each other with distinct prognosis, and these subtypes can predict therapeutic efficacy.

Hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) breast cancer subgroup is a subtype of breast cancer that is estrogen receptor-positive (ER+) and/or progesterone receptor-positive (PR+), and HER2-.

Nearly 20% of invasive breast cancers have a mixed hormone receptor status as either ER+/PR- or ER-/PR+. ER+/PR- is the most common mixed hormone receptor subtype. Studies have evaluated if the risk factors associated with ER+/PR- breast cancer are similar to those for ER+/PR+ disease.

The role of the PR in breast cancer remains controversial. While the rate of ER+ breast cancer increases with age, no such pattern is seen with the PR, and the PR+ rate is constant in all age-groups. PR gene expression is dependent on estrogen, and consequently, PR expression has been considered to indicate an intact estrogen-ER response pathway. This raises the question as to whether ER+/PR- breast cancers are a heterogeneous disease in the hormone receptor-positive subtype. Therefore, in this study, we evaluated the prognostic value of PR expression in Estrogen receptor-positive disease. In this study we evaluate in the subpopulation of estrogen receptor positive breast cancer how progesterone receptor percentage of expression correlate with nodal involvement, ki67, distant metastasis at the time of diagnosis and presence or not of HER2 overexpression.

Our aim is to establish PR as a robust prognostic and predictive factor.

Keywords: breast cancer, ER, PR, HER2, prognosis.

MIRËNJOHJE DHE FALENDERIME

Dëshiroj të shpreh mirënjohjen time për të gjithë bashkëudhëtarët e mi të këtyre viteve. Secili në mënyrën e tij, ka ndikuar në rritjen time profesionale e jo vetëm .

Falenderoj veçanërisht prof. Dr. Dhurata Tarifa për udhëheqjen me durim të temës, për frymëzimin e modelin e ofruar gjatë këtyre viteve.

Gjithashtu dy shefat e shërbimit të onkologjise dhe anatomise patologjike Prof Silvana Çeliku dhe Prof Majlinda Ikonomi.

Nuk mund të mos kujtoj të paharruarin Prof Agim Sallaku i cili do të mbetet gjithmonë mentori im.

Mirënjohjen time e kanë dhe mjekët e Shërbimit Onkologjik.

Pa ndihmën dhe mbështetjen e pamatë të familjes time, sigurisht nuk do të isha këtu ku jam sot, e ju jam mirënjohëse gjithmonë.

LISTA E AKRONIMEVE

ADN	Acidi dezoksiribonukleik
ALH	Hiperplazi lobulare atipike
ATM	Ataxia-telangesctasia mutated gene
BRCA-1	Breast cancer gene 1
BRCA-2	Breast cancer gene 2
CHECK-2	Checkpoint kinase 2 gene
CK	Citokeratin
CDH1	Gjeni cadherin-1
DCIS	Karcinoma duktale in situ
EGFR	Faktori Epidermal i Rritjes
EMA	Antigjeni i membranës epiteliale
ER	Receptorët e estrogjenit
FEA	Flat epithelial atypia
HER-2	Receptori i faktorit të rritjes epidermale humane-2
IUD	Pajisje intrauterine
MaSCs	Qeliza steminale mamare
PGR	Receptrorët e progesteronit
PTEN	Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 gene
TDLU	Njesia terminale duktale lobulare
TP53	Tumor protein p53 gene
RH	Receptor hormonal
Wnt	Wingless related integration site

LISTA E FIGURAVE

Figura 1.1 Anatomia e gjirit.....	10
Figura 1.2 Furnizimi me gjak dhe sistemi limfatik.....	11
Figura 1.3 Histologjia e gjirit.....	12
Figura 1.4 Ndryshimet fiziologjike të gjirit.....	13
Figura 3.1 DCIS grada e ulët.....	20
Figura 3.2 DCIS grada e ulët.....	20
Figura 3.3 Carcinoma duktale infiltrative Grada I.....	22
Figura 3.4 Carcinoma duktale infiltrative Grada II.....	22
Figura 3.5 Carcinoma duktale infiltrative Grada III.....	22
Figura 3.6 Carcinoma duktale infiltrative, Her2: 3+.....	23
Figura 3.7 LCIS, TDLU me proliferim të një populate qelizash të vogla uniforme.....	24
Figura 3.8 Karcinoma lobulare infiltrative, me shirita qelizore infiltrative.....	25
Figura 3.9 Skema e përzgjedhjes së kampionit (popullatës) në studim	45

LISTA E TABELAVE

Tabela 3.1 Karakteristikat sociodemografike.....	39
Tabela 3.2 Karakteristikat histologjike te tumorit.....	40
Tabela 3.3 Tipi i operacionit dhe shtrirja intramamare.....	43
Tabela 3.4 Karakteristika te pergjithshme te kampionit ne studim.....	45
Tabela 3.5 Karakteristikat histologjike te tumorit te popullates ne studim.....	46
Tabela 3.6 Tipi i operacionit dhe centriciteti.....	47
Tabela 3.7 Diferencat e vlerave mesatare te PGR, sipas HER.....	50
Tabela 3.8 Lidhja mes metave dhe PgR, Her dhe ER.....	51
Tabela 3.9 Testi ANOVA mbi marrdhënien mes nivelit te PGR dhe numrit te limfundulave te prekura.....	53

LISTA E GRAFIKËVE

Grafiku Nr.1 Paraqitja e shperndarjes moshore.....	38
Grafiku Nr.2 Karakteristika te pergjithshme te popullates totale.....	39
Grafiku Nr.3 Rezultatet e biopsisë ne popullaten totale.....	41
Grafiku Nr.4 Grada histologjike e tumorit ne popullaten totale dhe permasat e tumorit(T).....	42
Grafiku Nr.5 Tipi i operacionit ne popullaten totale.....	43
Grafiku Nr.6 Centriciteti ne popullaten totale.....	44
Grafiku Nr.7 Lidhja mes PgR dhe Ki67.....	48
Grafiku Nr.8 Lidhja mes PGR dhe Ki67, sipas Her (poz/ neg).....	49
Grafiku Nr.9 Marrdhënia mes HER-2 dhe PgR.....	50
Grafiku Nr.10 Marrredhenia mes vleres mesatare te PGR dhe numrit te limfonodujve te prekur ne popullaten e pergjithshme.....	52
Grafiku 11 Marrredhenia mes vleres mesatare te PGR dhe numrit te limfonodujve te prekur ne popullaten ER+.....	54

PËRMBAJTJA E LËNDËS

ABSTRAKT	3
MIRËNJOHJE DHE FALENDERIME	5
LISTA E AKRONIMEVE	6
LISTA E FIGURAVE	6
LISTA E TABELAVE	7
LISTA E GRAFIKËVE	7
I. HYRJE	10
1.1 Anatomia e histologjia gjirit.....	10
1.2 Histologjia e gjirit.....	12
2.0 Karcinogjeneza e kancerit të gjirit.....	14
2.1 Sëmundjet tumorale (kanceri).....	14
2.2 Epidemiologjia, faktorët e riskut dhe faktorët gjenetikë të kancerit të gjirit.....	15
2.3 Faktorët e riskut “jo-gjenetikë” të kancerit të gjirit.....	16
3.0 Klasifikimi dhe llojet e kancerit të gjirit.....	19
3.1 Kanceri i gjirit jo invaziv (ose in situ)	19
3.2 Karcinoma duktale infiltrative	21
3.3 Karcinoma lobulare in situ (LCIS).....	24
3.4 Karcinoma lobulare infiltrative.....	24
3.5 Lloje më pak të zakonshme të kancerit të gjirit.....	26
4.0 Kanceri i gjirit – jo një sëmundje e vetme.....	27
5.0 Principet e terapisë hormonale.....	29
5.1 Receptorët hormonalë në kancerin e gjirit.....	30
II STUDIMI	33
2.1 Qëllimi i studimit.....	33
2.2 Objektivat specifike të studimit.....	33
2.3 Hipotezat e studimit.....	33
2.4 Materiale dhe metodat.....	33
2.5 Mbledhja e të dhënave.....	35
2.6 Përkufizimi i variablave (ndryshorëve).....	35
2.7 Analiza statistikore.....	36
III. REZULTATE	38
IV. DISKUTIME	56
V. PËRFUNDIME	60
VI. BIBLIOGRAFIA	62

Të dhëna të përgjithshme

Të dhënat e GLOBOCAN 2020 nga IARC (Agjencia Ndërkombëtare për Kërkimin e Kancerit) raportuan incidencën dhe prevalencën e kancerit të gjirit në 185 vende¹. Kanceri i gjirit është kanceri kryesor më i shpeshtë i diagnostikuar me një total prej 2.3 milionë rastesh të reja (11.7%) të kancerit të gjirit¹. Për më tepër, sipas vlerësimeve, numri i rasteve të reja të kancerit të gjirit dhe vdekjeve në SHBA ishte respektivisht, 0.28 milion dhe 0.04 milion². Pra, një në katër gra ka kancer të gjirit dhe një në tetë gra vdiq për shkak të sëmundjes së kancerit të gjirit². Sipas Shoqatës Amerikane të Kancerit, barra globale e kancerit do të ishte 28.4 milionë raste deri në vitin 2040, që shënon afërsisht 47% rritje krahasuar me barrën e kancerit të vitit 2020³. Gratë në moshë më të madhe kanë incidencë të lartë të kancerit të gjirit. Kështu, në vitin 2018, në grupin premenopausal u raportuan 645,000 me Ca gjiri kundrejt 1.4 milionë raste të kancerit të gjirit në grupin postmenopausal dhe 130,000 vdekjenë grupin premenopausal vs. 490,000 vdekje në grupin postmenopausal². Gjithashtu është raportuar se, vendet me indeks të lartë të zhvillimit kanë incidencën më të lartë të kancerit të gjirit në premenopauzë (30,6/100,000) dhe pas menopauzës (253,6/100,000)⁴, ndërsa vendet me indeks zhvillimi të ulët dhe të mesëm, raportojnë incidencë më të ulët në premenopauzë (8,5/100,000) dhe vdekshmëri pas menopauzës (53,3/100,000)⁵. Pamjaftueshmëria e qasjes për diagnostikim të hershëm dhe trajtim efektiv mbetet një faktor vendimtar për vdekshmërinë më të lartë të kancerit të gjirit në vendet në zhvillim⁴.

¹Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians . 2021;71(3):209–249. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

²Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E., Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. CA: A Cancer Journal for Clinicians . 2021;71(1):7–33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

³Female breast cancer surpasses lung as the most commonly diagnosed cancer worldwide. <http://pressroom.cancer.org/GlobalCancerStats2020> .

⁴Heer E., Harper A., Escandor N., Sung H., McCormack V., Fidler-Benaoudia M. M. *Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study*. The Lancet Global Health . 2020;8(8):e1027–e1037. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

⁵Oluëasanu M., Olopade O. I. *Global disparities in breast cancer outcomes: new perspectives, widening inequities, unanswered questions*. The Lancet Global Health., 2020;8(8):e978–e979. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

I. HYRJE

1.1 Anatomia e gjirit

Gjendra e qumështit përmban 15-25 kanale qumështi që dalin në thithin e gjirit. Këto degëzohen në kanale më të vogla dhe përfundojnë në njësinë lobulare duktale terminale (lob), e cila përbëhet nga një kanal terminal dhe disa duktula të vogla. Kanalikulat dhe kanalet janë të veshura nga një shtresë e brendshme e qelizave epiteliale kuboide në kolonë dhe një shtresë e jashtme e qelizave mioepiteliale. Indi lidhor brenda lobit përbëhet nga fibroblaste në një sfond kolagjeni dhe mucinash acidike me histiocite dhe limfocite të rastësishme. Stroma ndërlobulare është hipoqelizore dhe përbëhet nga inde fibro-dhjamore.

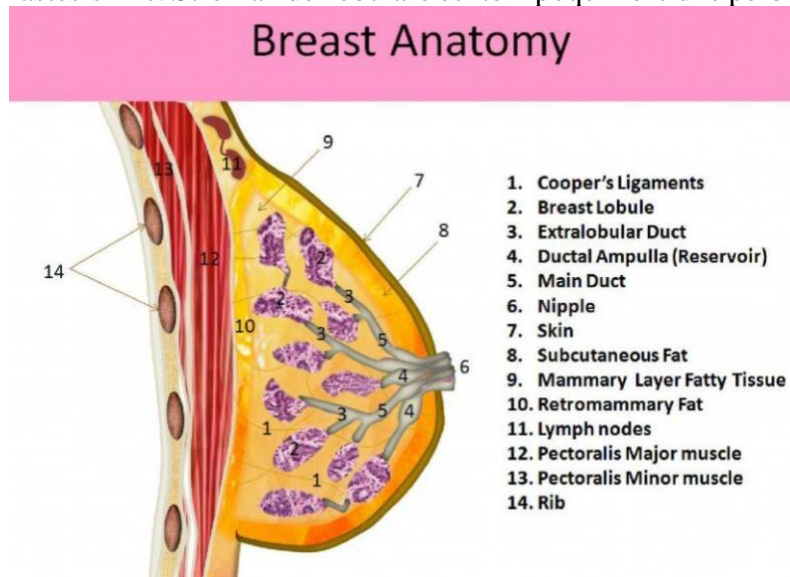


Figura 1.1 Anatomia e gjirit (burimi-pathologyoutlines)

Epiteli lobular dhe stroma i përgjigjen stimulimit hormonal. Gjatë shtatzënisë ka një proliferim të dukshëm të duktuleve që prodhon një zmadhim të lobulave dhe qelizat epiteliale shfaqin citoplazmë të bollshme të mbushur me vakuola sekretore. Gjiri është një organ, struktura e të cilit pasqyron funksionin e tij të veçantë: prodhimin e qumështit për laktacion (ushqyerja me gji). Komponenti epitelial i indit përbëhet nga lobula, ku prodhohet qumështi, të cilat lidhen me kanalet që të çojnë në thithkë. Shumica e kancereve të gjirit lindin nga qelizat që formojnë lobulat dhe kanalet fundore. Këto lobula dhe kanale shpërndahen në të gjithë indin fibroz të sfondit dhe indin dhjamor (yndyrën) që përbëjnë pjesën më të madhe të gjirit. Struktura e gjirit mashkullor është pothuajse identike me gjirin e femrës, përveç se indit të gjirit mashkullor i mungojnë lobulat e specializuara, pasi nuk ka nevojë fiziologjike për prodhimin e qumështit nga meshkujt.

Anatomikisht, gjoksi i të rriturve ulet në majë të muskulit gjoksor (muskuli i gjoksit "pec"), i cili është në majë të kafazit të kraharrorit. Indi i gjirit shtrihet horizontalisht (ana-në-anës) nga buza e sternumit (kocka e sheshtë e fortë në mes të gjoksit) deri në vijën e mesme aksilare (qendra e aksillës ose nënsqetullës). Një bisht i indit të gjirit i quajtur "bishti sqetullor i Spence" shtrihet në zonën e nënsqetullës. Kjo është e rëndësishme sepse një kancer gjiri mund të zhvillohet në këtë bisht sqetullor, edhe pse mund të mos duket se

ndodhet brenda gjirit aktual. Indi i gjirit është i rrethuar nga një shtresë e hollë e indit lidhës të quajtur fascia.

Shtresa e thellë e kësaj fascie qëndron menjëherë në majë të muskulit gjokësor, dhe shtresa sipërfaqësore ulet pikërisht nën lëkurë. Lëkura që mbulon gjirin është e ngjashme me lëkurën në pjesë të tjera të trupit dhe ka gjëndra djerse të ngjashme, folikulat e flokëve dhe karakteristika të tjera. Një klinikist do të ekzaminojë lëkurën përveç vetë indit të gjirit kur kryen një ekzaminim të gjirit.

Furnizimi me gjak dhe nyjet limfatike

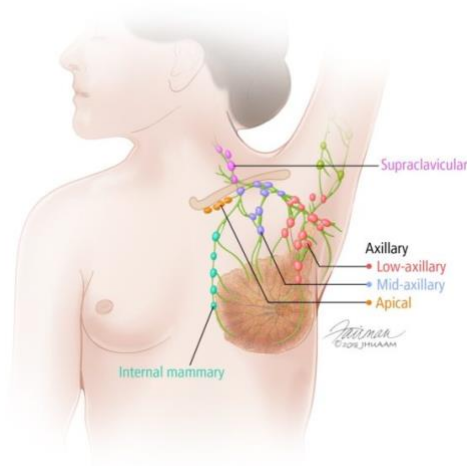


Figura 1.2 Furnizimi me gjak dhe sistemi limfatik (burimi pathology.jhu.edu)

Furnizimi me gjak nga gjiri vjen kryesisht nga arteria e brendshme e qumështit, e cila kalon nën indin kryesor të gjirit. Furnizimi me gjak siguron lëndë ushqyese, të tilla si oksigjen, në indet e gjirit. Enët limfatike të gjirit rrjedhin në drejtim të kundërt të furnizimit me gjak dhe derdhen në nyjet limfatike. Është përmes këtyre enëve limfatike që kanceret e gjirit metastazojnë ose përhapen në nyjet limfatike. Shumica e enëve limfatike rrjedhin në nyjet limfatike axillare (nën sqetull), ndërsa një numër më i vogël i enëve limfatike rrjedhin në nyjet limfatike të brendshme të qumështit të vendosura thellë në gji. Njohja e këtij kullimi limfatik është e rëndësishme, sepse kur kanceri i gjirit jep metastaza, zakonisht përfshin nyjen e parë limfatike në zinxhirin e nyjeve limfatike. Kjo quhet "nyja limfatike sentinel" dhe një kirurg mund ta heqë këtë nyje limfatike për të kontrolluar për metastaza në një pacient me kancer gjiri. Shumë ndryshime shtesë shihen në indin e gjirit gjatë shtatzënisë dhe laktacionit për shkak të ndryshimeve në hormonet gjatë atyre kohërave.

1.2 Histologjia e gjirit

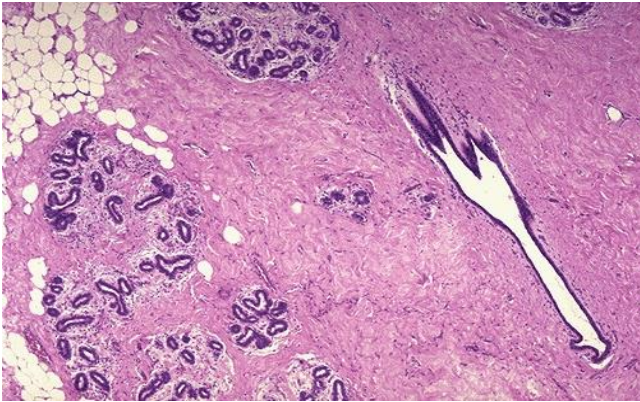


Figura 1.3 Histologjia e gjirit

Burimi: webpath.med.utah.edu, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/476576/>

Pas lindjes, epiteli mamar mbetet inaktiv. Gjatë pubertetit, glandula mame nën ndikimin hormonal e të faktorëve të tjerë, ndryshon, për të formuar një rrjet duktal të degëzuar, proces të cilit i referohemi si morfogjeneza duktale^{6, 7, 8}

Cikli i zhvillimit të glandulës mame, kontrollohet nga veprimi sinergjik i hormoneve dhe faktorëve të rritjes, sic janë hormonet steroide ovariale estrogjeni dhe progesteroni, dhe hormoni i rritjes dhe prolaktina nga hipofiza. Gjatë pubertetit, morfogjeneza duktale nxitet më së shumti nga estrogjeni, ndërsa progesteroni aktivizon degëzimet anësore të duktuseve gjatë maturimit seksual. Prolaktina dhe progesteroni, nxisin fillimin e shndërrimit alveolar “alveolar switch” gjatë shtatëzanisë, dhe prodhimin e qumështit gjatë laktacionit. Receptorët e estrogjenit (ER) dhe progesteronit (PR) janë kritike për morfogjenezën e glandulës mame. Humbja e ER- α pengon degëzimin dhe zgjatjen e duktuseve të glandulës mame, ndërsa mungesa e PR dëmton zhvillimin e alveolave sekretore⁸.

⁶Bravaccini S, Bronte G, Scarpi E, et al. The impact of progesterone receptor expression on prognosis of patients with rapidly proliferating, hormone receptor-positive early breast cancer: a post hoc analysis of the IBIS 3 trial. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2020;12. doi:10.1177/1758835919888999

⁷<https://www.healthline.com/health/breast-cancer/er-positive-prognosis-life-expectancy>

⁸Mammary gland stem cells and their application in breast cancer Xing Yang,1,2 Hui äang,1 and Baoëei Jiao1 -Oakes, S.R., Hilton, H.N. & Ormandy, C.J. Key stages in mammary gland development - The alveolar sëitch: coordinating the proliferative cues and cell fate decisions that drive the formation of lobuloalveoli from ductal epithelium. *Breast Cancer Res* 8, 207 (2006). <https://doi.org/10.1186/bcr1411>

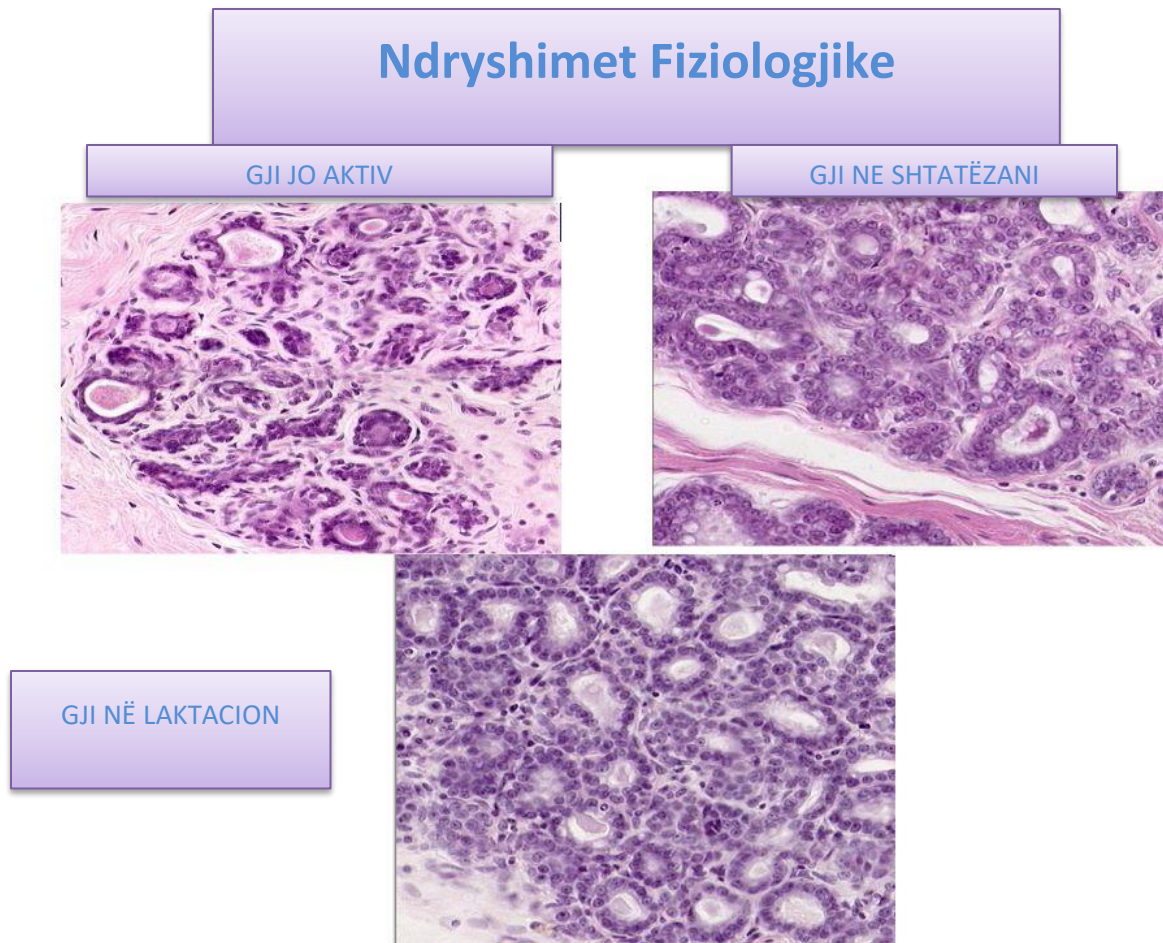


Figura 1.4 Ndryshimet fiziologjike të gjirit

Gjatë shtatëzansë, ndodh një rimodelim masiv i indit mamar, që rezulton në formimin e lobuloalveolave, të cilat bëjnë të mundur sekretimin e qumështit. Sinjalet endokrine, të gjeneruara kryesisht nga prolaktina dhe progesteroni, bëjnë të mundur shndërrimin alveolar, një program gjenetik që koordinon ndryshimet në proliferimin qelizor të epitelit mamar, migrimin, diferencimin dhe delecionin në llojet e ndryshme indore të glandulës mammae⁸.

Gjatë fazës së morfogjenezës alveolare, ndodh proliferimi i shpejtë dhe global i qelizave epiteliale, brenda duktuseve dhe alveolave që formohen. Në këtë mënyrë rriten si numri i qelizave epiteliale ashtu edhe sipërfaqja e zonës epiteliale, veprime këto të nevojshme për tu prodhuar qumësht mjaftueshëm gjatë laktacionit.

Diferencimi qelizor bëhet dominant nga mesi i shtatëzansë kur glandula mame futet në fazën iniciuese sekretore, faza sekretore e glandulës mame.

Me afrimin e lindjes, mbyllen lidhjet e ngushta alveolare, dhe qumështi dhe proteinat e kulloshtrës, lëvizin drejt lumenit alveolar, duke u përgatitur për sekretimin e qumështit postpartum, që përkon me fillimin e fazës aktive të sekretimit të glandulës mame.

Ekspansioni epitelial, ndodh në të njëjtën kohë me ndryshime po kaq dramatike në kompartmentet e indeve të tjera. Adipocitet e humbin permbajtjen lipidike dhe mbesin si projeksione të zgjatura përmes epitelit alveolar.

Në stromë ndodh një shtim i madh i vaskulaturës, për të sjellë sasinë e madhe të energjisë, sheqernave, aminoacideve dhe likideve të nevojshme për të prodhuar qumështin.

Truri është i programuar për një sjellje mëmësie korrekte, nga prolaktina, në këtë aspekt dhe “shndërrimi alveolar” është pjesë e një mekanizmi më të madh që kontrollon të gjitha aspektet e adaptimit me shtatëzaninë dhe laktacionin.

Një aspekt tjetër po kaq i jashtëzakonshëm është natyra ciklike e rimodelimit indor gjatë shtatëzanisë.

Pasi mbaron ushqyerja me gji, gjithçka që ka ndodhur nën induksionin e shndërrimit alveolar, shbëhet nga vdekja e programuar qelizore, gjatë fazës së involucionit, për tu zhvilluar sërish në shtatëzaninë pasardhëse.

Pra glandula mame, në mënyrë konstante kalon nëpër ciklin e proliferimit, diferencimit dhe apoptozës, që çojnë në rimodelimin e saj, për këtë arsye studjuesit filluan të dyshonin për ekzistencën e qelizave steminale mamare (MaSCs), të cilat u izoluan të minjtë në 2006. MaSCs mund të vetërinovohen dhe diferencohen në qeliza të ndryshme gjatë zhvillimit të glandulës mamare. Aftësia vetërinovuese e MaSCs bën të mundur dhe nxit rritjen dhe zhvillimin e glandulës mame gjatë ciklit të vet të zhvillimit. Këto aftësi të MaSCs i kthejnë këto qeliza në target të brishtë të tumorogjenezës^{8,9}.

2.0 Karcinogjeneza e kancerit të gjirit

2.1 Sëmundjet tumorale (kanceri)

Kanceri ka qene prezent ne shoqerine njerezore pergjate dekadave.Semundjen e pershkruajne per here te pare egjiptianenet megjithese termi kancer u perdor kohe me vone.Ne mjaft doreshkrime te lashta pershkruheshin raste me kancer duke perfshire edhe kancerin e gjirit ku ai pershkruhej si semundje e patrajtueshme.

Carcinos,qe I referohet fjales latine gaforre ose ne greqishten e lashte cancer u perdor si term nga Hipokrati (460-370pk) ne fillim per tumoret ulcer formuese.

Sot ne vendet ne zhvillim kanceri eshte shkaku I dyte me I shpeshte ivdekjes dhe ne vendet e zhvilluara ne vendin e pare.Faktore te ndyshem etiologjike si duhanpirja,ndotja

⁹M W Beckmann I, D Niederacher, H G Schnürch, B A Gusterson, H G Bender *Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity*, J Mol Med (Berl) 1997 Jun;75(6):429-39. doi: 10.1007/s001090050128.

ambientale, jeta sedentare dhe stili perendimor i ushqyerjes, mendohen sot si faktore kryesore per rritjen e numrit te kesaj semundjeje.

Megjithese semundja prek me shume vendet e zhvilluara mortaliteti ngakanceri eshte I krahasueshem mes vendeve te zhvilluara e atyre ne zhvillim. Kjo mendohet se I dedikohet stadit me te hershem te zbulimitte semundjes ne vendet ezhvilluara e aksesit ndaj trajtimeve me te fundit. Gjithashtu masat parandaluese si kontrolli mbi duhanin apo vaksinimi per shmangjen e kancerit cervical apo hepatocarcinoma. Gjithashtu flitet se promovimi i aktivitetit fizik me nje diete te shendetshme mund te kete rol ne keto rezultate.

Nga 26 llojet me te shpeshte te kancerit, kanceri i gjirit eshte kanceri me ishpeshte ne gra me 1.38 milion raste te reja ne vit qe I korrespondojne rreth 23% te rasteve totale dhe rreth 14% te vdekjeve nga kanceri.

Gjate dekadës së fundit të shekullit të kaluar kanceri qafës sëmitres ishte kanceri me I shpeshte ne vendet ne zhvillim megjithate ne 2008 kanceri I gjirit ia kaloi atij cervical ne rreth 50% te kancerit te grave dhe pergjegjes per 60% te vdekjeve.

2.2 Epidemiologjia, faktorët e riskut dhe faktorët gjenetikë të kancerit të gjirit

Sipas OBSH në 2020, u diagnostikuan 2.3 milion gra me kancer të gjirit, dhe pati 685.000 vdekje globalisht. Në pesë vitet e fundit, në fund të 2020 kishte 7.8 milion gra, të diagnostikuara me kancer gjiri, duke e bërë kancerin e gjirit, kancerin më prevalent në botë^{10, 11}

Në Shqipëri, sipas Regjistrimit kombëtar të kancerit, diagnostikohen rreth 700 raste të reja me kancer gjiri ne vit. Në vitin 2018 kishte 708 raste te reja te kancerit te gjirit. Vdekshmëria nga kanceri i gjirit ka ardhur duke u rritur¹².

5-10% e kancerit të gjirit është i lidhur me mutacione gjenetike të trashëguara nga një prind. Shkaktari më i shpeshtë i kancerit të gjirit të trashëguar, është mutacioni në gjenet BRCA1 dhe BRCA2. Statistikisht, gratë me mutacionin në gjenin BRCA1 kanë një risk prej 55-65% për të zhvilluar kancer të gjirit gjatë jetës së tyre. Për gratë me mutacion në gjenin BRCA2, risku për të zhvilluar kancerin e gjirit gjatë jetës është 45%. Mesatarisht, një grua me mutacion në gjenet BRCA1 ose BRCA2, ka 70% mundësi për të zhvilluar kancer në moshën 80 vjeçare. Efekti i mutacionit ka lidhje dhe me numrin e pjesëtareve të familjes

¹⁰Yixiao Feng,a,b Mia Spezia,b Shifeng Huang,a,b Chengfu Yuan,b,c Zongyue Zeng,b,d Linghuan Zhang,b,e Xiaojuan Ji,b,e Eei Liu,a,b Bo Huang,b,d,f Eenping Luo,b,g Bo Liu,a,b Yan Lei,a,b Scott Du,b,h Akhila Vuppapapati,b,h Hue H. Luu,b Rex C. Haydon,b Tong-Chuan He,b and Guosheng Rena,* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis

¹¹<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

¹²Alban Ylli, Kozeta Filipi, Bajram Dedja, Besjan Elezaj. Kontrolli i kancerit te gjirit ne Shqiperi 2012-2018 <http://www.ishp.gov.al/wp-content/uploads/2021/06/6Ca-gjirit-ne-Shqiperi-tetor-2019-buletin.pdf>

që kanë zhvilluar kancer gjiri, pasi risku i kancerit të gjirit rritet sa më tepër pjesëtarë të familjes të jenë të prekur^{13, 14}.

Gratë me një nga këto mutacione, kanë më shumë mundësi të diagnostikohen me kancer gjiri në një moshë të re, dhe gjithashtu të kenë kancer në të dy gjinjët. Impakti i mutacioneve BRCA1 dhe BRCA 2 është më i gjerë se thjesht kanceri i gjirit, pasi mutacionet në njërin prej këtyre gjeneve, është i lidhur me një risk të shtuar për kancer ovarial gjithashtu. Mutacionet në BRCA1 gjenden më rrallë në kancerin e gjirit te burrat, ndërsa mutacionet në BRCA2 lidhen me një risk të zhvillimit të kancerit të burrat rreth 6.8% në gjithë jetën^{20, 21}.

Pavarësisht se më pak të zakonshme dhe më pak drastike në rritjen e riskut për kancer gjiri sesa mutacionet në BRCA, mutacionet e trashëguara në gjene të tjera, mund të çojnë gjithashtu në zhvillimin e kancerit të gjirit. Disa nga gjenet e mutuara mund të jenë TP53 (mutacionet në këtë gjen mund të shkaktojnë sindromën Li-Fraumani, me rritje të riskut për kancer gjiri, dhe të disa llojeve të tjera, si leuçemi, tumore të trurit, dhe sarkoma) mutacione në gjenin ATM (2 çifte anormale të trashëguara të këtij gjeni, mund të shkaktojnë sëmundjen ataksi-antiotelektazi) në gjenin CHEK2 (një mutacion i këtij gjeni mund të rrisë dyfish mundësinë për të zhvilluar kancer gjiri) në gjenin PTEN (mutacioni i trashëguar në këtë gjen mund të shkaktojë sindromin Cowden, i shoqëruar me një risk më të madh për tumore beninje dhe malinje në gji, dhe në traktin gastrointestinal, tiroide, uterus dhe ovare) në gjenin CDH1 (mutacioni i trashëguar në këtë gjen mund të shkaktojë kancer gastrik difuz të trashëguar, me rrisht të rritur për karcinomë lobulare të gjirit)

2.3 Faktorët e riskut “jo-gjenetikë” të kancerit të gjirit

Raca dhe etniciteti: Në përgjithësi, gratë Kaukaziane janë lehtësisht më të prirura për të zhvilluar kancer gjiri sesa gratë Afro-Amerikane, megjithëse kanceri i gjirit është më i shpeshtë në gratë Afro-Amerikane nën 45 vjec. Gratë Afro-Amerikane janë më të prirura për të vdekur nga kanceri i gjirit në çdo moshë. Racat e tjera, si gratë aziatike, spanjolle,

¹³Yixiao Feng,a,b Mia Spezia,b Shifeng Huang,a,b Chengfu Yuan,b,c Zongyue Zeng,b,d Linghuan Zhang,b,e Xiaojuan Ji,b,e Wei Liu,a,b Bo Huang,b,d,f Wenping Luo,b,g Bo Liu,a,b Yan Lei,a,b Scott Du,b,h Akhila Vuppalapati,b,h Hue H. Luu,b Rex C. Haydon,b Tong-Chuan He,b and Guosheng Rena,* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis Genes Dis. 2018 May 12;5(2):77-106.doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.

¹⁴<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

dhe amerikane vendase kanë një risk më të vogël për të zhvilluar kancer gjiri e për të vdekur nga ky kancer^{15, 16}.

Disa sëmundje beninje të gjirit: Gratë me densitet të lartë të gjirit në mamografi, kanë një risk rreth 1.5-2 herë më të lartë për të zhvilluar kancer gjiri, sesa gratë me dendësi mesatare të gjirit, megjithëse shumë faktore luajnë rol në dendësinë e gjirit, sic është moshë, menopauza, përdorimi i disa medikamenteve (si për shembull terapia hormonale gjatë menopauzës) dhe shtatëzania. Disa leziona joproliferative mund të ndikojnë në riskun e zhvillimit të kancerit të gjirit. Këtu përfshihen fibroza, dhe/ose ciste të thjeshtë, hiperplazia e lehtë, adenosis, tumori fillodes, papilloma, duktektazia, fibroza periduktale, metaplazia skuamoze dhe apokrine, kalçifikimet ose tumore të tjera (lipoma, hamartoma, hemangioma, neurofibroma, adenomioepitelioma) ose mastitis.

Disa leziona proliferative të gjirit: Disa leziona proliferative pa atipi, duket se e rrisin lehtë riskun e gruas për të zhvilluar kancer gjiri. Të tillë leziona janë: hiperplazia duktale, fibroadenoma, sclerosing adenosis, papillomatoza, ose radial scar. Gjithsesi, leziona proliferative me atipi në duktuse ose në lobule do ta rrisin riskun për kancer gjiri 4-5 herë; leziona të tilla janë hiperplazia duktale atipike, dhe hiperplazia lobulare atipike.

Radioterapia e kraharorit: Gratë që janë trajtuar me radioterapi të kraharorit për ndonjë kancer tjetër në moshë më të re, kanë një risk më të lartë për të zhvilluar kancer gjiri. Impakti i këtij faktori është më i madh në pacientë që kanë bërë radioterapi në moshë të re, ose në adoleshencë, kur gjiri ishte ende në zhvillim. Ndryshe ndodh me pacientët që kanë kryer radioterapi pas të dyzetave, në këtë rast, kjo e fundit nuk duket se ndikon në rritjen e riskut për kancer gjiri.

Stili i jetesës dhe sjellja personale: Pjesa më e madhe (rreth 85%) e kancerit të gjirit ndodh në gra pa histori familjare për kancer gjiri. Këto mund të ndodhin për shkak të mutacioneve gjenetike që mund të shkaktohen nga procesi i plakjes dhe faktorëve të riskut të stilit të jetesës, sesa nga mutacionet e trashëguar.

Metodat e planifikimit familjar dhe kontraktivet: Shumë metoda të planifikimit familjar përdorin hormone, që mund të rrisin riskun për kancer gjiri. Gratë që përdorin kontraktivë orale, kanë një risk lehtësisht më të rritur për të zhvilluar kancer gjiri, sesa gratë që nuk kanë përdorur kurrë kontraktivë, megjithëse risku reduktohet me kalimin e kohës, pas ndërprerjes së përdorimit të tyre. Depo-Provera, një formë e injektueshme e progesteronit, rrit riskun për zhvillimin e kancerit të gjirit, por pesë vjet pas ndërprerjes së përdorimit, është parë se nuk ka më risk të rritur. Gjithashtu dhe metodat e tjera të planifikimit familjar, si IUD, ngjitëset në lëkurë, unazat vaginale, që përdorin hormone, mund ta rrisin riskun për kancer gjiri, ndaj gjithmonë para përdorimit të tyre duhet bërë

¹⁵Sandrine Dabakuyo-Yonli 1, Patrick Arveux; Epidemiology of breast cancer. Rev Prat. 2020 Sep;70(7):726-729.

¹⁶Francys C Verdial 1, Ruth Etzioni Demographic changes in breast cancer incidence, stage at diagnosis and age associated with population-based mammographic screening. J Surg Oncol. 2017 Apr;115(5):517-522. doi: 10.1002/jso.24579. Epub 2017 Feb 14.

vlerësimi për rritjen e riskut për zhvillim të kancer të gjirit, duke marrë parasysh dhe faktorët e tjerë të riskut që gruaja mund të ketë.

Terapia e zëvendësimit hormonal pas menopauzës: Estrogjeni (shpesh i kombinuar me progesteronin) përdoren për të lehtësuar simptomat e menopauzës dhe për të parandaluar osteoporozën. Terapia e kombinuar nevojitet sepse përdorimi i vetëm estrogjenit mund të rrisë riskun për kancer të uterusit. Gjithsesi mund të përdoret vetëm estrogjeni te gratë që kanë bërë histerektomi. Përdorimi i terapisë së kombinuar postmenopauzë, rrit riskun për kancer gjiri, që brenda dy viteve nga përdorimi. Gjithsesi risku është i kthyeshëm, dhe ka të bëjë vetëm me pacientet që janë duke e përdorur aktualisht terapinë, pasi risku për të zhvilluar kancer gjiri, barazohet me riskun e popullatës, pesë vjet nga ndërprerja e përdorimit. Përdorimi për një kohë të shkurtër vetëm i estrogjenit, pas menopauzës, nuk duket se e rrit riskun për kancer gjiri. Gjithsesi përdorimi për një kohë të gjatë i terapisë me estrogjen (psh. më tepër se 15vjet) rrit riskun për kancer të ovarit dhe të gjirit. Vendimi për fillimin e terapisë zëvendësuese me hormone, duhet marrë duke vlerësuar risqet dhe benefitet, dhe duke vlerësuar dhe faktorët e tjerë të riskut për sëmundje të zemrës, kancer gjiri dhe osteoporozë.

Përdorimi i tepërt i alkoolit: Pirja e alkoolit, lidhet me një risk të rritur për zhvillimin e kancerit të gjirit. Rritja e riskut ka të bëjë me sasinë e alkoolit të konsumuar. Për shembull gratë që përdorin dy apo tre pije në ditë, kanë një risk 20% më të lartë për kancer gjiri në krahasim me gratë që nuk pijnë alkool. Gratë që pijnë vetëm një pije alkoolike në ditë, kanë një risk të vogël për kancer gjiri.

Mbipeshja dhe obeziteti: Para menopauzës, ovaret e grave prodhojnë sasinë më të madhe të estrogjenit, ndërsa indi dhjamor një sasi të vogël. Gjithsesi, pas menopauzës, kur ovaret ndalojnë së prodhuari estrogjen, shumica e estrogjenit të trupit të gruas vjen nga indi dhjamor. Të qenit mbipeshë, apo obezë çon në rritjen e sasisë së estrogjenit dhe për pasojë në rritjen e riskut për kancer gjiri. Gjithsesi lidhja mes peshës trupore dhe kancerit të gjirit, është më komplekse se kaq, dhe mbetet ende për tu kuptuar.

Mungesa e lindjeve, ose ushqyerjes me gji: Gratë që nuk kanë fëmijë, ose kane lindur fëmijën e parë pas të tridhjetave, kanë një risk lehtësisht më të lartë, për të zhvilluar kancer gjiri. Në të kundërt, të pasurit e shumë shtatëzanive, dhe shtatëzanitë në moshë të re, ulin riskun për kancer gjiri. Shtatëzania duket se ka efekte të ndryshme në lloje të ndryshme të kancerit të gjirit dhe shtatëzania duket se rrit riskun e kancerit të gjirit tripëll negativ. Është sugjeruar që ushqyerja me gji ul riskun për kancer gjiri, sidomos nëse zgjat më tepër se 1.5-2vjet. Një shpjegim i mundshëm mund të ketë të bëjë me faktin se reduktohet numri total i cikleve menstruale të gruas gjatë jetës.

Fillimi i menstruacioneve herët, ose menopauzë pas 55 vjec: Gratë do të kenë më tepër cikle menstruale nëse fillojnë të kenë menstruacionet më herët, sidomos më herët se 12 vjeç, prandaj do kenë një ekspozim më afatgjatë gjatë jetës ndaj estrogjenit dhe progesteronit, duke bërë që të kenë një risk lehtësisht më të lartë për kancer gjiri. Gjithashtu, nëse shkojnë në menopauzë më vonë, pas 55 vjeçëve, gratë do të kenë më tepër cikle menstruale, dhe ekspozimi ndaj estrogjenit dhe progesteronit do jetë me i gjatë, duke rritur riskun për kancer gjiri.

Mungesa e aktivitetit fizik: Prova gjithmonë e në rritje, tregojnë se aktiviteti i rregullt fizik, sidomos te gratë post menopauzë, mund të ulë riskun për kancer gjiri. Nuk është ende e qartë plotësisht se si aktiviteti fizik mund të ulë riskun për kancer gjiri, por mund të ketë lidhje me ndikimin në peshën trupore, në inflamacion, në nivelet hormonale dhe balancën energjitike.

3.0 Klasifikimi i kancerit të gjirit

Ka shume lloje të kancerit të gjirit, pasi ai mund të shfaqet në zona të ndryshme të gjirit, në duktuse, në lobule, apo në indin ndërmjet tyre. Lloji i kancerit të gjirit përcaktohet nga qeliza që preket. Duke u bazuar në qelizën e origjinës, kanceri i gjirit mund të ndahet në dy klasifikime të mëdha, karcinoma dhe sarkoma. Karcinomat e marrin origjinën nga komponenti epitelial i gjirit, që përbëhet nga qelizat që veshin lobulet dhe duktuset terminale që janë përgjegjëse për prodhimin e qumështit. Sarkomat janë një formë shumë më e rrallë e kancerit të gjirit, (<1% e kancerit të gjirit) e merr origjinën nga komponenti stromal i gjirit, që përfshin miofibroblastet dhe enët e gjakut. Këto dy grupe nuk janë gjithmonë të mjaftueshme, sepse në disa raste, një tumor mund të jetë një kombinim i qelizave të ndryshme.

Karcinomat janë më të shumtat ndër kanceret e gjirit. Në grupin e madh të karcinomave, ka lloje të ndryshme të kancerit të gjirit. Bazuar në kriteret patologjike dhe të invazionit, mund të ndahen në tre grupe madhore: jo invasive (ose in situ) invazive dhe metastatike.

3.1 Kanceri i gjirit jo invaziv (ose in situ)

Karcinoma duktale in situ DCIS përbëhet nga një gurp heterogjen lezionesh, që kanë të bëjnë me proliferimin e qelizave epiteliiale neoplazike, në duktuset mamare.

Prania e membranës bazale dhe e shtresës me qeliza mioepiteliiale, e diferencon DCIS nga karcinoma duktale infiltrative.

Makroskopikisht DCIS paraqitet ndonjëherë si një masë e palpueshme, rrjedhje nga thithi, shpesh me gjak, ose ndryshime në formën e thithit të shoqëruara me sëmundjen Paget. DCIS bën kalcifikime shpesh, dhe kjo është një nga arsyet pse diagnostiket shpejt në mamografi, leziona këto të cilat janë të padukshme me sy të lirë.

Mikroskopikisht, varion nga DCIS grada e ulët, me lezion të vogël, që duhet diferencuar nga hiperplazia duktale atipike, deri në DCIS grada e lartë, me lezion të palpueshëm, Për nga arkitektura mund të ndahet në disa forma, solide/komodo, kribiforme, dhe mikropapilare me variante si apokrine, dhe neuroendocrine.

Ky diferencim ndihmon në vënien më lehtë të diagnozës së DCIS.

DCIS e gradës së ulët, është më shpesh i llojit kribiform/mikropapilar, ndonjëherë lloji solid. Pjesa më e madhe e saj është ER+/Her2-

DCIS e gradës së lartë mund të shfaqet me çdo lloj arkitekture, por më tepër në llojin solid. Pjesa më e madhe e saj është ER-/Her2+. Duke u bazuar në ekzaminimin fizik dhe imazheri, gjithashtu dhe në varësi të shtrirjes së DCIS së gradës së lartë, është e përshtatshme të ekzaminohet limfonoduli sentinel.

DCIS në vetvete është një lezion jo vdekjeprurës, por është pararendësi I karcinomës duktale infiltrative, që është një shkaktar i shpeshtë i vdekjes te gratë. Ndaj, duhet raportuar saktësisht: arkitektura, grada nukleare, shtrirja e komedonekrosis, përmasat dhe distanca nga kufijtë kirurgjikalë^{17,18,19}.

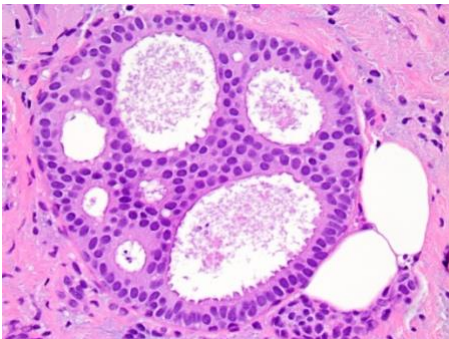


Figura 3.1 DCIS grada e ulët²⁰

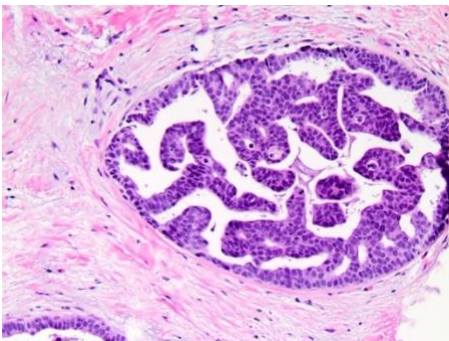


Figura 3.2 DCIS grada e ulët

¹⁷Harris M. et al, A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma ad infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. 1984 Jul;50(1):23-30. doi: 10.1038/bjc.1984.135

¹⁸Aju Matheë, Padma S. Rajagopal, Vipin Villgran, Gurprataap S. Sandhu, Rachel C. Jankoëtz, Mini Jacob, Margaret Rosenzweig, Steffi Oesterreich, and Adam Brufsky
Distinct Distinct Pattern of Metastases in Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast pattern of metastases in patients with invasive lobular carcinoma of the breast *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017 Jun; 77(6): 660–666.

¹⁹Sandra Tomlinson-Hansen; Myra Khan; Sebastiano Cassaro. *Breast Ductal Carcinoma in Situ* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567766/>

²⁰<https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantDCIS.html>

3.2 Karcinoma duktale infiltrative

Është lloji më i shpeshtë i kancerit të gjirit, ku afërsisht 80% e të gjithë karcinomave infiltrative përbëhet nga karcinoma duktale infiltrative. Karcinoma duktale infiltrative ndahet në disa nënloje: karcinoma tubulare, karcinoma medulare, karcinoma mucinoze, karcinoma papilare, dhe karcinoma kribiforme. Kjo lloj karcinome është e rrallë në moshat nën dyzet vjeç. Gratë e reja mund të kenë mutacione të BRCA të shoqëruara me tumore triple negative. Kjo lloj karcinome përbën shumicën e karcinomave të shfaqura te meshkujt. Në më të shumtën e rasteve paraqitet simptomatikisht në formën e nodusit mamar, i shoqëruar ose jo me dhimbje. Paraqitja me anomali të thithit (sekrecione të thithit, retraksion, distorsion ose eczema) është e rrallë, dhe forma të tjera të prezantimit janë edhe më të rralla^{8,21,22}.

Në vendet ku bëhet screening sistematik me mamografi, mund të zbulohen dhe raste asimptomatike, në të tilla raste karcinoma zakonisht është e gradës së ulët. Paraqitja në mamografi e karcinomës duktale varion nga një masë e mirëkufizuar, në një masë të keqkufizuar ose spikulare, deformim parenkimal dhe kalçifikime me ose pa lezione. Afërsisht 50% të tumoreve tregojnë kalçifikime në mamografi^{8, 19, 20}.

Makroskopikisht: paraqitet si një masë nodulare, me një periferi të parregullt, stellate. Konsistenca zakonisht është e fortë, prandaj quhet shpesh karcinomë skirroze. Konsistenca varet nga raporti stromë/masë e qelizave tumorale dhe natyra e elementeve stromale (fibroblastike, inflamatore, ose fibrotike/hialinoze) Ka një frekuencë shfaqjeje më të lartë në gjirin e majtë, me një raport gji i majtë/i djathtë 1.07:1 Megjithëse lokalizimi në gji nuk lidhet me nënlojin histologjik, rreth 40-50% e karcinomës duktale shfaqet në kuadrantin e sipërm të jashtëm^{8, 19, 20}.

Mikroskopikisht: Heterogjeniteti morfologjik është shenjë dalluese e këtyre tumoreve. Për nga arkitektura, qelizat tumorale mund të organizohen në shirita dhe trabekula, ndërsa ca tumore janë kryesisht solide ose sinsiciale me pak stromë shoqëruese, ose mund të jetë infiltrative. Në disa raste diferencimi glandular mund të shfaqet në formën e strukturave tubulare të keqformuara, me një lumen qendror. Në raste më të rralla mund të vihen re zona me infiltrim në shirita në rresht për një, por nuk kanë karakteristikat morfologjike qelizore për tu klasifikuar si karcinomë lobulare infiltrative^{8, 19, 20}.

Në shumicën e rasteve, vihen re fokuse DCIS shoqëruese, dhe njihet një nënloj me shtrirje të gjerë të komponentit in situ.

²¹David J. Dabbs. Breast pathology. March 2008

²²Jaafar Makki Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance: Clin Med Insights Pathol. 2015 Dec 21;8:23-31. doi: 10.4137/CPath.S31563. eCollection 2015.

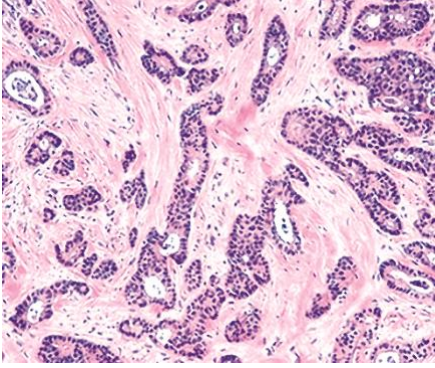


Figura 3.3 Carcinoma duktale infiltrative Grada I²³

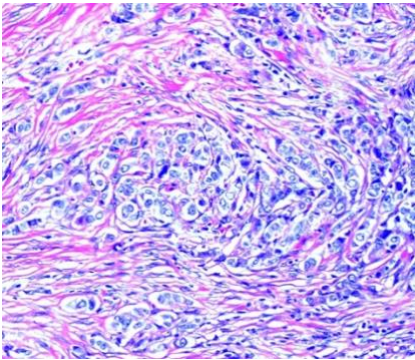


Figura 3.4 Carcinoma duktale infiltrative Grada II²¹

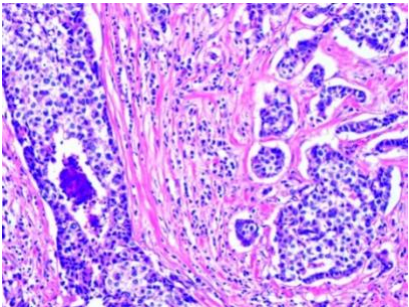


Figura 3.5 Carcinoma duktale infiltrative Grada III²¹

Imunohistokimia: karcinoma duktale infiltrative reagon ndaj citokeratinave me peshë molekulare të ulët (CK) CK18, CK8, CK7,CK19, AE1/AE3, janë ndër citokeratinat që përdoren në praktikën klinike. Është zakonisht positive për EMA dhe E-chaderin.

²³<https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>

Afërsisht 60-80% e karcinomave duktale infiltrative janë pozitive për ER, dhe rreth 55-70% janë pozitive për PR, dhe rreth 12-20% pozitive për Her2, ose tregojnë amplifikim të gjenit HER2.

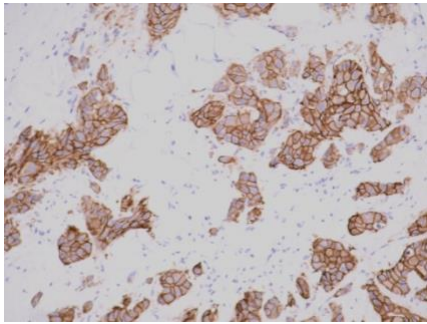


fig.5

Figura 3.6 Carcinoma duktale infiltrative, Her2: 3+ ²¹

Prognoza është e lidhur me shkallën e formimit të tubujve, pleomorfizmin bërthamor dhe indeksin mitotik. Mbijetesa 5vjeçare është 84%, ndërsa mbijetesa 10vjeçare është 73% ²⁴.

Janë identifikuar të paktën 3 lloje klasash molekulare: **luminale/ ER+** (60-70%), **Her2+** (15-20%) **basal-like/triple negative** (ER-, PR- dhe Her2 -) (15-20%). Nëntipi luminal dhe tripëll negativ, ndahet më pas në subklasa, në varësi të shprehjes të biomarkuesve të tjerë. Ky heterogjenitet i karcinomës duktale infiltrative, është demonstruar dhe në nivel të ADN.

Karcinomat e gradës së lartë, duhet të diferencohen nga tumore metastatike të gjirit. Në këto raste, prania e një komponenti DCIS konfirmon prejardhjen nga gjiri.

Përcaktimi i gradës histologjike: Karcinoma duktale invazive e gjirit, klasifikohet në varësi të shkallës së diferencimit. Nottingham Grading System, sjell disa kritere më objektive për të tre elementet e përcaktimit të gradës. Ky sistem gradimi përfshin, diferencimin tubular/glandular, shkallën e pleomorfizmit nuklear dhe indeksin mitotik. Pikët nga formimi i tubujve/glandulave ^{6,7,8} pleomorfizmit nuklear^{6,7,8} dhe mitozave^{6,7,8} mblidhen bashke dhe përcaktohet grada:

Kur shuma është :

- 3,4 ose 5 pikë – Grada 1,
- 6 ose 7 pikë – Grada 2,
- 8 ose 9 pikë – Grada 3

Rëndësia e fiksimit në kohë dhe kampionimit të mirë: Fiksimi i vonuar, mund të ndikojë në vlerësimin e numrit të mitozave. Prandaj për t'i dhënë gradën e duhur tumorit, nevojitet një preparim në kohë i mostrës.

²⁴Rakha EA, El-

SayedME,LeAH,et.al.PrognosticsignificanceofNotinghamhistologicgradeininvasivebreast carcinoma. J.Clin Oncol 2008

Koha mes heqjes së indit dhe fiksimit të tij, duhet minimizuar, sepse mitozat mund të përmbushin ciklin e tyre dhe pasi indi është hequr nga organizmi, duke u zhdukur. Koha nga marrja e indit në fiksimit duhet të jetë sa më e shkurtër të jetë e mundur. Fiksimi i mirë është i domosdoshëm jo vetëm për vlerësimin e mitozave, por edhe për vlerësimin e invazionit vaskular, dhe për vlerësimin e statusit të ER dhe PR.

Duhet optimizuar këto tre elemente: trashësia e indit, lloji dhe sasia e formalinës, dhe koha.

Seksionet indore duhet të jenë 4-5mm, nëse priten më trashë, detajet e bërthamave mjegullohen. Rekomandohet fiksimi në Formalinë neutral të buferuar, 10%, (PH-7) Për Needle core biopsy, koha e rekomanduar është 6 orë minimum, ndërsa për biopsitë e mëdha 12 orë ose më shumë²⁵.

3.3 Karcinoma lobulare in situ (LCIS)

Qelizat e LCIS janë një popullatë monomorfe qelizash të vogla me kohezion të pakët mes njëra tjetrës, të rrumbullakta, kuboidale, me pak citoplazmë të qartë, e raport N/C të shtuar, që zgjerojnë TDLU, por arkitektura e e përgjithshme lobulare është e ruajtur. Figurat mitotike mund të jenë të pranishme, por jo zakonisht, dhe rrallë shihet nekrozë. Kanë një risk 8-10 herë për të zhvilluar kancer gjiri sesa ALH. LCIS klinikisht nuk paraqesin një masë solide të palpueshme, prandaj më të shumtën e rasteve diagnoza e LCIS dhe ALH është shpesh rastësore, në inde gjiri të hequra për leziona të tjera që formojnë masë, si fibroadenoma, ose leziona që janë të prirur të bëjnë kalçifikime si ndryshime qelizore kolumnare, hiperplazia ose FEA¹⁹

Gratë me LCIS kanë një risk më të lartë për të zhvilluar kancer në të dy gjinjtë. Disa studime të fundit e vlerësojnë LCIS si lezion benign, por megjithatë nëse nuk trajtohet mund të progredojë drejt kancerit invaziv.

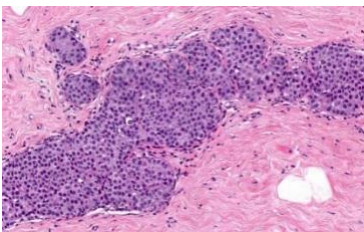


Figura 3.7 LCIS, TDLU me proliferim të një popullate qelizash të vogla uniforme²⁶.

3.4 Karcinoma lobulare infiltrative

Është lloji i dytë më i shpeshtë i kancerit të gjirit, përbën rreth 10-15% të të gjithë llojeve të kancerit të gjirit. Megjithëse mund të prekë gra të çdo lloj moshe, është më i shpeshtë në

²⁵Start RD, Flynn MS, Cross SS, et al. Is the grading of breast carcinomas affected by a delay in fixation? *Virchows Arch* 1991, 419,475-477.

²⁶<https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantlcis.html>

gratë më të mëdha në moshë. Karcinoma lobulare, ndodh më vonë në jetë sesa karcinoma duktale.

Makroskopikisht karcinomat lobulare infiltrative formojnë tumore të fortë, të parregullt, dhe me kufij të papërcaktuar, me përmasa që mund të shkojnë nga leziona mikroskopike deri në përfshirje të gjithë gjirit. Mikroskopikisht, këto tumore janë hipocelulare dhe përbëhen nga qeliza të vogla ose mesatare diskohezive, të shpërndara individualisht në indin lidhor, ose të organizuara në shirita ose në rresht për një, quajtur ndryshe rradha indiane dhe kanë alterime molekulare dhe gjenetike që i dallojnë nga karcinomat duktale. Nuk vihet re zakonisht desmoplazi apo reaksion limfocitik i theksuar.

Llojet histologjike: Veç formës klasike, të përshkruar më sipër, ekzistojnë dhe disa variante të tjera histologjike të karcinomës lobulare infiltrative, të cilat janë: Forma trabekulare, forma alveolare dhe solide. Varianti trabekular karakterizohet nga tumor invaziv i njëjtë me formën klasike, vetëm se këtu shiritat qelizorë infiltrativë, përbëhen nga më shumë se një rresht me qeliza. Në variantin alveolar, qelizat tumorale janë të organizuara në aggregate si rruzuj, të ndarë nga stroma fibrotike. Varianti solid karakterizohet nga shirita të mëdhenj qelizash uniforme, me morfologji si rruzuj, që ndahen nga shumë pak stromë. Varianti solid, raportohet të jetë më pleomorfi, dhe me një indeks mitotik më të lartë. Kur ka pleomorfizëm qelizor, ky tumor duhet klasifikuar si karcinomë lobulare infiltrative mikse. Raportimi i nënlojit të karcinomës lobulare infiltrative, mund të ketë vlerë prognostike, në veçanti nënloji klasik dhe variantet e tjera. Varianti klasik, megjithëse karakterizohet nga multifokalitet dhe shpesh bilateral, ka një prognozë lehtësisht më të mirë. Karcinoma lobulare infiltrative pleomorfe mendohet se ka një ecuri më agresive dhe duhet trajtuar si e tillë.

Profili imun: Shumica e karcinomave lobulare infiltrative janë ER+, PR+ dhe HER2- Në fakt diagnoza e një karcinome lobulare infiltrative me ER dhe PR negative, është një diagnozë që duhet vënë me shumë kujdes. Ritmi i proliferimit është më i ulët sesa në karcinomën duktale infiltrative, ku rreth 75% e karcinomave lobulare infiltrative kanë Ki67 më të vogël se 20%. Pjesa më e madhe e karcinomave lobulare infiltrative (85%) janë negative për shprehjen membranore të E-caderin, e cila është një proteinë ndërmjetëse për formimin e lidhjeve qelizore kalcium-vartëse, prandaj humbja e funksionit të kësaj proteine ka lidhje të drejtpërdrejtë me humbjen e kohezionit qelizor në karcinomën lobulare infiltrative^{8,19}.

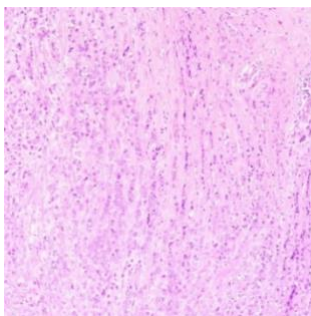


Figura 3.8 Karcinoma lobulare infiltrative, me shirita qelizore infiltrative²⁷

²⁷<https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantlobularclassic.html>

Një karakteristikë tjetër e karcinomës lobulare infiltrative është modeli i saj i metastazimit. Meningiti karcinomatоз, metastazat peritoneale dhe retroperitoneale, ndodhin më së tepërmi në karcinomat lobulare infiltrative, përfshirje të murit të stomakut, linitis plastica dhe përfshirje të uterusit¹⁵. Gjithashtu karcinoma lobulare infiltrative ka më tepër mundësi të metastazojë në traktin gastrointestinal dhe në ovare¹⁶.

Pavarësisht se në prezantim karcinoma lobulare infiltrative, zakonisht është në stad më të avancuar, prognoza afatgjatë e saj nuk është më e keqe se sa karcinoma duktale infiltrative.

3.5 Lloje më pak të zakonshme të kancerit të gjirit

Karcinoma duktale infiltrative dhe karcinoma lobulare infiltrative përbëjnë rreth 90-95% të rasteve të kancerit të gjirit, disa lloje të rralla të kancerit të gjirit mund të vihen re klinikisht.

Karcinoma metaplastike e gjirit: përbën rreth 1% të të gjitha karcinomave infiltrative mamare. Shtrirja e metaplastike mund të variojë, nga disa fokuse të vogla mikroskopike të shtrira në një karcinomë mamare tipike, deri në një zëvendësim të plotë të rritjes glandulare nga metaplasia tumorale. Zakonisht ER/PR/Her2 negativ (tripëll negative). Zakonisht ka paraqitje bifazike, me komponentë epitelialë dhe spindëll. Komponenti me qeliza spindëll mund të jetë dominant, ndërsa komponenti epitelial më pak i dukshëm. Grada varion nga e ulët deri në të lartë. Diagnoza diferenciale do të përfshijë shumë leziona me qeliza spindëll, beninje ose malinje. Imunohistokimia do të paraqesë të paktën një profil keratin pozitiv. Nëse asnjë keratin nuk është positive (CK5, CK14, CK17, CK7, CAM5.2, AE1/AE3) duhet menduar për një diagnozë tjetër. Vimentina, p63 dhe SMA janë ngjyrimet e tjera imunohistokimike që mund të jenë pozitive¹⁹.

Karcinoma apokrine e gjirit: është një tumor që shfaq diferencim apokrin në H-E. Përbën rreth 5% të të gjithë kancerit të gjirit. Prezantimi klinik është i njëjtë me karcinomën duktale, jo të ndonjë lloji të veçantë. Makroskopikisht nuk ka të cilësi të veçanta. Mikroskopikisht, tumoret apokrine shfaqin citoplazmë eozinofilike granulare, vakuolizim/qartësim të citoplazmës, nukleuse të rrumbullakëta vezikulare, shpesh me nukleolë eozinofilike (ndonjëherë bazofilike). Nuk ka lidhje gjenetike të njohur. Prognoza varet nga statusi i receptorëve (zakonisht negativ) dhe nga stadi i sëmundjes. Imunohistokimia: ER-, PR-, AR+, Her2 i mbishprehur në 30-50% të rasteve, CK5, CK5/6, EGFR pozitiv në 50% të rasteve¹⁹. (7)

Sëmundja Paget e gjirit: është një formë e karcinomës intraepidermale, që është e shoqëruar me infiltrim të epidermës nga qeliza që shprehin tipikisht CK7 dhe Her2/neu, dhe janë negative për HMB45 dhe MelanA. Mikroskopikisht: epiderma paraqet akantosis dhe hiperkatozis, me qeliza Paget të shpërndara nëpër të. Këto të fundit mund të jenë të shpërndara si qeliza të vetme, ose në formën e foleve të shpërndara në gjithë epidermën. Qelizat Paget janë të mëdha, epiteloide, me citoplazëm të bollshme të zbehtë eozinofilike. Bërthamat janë të mëdha dhe vezikulare, hiperkromatike me nukleola të theksuara^{8, 19}.

Karcinoma papilare: Është një formë tjetër e rrallë e kancerit të gjirit, që përbën <3% të kancerit të gjirit. Karcinoma papilare është e organizuar në projeksione si gishta. Në disa raste qelizat e kancerit, janë të vogla dhe formojnë mikropapila. Shumica e karcinomave

papilare janë invazive, dhe trajtohen njëllor si karcinomat duktale infiltrative. Gjithsesi, karcinoma papilare invazive ka një prognozë më të mirë sesa llojet e tjera të karcinomave invazive. Karcinomat papilare mund të diagnostikohen kur janë ende joinvazive. Një karcinomë papilare joinvazive konsiderohet një nënllor i DCIS.

4.0 Kanceri i gjirit – jo një sëmundje e vetme.

Karcinomat e gjirit janë patologji heterogjene me prognoze të variueshme që varet nga karakteristikat histologjike dhe molekulare të tumorit të cilat influencojnë prognozen e pacientit dhe sjelljen tumorale.

Gjithmone ka qene me interes vleresimi dhe analizimi i kancerit të gjirit për të kuptuar shkaqet për prognoza të ndryshme. Për të klasifikuar dhe vlerësuar kancerin e gjirit masa e tumorit primar, prekja nodulare dhe grada histologjike janë tre variablat kryesore që perdoren për kalkulimin e NPI (Nottingham Prognostic Index)²⁸. Ky indeks perdoret për të parashikuar mbijetesën e pacienteve. Sistemi NPI është përpjekur të vlerësojë cili trajtim adjuvant do të ishte i nevojshëm. Megjithatë duke u bazuar në sistemin Scarf-Bloom Richardson ky sistem është kritikuar mjaft.

Sistemi I Bloom and Richardson përfshinte analizën mikroskopike të formimit tubular, frekuencës së mitozave dhe pleomorfizmit nuklear.

Në 2 dekadat e fundit të shekullit të kaluar kerkimi mbi kancerin e gjirit u fokusua mbi dokumentimin dhe të kuptuarit e biomarkerave. Teknika të reja si IHC (imunohistokimia) bënë të mundur këto mënyra të kerkimit duke përdorur antikorpe shumë specifike kundrejt antigeneve specifike si receptoreve hormonale (RH) apo receptorit të faktorit epidermal të rritjes (EGFR), geneve tumor supresor, faktoreve të adhezionit dhe antiangiogenik, metalo proteazave të matrixit etj nga të cilat disa prej tyre rezultuan me vlerë prognostike.

Gama e gjere e gjeneve që përfshihen në diferencimin, zhvillimin dhe vdekjen e qelizës kanceroze dhe njohja e tyre bëri të mundur njohjen e kompleksitetit dhe heterogjenitetit të strukturave molekulare e qelizore. Studime shkencore u realizuan për krahasimin e këtyre anomalive genetike. Përdorimi i cADN microarrays që analizojnë genin e lidhura me kancerin, fenotipin e tyre kanë siguruar një potencial për përshkrimin e kancerit. Biologjia molekulare ka bërë të mundur një rrugë të re të kerkimeve mbi kancerin pa të cilën nuk do mundim të përshkruanim mekanizmat e përfshirë në biologjinë e qelizës tumorale.

Në ditët e sotme analizimi i kancerit qoftë për diagnozë apo qëllim kerkimor duke përdorur analizën morfologjike molekulare të tumorit bëhet i mundur nga karakterizimi i të paktën

²⁸Li Zhou, Maria Rueda, Abedalrhman Alkhateeb Classification of Breast Cancer Nottingham Prognostic Index Using High-Dimensional Embedding and Residual Neural Network, Cancers (Basel). 2022 Feb 13;14(4):934. doi: 10.3390/cancers14040934.

katër grupeve të dallueshme të kancerit të gjirit²⁹. Raste me kancer gjiri ndahen në dy grupe kryesore të dallueshme. Një grup që tregon shprehje të ulët apo të munguar të ER dhe grupi I dytë ku geni përgjegjës për receptorin ER është mjaft i shprehur. Dy grupe të dallueshme përkrahën brenda ER pozitive të kancerit të gjirit ai Luminal A ku kemi ER dhe Pgr të shprehur dhe GATA3 dhe Luminal B ku kemi shprehje të ulët deri të moderuar të ER, PGR dhe ndoshta një ki67 të lartë. Dihet tashmë qartë që prania e lartë e ER vecanerisht në Luminal A korrelohet me prognoze më të mira.

Gjithashtu mungesa e ER dhe PGR krijon 2 entitete të pavarura si :

* **Triple negative** (mungesa edhe e receptorit 2 të faktorit të rritjes epidermale humane (HER2) por shprehje të lartë të citokeratinave (CK) karakterizuar nga një prognoze e keqe

* **Nengrupi HER2 pozitiv me receptore ER dhe PGR negative.** (edhe ky me prognoze jo të mira)

Teknologji të reja genomike në studimin e genomes humane vecanerisht në indet tumorale për mikromjedisin tumoral si p.sh. hibridizimi genomic krahasues (CGH) po mundeson zbardhjen dhe të regjioneve me mutacion në kromozomet që përfshihen në carcinomat të gjirit. Duke qenë se kanceri i gjirit estrogen pozitiv përben një përqindje të lartë të kancerit të gjirit në përgjithësi, roli i Pgr si faktor prognostik apo edhe prediktiv është duke u vlerësuar në studime të ndryshme¹⁰.
[.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262597/#](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262597/#)

Ruga e sinjalizimit ER: Qelizat e kancerit kanë shprehje relativisht të lartë të receptorëve ER α dhe shprehje të ulët të ER β . Këto dy lloje receptorësh hormonalë nukleare bëjnë të mundur rregullimin e aktivitetit transkriptiv. Gjithashtu ato veprojnë si korregullatorë për faktorë të tjerë transkriptimi^{8,9}. Për ER është një faktor transkriptimi dhe pjesë e një grupi të madh receptorësh nukleare. ER rregullon transkriptimin e qindra geneve dhe gjithashtu është nxites i proliferimit dhe ndarjes qelizore. Ai luan një rol të rëndësishëm në zhvillimin e glandules mamare dhe proliferimin qelizor gjatë shtatzanisë. Në kancerin e gjirit ER pozitiv ER ka një rol kyç në tumorigenezë duke cuar në ndarje qelizore të pakontrolluar dhe progresion të patologjisë.

Trajtimet endokrine që targetojnë ER janë nga mjekimet e para të targetuara në kancerin e gjirit. Ato mbeten edhe sot trajtimi bazë në kancerin ER pozitiv.

Receptori estrogenik ER përbëhet nga ana strukturore nga disa domene funksionale. Një domen i cili është përgjegjës për njohjen e estrogenit qarkullohet dhe një tjetër i cili jep stabilitet receptorit. Receptori posedon një xhëp helikal ku lidhet si estrogeni ashtu dhe agjentët antagonistë si tamoxifen i cili në vetvete është estrogenik i dobët kompetitor me estrogenin endogjen në domen. Pasi estrogeni lidhet në receptor helikat fillojnë

²⁹Renan Gomes do Nascimento, Kaléu Mormino Otoni, Histological and molecular classification of breast cancer: ëhat do ëe knoë? https://www.mastology.org/ëp-content/uploads/2020/09/MAS_2020024_AOP.pdf

nderveprimin me co aktivatorët. Familja e p160 e coaktivatoreve është e amplifikuar në kancerin e gjirit. Koaktivatorë janë SRC1, GRIP1, AIB1.64 .ky I fundit është I amplifikuar në 10% të tumoreve dhe I mbishprehur në 50% të tyre.

Aktiviteti onkogenik I AIB1 ka rol në zhvillimin e kancerit të gjirit. Proteina fox A1 dikton shpërndarjen e ER në ind .Ka evidence që aktivizimi I pavarur I ER nga EGFh apo Her 2 mund të çojë në një tjetër rrugë të përfshirjes së receptorit ER nga receptoret e tirozin kinazës si EGFR dhe HER 2 .

5.0 Principet e terapisë hormonale

Targetimi I ER realizohet nga:

1. Nga inhibimi kompetitiv i ER (SERM- selektiv estrogen receptor modulator) Keto medikamente veprojnë si kompetitore të estrogjenit në receptor dhe bllokojnë efektin e tij. Ato lidhen në domenin lidhës të ligandit dhe I japin një ndryshim konformal atij. Tamoxifeni zoteron një veprim të fortë në nivel mamar dhe të pjesës së inde të tjera si endometër kocka ene gjaku³⁰ (Weinberg et al., 2005).

2. Nga degradimi i ER (SERD)-selektiv estrogen receptor doën regulator duke ulur nivelin e estrogjeneve qarkullues. Fulvestranti një antiestrogen steroid. Ai nuk ka aktivitet agonist .Është më i fortë se tamoxifeni .Ai ka një afinitet 100 herë më të lartë se tamoxifeni për të lidhur në ER ,por pa aktivitet agonist në endometër³¹. Përdoret në bote gjerësisht në sëmundje metastatike dhe postmenopauze.

3. Përdorimi I LHRH agonistëve para menopauzës hormoni luteinizues nxit ovaret të prodhojnë estrogen. Nderkohe GnRh doënregullojnë prodhimin e LHRH në hipotalamus nëpërmjet një reaksioni reversibil. Përdoren buserelin, goserelin, leuprorelin, and triptorelin.

4 Aromataze inhibitorët (AI). Përdoren në post menopauze. Ato bllokojnë enzimen e përfshirë në sintezën e (AROMATAZE CITOKROM 450P).ky veprimtenti të stopojë prodhimin e estrogjeneve nga androgjenet .Kjo rrugë është më e rëndësishmja për sintezën e estrogjeneve në menopauze. AI e gjenerates së tretë më të përdorshëm janë ata jo steroidale letrozole dhe anastrozole dhe ai steroid exemestane.

Keto mjekime janë thelbësore në kancerin e gjirit në menopauze ose edhe në premenopauze në pacientët e nënshtruar supresionit ovarial.

³⁰Weinberg et al., 2005

³¹Howell et al., ICI 182,780 (Faslodex): development of a novel, "pure" antiestrogen, 2000, Cancer. 2000 Aug 15;89(4):817-25. doi: 10.1002/1097-0142(20000815)89:4<817::aid-cnrcr14>3.0.co;2-6.

5.1 Receptorët hormonalë në kancerin e gjirit

Receptoret estrogjenike (ERs) janë të shprehur në 75% të kancerit të gjirit. Siç thame më sipër ER dhe ligandet e tyre luajnë rol në zhvillimin dhe progresionin e kancerit të gjirit. ER kanë aktivitet të tillë genomik që modulon direkt shprehjen e gjeneve vitale për rritjen qelizore dhe mbijetesën qelizore nëpërmjet receptoreve klasike nukleare. Aktiviteti i kësaj aktiviteti i tillë genomik ndërmykësohet nga receptoret membranore të tirozin kinazës që aktivizojnë disa rrugë që çojnë në aktivizimin e modulateve të kaskadës ER.

Terapia endokrine frenon rritjen e nxitur nga estrogjeni.

Megjithatë tumoret estrogjen positive karakterizohen shpesh herë nga rezistenca endokrine de novo ose e fituar.

Ky mekanizëm i rezistencës është kompleks dhe përfshin rregullimin e rrugës ER, rregullimin e receptoreve dhe faktoreve të rritjes, mikromjedisin tumoral, ciklin qelizor etj.

Rruga e sinjalizimit HER2: HER2, ashtu si pjesëtarët e tjerë të familjes EGFR, është receptor tirozinë kinazë që është i lokalizuar në membranën qelizore dhe i përgjigjet një numri të madh ligandesh. HER2 është përdorur gjerësisht për të investiguar biologjinë e kancerit dhe efikasitetin terapeutik, sidomos në modele të tumoreve të gjirit, për shkak të aftësisë së tij të madhe transformimi inductive. Një status HER2 pozitiv në 15-20% (mbishprehje/amplifikim) (3+ nga IHC ose nga amplifikimi i FISH) identifikon ato gra që mund të përfitojnë nga terapija me target HER2, siç janë tirozinë kinazë inhibitorët ose antitrukat monoklonalë. Këto trajtime të reja të targetuara, kanë përmirësuar dukshëm prognozën e pacientëve HER2+. Kanceri i gjirit që shpreh HER2, ka më shumë mundësi të metastazojë^{32, 33}.

Zhvillimi më i madh në konceptin e faktoreve prognostike dhe prediktive në diagnozë dhe në vendimmarrjen terapeutike në kancerin e gjirit ishte zbulimi i rolit të HER2 (receptorit tirozinë kinazë)³⁴. Ai ka rol thelbësor si në biologjinë e kancerit të gjirit dhe në dekursin klinik të sëmundjes. Qelizat normale kanë një kopje të gjenit Her2 dhe kur ky gjen është i shprehur në qelizat normale epiteliiale të gjirit ai nëpërmjet translatimit krijon një receptor

³²Xing Yang, 1, 2 Hui Èang, 1 and Baoèi Jiao 1 Mammary gland stem cells and their application in breast cancer - *Breast Cancer Res* 8, 207 (2006). <https://doi.org/10.1186/bcr1411>

³³Oakes, S.R., Hilton, H.N. & Ormandy, C.J. Key stages in mammary gland development - The alveolar sëitch: coordinating the proliferative cues and cell fate decisions that drive the formation of lobuloalveoli from ductal epithelium. *Breast Cancer Res* 8, 207 (2006). <https://doi.org/10.1186/bcr1411>

³⁴M W Beckmann 1, D Niederacher, H G Schnürch, B A Gusterson, H G Bender Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity, *J Mol Med (Berl)*. 1997 Jun;75(6):429-39. doi: 10.1007/s001090050128.

transmembranor te faktorit rritjes me aktivitet citoplazmatik tirozin kinase I cili transmeton sinjale qe rregullojne rritjen qelizore dhe mbijetesen.

Ne 20-25% te kancereve te gjirit gjeni HER2 gjendeti amplifikuar nga 2-20here dhe ky amplifikim gjeneron deri ne 100fish numrin e receptoreve her2 ne siperfaqen qelizore.

Mbishprehja e Her 2 luan rol ne sjelljen klinike.Kanceri I gjirit Her 2 pozitiv tenton te jete me agresiv duke cuar ne nje ulje te mbijetesese se lire nga semundja dhe mbijetesese se pergjithshme pavaresisht faktoreve te tjere prognostike.

Tumoret her 2 pozitive korrelojne me karakteristika te pafavoreshme te patologjise tumorale si tumore me te medha ne permasa, node positive,grade e larte, ki 67 te larte.

Gjithashtu mbishprehja e HER 2 ne baze te studimeve retrospektive ka nje rol prediktiv edhe per kimioterapine adjuvante, terapine antiher 2 dhe ate hormonale. Prania e kesaj proteine ne siperfaqen e qelizes tumorale e ben ate nje target ideal per terapi shenjester.Herceptina e nje sere molekulash te tjera gjejne vend ne trajtimin adjuvant neoadjuvant dhe metastatik te kancerit te gjirit her 2 pozitiv

Receptori estrogenik dhe progesteronik

Sic thame estrogeni eshte hormoni qe kontrollon proliferimin qelizor dhe nderveprimin me qelizat epiteliale mamare nepermjet ER

Jane te njohura 2 izoforma te ER ER- α dhe ER- β . ER- α eshte mediatori dominant ne patogenezen e kancerit te gjirit.Shprehja e tij eshte faktori njohur prediktiv per perfitimin nga hormonoterapia

Ndoshta nje shift zhvendosje drejt Er beta mund te jete pergjegjes per rezistencen endocrine.

Metoda per vleresimin e ER ne indin mamar eshte IHC imunohistokimia e realizuar ne ind te fiksuar me formaline apo te ngopur me paraffin.IHC correlon mire me rezultat biokimike qe jane perdorur me pare.

Receptori progesteronik eshte nje marker surrogate ne aktivitetin e ER.

ER dhe PR jane variable kodipendente dhe PR njihet si prediktor me i dobet I pergjigjes ndaj terapise hormonale.

Atehere perse ta matim vleren e PR ne pacientet ER positive?

Nje fenotip i kancerit ER positive PGR negative mund te prezantoje nje subset te vecante te rasteve ER pozitive me dekurs me agresiv, rezistence ndaj terapise endocrine dhe nje ki67 me te larte apo edhe prani me te shpeshte te mbishprehjes se receptorit Her 2.

Pikerisht mungesa e statusit PGR mund te refleктоje nje her 2 te aktivizuar ne keto tumore.

Mungesa e Pr ne tumoret ER positive mund te jete nje marker surrogate per nje ecuri me agresive dhe ose rezistencen endocrine.

Rruga e sinjalizimit Wtn/ β -katenin: Kjo rrugë luan një rol të rëndësishëm në shumë procese biologjike dhe patologjike, si në zhvillimin e glandulës mame, dhe në tumorogjenezë. Akumulimi i β -kateninës nxit translokimin e nukleusit dhe aktivizimin e transkriptimit. Frenuesit e sinjalizimit të Wnt, si DKK dhe SFRP, veprojnë si supresorë tumoralë duke kontribuar në degradimin e β -kateninës, duke penguar transkriptimin e onkogjeneve që targetojnë β -kateninën. Prova gjithnjë në rritje sugjerojnë se fillimi dhe sigurimi i vazhdimësisë së kancerit të gjirit mund të rregullohet nga një popullatë e vogël qelizash brenda tumorit, që janë qeliza steminale, ose qeliza që kanë aftësi të ngjashme me qelizat staminale. Shprehja e Wnt1 në qelizat epiteliale mamare njerëzore, rrit aftësitë vetërinovuese të qelizave staminale, rezistencën ndaj apoptozës dhe frenimin e plakjes. Pra, sinjalizimi Wnt1 mund të luajë një rol të rëndësishëm në vazhdimësinë e aftësive të qelizave steminale^{8,9}.

II. STUDIMI

2.1 Qëllimi i Studimit

Qëllimi i këtij studimi ishte vlerësimi i rolit prognostik të receptorit progesteronik në kancerin e gjirit me mbishprehje të receptorit estrogenik.

2.2 Objektivat Specifike të Studimit

Objektivat specifike të këtij studimi ishin si më poshtë vijon:

Vlerësimi i korrelacionit të shprehjes së receptorit progesteronik me indeksin e proliferimit ki67

Korrelacioni i këtij receptori me sjellje me agresive të tumorit, stad me të avancuar të sëmundjes apo praninë e mbishprehjes së HER2.

2.3 Hipotezat e Studimit

Në këtë studim u formuluan “*a priori*” disa hipoteza, bazuar në parimet e metodologjisë së kërkimit shkencor sasior, ku hipotezat konsiderohen si operacionalizimi i teorisë së studimit (studimet sasimore kanë një qasje deduktive sipas të cilës teoritë formulohen “*a priori*” që në zanafillë të studimit dhe më pas operacionalizohen në formë hipotezash të cilat janë pohime specifike të matshme, vlefshmëria ose jo e të cilave verifikohet vetëm “*a posteriori*”, d.m.th. vetëm pas mbledhjes së të dhënave).

Hipotezat e këtij studimi ishin si më poshtë vijon:

Nëse gjerësisht është i pranuar fakti që praninë e mbishprehjes së estrogenit konsiderohet si faktor prognostik i favorshëm në kancerin e gjirit dhe orienton për një përgjigje më të mirë nga trajtimi hormonal.

Në këtë studim do të vlerësojmë vlerën e receptorit progesteronik duke nënkuptuar domosdoshmerinë e matjes së këtij receptori me IHC pavarësisht mbishprehjes së ER.

2.4 Materiale dhe metodat

Në këtë kapitull të rëndësishëm përshkruhet me hollësi protokoli i këtij studimi duke përfshirë të gjitha detajet metodologjike duke filluar që nga tipi (apo lloji) i studimit, periudha kohore e realizimit të punimit shkencor, popullata në studim dhe procedurat e përzgjedhjes së pacientëve, mbledhja e të gjitha të dhënave (informacionit) klinik dhe social-demografik, përkufizimi i përkatës të të gjitha të dhënave (variablave apo ndryshoreve, si dhe analiza statistikore e të dhënave të gjeneruara.

Tipi (lloji) i studimit

Ky punim shkencor i referohet një studimi të tipit *rast-seri*, i cili konsistoi në rekrutimin e një numri (serie) rastesh klinike të hospitalizuar në Shërbimin e Onkologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë.

Në studimin aktual u përfshinë pacientë e hospitalizuar në Shërbimin Onkologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në periudhën 2013-2019

Nga pikëpamja e objektit të hulumtimit, studimet rast-seri kanë karakter deskriptiv dhe kanë një aplikim shumë të gjerë në punën kërkimore-shkencore të mjekësisë klinike. Megjithatë, këto studime duhen kryer me shumë kujdes në fazën e përzgjedhjes së pacientëve për përfshirje në studim. Studimet rast-seri që konsistojnë në përzgjedhjen e një kampioni (mostre) dhe jo të gjithë pacientëve me një sëmundje të caktuar, mund të vuajnë nga gabimi sistematik i përzgjedhjes, nëse kontigjenti i individëve të përfshirë në studim nuk është përfaqësues. Ky problem shmanget nëse në studim përfshihen të gjithë pacientët gjatë një periudhe kohore të caktuar. Pikërisht, bazuar mbi këtë avantazh metodologjik u ndërмор edhe studimi aktual, në të cilin u përfshi një kontigjent i njëpasnjëshëm i pacientëve të hospitalizuar në Shërbimin e Onkologjisë, në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”.

Periudha kohore e realizimit të punimit shkencor

Ky studim u realizua në Tiranë në periudhën 2013-2019.

Popullata në Studim

Popullata e përfshirë në këtë studim konsistoi në një kontigjent prej 1089 rastesh, paciente me patologji malinje të gjirit, të diagnostifikuara pranë Shërbimit të Onkologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë.

Diagnoza Ca mamme u vendos bazuar në kriteret ndërkombëtare, sipas klasifikimit të ËHO dhe atij TNM.

Për të gjitha krahasimet dhe modelet statistikore të aplikuara në analizën e të dhënave, numri i nevojshëm i pacientëve rezultoi të ishte mëse i mjaftueshëm, bazuar në llogaritje dhe në supozime konservative (të cilat tentojnë që të maksimalizojnë madhësinë e kampionit).

Në tërësi, kampioni përfundimtar i pacientëve të përfshirë në këtë punim mundësoi plotësisht realizimin e objektivave dhe përmbushjen e qëllimit përfundimtar të studimit.

Për çdo paciente u vlerësuan disa variabla si mosha stadi lokalizimi vendbanimi tipi histologjik madhësia e tumorit, numri i limfonodujve të prekur, prania e receptoreve hormonale, indeksi i proliferimit

2.5 Mbledhja e të dhënave

Mbledhja e të dhënave të këtij studimi konsistoi në ekzaminimin e hollësishëm klinik, analizat e detajuara bioptike, të mbledhura nga kartelat klinike.

Kontrolli i cilësisë së mbledhjes së të dhënave u realizua nëpërmjet verifikimit të procedurave të punës dhe konsistoi në vlerësimin e cilësisë së informacionit të përshkruar në kartelat klinike, kuadrin e plotë laboratorik për të gjithë pacientët e përfshirë në studim.

Informacioni i mbledhur konsistoi në karakteristikat social-demografike (mosha, vendbanimi), karakteristikat të lidhura me sëmundjen (gjiri i prekur, historitë familjare për patologji tumorale, lokalizimi i tumorit, grada, rezultatete e biopsisë, koha e relapsit, etj), si dhe profilin imunohistokimik të pacientëve (ER, Pgr, HER2, Ki67).

2.6 Përkufizimi i Variableve (Ndryshoreve)

Përtej përcaktimit klinik të diagnozës kryesore, si dhe eventualisht të gjitha patologjive të tjera shoqëruese, në studim u përfshinë edhe disa variable (ndryshore) të tjerë social-demografikë dhe/ose faktorë të tjerë.

Përkufizimi i këtyre variableve të përfshirë në studim paraqitet më poshtë:

- Karakteristikat social-demografike:

- **Mosha:** u vlerësua sipas vetë-raportimit të datës së lindjes të individëve në ditën e ekzaminimit dhe në analizën e të dhënave, mosha u trajtue si variabël *sasior i vazhdueshëm*.
- **Rrethi (vendbanimi):** u përcaktua bazuar në vendbanimin e pacientëve të përfshirë në studim. Në analizën statistikore, ky variabël u trajtue si variabël *dikotomik*: qytet vs. fshat.

- Faktorët të lidhur me sëmundjen:

- **Historia familjare:** u përcaktua bazuar në raportimin e pacientëve. Në analizën e të dhënave, ky variabël u trajtue si variabël *dikotomik*: po vs. jo.
- **Gjiri i prekur:** u përcaktua bazuar në ekzaminimin e pacientëve. Në analizën e të dhënave, ky variabël u trajtue si variabël *nominal*: gjiri i djathtë, gjiri i majtë dhe të dy gjijtë.

- Profili klinik:

- **Prania e metastazave:** variabël *binar/dikotomik* (po vs. jo).
- **Biopsia:** variabël *nominal*:
 - 1- Ductale
 - 2- lobulare
 - 3- Medulare
 - 4- Te rralla
- **Grada e tumorit:** variabël *ordinal*:

- 1 - grada I
- 2 - grada II
- 3 - grada III.

- **Operuar:** variabël *binar/dikotomik* (maectomi vs. rezeksion sectorial).
- **Numrin e limfonodujve të hequr:** variabël sasior diskret
- **Numrin e limfonodujve pozitivë:** variabël ordinal: variabël sasior diskret
- **Centriciteti:** variabël *binar/dikotomik* (multicenter vs. unicenter).
- **Koha e relapsit:** variabël variabël *sasior i vazhdueshëm*.

- Receptorët hormonalë:

- **ER:** variabël *numerik* (i vazhdueshëm). Por, duke përdorur si cut-off vlerën 55%, ky variabël u transformua në një variabël dikotomik: i rritur (>55% vs. jo i rritur ($\leq 55\%$))
- **Progesteroni (PgR):** variabël *numerik* (i vazhdueshëm). Por, duke përdorur si cut-off vlerën 10%, ky variabël u transformua në një variabël dikotomik: i rritur (>10 ng/ml) vs. jo i rritur ($\leq 10\%$)
- Ki67 variabël *sasior i vazhdueshëm*.
- **HER-2:** variabël *binar*.
 - Zero dhe 1+- negativ
 - ++ ose +++ -pozitiv.
 Rasti i HER me ++ (SISH poz).

2.7 Analiza Statistikore

Të gjitha të dhënat e mbledhura nga kartelat klinike dhe pyetësorët e pacientëve u hodhën në kompjuter në programin Microsoft-Excel, nga ku më pas u eksportuan në SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), program në të cilin u realizua e gjithë analiza statistikore.

Procedurat dhe teknikat statistikore të aplikuara në analizën e të dhënave të këtij studimi përshkruhen me hollësi më poshtë:

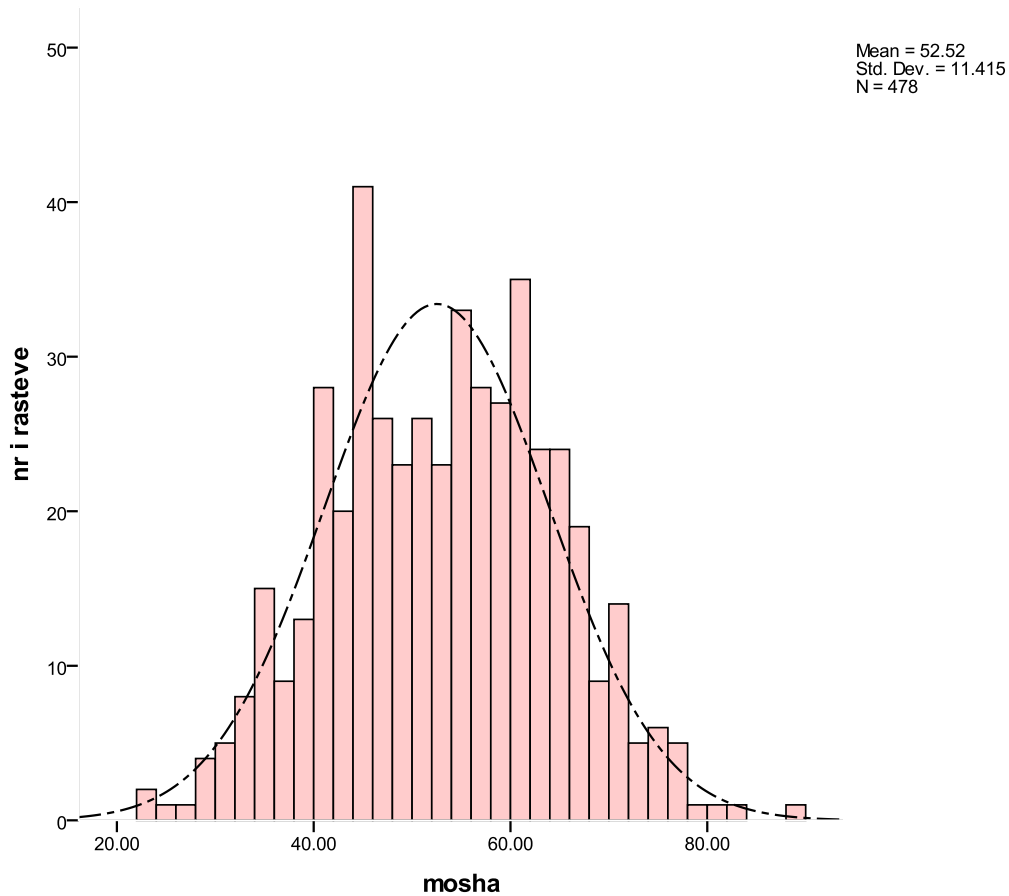
- Për të gjitha variablet (ndryshorët) kategorike (*nominale* përfshi shkallën *binare/dikotomike*, dhe/ose *ordinale*), u llogaritën frekuencat (numrat absolutë) dhe përqindjet përkatëse.
- Për të gjitha variablet *numerike* u llogaritën madhësitë e prirjes qendrore dhe madhësitë përkatëse të dispersionit. Për të dhënat që i nënshtroheshin shpërndarjes normale, u llogaritën mesataret *aritmetike* \pm *deviacionet standarte* përkatëse. Nga ana tjetër, për të dhënat që nuk i nënshtroheshin shpërndarjes normale, u llogaritën *mediana* dhe *largësia interkuartile*.

- Analiza kryesore statistikore konsistoi në aplikimin e *Modelit Linear të Përgjithshëm (General Linear Model)* nëpërmjet të cilit u llogaritën vlerat mesatare (intervalat përkatëse të besimit 95%, si dhe vlerat e sinjifikancës/përfillshmërisë statistikore) të numrit të patologjive të përgjithshme dhe sëmundjeve shoqëruese të pacientëve të përfshirë në studim. Fillimisht u llogaritën vlerat mesatare bruto ose të pa-axhustuara (të pa kontrolluara) dhe më pas u llogaritën vlerat mesatare të axhustuara (të kontrolluara) për karakteristikat social-demografike (mosha, gjinia, rrethi dhe gjendja e punësimit) dhe faktorët e tjerë të lidhur me stilin (mënyrën) e jetesës (duhanpirja dhe konsumi i alkoolit). Procedurat e modelit linear të përgjithshëm mundësojnë analizë regresioni linear për një ndryshor të varur (numerik) sipas një ose më shumë faktorëve/ndryshorëve numerikë dhe/ose kategorikë (nominalë, ose ordinalë). Aplikimi i testeve statistikore që konsistojnë në modelet e përgjithshme lineare mund të testojë hipotezën e zeros mbi efektet e ndryshorëve të tjerë në mesataret e kategorive të ndryshme të një ndryshori të vetëm (numerik) të varur. Kjo karakteristikë e modelit të përgjithshëm linear u përdor në këtë studim për të krahasuar vlerat mesatare të numrit të patologjive të përgjithshme dhe sëmundjeve shoqëruese të pacientëve të përfshirë në studim.
- Regresioni logjistik binar (*binary logistic regression*) u përdor për vlerësimin e lidhjes (shoqërimit) mes ndryshorëve të pavarur (karakteristikave social-demografike, faktorëve të stilit/mënyrës së jetesës dhe karakteristikave klinike të pacientëve) dhe ko-morbiditetit dhe multi-morbiditetit. Raporti i gjasave (OR), intervalat e besimit 95% (95%CI) dhe vlerat e sinjifikancës statistikore (*p-value*) u llogaritën në modele *bivariate* (pa kontrolluar/axhustuar për efektin e ndryshorëve të tjerë në studim) të regresionit logjistik, si dhe në modele *multivariate* (duke kontrolluar/axhustuar për efektin e njëkohshëm të të gjithë ndryshorëve të tjerë në studim). Testi Hosmer-Lemeshoë u përdor për vlerësimin e vlefshmërisë së modeleve të regresionit logjistik binar. Të gjitha modelet e regresionit logjistik binar (modelet bivariate, si dhe ato multivariate) e përmbushën kriterin e përcaktuar nga ky test (pra, të gjitha modelet e regresionit logjistik rezultuan të ishin të vlefshëm).
- Në të gjitha rastet, u konsideruan si statistikiht sinjifikante (të përfillshme) vlerat e $p \leq 0.05$.

E gjithë analiza statistikore u krye nëpërmjet Paketës Statistikore për Shkencat Sociale, versioni 25.0 (*SPSS – Statistical Package for Social Sciences*).

III. REZULTATET

Në studim janë përfshirë 1044 paciente me Ca gjiri. Moshë mesatare e tyre ishte 52.52 ± 11.42 vjeç [23-88 vjeç]. Moshë modale ishte 60 vjeç dhe moshë mediane 53 vjeç.



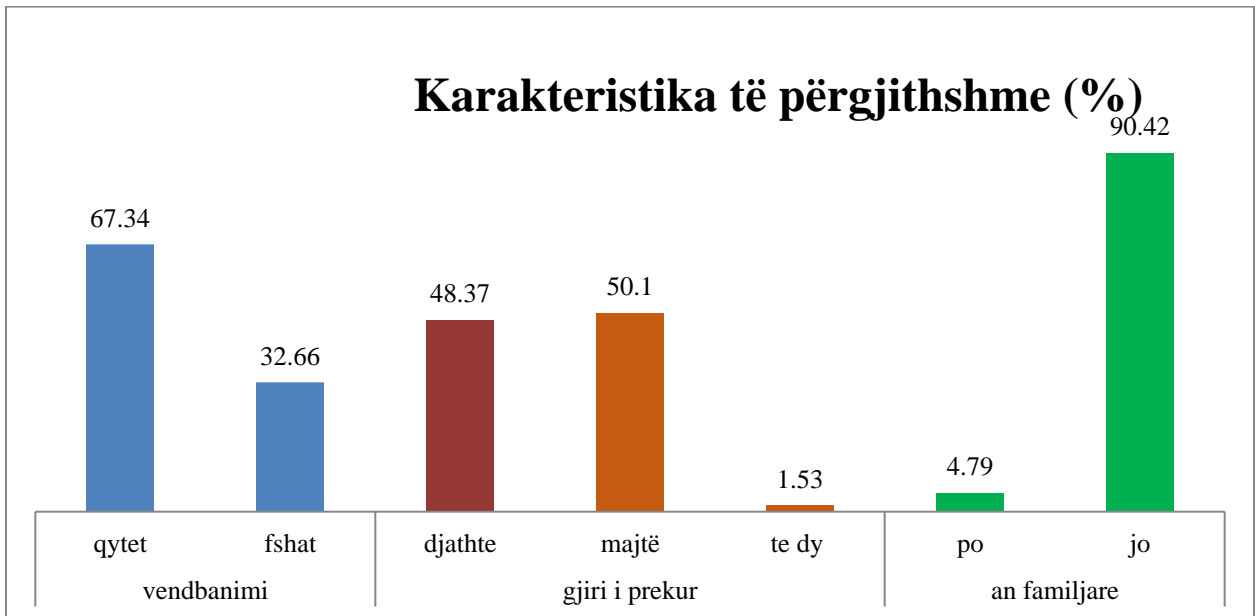
Grafiku Nr.1 Paraqitja e shpërndarjes moshore.

Sic shihet nga grafiku incidenca e kancerit të gjirit rritet me moshën dhe në mostren e analizuar moshë mesatare rezultoi 53 vjeç e ajo modale 60 vjeç. Ulja e incidencës pas kesaj moshë mund edhe të dedikohet aksesit më të kufizuar të moshës së tretë në strukturat spitalore.

Tabela 3.1 Karakteristikat sociodemografike

<i>Karakteristika demografike</i>		Nr i rasteve	Përqindja
<i>Vendbanimi</i>	<i>Qytet</i>	703	67.34
	<i>Fshat</i>	341	32.66
<i>Gjiri i prekur</i>	<i>Djathtë</i>	505	48.37
	<i>Majtë</i>	523	50.10
	<i>Te dy</i>	16	1.53
<i>An familjare</i>	<i>Po</i>	50	4.79
	<i>Jo</i>	994	95.21

Nga analiza statistikore rezultoi qe 67,3% e pacienteve jetojne ne qytet. Gjiri i majte preket pak me shume se i djathti, respektivisht 50,1% vs 48,4% gje qe korrelon edhe me te dhenat boterore te kancerit. Kancerii gjirit bilateral u vu re ne 1.53%. Keto raste kane gene sinkrone (brenda 6muajsh) dhe metakrone (mbi 6 muaj) (tab1 dhe graf 2).



Grafiku Nr.2 Karakteristika të përgjithshme të popullatës totale

Persa i perket anamnezës familjare ne 4,79 % paciente referojne per te aferm te grades 1 me kancer te gjirit.

Tabela 3.2 Karakteristikat histologjike te tumorit

	Karakteristika të tumorit	Nr i rasteve	Përqindja
<i>Biopsia</i>	<i>Ductale</i>	845	80.9
	<i>Lobulare</i>	142	13.6
	<i>Medulare</i>	40	3.8
	<i>Te rralla</i>	17	1.6
<i>Grada</i>	<i>I</i>	110	10.5
	<i>II</i>	683	65.4
	<i>III</i>	251	24.0
<i>Tumor</i>	<i><2cm</i>	294	28.2
	<i>2-5cm</i>	630	60.3
	<i>>5cm</i>	80	7.7
	<i>T4d</i>	40	3.8
<i>Meta</i>	<i>Po</i>	70	6.7
	<i>Jo</i>	974	93.3

Nga pacientet e marre ne shqyrtim 974 paciente (93.3%) kane qene st I-III (jo metastatik)

70 paciente (6.7%) kane qene metastatik qe ne diagnoze pra stadi IV

Tip dominant histologjik eshte carcinoma duktale me 845 raste (80.1%)

Carcinoma lobulare 142 raste(13,6%)

Carcinoma medulare ka rezultuar ne 40paciente (3.8%)

Carcinoma medulare dhe forma te rralla histologjike perbejne 5% te rasteve ne studim. Kjo perqindje vleresohet edhe ne literaturen boterore per incidences e histologjive te rralla te kancerit te gjirit.

Vlen per tu theksuar qe per carcinomen lobulare nuk eshte realizuar marker specific imunohistokimik dhe vleresimi it tipit eshte bere thjesht nga vleresimi direkt i anatomopatologut (përqindja e carcinomes lobulare ne studimet boterore vleresohet te jete pak me e larte se ajo e nxjerre nga studimi.

Grada histologjike e referuar ne raportin bioptik e vleresuar nga anatomopatologu rezulton grada II ne 683paciente(65,4%)

Grada III 251 paciente(24.0%)

Grada I ne 110 paciente 10.5%

Nga studimi rezulton qe shumica dermuese e pacienteve jane karakterizuar nga nje mase tumorale 2-5 cm (T2 – sipas klasifikimit TNM)

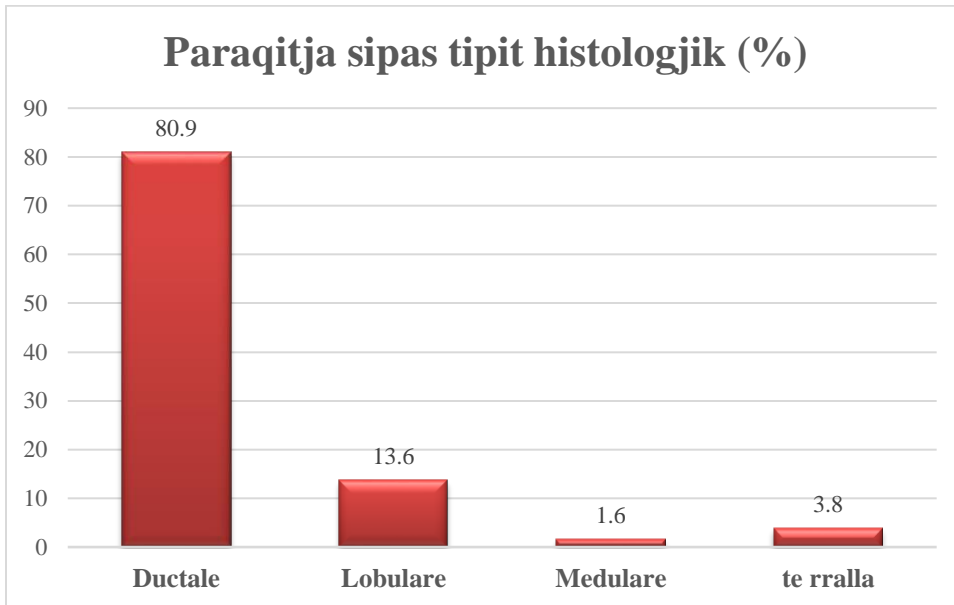
630 (60.3%) paciente kane rezultuar me mase tumorale 2-5cm

294 paciente(28,2%) kane patur ne momentin e diagnozes T< 2cm pra T1 sipas TNM

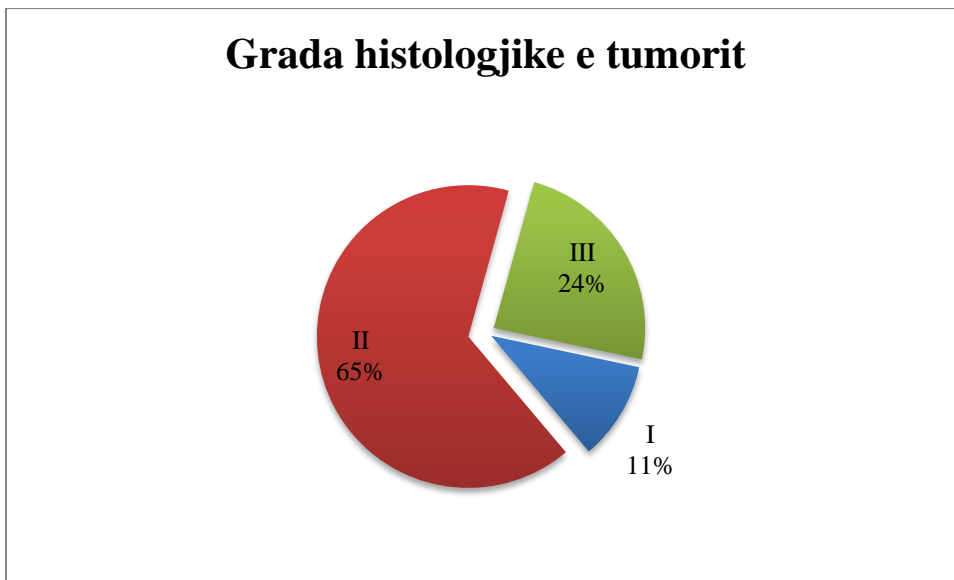
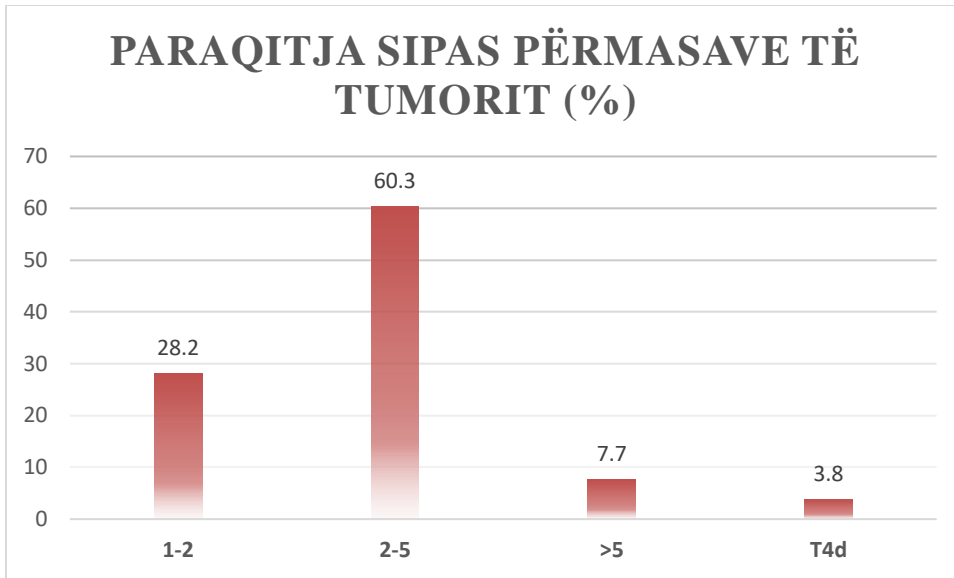
80 paciente pra 7.7 % kane patur tumor >5cm pra T3

40paciente(3,8%) jane paraqitur me formen inflamatore te gjirit T4d

Ne grafikun me poshte shihet paraqitja ne kolona e tipeve te ndryshme histologjike



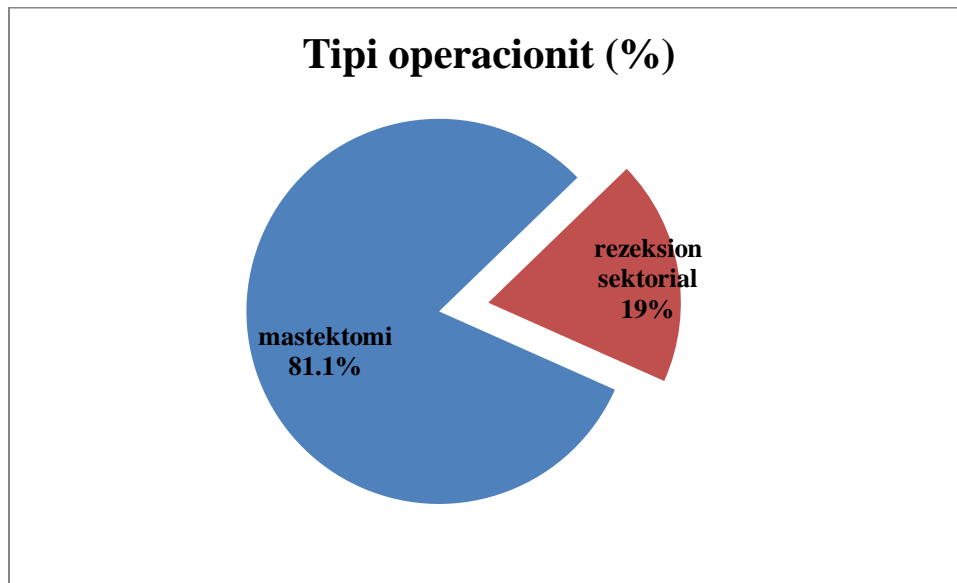
Grafiku Nr.3 Rezultatet e biopsisë në popullatën totale



Grafiku Nr.4 Grada histologjike e tumorit në popullatën totale dhe permasat e tumorit(T)

Tabela 3.3 Tipi i operacionit dhe shtrirja intramamare

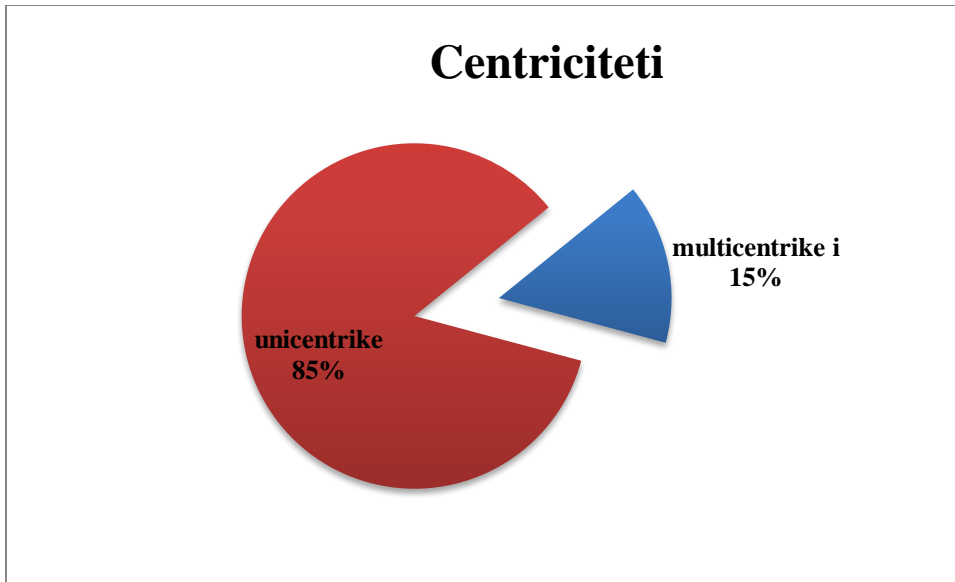
Operacioni		Nr i rasteve	Përqindja
Op	<i>Mastectomi</i>	847	81.1
	<i>RezekSION sektorial</i>	197	18.9
Centriciteti	<i>Multicenter</i>	157	15.0
	<i>Unicenter</i>	887	85.0



Grafiku Nr.5 Tipi i operacionit në popullatën totale

81% e pacienteve i është nënshtruar mastektomise me disekSION axillar dhe 19% rezekSIONIT sektorial te gjirit.

Te dhenate mbledhura ne 2013-2019 eidentojne nje perqindje te madhe qe i nënshtrohet mastektomise. Aktualisht te dhenat e studimeve te fundit kane ndryshuar qasjen tone drejt kimioterapise neoadjuvante.



Grafiku Nr.6 Centriciteti në popullatën totale

Per tu evidentuar nga studimi eshte fakti qe rreth 15% e rasteve kane me shume se nje mase tumorale pra jane tumore multicentrike .

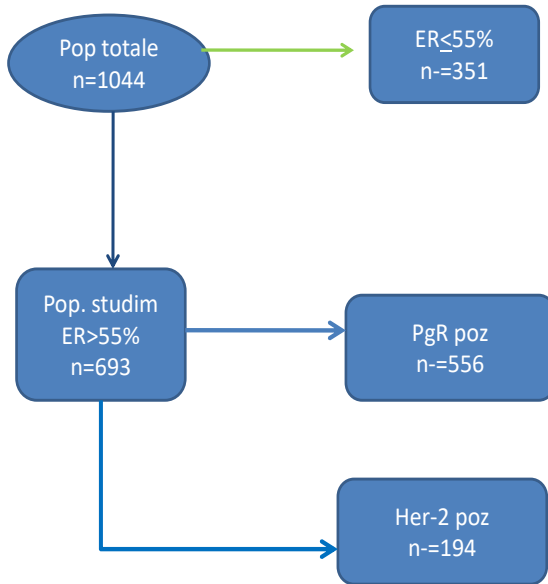
Kjo perqindje e larte duhet te merret ne konsiderate ne stafet multidisciplinare per nevojen e MRI per te perjashtuar nje semundje multicentrike ku kirurgjia konservative eshte ne shumicen e rasteve e pamundur.

Nga dizenjimi i studimit pacientet te cilet do ti nenshtrohen analizes tone statistikore jane paciente te cilat kane mbishprehje te receptorit ER>55%.

Nga 1044 rastet e studjuara, vetëm 693 (66.4%) prej tyre plotësojnë kushtin që kanë ER>55%.

Analiza jonë konsiston në këtë kampion prej 693 pacientesh me kancer te gjirit, që e kanë nivelin e ER më të madh se 55%.

Figura 3.9 Skema e përzgjedhjes së kampionit (popullatës) në studim



Pra popullata që u studiua përfshinte 693 paciente. Nga të cilët prania e receptorit progesteronik u vlerësua në 556 paciente. Dhe prania e mbishprehjes së HER2 në 194 paciente. Në pacientet HER2 pozitiv ka 2 kategori ata me ER pozitivë dhe PgR negativë dhe rastet pozitive për ER dhe PGR.

Tabela 3.4 Karakteristika të përgjithshme të kampionit në studim

Karakteristika demografike	Nr i rasteve	Përqindja
vendbanimi	<i>qytet</i>	484 69.8
	<i>fshat</i>	209 30.2
gjiri i prekur	<i>djathte</i>	357 51.5
	<i>majtë</i>	323 46.6
	<i>te dy</i>	13 1.9
an familjare	<i>Po</i>	50 7.2
	<i>Jo</i>	643 92.8

Tashmë në popullatën që do të studiohet është vlerësuar edhe njëherë shpërndarja demografike si edhe karakteristikat e tumorit si: tipi histologjik, grada tumorale, madhësia e tumorit, stadi i sëmundjes.

Tabela 3.5 Karakteristikat histologjike të tumorit të popullatës në studim.

KARAKTERISTIKA TË TUMORIT	NR I RASTEVE	PËRQINDJA
BIOPSIA	<i>Ductale</i>	534 77.1
	<i>Lobulare</i>	104 15.0
	<i>Medulare</i>	35 5.0
	<i>te rralla</i>	20 2.9
GRADA	<i>I</i>	76 11.0
	<i>II</i>	471 67.9
	<i>III</i>	146 21.1
TUMOR	<2	222 32.0
	2-5	388 56.0
	>5	49 7.0
META	<i>T4d</i>	35 5.0
	<i>Po</i>	42 5.8
	<i>Jo</i>	651 94.2

Nga 693 pacientet e marre ne shqyrtim 651 paciente (94%) kane qene st I-III(jo metastatik)

42 paciente (5.8%) kane qene metastatik qe ne diagnoze pra stadi IV

Tip dominant histologjik eshte carcinoma duktale me 534 raste(77%)

Carcinoma lobulare 104raste (15%)

Carcinoma medulare ka rezultuar në 35paciente (5.0 %)

Carcinoma medulare dhe forma te rralla histologjike perbejne 11.7% te rasteve ne studim.

Grada histologjike e referuar ne raportin bioptik e vleresuar nga anatomopatologu rezulton :

- Grada II ne 471paciente(68%)
- Grada III 146 paciente(21%)
- Grada I ne 76 paciente11%

Nga studimi rezulton qe shumica dermuese e pacienteve jane karakterizuar nga nje mase tumorale 2-5 cm(T2 – sipas klasifikimit TNM)

388 (56%) paciente kane rezultuar me mase tumorale 2-5cm

222 paciente(31.9%) kane patur ne momentin e diagnozes T< 2cm pra T1 sipas TNM

49 paciente pra 7% kane patur tumor >5cm pra T3

35paciente(5%) jane paraqitur me formen inflamatore te gjirit T4d

Tabela 3.6 Tipi i operacionit dhe centriciteti

OPERACIONI		NR I RASTEVE	PËRQINDJA
OP	<i>Maectomi</i>	547	78.6
	<i>rezeksion</i>	146	21.4
	<i>sectional</i>		
CENTER	<i>multicenter</i>	111	15.5
	<i>Unicenter</i>	582	84.5

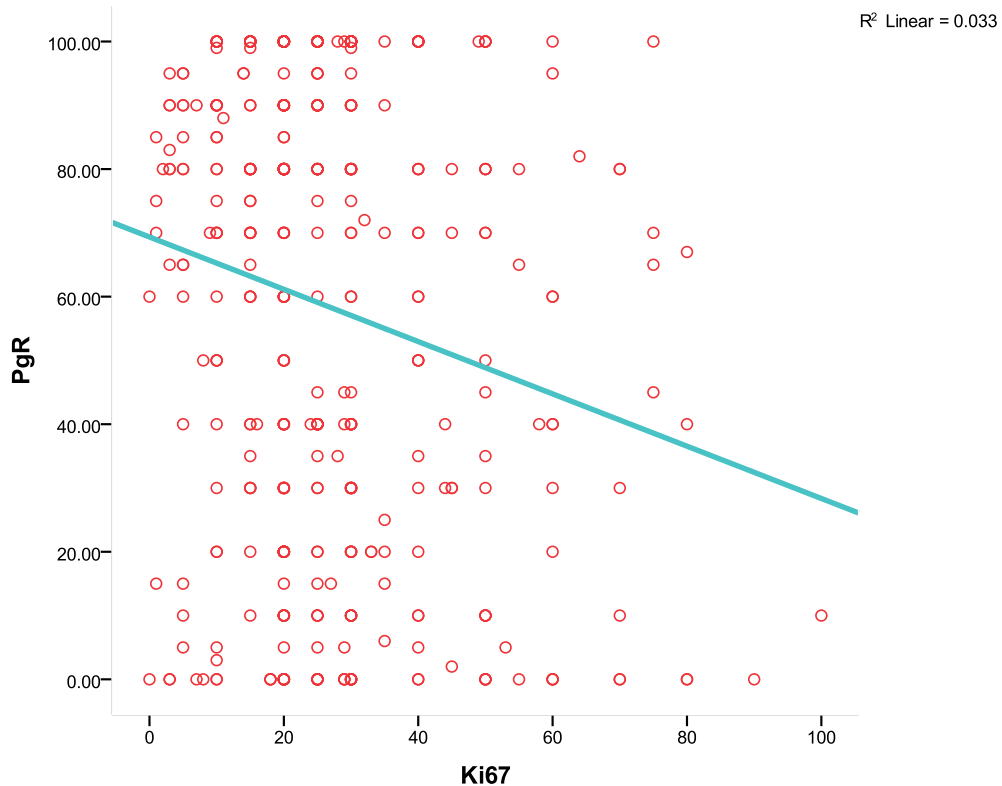
78.6 % e pacienteve i eshte nenshtruar mastektomise me diseksion axillar dhe 21.4% rezeksionit sectorial te gjirit, 15.5% jane multicentrike.

Lidhja mes PgR dhe Ki67

Përmes analizës së regresionit linear u pa se ka një lidhje të kundërt, statistikisht të rëndësishme me PgR (variabli y) dhe vlerave të Ki67 (variabkli x), nga ku mund të thuhet se për çdo rritje të PgR me një njësi , Ki67 ulet me 0.41 njësi. Modeli i ekuacionit është:

$$y = 69.35 - 0.41 x$$

Grafiku më poshtë (graf nr.7) tregon lidhjen mes PgR dhe Ki67.



Grafiku Nr.7 Lidhja mes PgR dhe Ki67

Ne pacientet er pozitiv ne studim u analizua lidhja e shprehjes se PGR dheindeksi i proliferimit ki67. Pavaresisht ER pozitiv ulja e perqindjes se shprehejes se receptorit progesteronik u karakterizua nga nje rritje e ki67. Qe tregon qe vlera e ulet e PGR eshte faktor prognostik pexhorativ pasi dihet qe ki67 e larte karakterizihet klinikisht nga tumor me agresiv dhe pergjigje me te dobet nga hormonterapia.

Analiza tregoi kjo lidhje e kundert ishte me e forte kur vleresohet edhe sipas pranise apo jo te mbishprehjes se HER 2.

Sidoqofte lidhja inverse mbetet e qarte edhe kur HER2 pozitiv.

Poshte eshte paraqitur edhe grafiki lidhja inverse Pgr – ki67 me ose pa HER2

Kur u analizua lidhja e PgR me Ki67, sipas niveleve të Her-2 (poz vs. neg), u pa se lidhja e kundert e PgR me Ki67 është më e fortë në grupin Her-2 negativ, ndërkohë që kjo lidhje (mes PgR dhe Ki67) dobësohet në grupin me Her-2 pozitiv. (në grafik, pjerrësia e linjës është më fortë në grupin Her-2 negativ).

Ekuacioni i regresionit, që shpjegon lidhjen me PgR (variabli y) dhe Ki67(variabli x), në grupin me Her-2 **negativ** është:

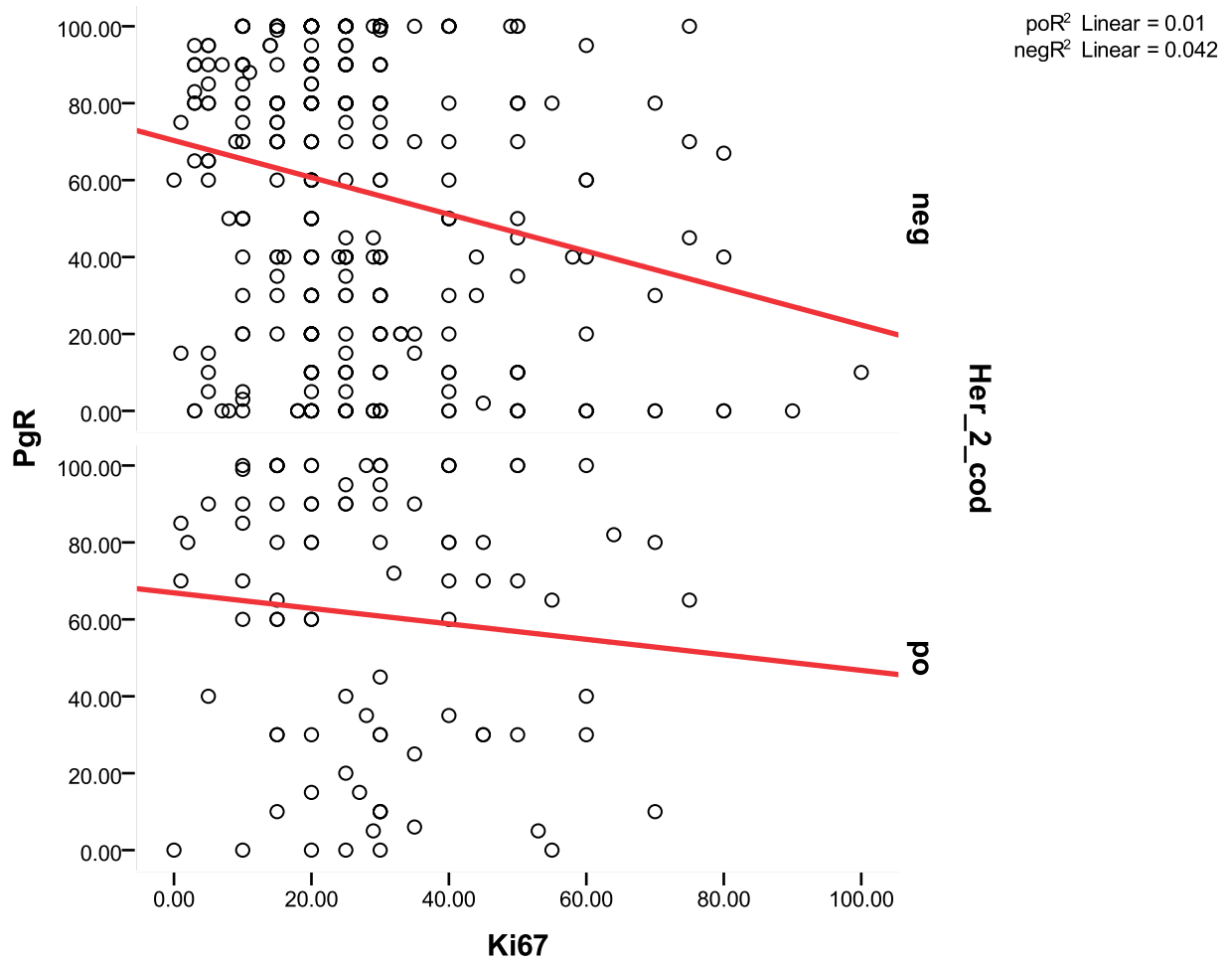
$$y = 66.89 - 0.480 x$$

Ekuacioni i regresionit, që shpjegon lidhjen me PgR (variabli y) dhe Ki67(variabli x), në grupin me Her-2 *pozitiv* është:

$$y = 70.29 - 0.201 x$$

(shih appendix 2)

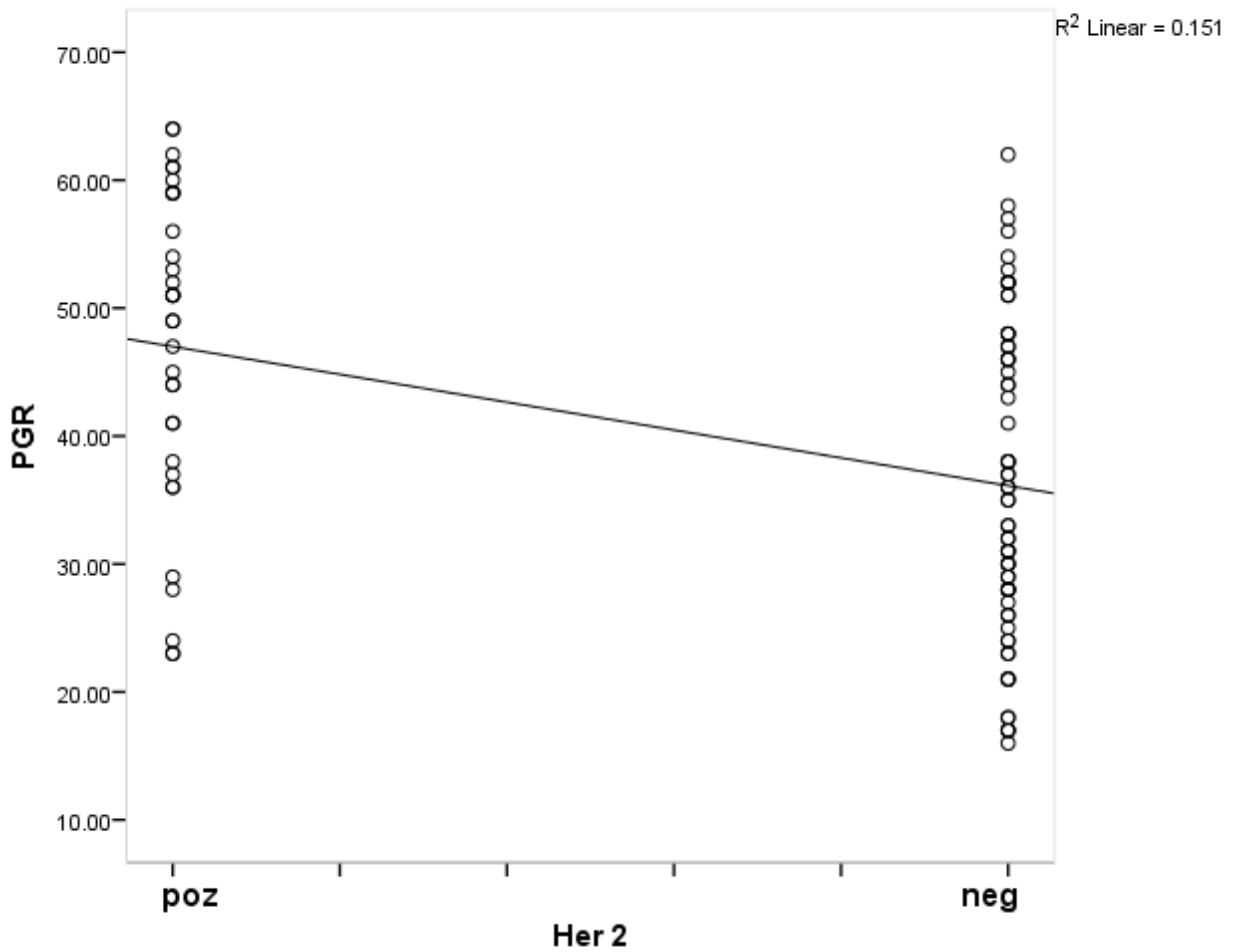
Grafiku më poshtë (graf nr.8) tregon lidhjen mes PgR dhe Ki67, sipas niveleve të Her-2.



Grafiku Nr.8 Lidhja mes PGR dhe Ki67, sipas Her (poz/ neg)

Marrëdhënia mes HER-2 dhe PgR

Nga analiza e të dhënave u gjet një marrëdhënie (lidhje) të kundërt, sinjifikante, mes vlerave të Pgr dhe pozitivitetit të Her-2, (koefiçienti i korrelacionit të Kendals'tau, $r = -0.312$, $p = 0.002$).



Grafiku Nr.9 Marrëdhënia mes HER-2 dhe PgR

Nga tab. 5 shihet se ka një diferencë statistikisht të rëndësishme ($p=0.044$) në vlerat mesatare të PGR, sipas HER, ku shihet se pt me Her poz kanë vlera mesatare të PGR më të ulëta se pt me HER neg, (përkatësisht 43.23 ± 29.27 vs 49.66 ± 33.09). (tab 5)

Tabela 3.7 Diferencat e vlerave mesatare të PGR, sipas HER

Variabli	Her-2		Vlera p*
	poz (n=189)	neg (n=504)	
PgR	43.23 ± 29.27	49.66 ± 33.09	0.044

*t-test

Lidhja mes metave dhe PgR, Her dhe ER

Nga 1044 paciente të përzgjedhura, në 5.9% të tyre (62 paciente) nuk rregjistrohet prania ose jo e metave, për këtë arsye këto pacientë u përjashtuan nga analiza. Kështu rezultojnë 982 gra, me Ca mame, nga të cilat 5.5% kanë meta dhe pjesa tjetër (94.5%) nuk kanë meta.

Tabela 3.8 Lidhja mes metave dhe PgR, Her dhe ER

Meta	Nr i rasteve	Përqindja
Po	54	5.2
Jo	928	88.9
Nuk rregjistrohet	62	5.9
Total	1044	100

Përmes teknikës së regresionit logjistik binar u analizua lidhja mes pranisë së metave me nivelin e PgR dhe ER.

Nga analiza e regresionit u gjet se ka një lidhje statistikisht të rëndësishme mes pranisë së metave dhe uljes së PgR ($p=0.049$). Nuk u gjet lidhje e rëndësishme mes pranisë së metave dhe Her-2 ($p=0.286$).

Mund të thuhet se për ç do ulje të PgR me një njësi (1%), rriten me 1% gjasat për të bërë metastazim [OD:1.01; CI95%: 1.006-1.016].

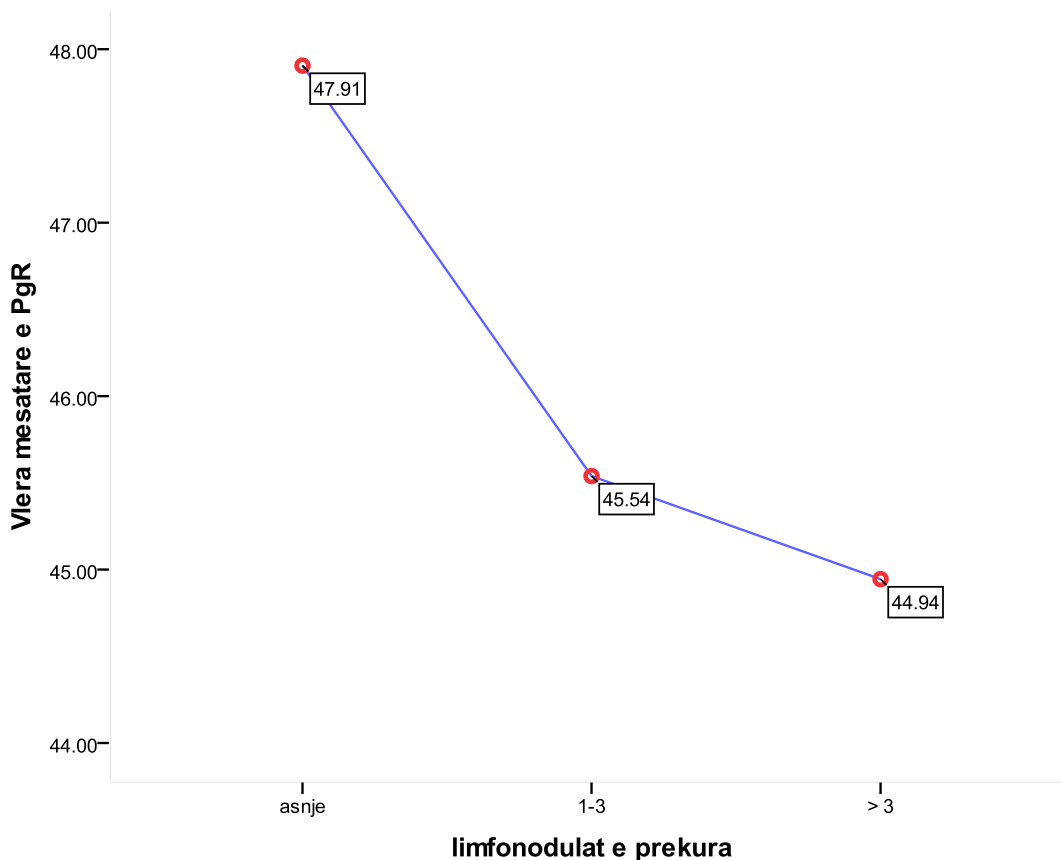
Variablet	Total	meta		OD	CI95%
		po n=54	jo n=928		
Her_2 Poz	356	23	333	1.33	0.759-2.565
	36.30%	42.60%	35.90%		
Neg	626	31	595	reference	
	63.70%	57.40%	64.10%		
PgR	46.11+37.94	43.68+37.34	47.01+37.88	1.01	1.006-1.016

Lidhja mes PgR dhe numrit të limfonodulave të prekura

Në poullatën totale vlerësimi për limfonodula është bërë në 875 individë dhe u pa se nuk ka diferencë statistikisht të rëndësishme në vlerat mesatare të PgR, sipas numrit të limfonodujve të prekur ($p=0.132$).

Nr i limfonodulave të prekura	Pgr						
	N	Mesatare	SD	CI95%		Minimum	Maximum
Asnje	360	47.91	38.24	43.94	51.87	0	100
1-3	244	45.45	37.78	40.69	50.22	0	100
> 3	271	45.02	37.01	40.59	49.45	0	100
Total	875	46.33	37.72	43.83	48.83	0	100

ANOVA një rrugëshë



Grafiku Nr.10 Marredhenia mes vleres mesatare te PGR dhe numrit te limfonodujve te prekur ne popullaten e pergjithshme

Marrëdhënia mes nivelit të PGR dhe numrit të limfonodulave të prekura

Në studim u analizua lidhja mes Pgr dhe numrit të limfonodulave të prekura, vetëm në ato pacientë për të cilat ER ishte më e madhe se 55%. Kështu nga 693 paciente me Ca, në 602 (86.9%) prej tyre ishte i mundur vlerësimi i limfonodujeve të prekur.

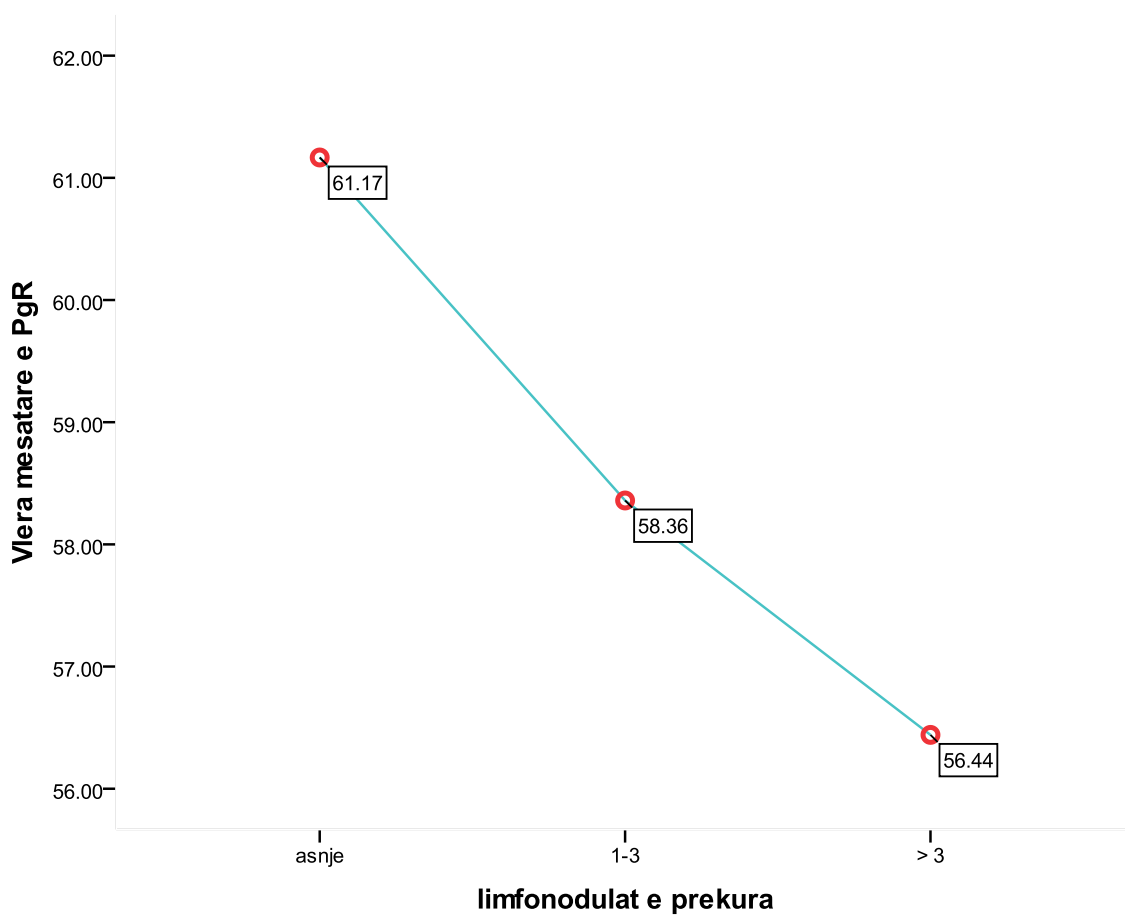
Nga tabela dhe grafiku me poshtë vihet re se me rritjen e numrit të limfonodulave të prekuar, ulet niveli mesatar i PGR. Vlera mesatare e PGR është më e lartë në pacientët pa asnjë limfonodul të prekur (61.17+34.60%), kundrejt atyre me 1-3 limfonodula të prekura

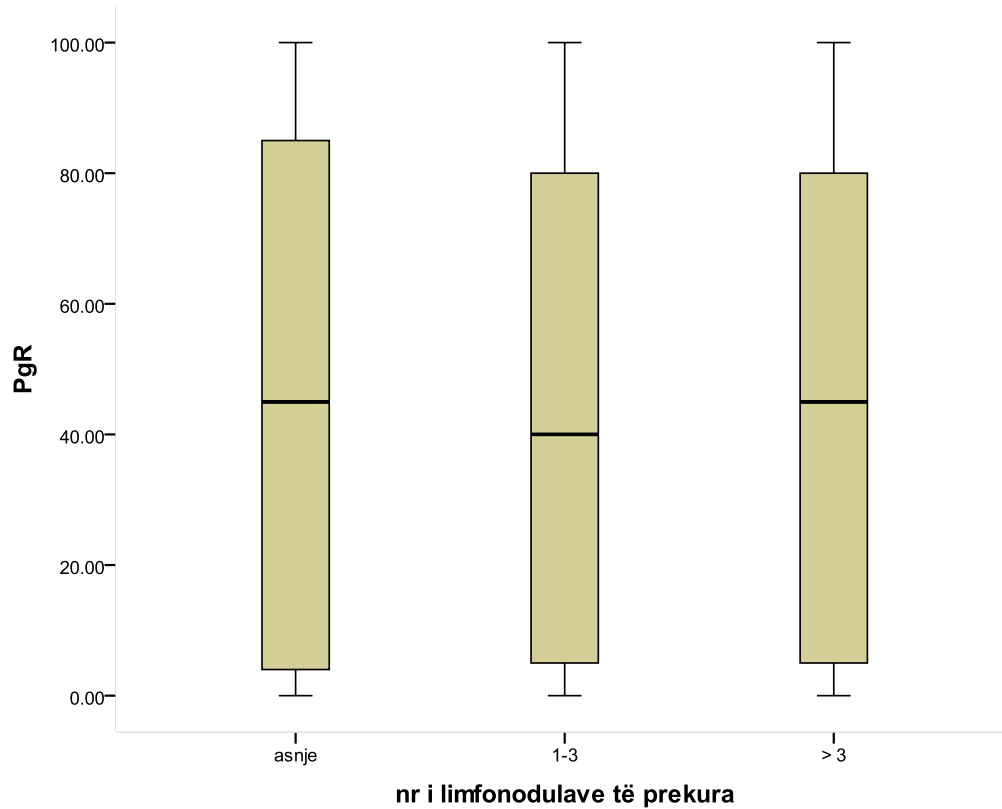
(58.36+35.61%), apo ato me më shumë se tri limfonodula të prekura (56.44+36.09%) (p=0.052).

Tabela 3.9 Testi ANOVA mbi marrëdhënien mes nivelit të PGR dhe numrit të limfonodulave të prekura

Nr i limfonodulave të prekura	PgR						
	N i rasteve	Mesatare	SD	CI95%		Minimum	Maximum
Asnje	258	61.17	34.60	56.92	65.41	0	100
1-3	167	58.36	35.61	52.92	63.80	0	100
> 3	177	56.44	36.09	51.09	61.79	0	100
Total	602	59.00	35.32	56.17	61.83	0	100

Tab 8 ANOVA një rrugëshë

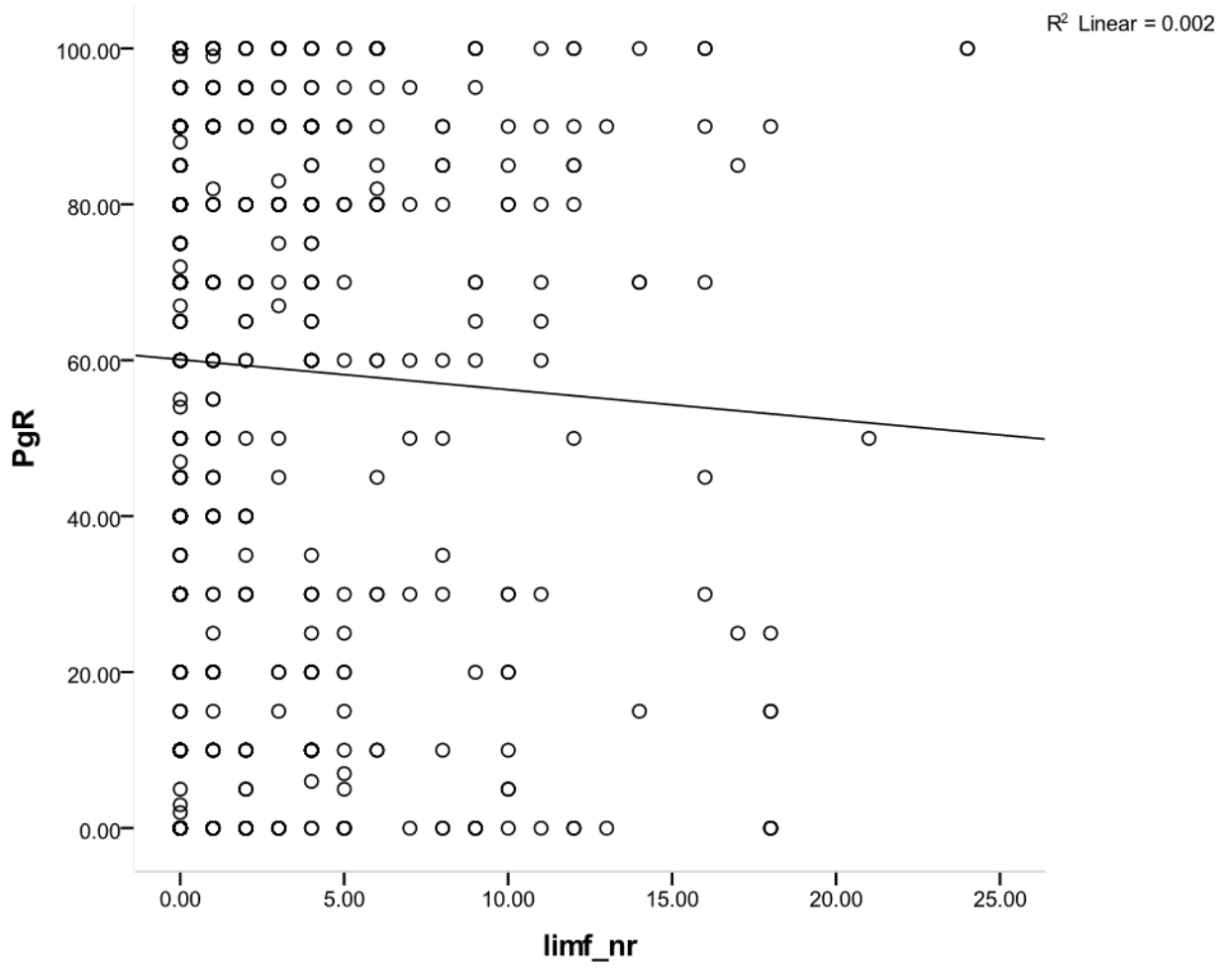




Grafiku 11 Marredhenia mes vleres mesatare te PGR dhe numrit te limfonodujve te prekur ne popullaten ER+

Lidhja mes PGR dhe limfonodulave të prekura.

Përmes koeficientëve të korrelacionit shihet se ka një lidhje të kundërt, mes PGR dhe nr të limfonodulave të prekura, që do të thotë se kur **ulet** PGR, **rritet** nr i limfonodulave të prekura ($r = - 0.046$). Në fakt lidhja është statistikisht e parëndësishme ($p=0.262$), por pritshmëritë janë që duke u rritur madhësia e mostrës, kjo lidhje të jetë sinjifikante (përmes metodës bootstrapping)



IV. DISKUTIME

Kanceri i gjirit është një shqetësim kryesor për shëndetin publik për shkak të shkallës së lartë të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë së tij. Të dhënat e fundit të GLOBOCAN 2018 të prodhuara nga IARC (Agjencia Ndërkombëtare për Kërkimin e Kancerit) nga 185 vende raportuan 2.3 milionë raste të reja (11.7%) të kancerit të gjirit dhe një shkallë vdekshmërie prej 6.9%³⁵. Incidenca e kancerit të gjirit është më e zakonshme në vendet me të ardhura të larta (571/100,000) sesa në qarqet me të ardhura të ulëta (95/10,000), duke reflektuar lidhjen me globalizimin. Kanceri i gjirit zakonisht quhet një grup sëmundjesh (>100) për shkak të pranisë së nëntipave të ndryshëm biologjikë që pasqyrojnë profilin e veçantë molekular dhe karakteristikat klinikopatologjike^{36, 37}. Përveç nëntipave histologjike, profilizimi i shprehjes së gjeneve e ka klasifikuar kancerin e gjirit në nëntipe të ndryshme molekulare, d.m.th., receptor-pozitiv (Luminal A, Luminal B, normal dhe HER-2 (Receptori i faktorit të rritjes së epidermës njerëzore) 2 pozitiv) dhe receptor-negativ. (TNBC (Kanceri i gjirit trefish negativ)) ose si bazal). Lehman dhe bashkëpunëtorë³⁸ identifikuan më tej grupet e ndryshme të emërtuara në nëntipet TNBC Basal like-1, Basal like-2, Immunomodulatory, Mesenchymal, Mesenchymal Stem Cell si dhe Androgen Luminal në varësi të shprehjes së gjeneve të veçanta. Të dhënat e përgjithshme të grumbulluara identifikuan se këto nëntipe të kancerit të gjirit kanë sjellje të ndryshme histopatologjike dhe klinike dhe janë të lidhura me grupmosha dhe etni të ndryshme³⁹, siç janë nëntipet pozitive TNBC dhe HER-2, të cilat janë jashtëzakonisht të zakonshme në të rinjtë dhe në paramenopauzë. Në vendet e zhvilluara, mënyra e jetesës së modifikuar, mosha e vonuar për martesë, vonesa e fëmijës së parë, orari i punës gjatë natës vonë dhe terapia zëvendësuese hormonale janë faktorët kryesorë të rrezikut për zhvillimin e kancerit të gjirit^{40, 41, 42}. Në vendet në zhvillim, arsyet kryesore për incidencën dhe vdekshmërinë e

³⁵Riggio A. I., Varley K. E., Eëlm A. L. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. 2021. <https://www.nature.com/articles/s41416-020-01161-4>.

³⁶Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

³⁷Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17(supplement 3):43–46. doi: 10.7314/APJCP.2016.17.S3.43.

³⁸Brian D Lehmann 1, Joshua A Bauer, Xi Chen, Melinda E Sanders, A Bapsi Chakravarthy, Yu Shyr, Jennifer A Pietenpol Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014.

³⁹ Key, T.; Appleby, P.; Barnes, I.; Reeves, G. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002, 94, 606–616. [CrossRef]

⁴⁰ ACS. American Cancer Society (2016) Breast Cancer Facts & Figures, 2015–2016; American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2016.

⁴¹ Bernstein, L. Epidemiology of Endocrine-Related Risk Factors for Breast Cancer. *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia* 2002, 7, 3–15. [CrossRef]

⁴²55. Albrektsen, G.; Heuch, I.; Hansen, S.; Kvåle, G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: Exploring interaction effects. *Br. J. Cancer* 2004, 92, 167–175. [CrossRef]

lartë të kancerit të gjirit janë mungesa e vetëdijes ose njohurive të duhura për sëmundjen, programet e papërshtatshme të shqyrtimit, diagnoza e vonuar dhe objektet e pamjaftueshme mjekësore^{43, 44, 45}. Ekzistojnë terapi të shumta të disponueshme për trajtimin e kancerit të gjirit duke përfshirë kirurgjinë, radioterapinë, kimioterapinë, endoterapinë dhe imunoterapinë [20, 21]. Pavarësisht disponueshmërisë së këtyre terapive, incidenca dhe vdekshmëria e kancerit të gjirit mbeten të larta [22, 23]. Në rrugën e zgjidhjes së këtij problemi, studime të shumta genomike identifikuan heterogjenitetin intra dhe ndër-tumor në kancerin e gjirit, i cili është shkaku kryesor për rikthimin ose rezistencën ndaj terapive të trajtimit⁴⁶ [23-26]. Për më tepër, studiuesit shkencorë dhe mjekët po zhvillojnë ose përmirësojnë vazhdimisht njohuritë dhe teknologjitë aktuale për të eksploruar heterogjenitetin e tumorit në kancerin e gjirit. Përmirësimi ose avancimi në mjetet e sekuencës, të tilla si sekuenca e gjeneratës së ardhshme, sekuenca me një qelizë, profilizimi i shprehjes hapësinore të gjenit dhe mbështetja e bioinformatikës, po ofron mbështetje të rëndësishme për heterogjenitetin e tumorit^{47, 48, 49, 50, 51, 52}. Gjithashtu, disa agjenci të autorizuar po kontrollojnë gratë me rrezik të lartë të kancerit të gjirit për të zvogëluar incidencën e kancerit të gjirit. Pavarësisht këtyre lehtësive, një numër i rasteve të reja të kancerit të gjirit janë ende në rritje. Arsyeja kryesore është mungesa e informacionit dhe ciklit të saktë në shfrytëzimin e disponueshmërisë së këtyre objekteve. Për më tepër, aktualisht, pandemia COVID-19 në mbarë botën shkaktoi mbyllje të sistemit shëndetësor ose programeve të shqyrtimit, vonesë në disponueshmërinë e diagnostikimit ose trajtimit dhe rritje të diagnozave dhe vdekshmërisë në stadi të avancuara.

Kanceri I gjirit mbetet një patologji me impakt të lartë në shëndetin publik. Vitet e fundit ka një rritje të incidencës së kancerit të gjirit në bote edhe në vendin tonë. Aktualisht,

ë

⁴³Vostakolaei, F.A.; Karim-Kos, H.E.; Janssen-Heijnen, M.L.G.; Visser, O.; Verbeek, A.L.M.; Kiemeny, L. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. *Eur. J. Public Health* 2010, 21, 573–577. [CrossRef]

⁴⁴ 10. Sankaranarayanan, R.; Swaminathan, R.; Brenner, H.; Chen, K.; Chia, K.S.; Chen, J.-G.; Laë, S.C.; Ahn, Y.-O.; Xiang, Y.B.; Yeole, B.B.; et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: A population-based study. *Lancet Oncol.* 2010, 11, 165–173. [CrossRef]

⁴⁵ 11. Sharma, R. Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990–2016: Evidence from Global Burden of Disease Study 2016. *Breast Cancer* 2019, 26, 428–445. [CrossRef]

⁴⁶ Folkerd, E.; Doësett, M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *Breast* 2013, 22, S38–S43. [CrossRef]

⁴⁷ Shiovitz, S.; Korde, L.A. Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Ann. Oncol.* 2015, 26, 1291–1299. [CrossRef]

⁴⁸ Shahbandi, A.; Nguyen, H.D.; Jackson, J.G. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer* 2020, 6, 98–110. [CrossRef]

⁴⁹ Corso, G.; Veronesi, P.; Sacchini, V.; Galimberti, V. Prognosis and outcome in CDH1-mutant lobular breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 2018, 27, 237–238. [CrossRef]

⁵⁰ 32. Corso, G.; Intra, M.; Trentin, C.; Veronesi, P.; Galimberti, V. CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam. Cancer* 2016, 15, 215–219. [CrossRef]

⁵¹ Kechagioglou, P.; Papi, R.M.; Provatooulou, X.; Kalogera, E.; Papadimitriou, E.; Grigoropoulos, P.; Nonni, A.; Zografos, G.; Kyriakidis, D.A.; Gounaris, A. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: Heterozygosity, mutations and protein expression. *Anticancer. Res.* 2014,

⁵²34, 1387–1400. 34. Chen, J.; Lindblom, A. Germline mutation screening of the STK11/LKB1 gene in familial breast cancer with LOH on 19p. *Clin. Genet.* 2001, 57, 394–397. [CrossRef]

kanceri i gjirit është kanceri më i shpeshtë në popullatën e femrave dhe kanceri i dytë më i përhapur në të gjithë popullatën në Shqipëri, ku vetëm për vitin 2020 janë diagnostikuar për herë të parë **936** femra me Kancer Gjiri, ndërsa vdekje si rezultat i kësaj sëmundjeje për periudhën në fjalë janë **260** femra. Shkalla e mbijetesës (MIR- mortality to incidence ratio), e cila llogaritet si raport mes numrit të vdekjeve në total nga kanceri i gjirit dhe numrit të rasteve të reja për një vit të dhënë, në Shqipëri rezulton 0.28 për vitin 2020. Kjo nënkupton që ka një numër të ulët të femrave që vdesin nga kanceri i gjirit krahasuar me numrin e rasteve të reja të diagnostikuara për vitin e marrë në shqyrtim. Krahasuar me vitin 2018, ku shkalla e mbijetesës vlerësohej 0.33, ky tregues është në rënie, si rezultat i rënies së vdekshmërisë dhe numrit të rasteve të reja.⁵²

Ne studimin tone ne pacientet me ER pozitiv ne studim u analizua fillimisht lidhja e shprehjes se PGR dhe indeksi i proliferimit ki67. Pavaresisht ER pozitiv ulja e perqindjes se shprehjes se receptorit progesteronik u karakterizua nga nje rritje e ki67. Qe tregon qe vlera e ulet e PGR eshte faktor prognostik pexhorativ pasi dihet qe ki67 e larte karakterizohet klinikisht nga tumor me agresiv dhe pergjigje me te dobet nga hormonterapia.

Analiza tregoi kjo lidhje e kundert ishte me e forte kur vleresohet edhe sipas pranise apo jo te mbishprehjes se HER 2.

Sidoqofte lidhja inverse mbetej e qarte edhe kur HER2 pozitiv.

Kur u analizua lidhja e PgR me Ki67, sipas niveleve të Her-2 (poz vs. neg), u pa se lidhja e kundërt e PgR me Ki67 është më e fortë në grupin Her-2 negativ, ndërkohë që kjo lidhje (mes PgR dhe Ki67) dobësohet në grupin me Her-2 pozitiv. (në grafik, pjerrësia e linjës është më fortë në grupin Her-2 negativ).

Ne pjesen e dyte u vleresua lidhja mes PgR dhe pranise se Her 2. Vlerat tregojne se ka një diferencë statistikisht të rëndësishme ($p=0.044$) në vlerat mesatare të PGR, sipas HER, ku shihet se pt me Her poz kanë vlera mesatare të PGR më të ulëta se pt me HER neg, (përkatësisht 43.23 ± 29.27 vs 49.66 ± 33.09). (tab 5)

Me pas u analizua lidhja mes pranisë së metave me nivelin e PgR ne pacientet ER>55%.

Nga analiza e regresionit u gjet se ka një lidhje statistikisht të rëndësishme mes pranisë së metave dhe uljes se PgR ($p=0.049$). Nuk u gjet lidhje e rëndësishme mes pranisë së metave dhe Her-2 ($p=0.286$).

Mund të thuhet se për ç do ulje të PgR me një njësi (1%), rriten me 1% gjasat për të bërë metastazim [OD:1.01; CI95%: 1.006-1.016].

Në studim u analizua edhe lidhja mes PgR dhe numrit të limfonodulave të prekura, vetëm në ato pacientë për të cilat ER ishte më e madhe se 55%. Kështu nga 693 paciente me Ca, në 602 (86.9%) prej tyre ishte i mundur vlerësimi i limfonodujeve të prekur.

Nga tabela dhe grafiku me poshtë vihet re se me rritjen e numrit të limfonodulave të prekuar, ulet niveli mesatar i PGR. Vlera mesatare e PGR është më e lartë në pacientët pa asnjë limfonodul të prekur ($61.17+34.60\%$), kundrejt atyre me 1-3 limfonodula të prekura ($58.36+35.61\%$), apo ato me më shumë se tri limfonodula të prekura ($56.44+36.09\%$) ($p=0.052$).

Përmes koeficientëve të korrelacionit shihet se ka një lidhje të kundërt, mes PGR dhe nr të limfonodulave të prekura, që do të thotë se kur ulet PgR, rritet nr i limfonodulave të prekura ($r = -0.046$). Në fakt lidhja është statistikisht e parëndësishme ($p=0.262$), por pritshmëritë janë që duke u rritur madhësia e mostrës, kjo lidhje të jetë sinjifikante (përmes metodës bootstrapping)

Pra studimi vertetoi hipotezat e studimit.

Receptori progesteronik ka vlere prognostike ne kancerin e gjirit ER pozitiv. Shprehja e ulet ose mungesa e tij (PgR) korrelohet me nje ki67 me te larte, probabilitet me te larte per metastaza ne distance qe ne diagnoze dhe metastaza ne linfonodujt lokoregionale aksilare.

V. PËRFUNDIME

Key points!

Cfare eshte tashme e njohur mbi kete subjekt?

- Receptoret hormonale ,statusi I Her2 ,ki67 jane faktore predictive e prognostike per kancerin e gjirit.
- Her2 zoteron nje vlere prediktive te qarte mbi efikasitetin e terapive te targetuar anti her2.
- Prania e receptorit Estrogjenik parashikon efikasitetin e terapise hormonale adjuvante apo kurative.ai zoteron vlere prognostike te njohur.

Cfare shton studimi yne

- Ne studimin tone u pa qe ne tumoret qe shprehnin ER te larte sjellja tumorale modifikohej nga variabiliteti i receptorit progesteronik.
- Prania e ulet e receptorit progesteronik u shoqerua me nje prezantim me te agravuar te semundjes ne diagnoze.
- Ne paciente me Receptor Progesteronik te ulet u vu re me shume prekje te limfonodujve te aksiles.pra nje stad me i avancuar.
- Ne pacientet me receptore progesteronik te ulet u evidentua nje indeks proliferimi me i larte (pra nje aftesi e larte e qelizes tumorale per tu shumuar)
- Ne pacientet metastatike ER pozitive vlea e receptorit estrogjenik rezultoi me e ulet pra mund te themi se matja e receptorit progesteronik ne kancerin e gjirit eshte po aq e rendesishme sa ER pasi mbart vlere prognostike dhe prediktive.
- Pacientet me PGR te ulet edhe ne |ER pozitiv kane qe shprehje te shtuar te gjenit Her2, i cili karakterizohet nga nje agresivitet biologjik me i rritur.

Si mund te ndikoje kjo ne praktiken klinike ?

Ne stade te hershme ER pozitiv duhet te konsidohet terapia adjuvante me kimioterapi nese receptori progesteronik eshte i ulet.⁵³

Duhet marre ne konsiderate qe mund te kemi nje rezistence intrinseke ndaj terapise hormonale per shkak se mungesa e Pgr ndoshta i dedikohet nje rruge aberrante te shprehjes se receptoreve hormonale.⁵⁴

Shprehja e ulet e PGR mund te perdoret si faktor prognostik dominant per tumoret luminal -like duke u korreluar me faktore te tille si ki67 ,grada histologjike apo stadi I semundjes.⁵⁵

Kufizimet e studimit

Edhe ne praktiken boterore ka diskordanca midis percaktimit te asaj qe quhet receptor hormonal i ulet. Ndonese hormonoterapi mund ti ofrohet pacientit edhe ne rastet ER apo Pgr >1% studimet tregojne qe tumoret me vlere <10% te ER shfaqin sjellje klinike me te

ngjashme me ER negativ qofte ne menyren si i pergjigjen kimioterapise neoadjuvante apo edhe prognozes. keshtu qe ne studimin tim per receptorin estrogenik eshte vene cut-off vlera >55% e progesteroni eshte konsideruar si variabel i ndryshueshem.

Rekomandime

Stabilizimi i rregjistrit të kancerit

Regjistri i kancerit është një proces mbikëqyrjeje që mbledh të dhënat e incidencës së kancerit, vdekshmërisë, diagnozës dhe trajtimit. Është e nevojshme që hartimi i politikave të zbatojë përpjekjet e kërkuara për të kontrolluar incidencën e kancerit dhe për të identifikuar fushat për t'u fokusuar për parandalimin e kancerit [85, 182, 183]. Aktualisht, shumica e regjistrave të kancerit janë fokusuar në mbledhjen e të dhënave në dy pika kohore, d.m.th., në kohën e incidencës (diagnoza) dhe në vdekje (vdekshmëri). Për strategjitë më të mira për të luftuar situatat më të këqija të kancerit të gjirit, rastet duhet të ndiqen tërësisht për vlerësimin e mbijetesës dhe përgjigjen e trajtimit. I gjithë ky informacion do të ndihmojë në nxjerrjen e efektivitetit të diagnozës, terapisë dhe shërbimeve të përgjithshme të kujdesit ndaj kancerit në vend.

Imunohistokimia rekomandohet të kryhet në çdo pacient në momentin e diagnozës histopatologjike. Ky informacion është i domosdoshëm për trajtimin adekuat të pacientëve. Qendrimi terapeutik bazohet në stadin klinik, imazherik dhe faktoreve prognostike që sigurohen nga imunohistokimia.

VI. BIBLIOGRAFIA:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* . 2021;71(3):209–249. [PubMed] [Google Scholar]
2. ¹Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* . 2021;71(1):7–33. [PubMed] [Google Scholar]
3. ¹Female breast cancer surpasses lung as the most commonly diagnosed cancer worldwide. <http://pressroom.cancer.org/GlobalCancerStats2020> .
4. ¹Heer E., Harper A., Escandor N., Sung H., McCormack V., Fidler-Benaoudia M. M. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *The Lancet Global Health* . 2020;8(8):e1027–e1037. [PubMed] [Google Scholar]
5. ¹Oluwasanu M., Olopade O. I. Global disparities in breast cancer outcomes: new perspectives, widening inequities, unanswered questions. *The Lancet Global Health*,. 2020;8(8):e978–e979. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. ¹Bravaccini S, Bronte G, Scarpi E, et al. The impact of progesterone receptor expression on prognosis of patients with rapidly proliferating, hormone receptor-positive early breast cancer: a post hoc analysis of the IBIS 3 trial. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2020;12. doi:10.1177/1758835919888999
7. ¹<https://www.healthline.com/health/breast-cancer/er-positive-prognosis-life-expectancy>
8. ¹Mammary gland stem cells and their application in breast cancer Xing Yang,^{1,2} Hui Wang,¹ and Baowei Jiao¹ -Oakes, S.R., Hilton, H.N. & Ormandy, C.J. Key stages in mammary gland development - The alveolar switch: coordinating the proliferative cues and cell fate decisions that drive the formation of lobuloalveoli from ductal epithelium. *Breast Cancer Res* 8, 207 (2006). <https://doi.org/10.1186/bcr1411>
9. M W Beckmann I, D Niederacher, H G Schnürch, B A Gusterson, H G Bender Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity, *J Mol Med (Berl)* 1997 Jun;75(6):429-39. doi: 10.1007/s001090050128.
10. Li Zhou , Maria Rueda , Abedalrhman Alkhateeb Classification of Breast Cancer Nottingham Prognostic Index Using High-Dimensional Embedding and Residual Neural Network, *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 13;14(4):934.doi: 10.3390/cancers14040934.
11. ¹Renan Gomes do Nascimento, Kaléu Mormino Otoni, Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? https://www.mastology.org/ep-content/uploads/2020/09/MAS_2020024_AOP.pdf
12. Howell et al., ICI 182,780 (Faslodex): development of a novel, "pure" antiestrogen, 2000, *Cancer*. 2000 Aug 15;89(4):817-25.doi: 10.1002/1097-0142(20000815)89:4<817::aid-cnrc14>3.0.co;2-6.
13. Xing Yang,^{1,2} Hui Wang,¹ and Baowei Jiao¹ Mammary gland stem cells and their application in breast cancer - *Breast Cancer Res* 8, 207 (2006). <https://doi.org/10.1186/bcr1411>
14. ¹Oakes, S.R., Hilton, H.N. & Ormandy, C.J. Key stages in mammary gland development - The alveolar switch: coordinating the proliferative cues and cell fate decisions that drive

- the formation of lobuloalveoli from ductal epithelium. *Breast Cancer Res* 8, 207 (2006). <https://doi.org/10.1186/bcr1411>
15. ¹M W Beckmann ¹, D Niederacher, H G Schnürch, B A Gusterson, H G Bender Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity *J Mol Med (Berl)*. 1997 Jun;75(6):429-39. doi: 10.1007/s001090050128.
 16. Yixiao Feng,^{a,b} Mia Spezia,^b Shifeng Huang,^{a,b} Chengfu Yuan,^{b,c} Zongyue Zeng,^{b,d} Linghuan Zhang,^{b,e} Xiaojuan Ji,^{b,e} Wei Liu,^{a,b} Bo Huang,^{b,d,f} Wenping Luo,^{b,g} Bo Liu,^{a,b} Yan Lei,^{a,b} Scott Du,^{b,h} Akhila Vuppapapati,^{b,h} Hue H. Luu,^b Rex C. Haydon,^b Tong-Chuan He,^b and Guosheng Rena,* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis
 17. ¹<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
 18. Alban Ylli, Kozeta Filipi, Bajram Dedja, Besjan Elezaj. Kontrolli i kancerit te gjirit ne Shqiperi 2012-2018 <http://www.ishp.gov.al/wp-content/uploads/2021/06/6Ca-gjirit-ne-Shqiperi-tetor-2019-buletin.pdf>
 19. ¹Yixiao Feng,^{a,b} Mia Spezia,^b Shifeng Huang,^{a,b} Chengfu Yuan,^{b,c} Zongyue Zeng,^{b,d} Linghuan Zhang,^{b,e} Xiaojuan Ji,^{b,e} Wei Liu,^{a,b} Bo Huang,^{b,d,f} Wenping Luo,^{b,g} Bo Liu,^{a,b} Yan Lei,^{a,b} Scott Du,^{b,h} Akhila Vuppapapati,^{b,h} Hue H. Luu,^b Rex C. Haydon,^b Tong-Chuan He,^b and Guosheng Rena,* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis *Genes Dis*. 2018 May 12;5(2):77-106. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
 20. ¹<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
 21. Sandrine Dabakuyo-Yonli ¹, Patrick Arveux; Epidemiology of breast cancer. *Rev Prat*. 2020 Sep;70(7):726-729.
 22. ¹Francys C Verdial ¹, Ruth Etzioni Demographic changes in breast cancer incidence, stage at diagnosis and age associated with population-based mammographic screening. *J Surg Oncol*. 2017 Apr;115(5):517-522. doi: 10.1002/jso.24579. Epub 2017 Feb 14.
 23. Harris M. et al, A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma ad infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer*. 1984 Jul;50(1):23-30. doi: 10.1038/bjc.1984.135
 25. ¹Aju Mathew, Padma S. Rajagopal, Vipin Villgran, Gurprataap S. Sandhu, Rachel C. Jankowitz, Mini Jacob, Margaret Rosenzweig, Steffi Oesterreich, and Adam Brufsky
 26. Distinct Pattern of Metastases in Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast pattern of metastases in patients with invasive lobular carcinoma of the breast *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017 Jun; 77(6): 660–666.
 27. ¹Sandra Tomlinson-Hansen; Myra Khan; Sebastiano Cassaro. Breast Ductal Carcinoma in Situ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567766/>
 28. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantDCIS.html>
 29. ¹David J. Dabbs. Breast pathology. March 2008
 30. ¹Jaafar Makki Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance: *Clin Med Insights Pathol*. 2015 Dec 21;8:23-31. doi: 10.4137/CPath.S31563. eCollection 2015.

31. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOS.html>
32. Rakha EA, El-Sayed ME, LeAH, et.al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J.Clin Oncol* 2008
33. Start RD, Flynn MS, Cross SS, et al. Is the grading of breast carcinomas affected by a delay in fixation? *Virchows Arch* 1991, 419,475-477.
34. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantlcis.html>
35. ¹Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* . 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.
36. ¹Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* . 2016;17(supplement 3):43–46. doi: 10.7314/APJCP.2016.17.S3.43.
37. ¹Brian D Lehmann 1, Joshua A Bauer, Xi Chen, Melinda E Sanders, A Bapsi Chakravarthy, Yu Shyr, Jennifer 21492.A PietenpolIdentification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014.
38. ¹ Key, T.; Appleby, P.; Barnes, I.; Reeves, G. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. *J. Natl. Cancer Inst*. 2002, 94, 606–616. [CrossRef]
39. ¹ ACS. American Cancer Society (2016) Breast Cancer Facts & Figures, 2015–2016; American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2016.
40. ¹ . Bernstein, L. Epidemiology of Endocrine-Related Risk Factors for Breast Cancer. *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia* 2002, 7, 3–15. [CrossRef]
41. ¹55. Albrektsen, G.; Heuch, I.; Hansen, S.; Kvåle, G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: Exploring interaction effects. *Br. J. Cancer* 2004, 92, 167–175. [CrossRef]
42. Vostakolaei, F.A.; Karim-Kos, H.E.; Janssen-Heijnen, M.L.G.; Visser, O.; Verbeek, A.L.M.; Kiemeneij, L. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. *Eur. J. Public Health* 2010, 21, 573–577. [CrossRef]
43. ¹ 10. Sankaranarayanan, R.; Sëaminathan, R.; Brenner, H.; Chen, K.; Chia, K.S.; Chen, J.-G.; Laë, S.C.; Ahn, Y.-O.; Xiang, Y.B.; Yeole, B.B.; et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2010, 11, 165–173. [CrossRef]
44. ¹ 11. Sharma, R. Breast cancer incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio (MIR) are associated with human development, 1990–2016: Evidence from Global Burden of Disease Study 2016. *Breast Cancer* 2019, 26, 428–445. [CrossRef]
45. ¹ Folkerd, E.; Doësett, M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *Breast* 2013, 22, S38–S43. [CrossRef]
46. ¹ Shiovitz, S.; Korde, L.A. Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Ann. Oncol*. 2015, 26, 1291–1299. [CrossRef]
47. ¹ Shahbandi, A.; Nguyen, H.D.; Jackson, J.G. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer* 2020, 6, 98–110. [CrossRef]

48. ¹ Corso, G.; Veronesi, P.; Sacchini, V.; Galimberti, V. Prognosis and outcome in CDH1-mutant lobular breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 2018, 27, 237–238. [CrossRef]
49. ¹ 32. Corso, G.; Intra, M.; Trentin, C.; Veronesi, P.; Galimberti, V. CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam. Cancer* 2016, 15, 215–219. [CrossRef]
50. ¹ Kechagioglou, P.; Papi, R.M.; Provatopoulou, X.; Kalogera, E.; Papadimitriou, E.; Grigoropoulos, P.; Nonni, A.; Zografos, G.; Kyriakidis, D.A.; Gounaris, A. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: Heterozygosity, mutations and protein expression. *Anticancer. Res.* 2014, 34, 1387–1400. 34.
51. Chen, J.; Lindblom, A. Germline mutation screening of the STK11/LKB1 gene in familial breast cancer with LOH on 19p. *Clin. Genet.* 2001, 57, 394–397. [CrossRef]
52. World health organization, international agency for research on cancer/open data.
53. "21. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone Receptor Status Significantly Improves Outcome Prediction Over Estrogen Receptor Status Alone for Adjuvant Endocrine Therapy in Two Large Breast Cancer Databases. *JCO* (2003) 21(10):1973–9. doi: 10.1200/JCO.2003.09.099"
54. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Progesterone Receptor Loss Identifies Luminal B Breast Cancer Subgroups at Higher Risk of Relapse. *Ann Oncol* (2013) 24(3):661–8. doi: 10.1093/annonc/mds430
55. "Goldhirsch A, Eierl EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the Treatment of Women with Early Breast Cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* (2013) 24(19):2206–23. doi: 10.1093/annonc/mdt303"