

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I KIRURGISË

DISERTACION

Për Marrjen e Gradës Shkencore

DOKTOR

Roli i brakiterapisë në trajtimin e kancerave gjinekologjikë

Kandidati:
Enes Hafizi

Udhëheqës shkencor:
Prof. Asc. Dr. Helidon Nina

Tiranë 2022



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I KIRURGJISË

DISERTACION

PARAQITUR NGA:

Enes Hafizi

TEMA:

Roli i brakiterapisë në trajtimin e kancerave gjinekologjike

MBROHET MË DATË _____ 2022 PARA JURISË:

<u>Prof..Gjergji Belba</u>	Kryetar	
<u>Prof.Mehdi Alimehmeti</u>	Anëtar	(Oponent)
<u>Prof.Asc.Myzafer Kacaj</u>	Anëtar	(Oponent)
<u>Prof.Asc.Edite Sadiku</u>	Anëtar	
<u>Prof.Enver Roshi</u>	Anëtar	

Abstrakti

Qëllimi: Qëllimi i këtij studimi të udhëhequr në Qendrën Spitalore Universitare (QSUT) “Nënë Tereza, Tiranë ishte vlerësimi i rolit të brakiterapisë në trajtimin e kancerave gjinekologjike (specifikisht kanceri i qafës së mitrës dhe kanceri i endometrit), ndjekja në dinamikë e pacienteve të diagnostikuar me kancer me anë të CT, si dhe vlerësimi i karakteristikave socio-demografike, profilit klinik, trajtimit dhe prognozës së pacienteve të diagnostikuara me kancer.

Metodologjia: Ky studim i llojit rast-seri (deskriptiv) apo pretest posttest me një grup u kryer gjatë periudhës 2009-2012. Popullata në studim kishte në kontigjentin e saj dy nëngrupe pacientësh, pacientët me kancer të qafës së mitrës dhe/ose pacientët me kancer të endometrit me madhësi kampioni 202 dhe 54 femra paciente, përkatësisht. Përsa i përket kampionimit përzgjedhja u bë si një bateri rastesh, në mënyrë pothuajse të njëpasnjëshme (konsekutive). Instrumentat e përdorur për një sërë variablash socio-demografikë dhe klinikë ishin pyetëtori i targetuar dhe kartela klinike, ndërsa për vlerësimin diagnostik dhe prognostik, instrumentet e përdorura ishin tomografia e kompjuterizuar si dhe histopatologjia, për të cilat u grumbulluan të dhëna imazherike dhe laboratorike në kohë të ndryshme, konkretisht pas ndërhyrjes kirurgjikale (në se ishte kryer), pas cdo seance brakiterapie (cdo javë për 3 javë), dhe pas dy ose 4 muajsh pas përfundimit të trajtimit. Modeli Linear i Përgjithshëm (me matje të përsëritura) dhe regresioni logjistik binar u përdorën për të vlerësuar faktorët bashkëshoqërues të modalitetit të trajtimit (brakiterapi) dhe reduktimit të përmasave tumorale.

Rezultatet: Në tërësi, moshë mesatare e femrave me kancer të qafës së mitrës që janë përfshirë në këtë studim ishte 54.6 ± 9.6 vjeç, ndërsa për pacientët me kancer të endometrit ishte 63.4 vjeç. Vetëm 5,8% e pacientëve me kancer cervixi kanë kryer brakiterapi pa formë të kombinuara të radiokimioterapisë, me një reduktim mesatar 48.6%, kundrejt 51.8% të kombinimit me radioterapi eksterne, në fund të trajtimit. Sakaq, një pjesë e konsiderueshme e pacientëve me kancer endometri (44.4%) u trajtuan me brakiterapi (pa radioterapi eksterne). Përsa i përket reduktimit thuaj total të tumorit të kancerit të qafës së mitrës, mesatarja e kohës së mbijetesës (sipërfaqja nën kurbë nga intervali 0 deri në kohën maksimale) ishte 51.1, ndërsa mediana (si koha më e vogël në të cilën probabiliteti i mbijetesës bie nën 50%) ishte 21.0. Nuk paraqiten diferenca sinjifikate përsa i përket efekteve anësore tek pacientët që janë trajtuar vetëm me brakiterapi ($Me=0$), dhe pacientëve që janë trajtuar me radioterapi eksterne dhe brakiterapi ($Me=1$), $p=0.2$.

Konkluzionet: Brakiterapia është terapi efikase në reduktimin e përmasave të tumorit pas cdo seance, megjithëse lehtësisht më inferiore sesa radioterapia e kombinuar, por pa diferenca përsa i përket efekteve anësore me këtë të fundit. Një pjesë e madhe të tumoreve pas njëfarë kohë jo shumë të gjatë zvogëlohen ndjeshëm në përmasa deri në zhdukje.

Fjalët kyce: kancer i qafës së mitrës, kancer i endometrit, brakiterapi, radioterapi, onkologji

Abstract

Aim: The aim of this study conducted in the Oncology Service of the University Hospital, Tirana, was to evaluate the role of brachytherapy in the treatment of gynecological cancers (specifically cervical cancer and endometrial cancer), follow up on the dynamics of patients diagnosed with cancer through of CT, as well as the assessment of socio-demographic characteristics, clinical profile, treatment and prognosis of patients diagnosed with gynecological cancer

Methods: This study of the case-series type or pretest posttest with one group was held during the period 2009-2012. The study population had in its contingent two subgroups of patients, patients with cervical cancer and/or patients with endometrial cancer with a sample size of 202 and 54 female patients, respectively. With regard to sampling, the selection was made as a battery of cases, in almost consecutive cases. The instruments used for socio-demographic and clinical variables were the targeted questionnaire and clinical records, while for the diagnostic and prognostic evaluation, the instruments used were computerized tomography and histopathology, for which imaging and laboratory data were collected at different times, specifically after the surgical intervention (when it was performed), after each brachytherapy session (every week for 3 weeks), and after two or 4 months after the end of the treatment. The General Linear Model (with repeated measurements) and binary logistic regression were used to evaluate the associated factor of the treatment modality (brachytherapy) and the reduction of tumor size.

Results: Overall, the average age of women with cervical cancer included in this study was 54.6 ± 9.6 years, while that of patients with endometrial cancer was 63.4 years. Only 5.8% of cervical cancer patients have performed brachytherapy without combined forms of radiochemotherapy, with an average reduction in tumor size of 48.6%, against 51.8% of those treated with external radiotherapy, after all treatment's sessions. Therefore, a significant part of endometrial cancer patients (44.4%) were treated with brachytherapy alone (without external radiotherapy). In terms of total tumor reduction in cervical and uterine cancer, the mean survival time (area under the curve from the interval 0 to maximum) was 51.1, while the median (the shortest time in which survival probability falls below 50%) was 21.0. There are no significant differences in terms of side effects in patients who were treated with brachytherapy alone ($Me=0$), and patients who were treated with external radiotherapy and brachytherapy ($Me=1$), $p=0.2$.

Conclusions: Brachytherapy is an efficient therapy in reducing tumor size after each session, although slightly inferior to combined radiotherapy, but with no difference in terms of side effects compared to the last one. A large part of the tumors after some time get reduced noticeably to the point of shrinkage.

Key words: cervical cancer, endometrial cancer, brachytherapy, radiotherapy, oncology

DEKLARATË

Deklaroj se disertacioni “Roli i brakiterapisë në trajtimin e kancerave gjinekologjikë” është punim i shkruar prej meje, në përfundim të ciklit të tretë të studimeve pasuniversitare të doktoraturës, pranë Departamentit të Kirurgjisë, Fakulteti i Mjekësisë, Universiteti i Mjekësisë, Tiranë. Ky punim është punimi im origjinal dhe nuk është prezantuar ndonjëherë pranë ndonjë institucioni tjetër për vlerësim.

© Copyright

Enes Hafizi

2022

Të gjitha të drejtat të rezervuara.

Falenderime

Në rradhë të parë dua të shpreh falenderime për Prof. Asc. Dr. Helidon Nina, për mentorimin dhe udhëzimet e vyera akademike-profesionale, të cilat më shërbyen gjatë shkrimit të këtij punimi shkencor.

Falenderime të përzemërta shkojnë për kolegët dhe pedagogët e Departamentit të Kirurgjisë në Universitetin e Mjekësisë Tiranë, dhe Shërbimin e Onkologjikut, në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, për mbështetjen e pakursyer dhe ofrimin e mjedisit të favorshëm akademiko-profesional, gjatë gjithë procesit të finalizimit të këtij disertacioni, në përmbushje të kushteve dhe detyrimeve të ciklit të tretë të studimeve doktorale.

Së fundi, dua të falenderoj pafund familjen time, për ndihmesën e madhe dhe mbështetjen e pakursyer morale gjatë studimeve doktorale dhe shkrimit të këtij punimi shkencor.

Përmbajtja

Abstrakti.....	II
Abstract.....	III
Deklaratë.....	IV
Falenderime.....	V
Tabela e përmbajtjes.....	VI
Lista e akronimeve.....	VIII
Parathënie.....	IX
1.Hyrje	X
1.1 Anatomia gjinekologjike.....	X
1.2. Kancerat gjinekologjikë.....	XI
1.2.1. Kanceri i qafës së mitrës.....	XII
1.2.2 Kanceri i endometrit.....	XVI
1.2.3. Kanceri i ovareve.....	XVI
1.2.4. Kanceri primar vaginal.....	XVI
1.3. Historia e radioterapisë dhe brakiterapisë.....	XVII
1.4. Brakiterapia, parimet e përgjithshme.....	XVII
1.5. Efektet anësore të brakiterapisë.....	XXII
1.6. Cilësia e jetës së pacientëve post-kancer gjinekologjikë dhe post-radioterapi (brakiterapi)	XXIII
1.7. Mbrojtja nga rrezatimi.....	XXIII
2. Qëllimi dhe Objektivat e Studimit	XXIVError! Bookmark not defined.
2.1. Qëllimi i Studimit	xxiv
2.2. Objektivat Specifike të Studimit.....	1
2.3. Hipotezat e Studimit	2
2.4. Rëndësia e studimit dhe përfituesit nga studimi.....	2
3. Metodologjia.....	3
3.1. Lloji i studimit.....	4
3.2. Periudha kohore e realizimit të studimit dhe punimit shkencor	4

3.3. Popullata në studim dhe kampionimi.....	4
3.4. Instrumenti dhe mbledhja e të dhënave socio-demografike dhe klinike.....	5
3.5. Analiza Statistikore.....	5
3.7. Konsideratat etike.....	6
4. Rezultatet	7Error! Bookmark not defined.
4.1 Analiza e rezultateve të pacientëve me kancer të qafës së mitrës, trajtuar me brakiterapi	8
5. Diskutimi.....	Error! Bookmark not defined. 32
5.1. Limitimet e studimit.....	34
6. Konkluzione.....	Error! Bookmark not defined. 35
7. Rekomandime	Error! Bookmark not defined. 36
8. Bibliografia	37

Lista e akronimeve

SPSS - Statistical Package for Social Sciences

TK- Tomografi e kompjuterizuar,

RM - Rezonanca magnetike

PET - Tomografia me emëtim të pozitronëve

HPV - Human papilloma virus

HIV - Human immunodeficiency virus

SST – Sëmundje seksualisht të transmetueshme

USPSTF- Task forca e shërbimeve parandaluese të U.S

CBC- Analizë e gjak komplet

CMP- Paneli metabolik

IDU-Implantet me dozë të ulët

IDL-Implantet me dozë të lartë

KPK-Komisioni i Mbrojtjes nga Rrezatimi

HTA- Hipertensioni arterial

Parathënie

Ky studim orvatet të ofrojë një panoramë të qartë të evidencës disavjecare të përdorimit të brakiterapisë si një modalitet trajtimi për kancerat gjinekologjikë, e vecanërisht kancerin e qafës së mitrës dhe kancerin e endometrit. Brakiterapia është një formë e terapisë me rrezatim (radioterapi) ku një burim i mbyllur rrezatimi vendoset brenda ose pranë zonës që kërkon trajtim, pra tumorit prezent gjinekologjik. Përgjatë viteve të studimit, pranë Shërbimit të Onkologjikut, është aplikuar brakiterapia, shpesh si terapi adjuvante me burim rrezatues të vendosur në kontakt me lezionin tumoral target (Cs 137, Co 60, Ir 192, Ra, 226).

Në fakt, kancerat gjinekologjikë zënë një barrë të madhe të morbiditetit të kancerave në përgjithësi, rreth 19%, me një prevalencë të kancerit të qafës së mitrës në Shqipëri në vlerat 4.7%, dhe 6.9% për kancerin e corpus uteri. Trajtimi i këtyre kancerave, shpeshherë është kompleks dhe ndryshon në varësi të përmasave të tumorit, stadifikimit dhe shtrirjes së tij, por edhe faktorëve të tjerë si fizibiliteti, aksesit dhe cilësia e shërbimeve shëndetësore etj. Përmirësimet e dukshme përgjatë tranzicionit epidemiologjik në Shqipëri, në kuadër të parandalimeve në shëndet publik, kanë bërë që të shtrihet një infrastrukturë tanimë e diagnostikimit të hershëm (p.sh. depistimi i kancerit të qafës së mitrës nëpërmjet PAP test), por edhe trajtimit definitiv, për kancerat gjinekologjikë, të cilitdo stadi, nëpërmjet ofrimit të radio-kimioterapisë, dhe vecanërisht brakiterapisë, përpos histerektomisë dhe ndërhyrjeve fine kirurgjikale. Megjithatë sfidat vazhdojnë në disa drejtime, si p.sh. ngritja e mjekësisë së personalizuar, që targeton tanimë pacientin “individualisht” dhe duhet të mbështetet në evidencë më të mirë kërkimore (sic orvatet të bëjë studimi jonë mbi rolin e brakiterapisë), përshtatjes së evidencës në protokolle trajtimi, por edhe në vazhdimësinë e teknikave bashkëkohore të rrezatimit, sic është brakiterapia, e cila ka nevojë të persistojë dhe të bëhet e qëndrueshme në sistemin shëndetësor publik.

Për të gjitha arsyet që lartpërmendëm, ky studim ka një rol thelbësor në përkthimin e evidencës së deritanishme në menaxhimin e kancerave gjinekologjikë, me prespektivën e integritit permanent të brakiterapisë në algoritmin e trajtimit të këtyre kancerave, që do të përktheheshin në rekomandime të vlefshme për pacientët me kancer, mjekët dhe infermierët që punojnë pranë qendrave të specializuara onkologjike, pa lënë mënjanë menaxhimin dhe politikbërjen shëndetësore që do të ketë një panoramë më të qartë në hartimin e politikave efikase me qëllimin definitiv uljen e morbiditetit dhe mortalitetit nga kancerat gjinekologjikë për femrat në Shqipëri. Ky studim gjithashtu është një pikënisje e rëndësishme e përfuturit të shtratit të nevojshëm për ndërmarrjen e studimeve të tjera eksperimentale (prova klinike) dhe ballafaqimin me studime të tjera “simotra” në vende të ndryshme, për të krahasuar evidencat dhe për të hulumtuar pengesat që shfaqen në implantimin e brakiterapisë, tanimë një metodikë trajtuese e domosdoshme për pacientët me kancera gjinekologjikë apo kancera të tjerë.

1. Hyrje

1.1. Anatomia gjinekologjike

Uterusi është pikë referimi anatomike qendrore e organeve gjentiale të brendshme femërore dhe anatomisë pelvike, një organ shumë muskolor, me funksion kontraktues në ndihmë të lindjes së fëmijëve tek femrat, me përmasa të përafërta 3 x 2 x 1 inç (mesatarisht në një nullipare) (1). Uterusi siguron mbrojtje mekanike, mbështetje ushqyese, duke ruajtur rol kyç në proceset e lindjes, gestacionit apo menstruacioneve (2). Edhe pse mitra është kryesisht një organ pelvik, në fazat e mëvonshme të shtatzënisë për shkak të hipertrofisë dhe hiperplazisë së miometriumit, mund të arrijë deri në rajonin epigastrik. Uterusi ka katër pjesë: fundusin, trupin, isthmusin dhe qafën e mitrës, me të parin që zë pjesën më të madhe, ndërsa istmushi i mitrës është vendi ku trupi i mitrës takohet me qafën e mitrës (3). Fundusi është ajo pjesë e mitrës, e cila është mbi hapjen e tubave fallopiane në zgavrën e mitrës. I gjithë kaviteti uterin ka një membranë shumë të veçantë që quhet endometrium. Qafa e mitrës lidh trupin e mitrës me lumenin vaginal, ndërsa mitra qëndron prapa vezikës urinare dhe përpara rektumit (2). Uterusi është i përbërë në tre shtresa: endometër, miometër dhe perimetër. Endometriumi (i njohur gjithashtu si shtresa mukozale ose membrana) është shtresa më e brendshme e uterusit. Ai përbëhet nga shtresa epiteliale dhe shtresa e pasur me qeliza të indit lidhor (lamina propria) (4). Funksioni kryesor i endometriumit është përgatitja e mjedisit optimal për implantimin e embrionit dhe gjithashtu kjo shtresë parandalon aderencat midis mureve të kundërta të miometriumit dhe ruan kalueshmërinë e kavitetit uterin (4). Vezoret janë gjëndra të vogla në formë ovale të vendosura në të dyja anët e uterusit, të cilat prodhojnë dhe ruajnë vezët, si dhe prodhojnë hormone që kontrollojnë ciklin menstrual dhe shtatzëninë (5). Tubat e Fallopit janë kanale bilaterale midis vezoreve dhe uterusit në pelvisin femëror dhe funksionin si kanale për transportin dhe fekondimin e ovociteve. Duke pasur parasysh këtë rol, tubat fallopiane mund të jenë shkak për infertilitet, si dhe target i sterilizimit të qëllimshëm kirurgjikal (6). Miometriumi është shtresa e trashë e mesme e muskujve të korpusit ose fundusit, që zgjerohet gjatë shtatzënisë për të mbajtur fëmijën gjatë procesit të rritjes dhe tkurret gjatë lindjes për ta shtyrë fëmijën jashtë (7). Vagina është një tub muskolor elastik me gjatësi 7 deri në 10 cm që shtrihet nga vulva (gjenitali i jashtëm i femrës) deri në qafën e mitrës, ku përfundon në një fornix anterior dhe posterior (8).

Cervixi është një organ fibromuskular që lidh kavitetin uterin me vaginën, afërsisht 4 cm e gjatë dhe 3 cm në diameter (9). Organet gjinekologjike janë të përfshira në funksionet e fertilitetit, konceptimit, shtatzënisë dhe lindjes, sakaq përveç funksioneve riprodhuese mund të influencohen dhe aspekte të tjera fiziologjike (p.sh. ovaret krijojnë hormone që impaktojnë densitet kockor, nivelet e kolesterolit, shëndetin e zemrës dhe humorin) (10).

Sistemi riprodhues tek femrat

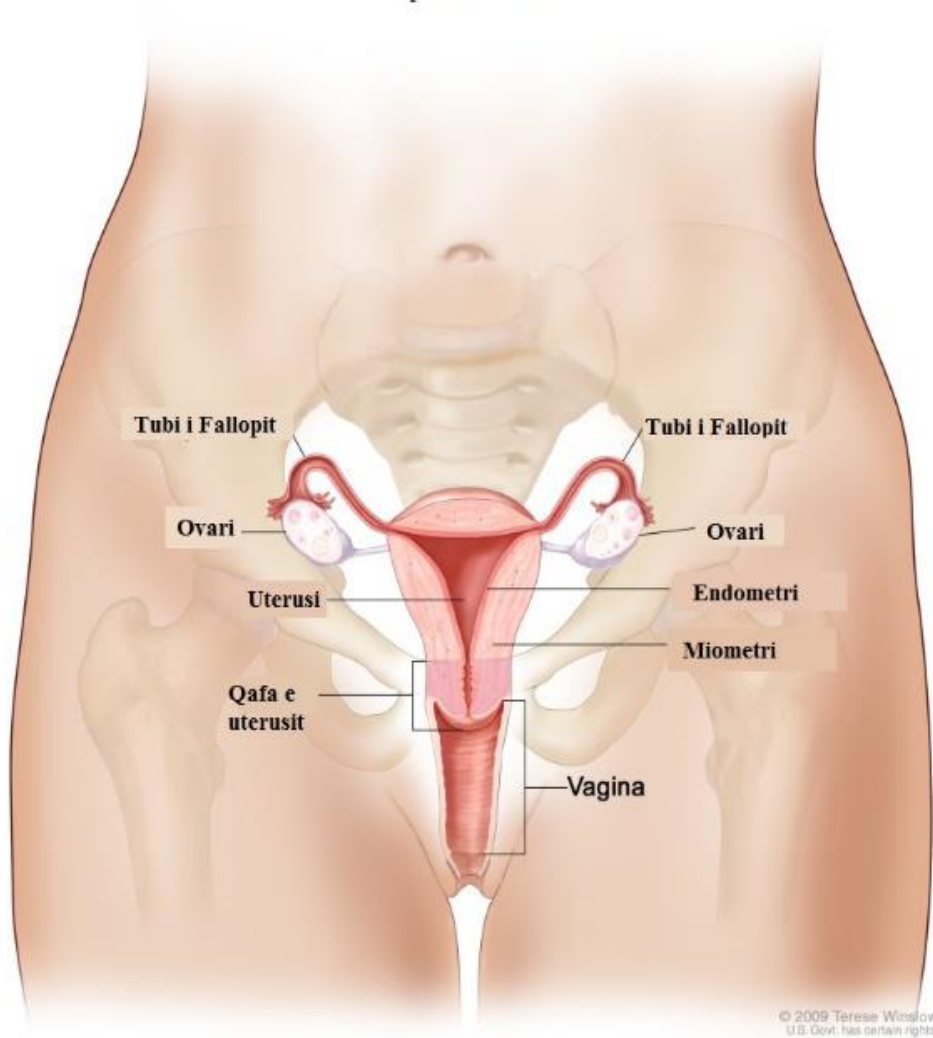


Figura 1: Anatomia gjinekologjike Burimi: [Ovarian Germ Cell Tumors Treatment \(PDQ®\)](#)

1.2. Kancerat gjinekologjikë

Kanceri gjinekologjik quhet çdo kancer që merr gjenezën në organet riprodhuese të një gruaje. Pesë llojet kryesore të kancerave gjinekologjikë janë: kanceri i qafës së mitrës, kanceri i vezoreve, kanceri uterin, kanceri vaginal dhe ai i vulvës. (Lloji i gjashtë i kancerit gjinekologjik është edhe një kancer shumë i rrallë: kanceri i tubit fallopian.) (11).

Përsa i përket simptomatikave të përgjithshme të kancerave gjinekologjikë, simptoma më prevalente që mund të jetë pasojë e të gjithë kancerave gjinekologjikë (përveç atij të vulvës) është gjakrrjedhja vaginale, sidomos kur ajo vjen pas menopauzës, mes menstruacioneve, apo gjatë menstruacionit (kur janë të zgjatura) (12). Dhimbja pelvike, crregullimet e urinimit, meteorizmi apo crregullime të ndryshme abdominale (dhimbje), humbja në peshë mund të jenë simptomatika shoqëruese të kancerave gjinekologjikë.

Kancerat gjinekologjikë mund të jenë të parandalueshëm, megjithëse shkaktohen nga faktorë të ndryshëm. Nëse i referohemi kancerit të qafës së uterusit, kancerit vaginal apo atij të vulvës, vaksinimi ndaj HPV-së (akuzuesi kryesor etiologjik i tyre), por edhe testimi për HPV të femrave mbi 30 vjeç, mund të jenë hapat më të favorshëm të parandalimit parësor (13).

Ndërsa përsa i përket parandalimit dytësor, pra depistimit, vetëm kanceri i qafës së uterusit është i favorshëm të diagnostikohet herët (karshi gjendjes prekanceroze së qelizave) nëpërmjet PAP-testit (13). Spektri i diagnostikës kur kanceri gjinekologjik është prezent, plotësohet nga anamneza e sëmundjes, ekzaminimi objektiv (p.sh. palpacioni), ekzaminimet radiologjike (tomografi e kompjuterizuar (TK), rezonanca magnetike (RM), PET-TK, etj), ekzaminimet laboratorike (ndryshimet në formulën leukocitare, markuesit tumoral), anatomo-patologjia, etj.

Në tërësi, tre janë modalitetet kryesore të trajtimit të kancerave gjinekologjikë: kirurgjia, kimioterapia dhe radioterapia. Në këtë kuadër, ekipi multidisiplinar i trajtimit të këtyre lloj kancerave do të përbëhet nga: mjekët onkologë-gjinekologë, kirurgët, mjekët onkologë, dhe mjekët onkologë të rrezatimit (14). Në fakt, shpeshherë në dëshirën e zgjedhjeve të pacientëve, marrin hov në trajtim, mjekësia komplementare dhe alternative si joga, meditimi, vitaminoterapia apo përdorimi i barërave medicinalë, për të cilat nuk ka evidencë shkencore mbi efikasitetin dhe sigurinë e përdorimit të tyre.

1.2.1. Kanceri i qafës së mitrës

Me kancer të qafës së mitrës nënkuptojmë rritjen e qelizave anormale në shtresat e qafës së mitrës. Kanceri më i shpeshtë i qafës së mitrës është karcinoma skuamoze, që përbën 70% të rasteve, ndërsa adenokarcinoma pak më e rrallë (rreth 25% e rasteve) dhe më e vështirë për t'u diagnostikuar sepse pozicionohet më lart në qafën e mitrës (15).

Prevalenca më e madhe e infektimit me HPV me risk të lartë ndodh në periudhën adulte të re (para 25 vjeç), ndërsa vdekja nga kanceri i qafës së mitrës arrin kulmin në periudhën e moshës së mesme 40 deri në 50 vjeç (16). Faktorët e riskut për HPV dhe kancerin e qafës së mitrës përfshijnë moshën e aktit të parë seksual, multipartneritetin, duhanpirjen, infeksiionin me herpes simplex virusin, HIV, bashkëinfeksiionin me infeksione të tjera gjenitale dhe përdorimin e kontraktivëve oralë (17). HPV transmetohet nga kontakti lëkurë-lëkurë, kryesisht gjatë marrëdhënieve seksuale vaginale apo anale, kontaktit të dorës me organin gjenital dhe seksit oral (18).

Kanceri i qafës së mitrës është kanceri i katërt më prevalent tek femrat, sa i përket vitit 2018, rreth 570 000 femra u diagnostikuan me kancer të qafës së mitrës në mbarë botën me një mortalitet prej 311 000 femra (19). HPV 16 dhe HPV 18 janë variantet me risk më të lartë që afektojnë rreth 75% të femrave me kancer të qafës së mitrës (20).

Pacientët me kancer të qafës së mitrës zakonisht nuk shfaqin simptoma në fazën e hershme. Një anamnezë e mirë është e rëndësishme për të vlerësuar së paku, pacientet në risk. Mjeku diagnostikues duhet të pyesë pacientet imtësisht mbi dhimbje apo gjakrrjedhje gjatë ndërveprimit seksual, mbi anamnezën e jëtës, si numri i partnerëve seksualë, sëmundje seksualisht të transmetueshme (SST) të kaluara më parë, sëmundjen HIV AIDS, infeksione nga HPV dhe në se

është aplikuar vaksina e HPV-së, modelet menstruale, gjakrrjedhje apo sekrecione të pazakonta, irritime apo leziona evidente të qafës së mitrës (21).

USPSTF rekomandon ekzaminimin për kancerin e qafës së mitrës në një kohë periodike çdo 3 vjet, vetëm me citologji tek gratë e moshës 21 deri në 29 vjeç, ndërsa për gratë e moshës 30 deri në 65 vjeç, USPSTF rekomandon ekzaminimin çdo 3 vjet vetëm me citologji, çdo 5 vjet vetëm me testimin e papillomavirusit human (hrHPV) me rrezik të lartë ose çdo 5 vjet me testimin hrHPV në kombinim me citologjinë (bashkëtestim) (22).

Trajtimi i kancerit të qafës së mitrës varet nga disa komponentë si përmasat e tumorit dhe lloji i tij, lokalizimi, shpërndarjen dhe shëndeti në tërësi i organizmit.

Përsa i përket teknikave kirurgjikale të trajtimit:

Procedura e konizimit me thikë të ftohtë përdor një bisturi për të hequr një pjesë të indit në formë koni nga qafa e mitrës dhe kanali i qafës së mitrës, pa përfshirë heqjen e të gjithë tumorit.

Nyja limfatike sentinel është nyja limfatike e parë në një grup nyjesh limfatike që marrin drenazh limfatik nga tumori primar, prandaj është nyja e parë limfatike ku kanceri ka të ngjarë të përhapet nga tumori primar. Për të identifikuar nyjen limfatike sentinel, një substancë radioaktive dhe/ose bojë blu injektohet pranë tumorit duke rrjedhur përmes kanaleve limfatike në nyjet limfatike. Nyja e parë limfatike që merr substancën ose ngjyrën hiqet. Nga ana tjetër një anatomo-patolog shikon indin mikroskop për të kërkuar për qelizat e kanceroze dhe nëse gjenden qeliza kanceroze, do të hiqen më shumë nyje limfatike përmes një prerjeje të veçantë, që quhet ndryshe diseksion i nyjeve limfatike. Pas biopsisë së nyjeve limfatike sentinelë, kirurgu vazhdon me heqjen e tumorit.

Histerektomia është ndërhyrja kirurgjikale për heqjen e uterusit, që përdoret në kuadër edhe të heqjes së cerviksit: Për të trajtuar kancerin e qafës së mitrës, përdoren disa lloje histerektomie:

Me histerektomi totale, kirurgët heqin mitrën dhe qafën e mitrës. Kur operacioni (ndërhyrja) kryhet tërësisht përmes vaginës (pa incizion abdominal) dhe mitra dhe qafa e saj hiqen përmes vaginës, operacioni quhet histerektomi totale vaginale. Nëse operacioni kryhet përmes një incizioni të madh abdominal (ose vertikal ose horizontal), operacioni quhet histerektomi abdominale totale. Nëse operacioni kryhet përmes incizioneve të vogla në abdomen, operacioni quhet histerektomi totale laparoskopike.

Sakaq, histerektomia radikale, përpos heqjes së uterusit dhe qafës së mitrës, hiqet edhe një pjesë e vaginës dhe një zonë e gjerë e ligamenteve dhe indeve rreth këtyre organeve. Gjithashtu shpeshherë hiqen edhe vezoret, tubat fallopiane apo nyjet limfatike.

Histerektomia radikale e modifikuar, nga ana tjetër mund të hiqet mitra, qafa e mitrës, pjesa e sipërme e vaginës dhe ligamentet dhe indet që i rrethojnë ngushtë këto organe. Ky lloj operacioni heq më pak inde sesa histerektomia radikale.

Tabela 1: Stadifikimi i kancerit të qafës së mitrës

Stadifikimi	Përshkrimi
I	Karcinoma kufizohet rreptësisht në qafën e mitrës (shtrirja në korpusin e mitrës duhet të shpërfilllet)
IA	Karcinoma invazive që mund të diagnostikohet vetëm me mikroskop, me thellësi maksimale të invazionit ≤ 5 mm
IA1	Invazioni stromal i matur ≤ 3 mm në thellësi
IA2	Invazioni stromal i matur >3 dhe ≤ 5 mm në thellësi
IB	Karcinoma invazive me invazionin më të thellë të matur >5 mm (më i madh se Stadi IA); lezion i kufizuar në qafën e mitrës me madhësi të matur me diametrin maksimal të tumorit
IB1	Karcinoma invazive >5 mm thellësia e invazionit stromal dhe ≤ 2 cm në dimensionin më të madh
IB2	Karcinoma invazive >2 dhe ≤ 4 cm në dimensionin më të madh
IB3	Karcinoma invazive >4 cm në dimensionin më të madh
II	Karcinoma invadon përtej mitrës, por nuk është shtrirë në të tretën e poshtme të vaginës ose në murin pelvik
IIA	Përfshirja e kufizuar në dy të tretat e sipërme të vaginës pa përfshirje parametrialet
IIA1	Karcinoma invazive ≤ 4 cm në dimensionin më të madh
IIA2	Karcinoma invazive >4 cm në dimensionin më të madh
IIB	Me përfshirje parametrialet por jo deri në murin pelvik
III	Karcinoma përfshin të tretën e poshtme të vaginës dhe/ose shtrihet në murin pelvik dhe/ose shkakton hidronefrozë ose veshkë jofunksionale dhe/ose përfshin nyjet limfatike të pelvisit dhe/ose para-aortës.
IIIA	Karcinoma përfshin të tretën e poshtme të vaginës, pa shtrirje në murin pelvik
IIIB	Shtrirje në murin pelvik dhe/ose hidronefrozë ose veshkë jofunksionale (përveç nëse dihet se është për atribut të një shkaku tjetër)

IIIC	Përfshirja e nyjeve limfatike të pelvisit dhe/ose para-aortës (duke përfshirë mikrometastazat), pavarësisht nga madhësia dhe shtrirja e tumorit
IIIC1	Vetëm metastaza në nyjet limfatike të pelvisit
IIIC2	Metastaza në nyjet limfatike para-aortike
IV	Karcinoma është shtrirë përtej pelvisit të vërtetë ose ka përfshirë (e vërtetuar me biopsi) mukozën e vezikës urinare ose rektumit. Një edemë buloze, që si e tillë, nuk lejon që rasti të klasifikohet në Stadin IV
IVA	Përhapja masive në organet ngjitur me pelvisin
IV B	E përhapur në organe në distancë

Shtrirja lokale e tumorit mund të përcaktohet me kombinim të ekzaminimit pelvik, cistoskopisë, proktoskopisë, radiografisë së toraksit dhe/ose urografisë intravenoze, analizave laboratorike bazë (CBC, CMP, etj) dhe modaliteteve të avancuara të diagnostikimit imazherik, si skanimet MRI dhe PET (21).

Radioterapia në trajtimin e kancerit të cerviksit mund të përdoret si një trajtim definitiv ose adjuvant me ose pa kimioterapi me bazë platini. Radioterapia eksterne me përforcim të brakiterapisë mund të përdoret edhe si modalitet i vetëm trajtimi, në stadet e hershme të kancerit të qafës së mitrës.

Për stadet e hershme si stadet Ib dhe IIa, një studim eksperimental me prova klinike të randomizuara, tregoi që mbijetesat 5 vjeçare në të dy grupet (grupin kirurgjikal vs grupin trajtuar me radioterapi), nuk kishte diferencë sinjifikante (23). Përsa i përket stadeve të avancuara, shtimi i kimioterapisë me fluorouracil dhe cisplatin në trajtimin me radioterapi eksterne dhe brakiterapi ka përmirësuar ndjeshëm mbijetesën tek gratë me kancer të qafës së mitrës, duke shënuar përmirësime edhe në rekurencën lokale apo metastazat në distancë (24).

Brakiterapia, sidomos ajo me dozë të lartë, mund të përdoret fare mirë si një përforcues pas trajtimit me radioterapi eksterne.

Për shkak të probabilitetit të lartë të nevojës për rrezatim postoperativ për pacientët me kancer të avancuar të qafës së mitrës dhe shoqërimit me rritje së toksicitetit me këtë modalitet trajtimi, kemoradiacioni përfundimtar është trajtimi i zgjedhur për kanceret e qafës së mitrës me madhësi më të madhe se 4 cm dhe me shtrirje jashtë qafës së mitrës (25). Komponentët e brakiterapisë për kancerin e qafës së mitrës përfshijnë një aplikues intrauterin, i quajtur tandem, i cili përdoret së bashku me komponentët intravaginalë si ovoidet ose unaza vaginale. Në trajtimet e brakiterapisë, gjeometria e implantit është thelbësore për optimizimin e dozës në targetimin e tumorit. Brakiterapia e udhëhequr nga RM në bashkëpunim me rrezatimin ekstern të moduluar me intensitet nën PET-CT për trajtimin përfundimtar të kancerit të qafës së mitrës aktualisht po studiohet imtësisht për të përcaktuar shpërndarjen optimale të rrezatimit që lidhet me kontrollin e tumorit (26).

1.2.2. Kanceri i endometrit

Kanceri i endometrit është një kancer që vjen si pasojë e rritjes anormale të qelizave malinje në endometër. Ndër shenjat dhe simptomat kryesore që shoqërojnë kancerin e endometrit janë gjakrrjedhja jo e lidhur me menstruacionet, gjakrrjedhja pas menopauzës, dhimbje ose vështirësi në urinim, dhimbje gjatë kryerjes së marrdhënieve seksuale dhe dhimbje pelvike (27). Ka një sërë faktorësh etiologjikë endogjenë që rrisin riskun për kancer të endometrit, si p.sh. mosha, obeziteti dhe mungesa e aktivitetit fizik, menarka e hershme dhe menopauza e vonë, infertiliteti apo pariteti i ulët, sindromi i ovarit polikistik, historia familjare, sindroma Lynch, tumoret estrogjen-sekretuese, diabeti mellitus, hipertensioni, histori për kancer gjiri dhe imunodeficienca dhe faktorët e riskut ekzogjen, terapia e zëvendësimit hormonal, terapia me tamoksifen, faktorë dietikë dhe aplikimi i mëparshëm i radioterapisë (28). Stadifikimi për karcinomën e endometrit, sipas klasifikimit FIGO, parashikon: Stadi 0 (karcinoma in situ), limituar në trupin e uterusit,

Brakiterapia HDR me manshetë vaginale post-operative kryhet nëpërmjet implantimit të një cilindri vaginal për targetimin e pjesës së sipërme vaginale, me objektiv të limfatikëve submukozë vaginale duke administruar tre deri në gjashtë doza sipas udhëzimeve të Shoqatës Amerikane të Brakiterapisë (29).

1.2.3. Kanceri i ovareve

Kanceri i vezoreve është shkaku kryesor i vdekjes tek gratë e diagnostikuara me kancera gjinekologjikë dhe gjithashtu shënon shkakun e pestë më të shpeshtë të vdekjeve te femrat në përgjithësi (30). Katër llojet më të zakonshme histologjike të kancerit epitelial të ovarit janë tumori seroz, endometrioid, me qelizë të pastër dhe tumori mucinoz (31). Historia familjare pozitive e kancerit të gjirit ose ovarian, por edhe një histori personale e kancerit të gjirit rrisin riskun konsiderueshëm për kancer ovarian (32). Të tjerë faktorë rrisin riskun janë rritja e moshës, statusi postmenopausal apo menopauza (31).

Simptomat shpesh bëhen aparente në fazat e vona (faza III ose faza IV) dhe përfshijnë meteorizmin, të përziera, distensionin e barkut, ngopjes së hershme, lodhjes, ndryshimit në lëvizjet e zorrëve, simptomat urinare, dhimbja e shpinës, dispareunia dhe humbja e peshës dhe shfaqen pak muaj para diagnozës së kancerit ovarian (33).

Ndërsa përpara i përket diagnozës, sonografia transvaginale, abdominale dhe ajo pelvike, hedhin pikat e para të ndricimit të tumoreve ovariane, duke u pasuar me TK, RM, apo PET skaner për të parë shtrirjen në distancë, por pa harruar algoritmin ROMA të kombinimit të analizave laboratorike si CA-125 dhe He 4, për të vlerësuar riskun e kancerit ovarian (34).

Brakiterapia është një terapi efektive dhe e sigurt për pacientët me gjendje të përgjithshme jo të mirë dhe me një histori të mëparshme të llojeve të ndryshme të terapisë dhe kjo terapi mund të jetë trajtimi më i përshtatshëm për tumoret e përsëritura me përmasa të vogla (vëllimi i tumorit < 4 cm), për kancerin ovarian të përsëritur me një fushë premtuese “investiguese” për të përmirësuar kontrollin lokal të sëmundjes dhe cilësinë e jetës (35).

1.2.4. Kanceri primar vaginal

Kanceri primar vaginal mund të vijë si një sëmundje pa dëshmi të kancerit të qafës së mitrës ose vulvës ose një histori të këtyre sëmundjeve brenda pesë viteve. Shumica e lezioneve vaginale (afërsisht 80% deri në 90%) vijnë nga lezione të qafës së mitrës ose vulvës ose nga vende të tjera lokale si endometri, vezika urinare, koloni rektosigmoid ose vezoret (36).

Etiologjia e kancerit vaginal mund të jetë për shkak të infektimit me HPV, por edhe e palidhur me infektimin me HPV, sic është rasti i diethylstilbestrol që jepej për lindje preterme dhe evidence e shkëputjes nga përdorimi i saj reduktoi mjaftueshëm kancerat vaginalë (36,37).

Për trajtimin e kancerit vaginal apo të vulvës, mund të përdorim brakiterapinë intersticiale HDR, me kateterët që futen direkt në objektivin e tumorit ndërsa pacienti qëndron nën sedacion të vetëdijshëm (38). Rregullimi i kateterit përcaktohet nga anatomia e pacientit dhe gjeometria e tumorit dhe pas vendosjes së tij, planifikimi i trajtimit bëhet nëpërmjet kryerjes së TK pas procedurës. Kateterët qëndrojnë në vend për katër ditë gjatë së cilës pacienti merr dy fraksione brakiterapie çdo ditë në intervale prej gjashtë orësh (38).

1.3.Historia e radioterapisë dhe brakiterapisë

Radioterapia përbën një nga opsionet e trajtimit që bazohet në përdorimin e rrezeve me energji të lartë ose substancave radioaktive, me qëllim dëmtimin e qelizave tumorale deri në ndalimin e rritjes dhe ndarjes së tyre (39). Revolucioni i trajtimit tumoral, mori shkas pas zbulimit të rrezeve X në vitin 1895 nga Wilhelm Conrad Röntgen (40). Ndërkaq, ishte Emil Herman Grubbe që një vit mbas zbulimit të rrezeve X dhe kuptimit të cilësive fizike dhe efekteve biologjike të tyre, bëri trajtimin e parë të kancerit të gjirit (41). Me kalimin e kohës, u zbuluan izotope të reja radioaktive, lloje të ndryshme rrezesh dhe teknika të reja rrezatimi. Trajtimi i sëmundjeve të prostatës me radium është raportuar për herë të parë në një konferencë në Paris (42). Lufta e Dytë Botërore solli zhvillimin e reaktorëve të fuqishëm bërthamorë që mund të gjeneronin izotope radio sintetike, duke përfshirë kobaltin 60, i cili lëshonte një rreze gama me një energji prej 1.25 milion elektron volt (43). Brakiterapia u përdor për herë të parë në 1901 nga Alexandre Danlos dhe Paul Bloch, të cilët morën një mostër radioaktive nga Piere dhe Marie Sklodowska Curie në përpjekje për të trajtuar lupusin (44).

1.4. Brakiterapia, parimet e përgjithshme

Brakiterapia është një fjalë me prejardhje nga greqishtja e përbërë nga dy fjalë, “brachy”- “e shkurtër” dhe “terapi”- “shërim”.

Burimet që implantohen përgjithmonë ose përkohësisht brenda tumorit etiketohen si brakiterapi intersticiale, ndërsa burimet e vendosura pranë tumorit konsiderohen plezioterapi (44). Brakiterapia është një komponent integral i trajtimit përfundimtar të kancerit lokal të avancuar të qafës së mitrës duke siguruar dozë të lartë rrezatimi në tumorin primar të qafës së mitrës dhe njëkohësisht duke lejuar kursimin relativ të vezikës urinare dhe rektumit (45).

Në varësi të llojit të implantimit të kryer, do të kërkohen lloje të caktuara të paisjeve . Teknologjia pas ngarkimit e bëri më të lehtë dhe më të sigurt dërgimin e izotopeve radioaktive pa e ekspozuar

personelin ndaj sasive të tepërta të rrezatimit. Pasngarkuesit manual zakonisht përdoren në brakiterapinë me dozë të ulët me radioizotope me energji të ulët. Më i njohuri është Mick® Applicator që përdoret për implantimin e farës së përhershme intersticiale për brakiterapinë e prostatës. Ai lejon vendosjen e saktë të farave të lirshme në prostatë.

Pas ngarkimi në distancë përdoret zakonisht për brakiterapinë me dozë të lartë me radioizotope me energji të lartë. Një pasngarkues në distancë përbëhet nga një kasafortë e mbrojtur ku ndodhet burimi radioaktiv me aktivitet të lartë. Ata kërkojnë një dhomë të dedikuar të mbrojtur me mbikëqyrje audio/vizuale. Burimi është i lidhur me një tel super elastik nikel-titanium që e lejon atë të negociojë rrugët e lakuara pa u ngecur. Teli është i lidhur me një motor stepper i cili lejon burimin të lejohet që burimi të avancohet me një distancë fikse dhe kohë qëndrimi të paracaktuara me një saktësi prej 1 mm. Burimi mund të udhëtojë me një shpejtësi maksimale prej 50 cm/sekondë dhe të qëndrojë për 0,1 sekonda. Pas ngarkuesi përmban gjithashtu disa kanale të indeksuara që mund të akomodojnë tuba të shumëfishtë transferimi në aplikues. Burimi mund të dalë nga çdo kanal siç diktohet nga tastiera e kontrollit jashtë dhomës. Kjo i mundëson personelit të ofrojnë trajtim pa u ekspozuar ndaj dozës së lartë. Ka përdorim të gjerë në departamente të aftë për brakiterapi dhe mund të përdoret për disa zona të sëmundjes. Ngarkimi në distancë ka rezultuar në një reduktim të konsiderueshëm të ekspozimit ndaj rrezatimit të stafit.

Aplikuesit

Aplikuesit janë krijuar për të drejtuar izotopin radioaktiv gjatë trajtimit. Sipas Mayer et al. këta aplikues mund të jenë:

Cilindri vaginal

Një nga aplikuesit më të thjeshtë është cilindri vaginal që përdoret për kancerin e mitrës ose pacientët me kancer të qafës së mitrës postkirurgjalë. Cilindri vaginal është një tub i gjatë me diametra të ndryshëm bazuar në anatominë e pacientit. Ai ka një kanal në pjesën qendrore të tubit që lejon futjen e një fare radioaktive për t'u përdorur nga një pasngarkues HDR. Ky cilindër mund të jetë shumëkanalësh për të përqëndruar doza më të mëdha.

Tandem dhe Unaza/Ovoidi

Aplikues të tjerë të rrezatimit përfshijnë tandem-in dhe unazën/ovoidin të cilat përdoren në rastet e paprekura nga kanceri i qafës së mitrës. Tandemi futet në kanalin e qafës së mitrës dhe mandej në mitër, ndërsa ovoidi ose unaza rrethojnë fornizat. Rrezatimi, në këto raste mund të aplikohet duke përdorur doza të ulëta ose të larta.

"Y" - Aplikuesi

Aplikuesi Rotte-Y përbëhet nga dy kateterë divergjentë që futen në kavitetin uterin. Ky lloj aplikuesi përdoret më shpesh në trajtimin e kancerit endometrial të paoperueshëm nga ana mjekësore.

Aplikuesi Valencia

Aplikuesit e Valencias përdoren në trajtimin e kancerit të lëkurës. Ato janë të përbëra nga mburojë tungsteni dhe një filtër rrafshues.

Aplikues për Brakiterapinë e Gjirit

Aplikuesit më të përdorur për brakiterapinë e gjirit intrakavitar përfshijnë Mammosite® me një kanal dhe Implant me volum të rregulluar shumëkanalësh Strut (SAVI®). Këto lejojnë rrezatim të përshpejtuar të pjesshëm të gjirit në pacientë të përzgjedhur me kancer të gjirit në fazën e hershme, si dhe një shpërndarje të lartë të dozës rreth kavitetit kirurgjikale me një diferencë me rënie të shpejtë të dozës përreth gjoksit.

Tabela 2: Indikacionet dhe kriteret kualifikuese të trajtimit të kancerave të ndryshëm gjinekologjikë

Lloji i kancerit gjinekologjik	Indikacionet dhe kriteret kualifikuese (Sipas Rrjetit Kombëtar Gjithëpërfshirës të Kancerit 2019)
Kanceri i qafës së mitrës	Mitra e paprekur: e avancuar në nivel lokal, standard si modalitet përforcues; në fazën e hershme, “përforcim” pas radioterapisë eksterne në pacientët që nuk operohen nga ana mjekësore Postoperative: e kombinuar me radioterapinë eksterne në rast të marzheve pozitive
Endometri	Trajtimi ndihmës në pacientët me stad kirurgjik: të merret parasysh ose të sugjerohet fuqimisht (në varësi të numrit të faktorëve të rrezikut) në fazën FIGO IA, shkalla 1-2 në rast të faktorëve të rrezikut (mosha \geq 60 vjeç dhe/ose LVI); rekomandohet në shkallën 3 të fazës IA dhe shkallën 1-2 të fazës IB; rekomandohet në shkallën 1-2 të fazës II (\pm EBRT); indikuar në kombinim me EBRT për rritjen e vakut vaginal në pacientët me HR (faza FIGO IB, shkalla 3) ose në sëmundje të avancuar Pacientët që nuk i nënshtrohen operacionit: modaliteti i rritjes në kombinim me EBRT
Gjiri	Adjuvanet APBI: 1) pacientë të moshës \geq 50 y me IDC me përmasa \leq 2 cm, me gjerësi të marzhit negativ \geq 2 mm, pa LVI, ER pozitiv, BRCA negativ; 2) pacientët me skringing bërthamor të mesëm të ulët-të zbuluar DCIS \leq 2,5 cm me gjerësi të marzhit negativ \geq 3 mm

Nxitja në shtratin e tumorit pas rrezatimit të gjithë gjirit në rast të faktorëve të rikthimit lokal pas BCS

Burimi: Referenca (46)



Figura 2: Ilustrimi i vendosjes së aplikatorëve gjatë një séance brakiterapie

Një terapist rrezatimi do të bashkojë makinën e trajtimit të brakiterapisë te kateterët në shabllonin tuaj. Një fizikant është gjithashtu aty për të marrë matje dhe për të bërë çdo rregullim të nevojshëm për kateterët. Kjo është për t'u siguruar që gjithçka është në pozicionin e duhur përpara se të filloni trajtimin. Fizikanti do të përdorë një mjet të quajtur një numërues Geiger për të kontrolluar sasinë e rrezatimit përpara trajtimit. Më pas terapisti dhe fizikanti do të largohen nga dhoma dhe terapisti do ta ndezë makinën. Mjeku është gjithashtu jashtë dhomës duke monitoruar trajtimin.

Burimi radioaktiv që ndodhet në makinë lëviz në kateter. Trajtimi zgjat rreth 10-20 minuta dhe makina mund të lëshojë një tingull klikimi. Ju nuk duhet të ndjeni dhimbje gjatë trajtimit tuaj. Pasi trajtimi juaj të përfundojë, burimi radioaktiv lëviz nga kateterët përsëri në makinë. Fizikanti do të përdorë numëruesin Geiger për të siguruar që burimi i rrezatimit të ishte tërhequr plotësisht në makinë. Më pas, terapisti do të shkëpusë kateterët nga makina.

Shumica e brakiterapisë vendosen përmes një kateteri, i cili është një tub i vogël elastik. Ndonjëherë, brakiterapia vendoset përmes një pajisjeje më të madhe të quajtur një aplikues. Mënyra se si vendoset brakiterapia varet nga lloji juaj i kancerit.

Teknikat për vendosjen e brakiterapisë (47):

- Brakiterapia interstiale, në të cilën burimi i rrezatimit vendoset brenda tumorit. Kjo teknikë përdoret p.sh. për kancerin e prostatës.
- Brakiterapi intrakaviare, në të cilën burimi i rrezatimit vendoset brenda një kaviteti të trupit ose një kaviteti të krijuar nga ndërhyrja kirurgjikale. Si shembull, burimi i rrezatimit mund të vendoset në vaginë për të trajtuar kancerin e qafës së mitrës ose të endometrit.
- Brakiterapia episklerale, në të cilën burimi i rrezatimit është ngjitur në sy. Kjo teknikë përdoret për trajtimin e melanomës së syrit.

Ekzistojnë tre lloje të brakiterapisë

Implantet me dozë të ulët (IDU): Në këtë lloj brakiterapie, burimi i rrezatimit qëndron në vend për 1 deri në 7 ditë. Pacienti duhet të jetë në spital gjatë kësaj kohe. Pasi përfundon trajtimi, mjeku onkolog radioterapeut heq burimin e rrezatimit dhe kateterin ose aplikuesin.

Implantet me dozë të lartë (IDL): Në këtë lloj brakiterapie, burimi i rrezatimit lihet në vend për vetëm 10 deri në 20 minuta në të njëjtën kohë dhe më pas hiqet. Pacientët mund të trajtohen dy herë në ditë për 2 deri në 5 ditë ose një herë në javë për 2 deri në 5 javë. Vendosja e orarit varet nga lloji i kancerit. Gjatë dekursit të trajtimit, kateteri ose aplikuesi mund të qëndrojë në vend, ose të vendoset përpara çdo trajtimi. Gjithashtu pacientët mund të qëndrojnë në spital gjatë kohës së trajtimit, ose mund të paraqiten përditë në spital për të vendosur burimin e rrezatimit. Ashtu si me implantet IDU, është mjeku onkolog që heq kateterin ose aplikuesin pasi është përfunduar trajtimi.

Implantet e përhershme: Pasi vendoset burimi i rrezatimit, kateteri hiqet. Implantet mbeten në trupin e pacientit për pjesën tjetër të jetës, por rrezatimi dobësohet çdo ditë. Me kalimin e kohës, pothuajse i gjithë rrezatimi largohet. Kur rrezatimi vendoset për herë të parë, pacientët duhet të kufizojnë kohën e ekspozimit rreth njerëzve të tjerë dhe sidomos duhet patur shumë kujdes që të mos kalojnë kohë me fëmijët ose gratë shtatzëna.

Në Shqipëri, njësia Gynsource me Ir-192, TPS 3D, GynePlan nga Eckert-Ziegler, Bebig, u përdorën në bazë të përvetësimit të imazhit nga një simulator TK për përcaktimin e tumoreve dhe organeve në rrezik. Aplikuesit u përdorën në kushtet e anestezisë lokale (48).

Aplikimet e brakiterapisë mund të ndahen gjerësisht në dy lloje: ato që vendosen përkohësisht dhe ato ku burimet lihen në vend përgjithmonë. Implantet e përkohshme përfshijnë lënien e izotopit në pozicion për një kohë të caktuar (normalisht ~ 1-4 ditë) për të jepni dozën e kërkuar dhe më pas hiqni ato.

1.5. Efektet anësore të brakiterapisë

Disa efekte anësore të brakiterapisë fillojnë gjatë ose menjëherë pas trajtimit dhe zakonisht fillojnë të përmirësohen pas rreth 2 javësh, por ka edhe efekte që zgjasin me muaj ose vite pas trajtimit dhe të gjithë jetën (49). Në mënyrë të përmblodhur po i shtjellojmë si më poshtë:

- Efekte afatshkurta janë: dobësia trupore (pasoje e përgjigjes së organizmit për të riparuar qelizat e shëndetshme që janë dëmtuar), crregullime abdominale si p.sh diarreja, krampet apo nevoja imediate për të defekuar, crregullime të fshikëzës urinare, hematuria apo djegie gjatë urinimit, dhimbje pelvike ose dhimbje në fundshpinë, stenoze vaginale e shoqëruar me dhimbje gjatë aktit seksual, tharje apo hemorragji, fistul apo shfaqja e një kanceri sekondar
- Efektet afatgjata janë: menopauza e hershme, crregullime të zorrëve, crregullime urinare, ndryshime në jetën seksuale, enjtje e anësive (limfoedemë), problem kockore dhe dhimbje, dëmtime të nervit etj.

1.6. Cilësia e jetës së pacientëve post-kancer gjinekologjikë dhe post-radioterapi (brakiterapi)

Aftësia rezistuese, vështirësitë financiare, prania e sëmundjeve kronike dhe ashpërsia e të përzierave dhe të vjellave ndikojnë ndjeshëm në cilësinë e jetës së pacientëve me kancer që u janë

nënshtuar radioterapisë (50). Trajtimi me radioterapi shkakton gjithashtu stres te pacientët dhe shpesh shoqërohet me zhvillimin e simptomave psikiatrike te pacientët me kancer (51). Në disa studime, cilësia e jetës së pacientëve me kancer shoqërohet me racën, llojin e kancerit, terapinë e kombinuar, lodhjen, statusin e performancës, kënaqësinë me shpjegimin e dhënë nga stafi mjekësor dhe humori depresiv (52). Gjetje të tjera mbi cilësinë e jetës post-brakiterapi, tregojnë se trajtimi me brakiterapi ka impakt të rëndësishëm në jetën e grave, sidomos ato që lidhen me seksualitetin, imazhin për veten dhe ankesat urinare, që ndikojnë drejtpërdrejt edhe në funksionalitetin e këtyre pacientëve (53).

1.7. Mbrojtja nga rrezatimi

Gjatë kryerjes së aktiviteteve me rrezatim jonizues në mjekësi, si radioterapia, mjekësia nukleare, radiologjia diagnostike dhe intervenuese, janë përdorur makina telekobalt me Co-60, makina brakiterapie me Ir-192, përshpejtues linearë dhe burime të tjera të rrezatimit jonizues (54). (Figura 3)

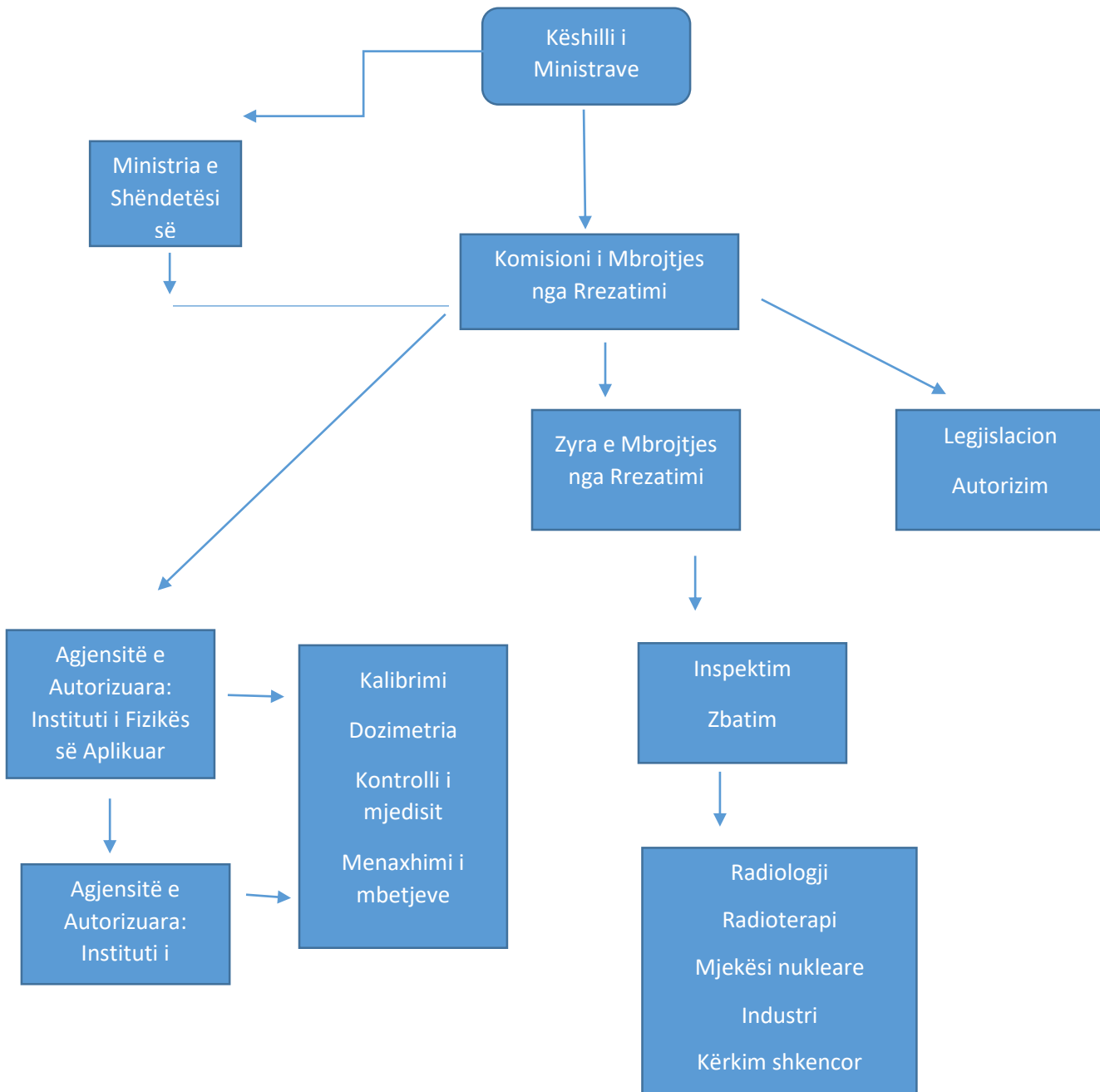
Autoriteti Rregullator Kombëtar në Shqipëri është Komisioni i Mbrojtjes nga Rrezatimi (KPK), i cili është në nivele vendimmarrëse, ndërsa Zyra e Mbrojtjes nga Rrezatimi është organi ekzekutiv dhe inspektues i Komisionit të Mbrojtjes nga Rrezatimi. Hartimi i legjislacioneve dhe protokolleve përkatëse (përfshirë rregullimin e rrezatimit nga brakiterapia), lishencimi, inspeksioni i vazhdueshëm janë hapa kyce në menaxhimin e mbrojtjes nga rrezatimi nga instancat përkatëse. (Figura 4)

Figura 3: Makineri brakiterapie me shkallë të lartë rrezatimi



Figura 4: Instancat rregullatore të mbrojtjes nga rrezatimit

Burimi: CNS 1st National Report - ALBANIA



2.1. Qëllimi i Studimit

Qëllimi i studimeve shkencore në disiplinat bio-mjekësore, sic parashtrohet protokollin e këtij studimi në terma të një studimi sasior, duhet t'i përgjigjet pyetjes “*pse?*”, ndërsa objektivat specifike duhet t'i përgjigjen pyetjes “*çfarë?*”. Në këtë kuadër, ne po parashtrajmë si më poshtë qëllimin dhe objektivat e studimit.

Qëllimi i këtij studimi të udhëhequr në Shërbimin e Onkologjisë QSUT, Tiranë ishte vlerësimi i rolit të braktitimit në trajtimin e kancerave gjinekologjikë (specifikisht kanceri i qafës së mitrës dhe kanceri i endometrit), ndjekja në dinamikë e pacientëve të diagnostikuar me kancer me anë të CT, si dhe vlerësimi i karakteristikave socio-demografike, profilit klinik, trajtimit dhe prognozës së pacientëve të diagnostikuar me kancer, në mënyrë që të përfitohet evidenca e nevojshme shkencore për vlerësimin e efektivitetit të kësaj terapie (kundrejt modaliteteve të tjera të trajtimit) për t'ju përgjigjur në kohë nevojave dhe kërkesave të këtij kontigjenti pacientësh, në kuadër të përmirësimit të cilësisë së kujdesit shëndetësor.

2.2. Objektivat Specifike të Studimit

Objektivat specifike të këtij studimi ishin si më poshtë vijon:

- Përshkrimi i karakteristikave socio-demografike të pacientëve femra në vendin tonë të diagnostikuar me kancer të qafës së mitrës dhe/ose endometrit të përshtatshme për trajtimin me braktitimi (mosha, vendbanimi, statusi martesor, niveli i edukimit, gjendja e punësimit, raca, mosha)
- Stadifikimi i kancerit të qafës së mitrës dhe endometrit bazuar në klasifikimet përkatëse ndërkombëtare.
- Vlerësimi i lidhjes (shoqërimit) të karakteristikave socio-demografike të lartpërmendura me stadifikimin e hershëm apo të avancuar të kancerit
- Përshkrimi i profilit klinik të pacientëve femra në vendin tonë të diagnostikuar me kancer të qafës së mitrës dhe/ose endometrit të përshtatshme për trajtimin me braktitimi (sëmundjet bashkëshoqëruese si p.sh, diabeti, hipertensioni, indeksi i masës trupore, prezenca e dhimbjes apo gjakrrjedhjes në përditshmëri apo gjatë kryerjes së marrdhënieve seksuale, dizuria, hematuria, si dhe crregullimeve të defekimit)
- Vlerësimi i lidhjes (shoqërimit) të karakteristikave të profilit klinik të lartpërmendura me stadifikimin e hershëm apo të avancuar të kancerit
- Përshkrimi i të dhënave imazherike (të lidhura kryesisht me madhësinë dhe përmasat e tumoreve) në kohë të ndryshme si pas interventit kirurgjikal, aplikimit të radioterapisë

eksterne dhe aplikimit të dozave respektive të brakiterapisë si dhe ndjekjes në dinamikë të pacientëve)

- Vlerësimi i lidhjes (shoqërimit) mes modaliteteve të ndryshme të trajtimit dhe përmasave imazherike të tumorit pas aplikimit të seancave të brakiterapisë
- Vlerësimi i lidhjes (shoqërimit) mes stadifikimit të tumorit dhe përmasave imazherike të tumorit pas aplikimit të seancave të brakiterapisë
- Përshkrimi i funksionit të mbijetesës së tumorit në lidhje me kohën pas seancave të brakiterapisë

2.3. Hipotezat e Studimit

Bazuar në metodologjinë e kërkimit shkencor sasior, operacionalizimi i teorisë së studimit zërthehet nëpërmjet testimit të hipotezave (sipas logjikës deduktive), pra teoritë janë të formuluarapriori dhe nëpërmjet testimit të hipotezave të operacionalizuara, verifikojmë vlefshmërinë e tyre nëpërmjet analizës së të dhënave të grumbulluara.

Në mënyrë më të detajuar operationale, hipotezat në të këtij studimi parashtrihen si më poshtë:

- Nuk ka lidhje midis kategorive të ndryshme të faktorëve socio-demografikë si (mosha, vendbanimi, statusi martesor, niveli i edukimit, gjendja e punësimit, raca, dhe numrit të partnerëve seksualë) me kategoritë e stadifikimit të kancerit të qafës së mitrës
- Nuk ka lidhje midis kategorive të ndryshme të faktorëve të profilit klinik (sëmundje bashkëshoqëruese, HTA, diabet, dhimbje në fundshpine dhe metrorragji gjatë aktit seksual) me kategoritë e stadifikimit të kancerit të qafës së mitrës
- Nuk ekzistojnë diferenca sinjifikante pas kryerjes së seancave të brakiterapisë përse i përket reduktimit të përmasave tumorale
- Nuk ka lidhje mes stadifikimit të kancerit të qafës së mitrës dhe reduktimit të përmasave tumorale pas kryerjes së seancave të brakiterapisë
- Nuk ka lidhje mes madhësisë së tumorit/modalitetit të trajtimit dhe reduktimit/zhdukjes përfundimtare të kancerit të qafës së mitrës
- Brakiterapia dhe terapia e kombinuar me radioterapi eksterne aplikohen në proporcione të njëjta tek pacientët me kancer të endometrit

2.4. Rëndësia e studimit dhe përfituesit nga studimi

Ky studim synon të nxjerrë një tablo të qartë mbi barrën e kancerave gjinekologjike sic është kanceri i qafës së mitrës dhe kanceri i endometrit dhe vlerësimi i modaliteteve të trajtimit të tyre, mes tyre trajtimit me brakiterapi. Përse i përket rolit të brakiterapisë në trajtimin e kancerave gjinekologjike, nuk ka shumë kërkime shkencore të kryera në vendin tonë, për këtë arsye është tejet e rëndësishme përfitimi i evidencës relevante mbi periudhën kur kjo lloj terapie është përdorur

për pacientët shqiptarë, duke pasur si qëllim vlerësimin e efikasitetit të brakiterapisë dhe mundësinë e vendosjes në protokollet permanente të menaxhimit të kancerave gjinekologjikë. Kështu, përfituesit nga ky studim parashtrihen si më poshtë:

- *Përfitues direkt* nga ky studim janë pacientët me kancera gjinekologjikë, vecanërisht pacientët me kancer të qafës së mitrës dhe endometrit, që kanë nevojë për trajtim të specializuar onkologjik. Pacientët do të përfitojnë një tablo të qartë të efikasitetit të brakiterapisë, në kuadër edhe të modaliteteve të tjera të trajtimit, sic janë kirurgjia, radioterapia eksterne dhe kimioterapia.
- *Përfitues indirektë*

Përsa i përket përfituesve indirektë, punonjësit shëndetësorë dhe sidomos personeli që punon në shërbime të specializuara të onkologjisë dhe radioterapisë (mjekë dhe infermierë), sic janë vecanërisht ata të Shërbimit të Onkologjikut, QSUT, të cilët përfitojnë njohuri më të thelluara mbi radioterapinë, brakiterapinë dhe efikasitetin e tyre në menaxhimin e kancerave gjinekologjikë. Përfitues të tjerë indirektë, janë politikbërësit shëndetësorë që duke ju ofruar një evidencë më të kuaruar të menaxhimit të këtyre lloj kancerash, përfitojnë njohuri më të thelluara në ndërmarrjen e masave parandaluese (sidomos parandalimit tretësor dhe kuaternar), duke dhënë një prespektivë të re dhe të vazhdueshme në përdorimin e brakiterapisë.

3. Metodologjia

Në këtë kapitull të rëndësishëm do të përshkruhen me hollësi metodologjia dhe elementët e saj, si më poshtë:

- Lloji i studimit;
- Periudha kohore e realizimit të studimit dhe punimit shkencor;
- Popullata në studim dhe kampionimi;
- Instrumenti dhe mbledhja e të dhënave socio-demografike dhe klinike;
- Definicioni i variablave dhe shkalla e matjes së tyre;
- Analiza statistikore e të dhënave sasiore.
- Konsideratat etike në ndërmarrjen e studimit

3.1. LLoji i studimit

Ky studim shkencor ishte i llojit deskriptiv (përshkrues) me elementë të gërshetuar të ngritjes së hipotezave dhe qasjes drejt studimit analitik. Studimi u konceptua si një “seri (bateri) rastesh pothuajse të njëpasnjëshme, të cilat u bindeshin “rigorozisht” kriterëve të përfshirjes së popullatës në studim. Qasja drejtimore e studimit në fjalë ishte prospektive, pra ndjekja në dinamikë e popullatës së studimit, megjithatë tipologjia e ruajtur e studimit ishte deskriptiv, në ndryshim me llojet e studimeve kohorte krahasuese, që gjithsesi kanë një qasje bindëse analitike. Në fakt, ky studim mund të shihet edhe si një studim pretest posttest, pa marrë trajtat e një studimi të mirëfilltë eksperimentale, duke qënë se kontigjenti i pacientëve është vlerësuar pas ndërmarrjes së cdo seance-je brakiterapie. Ky studim u mbajt në Shërbimin e Onkologjisë në Qendrën Spitalore Universitare (QSUT) “Nënë Tereza” në Tiranë.

3.2. Periudha kohore e realizimit të studimit dhe punimit shkencor

Ky studim u krye në QSUT Tiranë, përgjatë periudhës kohore 2009 – 2012, pra një periudhë kohore 3 vjecare përsa i përket zbatimit të elementeve të protokollit të studimit, duke vijuar përgjatë në marrjen e formës së një punimi të mirëfilltë shkencor.

3.3. Popullata në studim dhe kampionimi

Popullata në studim kishte në kontigjentin e saj dy nëngrupe pacientësh, që janë diagnostikuar dhe trajtuar në Shërbimin e Onkologjisë në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” në Tiranë, pacientët me kancer të qafës së mitrës dhe/ose pacientët me kancer të endometrit me madhësi kampioni 202 dhe 54 femra paciente, përkatësisht.

Mënyra e kampionimit ishte përzgjedhja e baterisë së rasteve, në mënyrë pothuajse të njëpasnjëshme. Megjithëse kjo nuk është metodologji kampionimi “rastësore”, orvatja e studimit që kontigjenti të jetë sa përfaqësues, mund të thuhet se është përmbushur në nivel të një kampioni gjysëm-probabilitar.

Kriteret e përfshirjes së rasteve në studim ishin:

1. Pacientët e diagnostikuar me kancerin e qafës së mitrës dhe/ose kancer të endometrit (pra kancerat gjinekologjikë).
2. Pacientët që plotësonin kushtet e nevojshme për intervent trajtimi me brakiterapi
3. Pacientët që dhanë pëlqimin e tyre të informuar

Në lidhje me madhësinë e kampionit të përfshirë në këtë studim, mund të thuhet që kjo madhësi plotëson numrin e mjaftueshëm, që të testohen hipotezat e ngritura paraprakisht në protokollin e studimit, pra të prodhojë nivele të përfillshme statistikore.

3.4. Instrumenti dhe mbledhja e të dhënave socio-demografike dhe klinike

Në studimin tonë u përfatuan disa kategori të dhënash duke përdorur instrumenta të ndryshëm.

Instrumenti, në pjesën e tij të parë kishte trajtat e një pyetësi të strukturuar (me pyetje të mbyllura) përfshinte pyetje të lidhura me faktorët socio-demografikë (mosha, vendbanimi, statusi martesor, niveli i edukimit, gjendja e punësimit, raca si dhe pyetje sensitive mbi moshën e fillimit të aktit seksual dhe numrit të partnerëve). Sakaq, në pjesën tjetër të pyetësorit preluan pyetjet mbi profilin klinik (sëmundjet bashkëshoqëruese si p.sh, diabeti, hipertensioni, indeksi i masës trupore, prezenca e dhimbjes apo gjakrrjedhjes në përditshmëri apo gjatë kryerjes së marrdhënieve seksuale, dizuria, hematuria, si dhe crregullimeve të defekimit).

Për vlerësimin diagnostik dhe prognostik, instrumentet e përdorura ishin tomografia e kompjuterizuar si dhe histopatologjia, për të cilat u grumbulluan të dhëna imazherike dhe laboratorike në kohë të ndryshme, konkretisht pas ndërhyrjes kirurgjikale (në se ishte kryer), pas cdo seance brackiterapie (cdo javë për 3 javë), dhe pas dy ose 4 muajsh pas përfundimit të trajtimit.

Për grumbullimin e të dhënave mbi pacientët me kancer endometrial u shqyrtuan kartelat mjekësorë të Shërbimit të Onkologjikut, QSUT.

3.5. Analiza Statistikore

4. Të dhënat e grumbulluara nga rastet në studim, janë hedhur dhe përpunuar fillimisht në programin Microsoft-Excel dhe mandej në programin SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versioni 21.0.

- Testet dhe teknikat statistikore të zbatuara në analizën e të dhënave të këtij studimi përshkruhen si më poshtë:
- Për të gjitha variablet kategorike (*nominale*, *dikotomike*, dhe *ordinale*), u llogaritën frekuencat absolute dhe përqindjet përkatëse.
- Për të gjitha variablet *numerike* u llogaritën madhësitë e prirjes qendrore (mesatare aritmetike, mediana) dhe madhësitë përkatëse të dispersionit (devijacion standart, percentile)
- Testet Kolmogorov-Smirnov dhe Shapiro-Wilk u përdorën për vlerësimin e shpërndarjes normale tek Variablat numerikë
- Testi Mann-Whitney u përdor për vlerësimin e ndryshimeve në vlerat e moshës mes pacienteve femra me metastaza hepatike dhe pacienteve me metastaza në kocka dhe/ose në mushkëri.
- Testi Hi katror ose testi ekzakt i Fisherit (në rastet kur vlera e pritshme e një krostabulimi është nën 5) u përdorën për vlerësimin e ndryshimeve mes femrave me kancer të hershëm apo të avancuar lidhur me faktorët social-demografikë: demografikë (mosha, vendbanimi,

statusi martesor, niveli i edukimit, gjendja e punësimit, raca si dhe pyetje sensitive mbi moshën e fillimit të aktit seksual dhe numrit të partnerëve) apo me faktorët e profilit klinike (sëmundjet bashkëshoqëruese si p.sh, diabeti, hipertensioni, indeksi i masës trupore, prezenca e dhimbjes apo gjakrrjedhjes në përditshmëri apo gjatë kryerjes së marrdhënieve seksuale, dizuria, hematuria, si dhe crregullimeve të defekimit).

- Regresioni logjistik binar u përdor për vlerësimin e lidhjes (shoqërimit) mes ndryshorëve të pavarur (permasat e tumorit, apo modaliteti i trajtimit) dhe reduktimit/zhdukjes të masës tumorale pas seancave të brakiterapisë (persistent pas 4 muaj vs. zhdukje e masës tumorale). Raporti i gjasave (OR), intervalet e besimit 95% (95%CI) dhe vlerat e sinjifikancës statistikore u llogaritën në modele bivariate (pa kontrolluar/axhustuar për efektin e ndryshorëve të tjerë në studim) të regresionit logjistik. Testi Hosmer-Lemeshow u përdor për vlerësimin e vlefshmërisë së modeleve të regresionit logjistik binar. Të gjitha modelet e regresionit logjistik binar e përmbushën kriterin e përcaktuar nga ky test (pra, të gjitha modelet e regresionit logjistik ishin të vlefshëm).
- Modeli Linear i Përgjithshëm (me matje të përsëritura) u përdor për vlerësimin e reduktimit të përmasave të masës tumorale pas aplikimit të seancave të brakiterapisë, të lidhjes mes stadifikimit të tumorit, të llojit të trajtimit (kirurgjikal apo bashkëshoqëruar me radioterapi eksterne dhe/ose me brakiterapi, kemioterapi) dhe niveleve të reduktimit të përmasave të masës tumorale pas aplikimit të seancave të brakiterapisë. Pas aplikimit të këtyre modeleve u llogaritën vlerat mesatare (intervalet përkatëse të besimit 95%, si dhe vlerat e sinjifikancës/përfillshmërisë statistikore).
- Kurba Kaplan Meyer u përdor për të llogaritur probabilitetin që tumori të jetë reduktuar/zhdukur me kalimin e kohës
- Në të gjitha rastet, u konsideruan si statistikisht sinjifikante (të përfillshme) vlerat e $P \leq 0.05$.

3.6. Konsideratat etike

Mbledhja e të dhënave është realizuar në përputhje me parimet etike që parashikon deklarata e Helsinkit për kërkimin shkencor në fushën mjekësore që përfshin subjekte humane.

Të gjithë pjesëmarrësit në studim u informuan për qëllimin dhe objektivat e studimit.

Pjesëmarrësit në studim gjithashtu u siguruan për ruajtjen e konfidencialitetit dhe privatësisë.

Pëlqimi i informuar për pjesëmarrësit është marrë duke konfirmuar pjesëmarrjen vullnetare dhe të drejtën për t'u tërhequr nga studimi në kohë.

4. Rezultatet

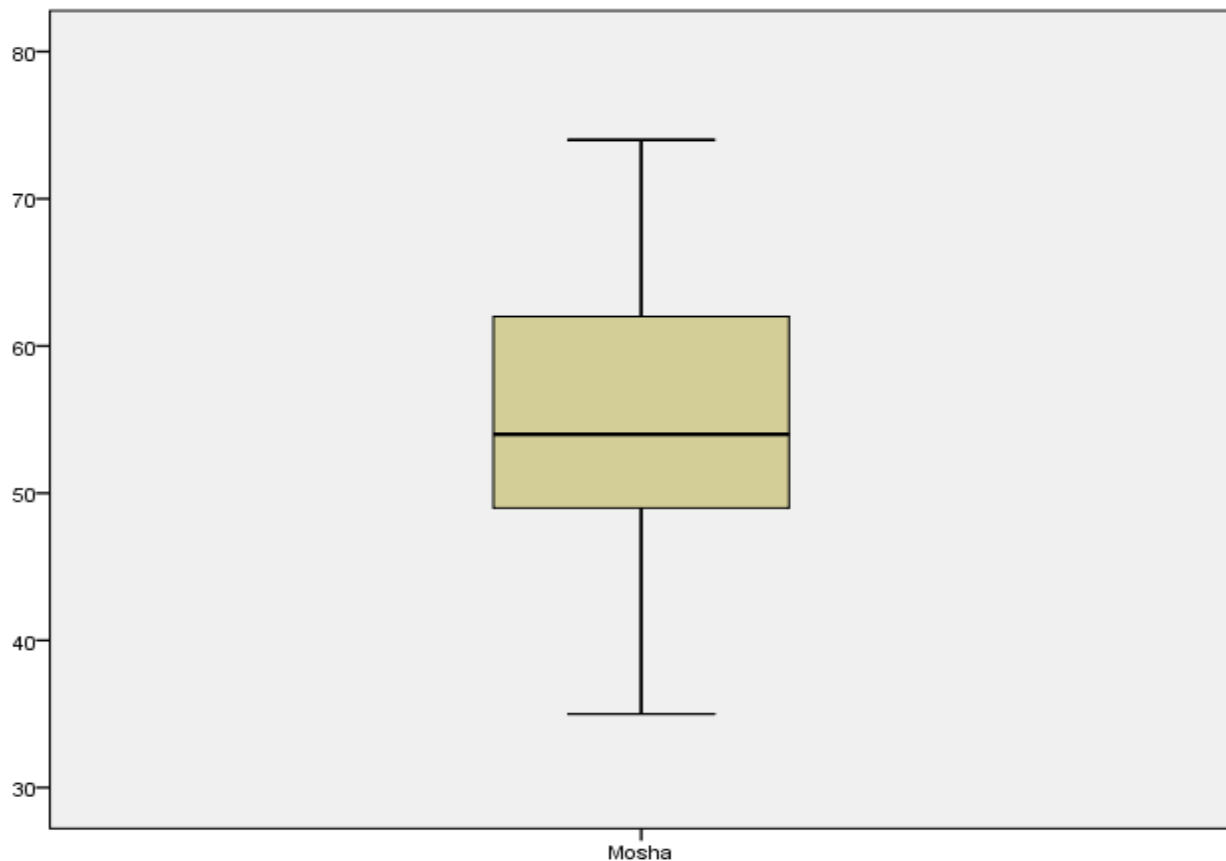
4.1. Analiza e rezultateve të pacientëve me kancer të qafës së mitrës, trajtuar me brakiterapi

Në tërësi, moshha mesatare e femrave me kancer të qafës së mitrës që janë përfshirë në këtë studim ishte 54.6 ± 9.6 vjeç. Mediana e moshës ishte 54 vjeç, ndërsa largësia interkuartile ishte: 49-62 vjeç. Rangu i moshës së femrave të përfshira në këtë studim ishte: 35-74 vjeç. (Tabela 1) (Grafiku 1)

Tabela 3: Shpërndarja e moshës në popullatën në studim

Numri		202
Mesatarja aritmetike		54.6
Devijacioni standard		9.6
Minimumi		35
Maksimumi		74
Percentilet	25	49
	50	54
	75	62

Grafiku 1: Shpërndarja grafike e moshës në studim



Përshkrimi i faktorëve socio-demografikë të pacientëve në studim paraqitet si më poshtë:

Përçindjet e klasifikimit në grupmosha të pacientëve në studim, ishin përkatësisht 30.7% për grupmoshën 0-49 vjec, dhe 69.3% për moshën mbi 50 vjec.

Sipas vendbanimit, raporti i popullatës urbane me popullatën rurale, ishte 56.4% me 43.6%. Në tërësi, në kampionin e popullatës në studim, 43.6% e pacientëve ishin të punësuar, 22.8% e pacientëve ishin të papunë dhe 33.7% e pacientëve kishin dalë në pension.

Sipas nivelit të edukimit, 18.3% e pacientëve kishin studiuar 0-8 vite, 39.6 % e pacientëve kishin studiuar 9-12 vite, 42.1% e pacientëve kishin studiuar mbi 13 vite.

Sipas statusit martesor, 2.5% e pacientëve ishin beqarë, 91.1% e pacientëve ishin të martuar dhe 6.4% e pacientëve ishin të divorcuar, të ndara ose të ve. Ndërkaq, 95% e pacientëve ishin racë e bardhë, kurse 5% e tyre i përkisnin racës rome. Shumica e pacientëve të reja (nën 50 vjeç) (69%) jetonin në vendbanime urbane, ndërsa shumica e pacientëve të moshuar (mbi 50 vjeç) (50.4%) jetonin në mjedise rurale, $p < 0.05$. Pacientët me arsim të lartë dhe të punësuar ishin më të reja se pacientët me arsim të ulët dhe të papuna, $p < 0.001$. Nuk kishte dallime sinjifikante midis kategorive të ndryshme të statusit martesor dhe përkatësisë etnike nga njëra anë dhe moshës, nga ana tjetër.

Tabela 4: Shpërndarja e karakteristikave socio-demografike në lidhje me kategoritë e ndryshme të moshës

Karakteristikat konstitucionale	N (%)*	Moshë		Vlera P†
		0-49 vite vite	> 50	
Statusi martesor	5 (2.5)	4 (5.6)	2 (0.8)	0.134
Beqar	184 (91.1)	63 (88.7)	121 (92.4)	
Martuar	13 (6.4)	4 (5.6)	9 (6.9)	
Martuar më parë				
Vendbanimi				0.008
Rural	88 (43.6)	22 (31.0)	66 (50.4)	
Urban	114 (56.4)	49 (69.0)	65 (49.6)	

Niveli edukimit	i				
I ulët		37 (18.3)	5 (7.0)	32 (24.3)	<0.001
I mesëm		80 (39.6)	24 (33.8)	56 (42.7)	
I lartë		85 (42.1)	42 (59.2)	43 (32.8)	

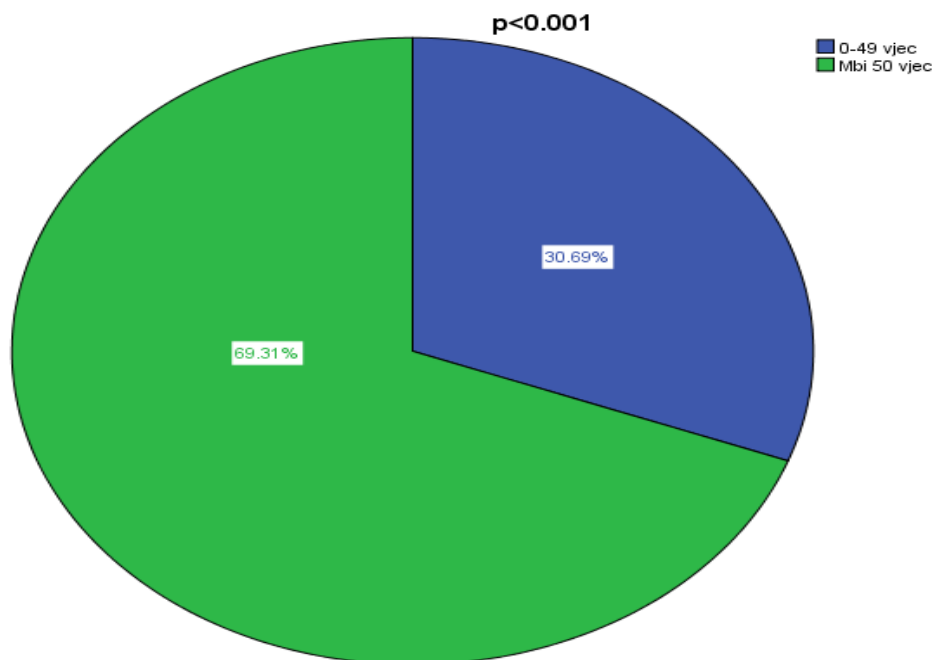
Gjendja punësimit	e				
Po		88 (43.6)	55 (77.5)	33 (25.2)	<0.001
Jo		46 (22.8)	16 (22.5)	30 (22.9)	
Në pension		68 (33.7)	0 (0.0)	68 (51.9)	

Etnia					
E bardhë		192 (95.0)	68 (95.8)	124 (94.7)	0.727
Romë		10 (5.0)	3 (4.2)	7 (5.3)	

* Numrat absolutë dhe përqindjet respektive (në kllapa).

†Testi Hi katror dhe testi ekzakt i Fisherit u përdorën për krahasimin e faktorëve të tjerë social-demografikë midis pacienteve të moshave nën dhe mbi 50 vjeç

Grafiku 2: Shpërndarja e popullatës në studim sipas kategorive të grupmoshës. 69.3% e pacientëve ishin të moshës mbi 50 vjeç, ndërsa 30.7% e tyre ishin të moshës 0-49 vjeç, $p<0.001$

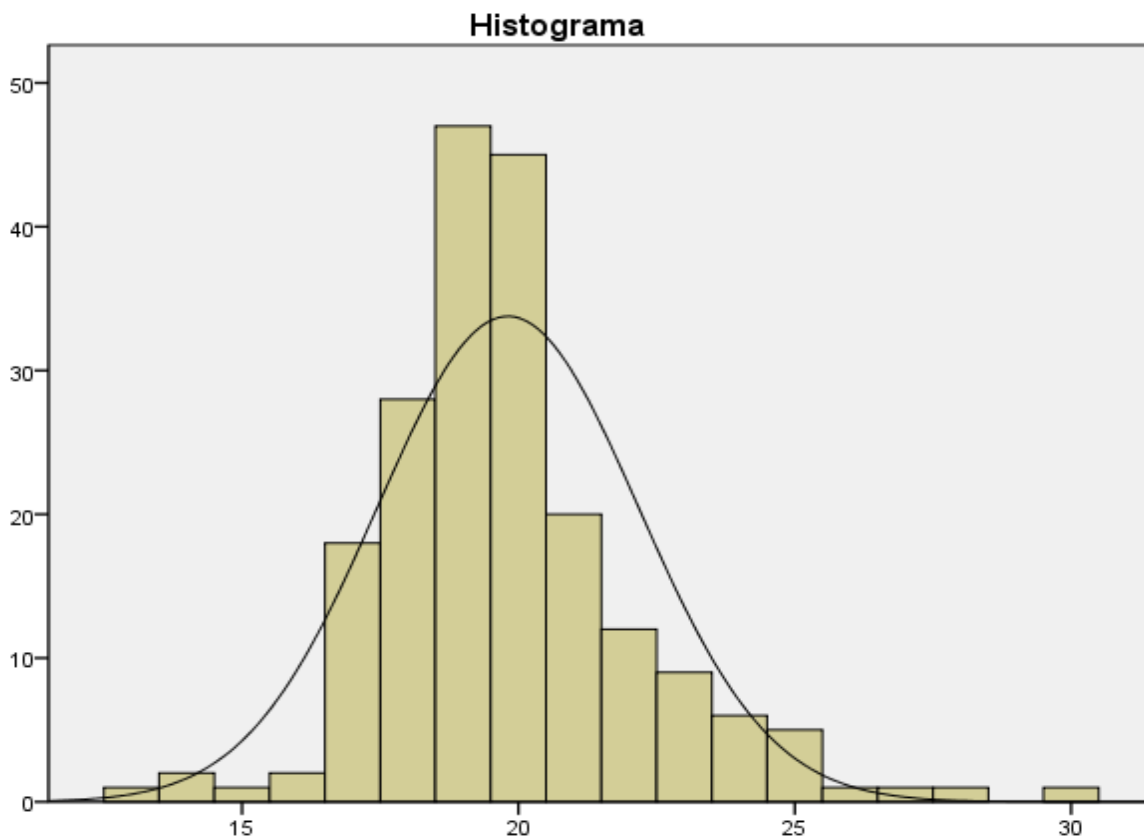


Mosha mesatare e aktit të parë seksual të femrave me kancer të qafës së mitrës ishte 19.8 ± 2.4 vjeç. Mediana e kësaj moshe ishte 20 vjeç, ndërsa largësia interkuartile ishte: 18-21 vjeç. Rangu i moshës së femrave të përfshira në këtë studim ishte: 13-30 vjeç.

Tabela 5: Shpërndarja e madhësive së tendencave qendrore dhe disperisonit përta i përket moshës së aktit të parë seksual

Numri	202	
Mesatarja aritmetike	19.8	
Devijacioni standard	2.4	
Minimumi	13	
Maksimumi	30	
Percentilet	25	18
	50	20
	75	21

Grafiku 3: Shpërndarja grafike “histogramë” e frekuencave sipas moshave të ndryshme të fillimit të aktit seksual të pacienteve në studim



Nisur nga paraqitja grafike e distribucionit të vlerave të moshës së aktit të parë seksual, por edhe vlerave sinjifikante të testeve Kolmogorov-Smimov dhe Shapiro Wilk, konkludojmë që kjo shpërndarje nuk ishte normale. (Tabela 6)

Tabela 6: Rezultatet e testeve të shpërndarjes normale përsa i përket moshës së aktit të parë seksual

Testi i shpërndarjes normale						
	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Vlera	df	Vlera P	Vlera	df	Vlera P
Mosha e aktit të parë seksual	.188	200	.000	.929	200	.000

Karakteristikat klinike të pacientëve jepen në tabelën 1. 31,2 % dhe 9,9 % e popullatës në studimi, referuan se kishin presion të lartë të gjakut dhe diabet, përkatësisht. Për sa i përket shpërndarjes së shenjave dhe simptomave tek pacientët me kancer të qafës së mitrës, 27.2% e tyre kishin dhimbje në pjesën e poshtme të shpinës, 33.2% referuan për dhimbje gjatë aktit seksual, 6.4% kishin gjakderdhje vaginale gjatë seksit, 24.8% referuan për ndryshime në sekrecionet vaginale. dhe 30.2% e tyre kishin hematuri. (Tabela 7)

Table 7: Shpërndarja e simptomave të pacientëve në studim

Variablat klinike	N (%)
Hipertension	
Jo	139 (68.8)
Po	63 (31.2)
Diabet	
Jo	182 (90.1)
Po	20 (9.9)
Dhimbje e fundit të shpinës	
Jo	147 (72.8)
Po	55 (27.2)
Dhimbja gjatë aktit seksual	
Jo	135 (66.8)
Po	67 (33.2)
Metrorragji gjatë aktit seksual	
Jo	189 (93.6)
Po	13 (6.4)
Ndryshime në sekrecionet vaginale	
Jo	152 (75.2)
Po	50 (24.8)

Hematuri	
Jo	141 (69.8)
Po	61 (30.2)

Rezultatet e Tabelës 8 treguan se tumoret <4 cm ishin më të shpeshtë se tumoret >4 cm (58.4% kundrejt 41.6%). Sa i përket stadeve të kancerit të qafës së mitrës, në kampionin tone predominuan pacientët në stadin 2 me 51%, dhe mandej, pacientët në stadin 3, 4 dhe 1B2, (20.3% kundrejt 18.8% kundrejt 9.9%). Pothuajse 93% e grave iu nënshtruan Pap testit, ku 49% e tyre rezultuan pozitive. 40.1% e pacientëve i janë nënshtruar operacionit (me/pa radio-kimioterapi të kombinuar), ndërsa 59.9% e tyre kanë kryer një nga format e radiokimioterapisë. Vetëm 5,8% e tyre kanë kryer brakiterapi pa forma të kombinuar të radiokimioterapisë. Për sa i përket ashpërsisë së efekteve anësore të raportuara pas brakiterapisë, shumica e pacientëve referuan për efekte të lehta (42.1%). (Tabela 8)

Tabela 8: Shpërndarja e karakteristikave të tumorit dhe modaliteteve të trajtimit

Variablat	N (%)
Madhësia e tumorit	
<4 cm	119 (58.4)
>4cm	84 (41.6)
Stadifikimi	
1B2	20 (9.9)
2	103 (51.0)
3	41 (20.3)
4	38 (18.8)
Trajtimi	
Kirurgji (me/pa radio-kemioterapi të kombinuar)	81 (40.1)
Radio-kemioterapi	121 (59.9)
EBRT+Brakiterapi	114 (94.2)
Brakiterapi	7 (5.8)
PAP testi	
Jo	16 (7.9)
Negativ	87 (43.1)
Pozitive	99 (49.0)
Efektet anësore të brakiterapisë	
Të lehta	85 (42.1)
Të moderuara	45 (22.3)
Të rënda	45 (22.3)

Shumë të rënda	27 (13.4)
-----------------------	-----------

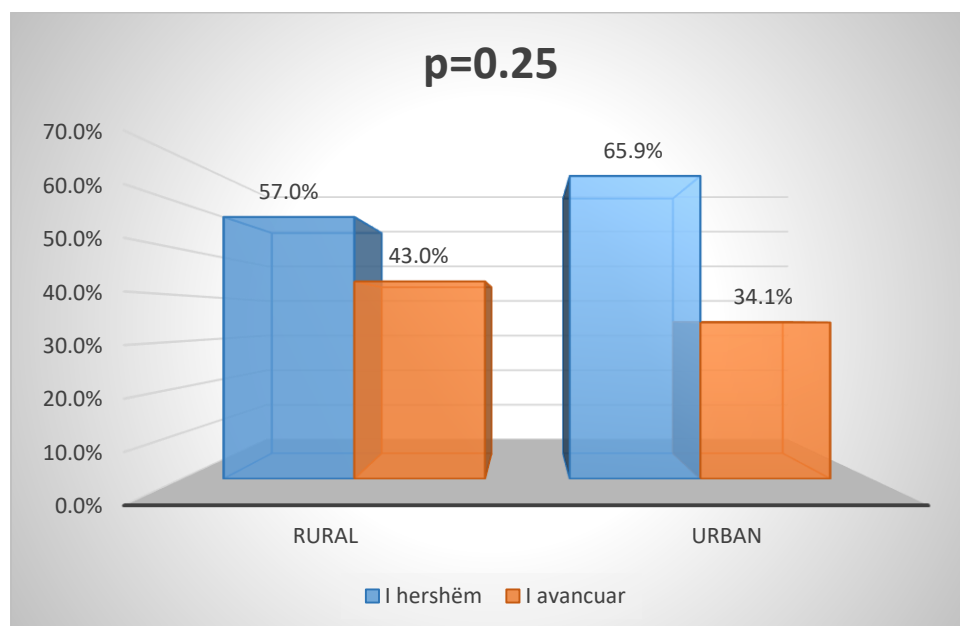
Vlera mesatare e indeksit të masës trupore e femrave me kancer të qafës së mitrës që janë përfshirë në këtë studim ishte 26.2 ± 4.6 . Mediana e këtyre vlerave ishte 26, ndërsa largësia interkuartile ishte: 23-29. Rangu i vlerave të BMI ishte: 35-74 vjeç. (Tabela 9)

Tabela 9: Shpërndarja e BMI-së tek pacientët me kancer të qafës së mitrës, trajtuar me brakiterapi

Numri (BMI)	202	
Mesatarja aritmetike	26.2	
Devijacioni standard	4.6	
Minimumi	17	
Maksimumi	36	
Percentilet	25	23
	50	26
	75	29

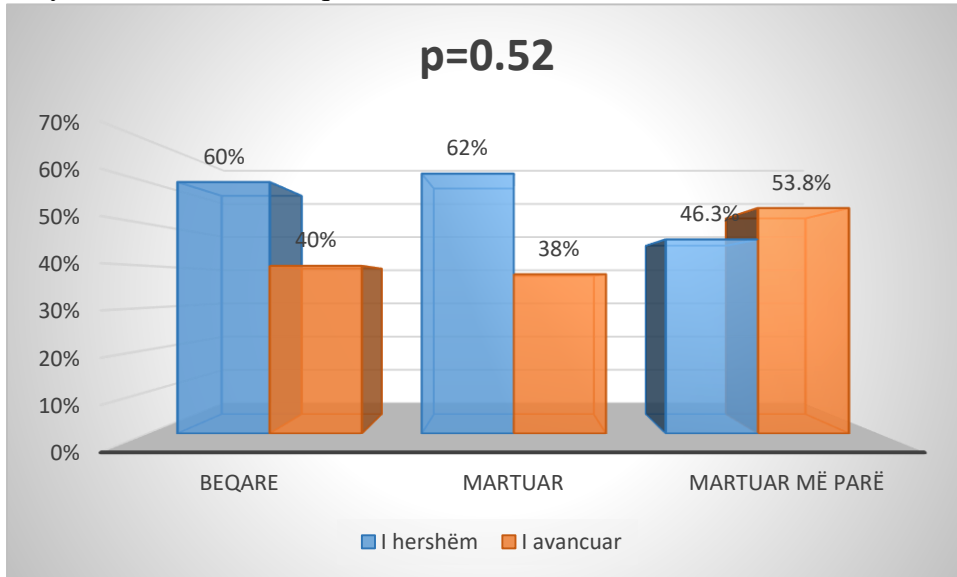
Prevalenca e pacienteve që jetojnë në vendbanim rural dhe me stade të hershme të kancerit të qafës së mitrës ishte më e ulët sesa pacientët me të njëjtat stade që jetojnë në vendbanim urban (57.0% vs 65.9%), ndërkah përqindjet përkatëse të pacientëve me stade të avancuara kundrejt vendbanimit ishin (43.0% vs 34.1%), $p=0.25$ (Grafiku 4)

Grafiku 4: Krahasimi mes vendbanimeve të ndryshme të pacientëve në studim, dhe stadeve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



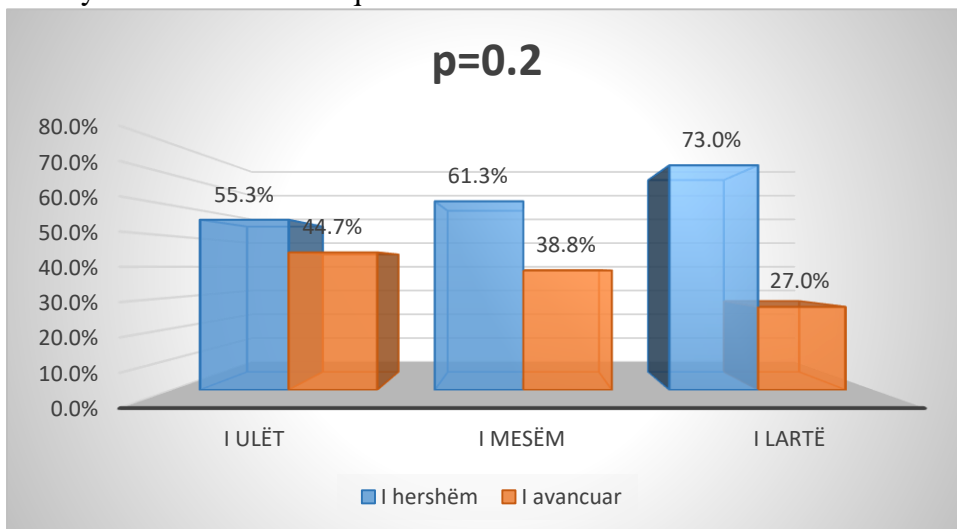
Prevalenca e staveve të avancuar të kancerit të cerviksit ishte 40 % tek pacientët që nuk kanë qënë ndonjëherë të martuar, 38% tek pacientet e martuara dhe 53.8% tek pacientet që janë divorcuar, ndarë ose kanë mbetur të ve, $p=0.52$ (Grafiku 5)

Grafiku 5: Krahasimi mes statusit të ndryshëm civil të pacientëve në studim, dhe staveve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



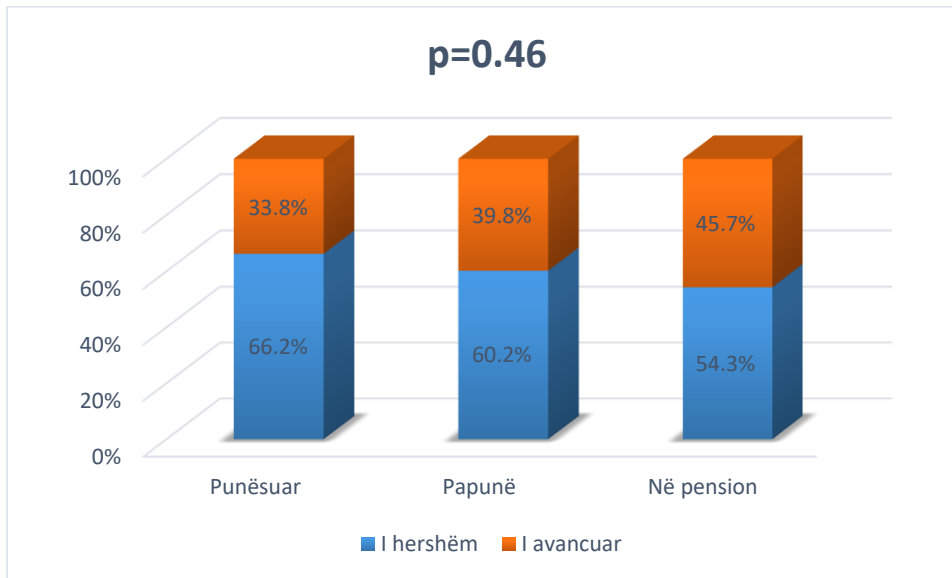
Prevalenca e pacientëve me stave të hershme të kancerit të qafës së mitrës ishte 55.3 % tek pacientet me edukim nga 0 deri në 8 vite, 61.3% tek pacientët me edukim 9-12 vite dhe 73% tek pacientët me edukim mbi 12 vite, ndërsa përqindjet përkatëse për pacientet me kancer cerviksi të avancuar ishin (44.7% vs 38.8% vs 27.0%), $p=0.2$ (Grafiku 6)

Grafiku 6: Krahasimi mes niveleve të ndryshme të edukimit të pacientëve në studim, dhe staveve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



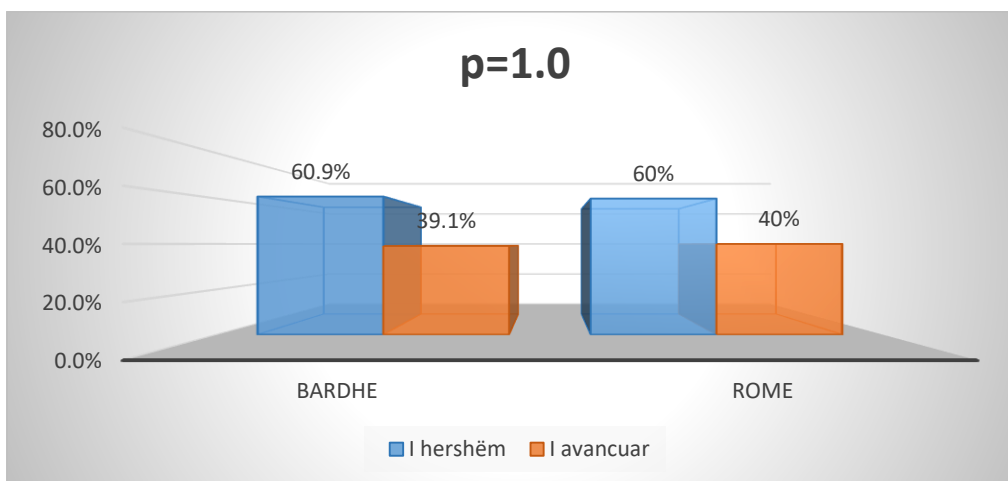
Prevalenca e staveve të hershme të kancerit të qafës së mitrës ishte 66.2 % tek pacientet e punësuar, 60.2% tek pacientët e papuna dhe 54.3% tek pacientët që tashmë kanë dalë në pension, ndërsa prevalenca e e staveve të avancuara të kancerit të qafës së mitrës ishte 33.8% tek pacientet e punësuar, 39.8% tek pacientet e papuna dhe 45.7% tek pacientet që tashmë kanë dalë në pension, $p=0.46$. (Grafiku 7)

Grafiku 7: Krahasimi mes statusit të ndryshëm të punësimit të pacientëve në studim, dhe staveve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



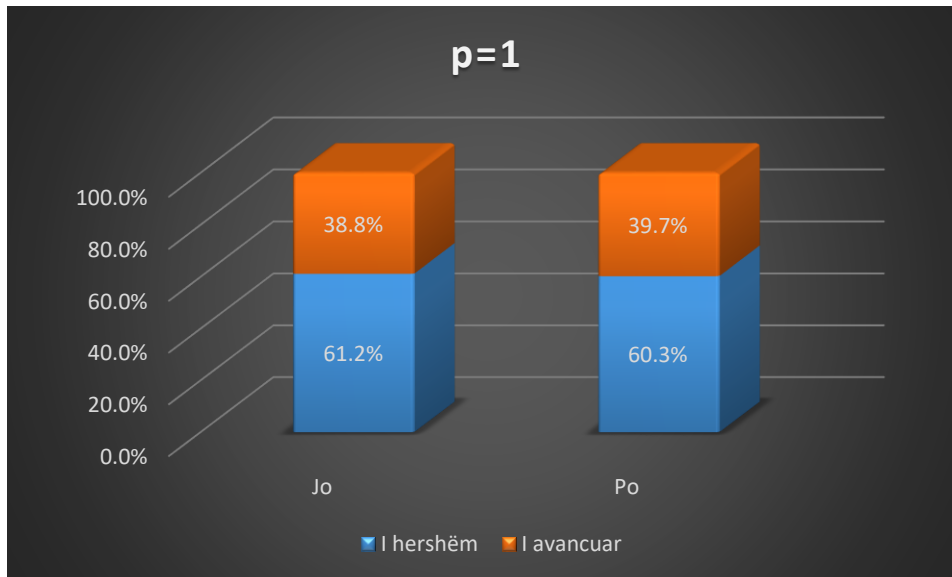
Përsa i përket racës, prevalenca e staveve të hershme të kancerit të qafës së mitrës ishte 60.9% tek pacientet e bardha dhe 60% tek pacientet romë, ndërsa prevalenca e e staveve të avancuara të kancerit të qafës së mitrës ishte 39.1% tek pacientet e bardha, dhe 40% tek pacientet romë, $p=1.0$ (Grafiku 8)

Grafiku 8: Krahasimi mes etnive të ndryshme të pacientëve në studim, dhe staveve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



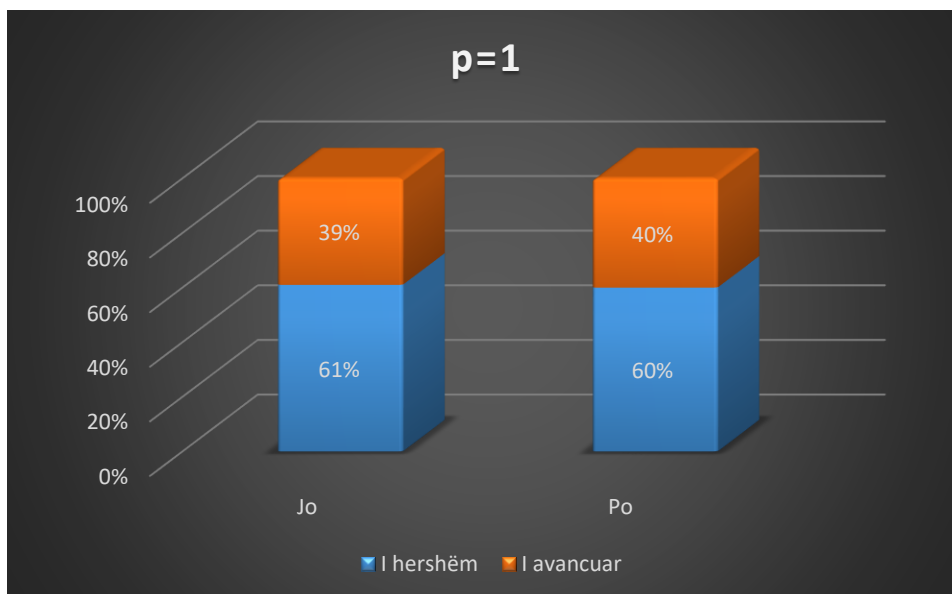
Përsa i përket sëmundjeve bashkëshoqëruese, sic është hipertensioni, 61.2% e pacientëve pa HTA, kishin kancer të cerviksit në stade të hershme, kundrejt 60.3% të atyre që kishin HTA. Ndërkaq 38.8% e pacientëve pa HTA kishin kancer të avancuar të cerviksit, kundrejt 39.7% të atyre me HTA, $p=1$. (Grafiku 9)

Grafiku 9: Krahasimi mes prezencës ose jo të HTA të pacientëve në studim, dhe stadeve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



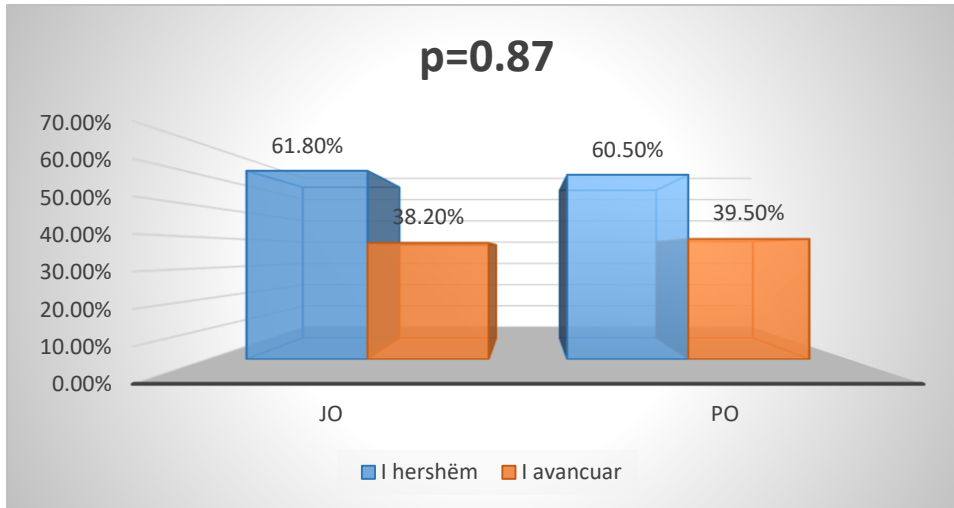
Përsa i përket sëmundjeve bashkëshoqëruese, sic është diabeti, 61% e pacientëve pa diabet, kishin kancer të cerviksit në stade të hershme, kundrejt 60% të atyre që kishin diabet. Ndërkaq 39% e pacientëve pa diabet kishin kancer të avancuar të cerviksit, kundrejt 40% të atyre me diabet, $p=1$. (Grafiku 10)

Grafiku 10: Krahasimi mes prezencës ose jo të diabetit të pacientëve në studim, dhe stadeve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



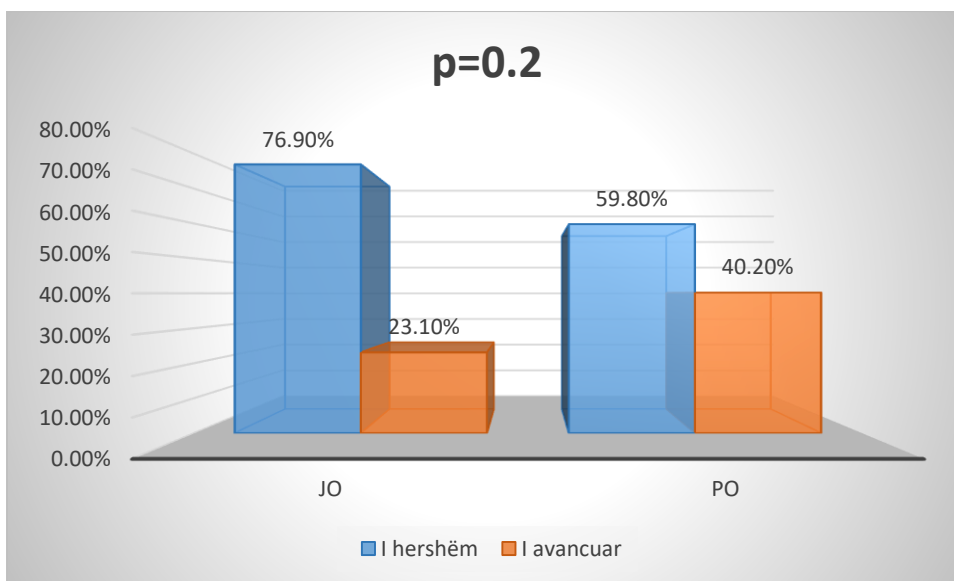
Përsa i përket simptomatikës së dhimbjes së fundshpinës, 61.8% e pacientëve pa këtë simptomatikë, kishin kancer të cerviksit në stade të hershme, kundrejt 60.5% të atyre që kishin këtë simptomatikë. Ndërkaq 38.2% e pacientëve pa dhimbje në fundshpine kishin kancer të avancuar të cerviksit, kundrejt 39.5% të atyre me këtë simptomatikë, $p=0.97$. (Grafiku 11)

Grafiku 11: Krahasimi mes prezencës ose jo të dhimbjes në fundshpinë të pacientëve në studim, dhe stadeve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



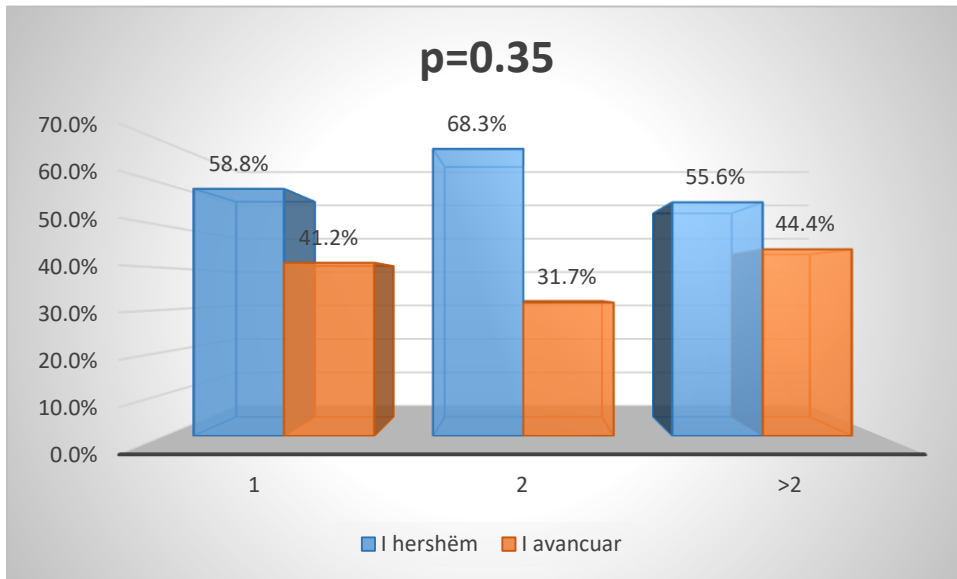
Përsa i përket simptomatikës së metrorragjisë gjatë aktit seksual, 76.9% e pacientëve pa këtë simptomatikë, kishin kancer të cerviksit në stade të hershme, kundrejt 59.8% të atyre që kishin këtë simptomatikë. Ndërkaq 23.1% e pacientëve pa metrorragji gjatë aktit seksual kishin kancer të avancuar të cerviksit, kundrejt 40.2% të atyre me këtë simptomatikë, $p=0.2$. (Grafiku 12)

Grafiku 12: Krahasimi mes prezencës ose jo të dhimbjes në fundshpinë të pacientëve në studim, dhe stadeve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



Prevalenca e staveve të avancuar të kancerit të cerviksit ishte 41.2 % tek pacientet kanë patur 1 partner gjatë jetës së tyre seksuale, 31.7% tek pacientet që kanë patur 2 partnerë dhe 44.4% tek pacientet që kanë patur më shumë se dy partner gjatë jetës së tyre seksuale, $p=0.52$ (Grafiku 13)

Grafiku 13: Krahasimi mes numrit të ndryshëm të partnerëve seksualë të pacienteve në studim, dhe staveve të ndryshme të kancerit të qafës së mitrës



Sakaq, përsa i përket përmasave të tumorit, 58.4% e pacientëve kishin tumore nën 4 cm, ndërsa 41.6% e pacientëve kishin tumore mbi 4 cm. (Grafiku 14) (Tabela 10)

Grafiku 14: Shpërndarja sipas përmasave të tumorit

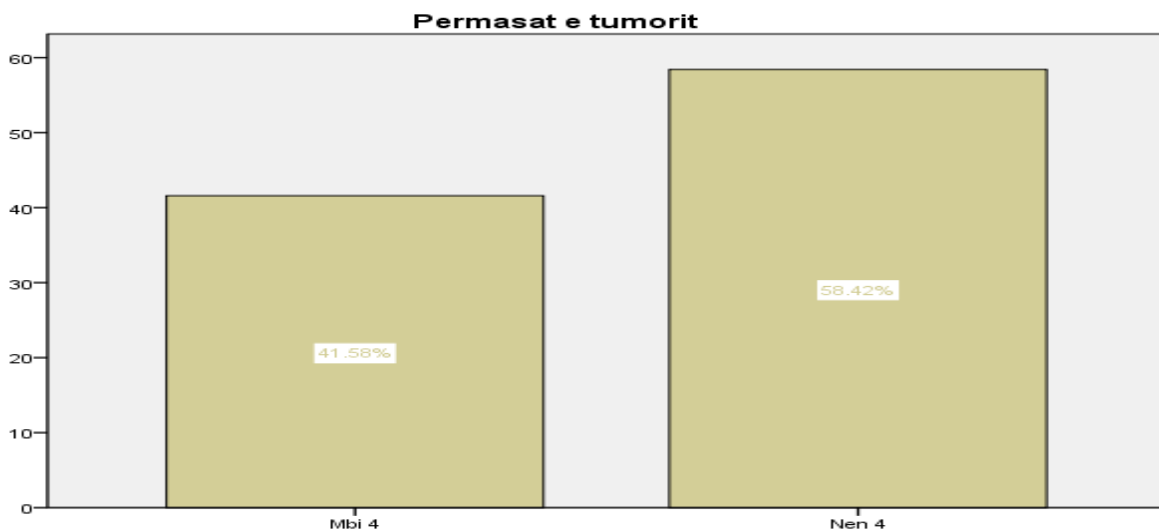


Tabela 10: Testimi binomial me një mostër i shpërndarjes së madhësive të tumorit

Hipoteza zero	Testi	Vlera P	Vendimi
Shpërndarja e kategorive të madhësisë së tumorit është në proporcione të barabarta	Testi binomial me një mostër	0.02	Refuzo hipotezën zero

Pjesa më e madhe e kontigjentit të pacienteve (51%) ishin të stadi 2, ndërkohë 20.3% të stadi 3, 18.8% të stadi 4 dhe 9.9% të stadi 1B2. (Grafiku 15)

Grafiku 15: Shpërndarja sipas stadifikimit të tumorit të kancerit të qafës së mitrës

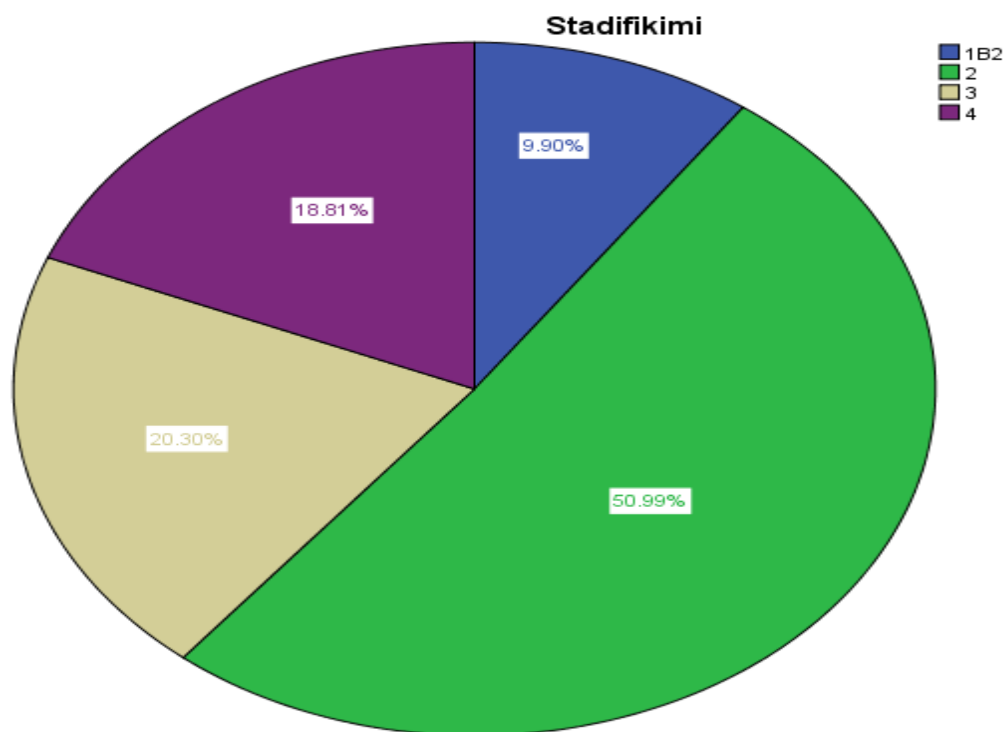
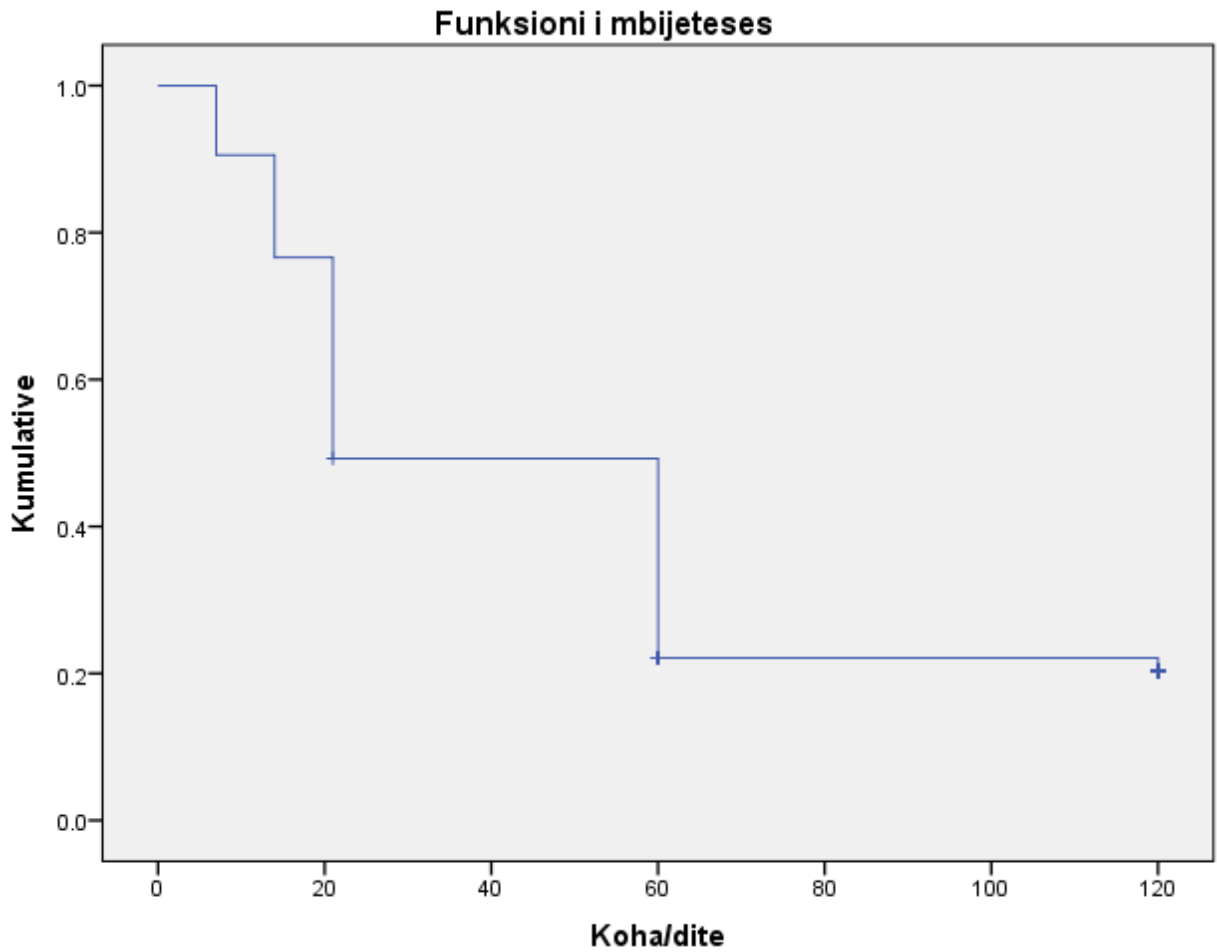


Tabela 11 tregoi rezultatet nga testet t të çiftuara në kohë të ndryshme të aplikimit të dozave të brakiterapisë. Mesatarja e madhësisë së reduktimit të tumorit para brakiterapisë ishte 28.3% (+10.0) krahasuar me mesataren e madhësisë së reduktimit të tumorit pas dozës 1 të brakiterapisë 23.4% (+10.2). Ky reduktim 4.93%, 95% CI (4.56-5.30) ishte statistikisht sinjifikant $t(200)=26.2$, $p<0.001$. Mesatarja e madhësisë së reduktimit të tumorit pas dozës 2 të brakiterapisë është 18.4% (+10.0). Ky reduktim 4.93%, 95% CI (4.84-5.01) ishte statistikisht sinjifikant $t(200)=114.0$, $p<0.001$. Mesatarja e madhësisë së reduktimit të tumorit pas dozës 3 të brakiterapisë 8.8% (+9.5). Ky reduktim 9.60%, 95% CI (9.35-9.86) ishte statistikisht sinjifikant $t(200)=74.5$, $p<0.001$. (Tabela 11)

Tabela 11: Rezultatet nga testi t i çiftëzuar i studentit mbi reduktimin e tumorit në kohë të ndryshme të aplikimit të dozave të brakiterapisë

		Diferencat çiftuese				t	df	Vlera P	
		Mesat arja	Deviacion i standard	Gabimi standrd	95% Intervali i besimit				
					I poshtmi	I sipërmi			
Cifti 1	Reduktimi i tumorit (RT) para brakiterapisë (BT) – RT pas dozës së parë të BT	4.925	2.668	.188	4.554	5.296	26.17 1	200	.000
	RT pas dozës së parë të BT - RT pas dozës së dytë të BT	4.925	.608	.043	4.841	5.010	114.8 91	200	.000
Cifti 2	RT pas dozës së dytë të BT - RT pas dozës së tretë të BT	9.602	1.828	.129	9.348	9.856	74.47 9	200	.000
Cifti 3	RT pas dozës së tretë të BT								

Grafiku 16: Kurban Kaplan Meyer që u përdor për të llogaritur probabilitetin që tumori të jetë reduktuar/zhdukur me kalimin e kohës



Mesatarja e kohës së mbijetesës (sipërfaqja nën kurbë nga intervali 0 deri në kohën maksimale) është 51.1, ndërsa mediana (si koha më e vogël në të cilën probabiliteti i mbijetesës bie nën 50% është 21.0. (Tabela 12)

Tabela 12: Mesatarja dhe mediana për kohën e mbijetesës

Vlera	Mesatare			Mediana			
	Gabimi standart	95% Interval Besimi		Vlera	Gabimi standart	95% Interval Besimi	
		I poshtëm	I sipërm			I poshtëm	I sipërm
51.179	2.917	45.462	56.896	21.000	2.976	15.167	26.833

Rezultatet nga analiza e regresionit logjistik binar tregojnë që për madhësi tumori më të mëdha, kanceri i qafës së mitrës ka 1.2 herë gjasa më shumë që të persistojë pas seancave të brakiterapisë (RGJ = 1.2 95% CI [0.6-2.5]). Ky shoqërim nuk ishte sinjifikant. (Tabela 13)

Tabela 13: Rezultatet e regresionit logjistik ku variabël i pavarur është madhësia e tumorit ndërsa variabël i varur është persistenca ose jo e tumorit pas trajtimit

		Variablat							
		B	S.E.	Wald	df	Vlera P	R.Gj.	95% Interval Besimi	
								I poshtëm	I sipërm
	Madhësia e Tumorit	.212	.363	.342	1	.559	1.237	.607	2.520
	Konstante	1.314	.225	34.005	1	.000	3.720		

Rezultatet nga analiza e regresionit logjistik binar tregojnë që për modalitetin e trajtimit të kombinuar ku përvec kirurgjisë përfshihet edhe radioterapia eksterne dhe brakiterapia, kanceri i qafës së mitrës ka gjasa më pak që të persistojë pas 4 muajsh në krahasim me trajtimin vetëm me brakiterapi (RGJ = 0.99 95% CI [0.5-2.0]). Ky shoqërim nuk ishte sinjifikant. (Tabela 14).

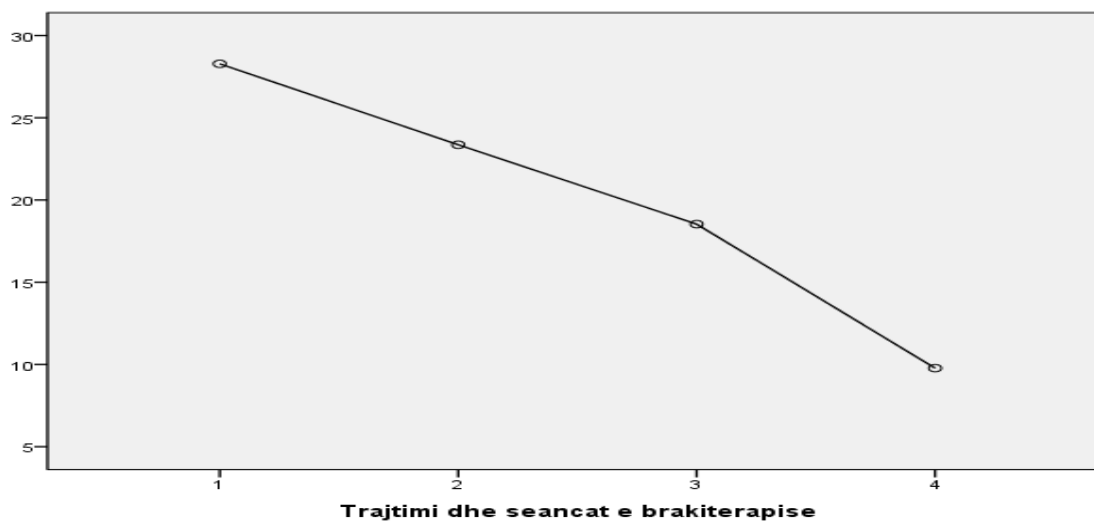
Tabela 14: Rezultatet e regresionit logjistik ku variabël i pavarur është modaliteti i trajtimit, ndërsa variabël i varur është persistenca ose jo e tumorit pas trajtimit

		Variablat							
		B	S.E.	Wald	df	Vlera P	R.Gj.	95% Interval Besimi	
								I poshtëm	I sipërm
	Trajtimi i kombinuar	-.005	.360	.000	1	.989	.995	.491	2.016
	Konstant	1.402	.279	25.230	1	.000	4.062		

Më poshtë paraqiten diferencat mes mesatareve të reduktimit të përmasave tumorale pas seancave të brakiterapisë me reduktimet respektive pas cdo seance, 5%, 5% dhe 9% (Tabela 15)

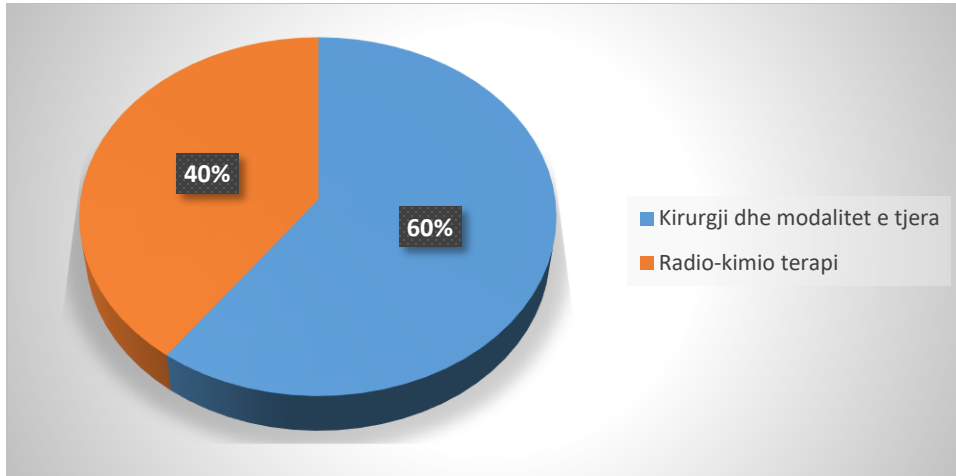
Tabela 15: Krahasimi mes mesatareve të reduktimit tumoral pas seancave të brakiterapisë						
Matje të përsëritura						
(I) koha	(J) koha	Diferenca e mesatareve (I-J)	Gabimi standard	Vlera P	95% Interval besimi ^b	
					Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm
1	2	4.925*	.188	.000	4.554	5.296
	3	9.751*	.199	.000	9.359	10.143
	4	18.507*	.306	.000	17.905	19.110
2	1	-4.925*	.188	.000	-5.296	-4.554
	3	4.826*	.074	.000	4.680	4.971
	4	13.582*	.255	.000	13.079	14.086
3	1	-9.751*	.199	.000	-10.143	-9.359
	2	-4.826*	.074	.000	-4.971	-4.680
	4	8.756*	.211	.000	8.340	9.172
4	1	-18.507*	.306	.000	-19.110	-17.905
	2	-13.582*	.255	.000	-14.086	-13.079
	3	-8.756*	.211	.000	-9.172	-8.340
Bazuar në mesataret kufijtare të llogaritura						
*Sinjifikant						

Grafiku 17: Ilustrimi grafik i reduktimit të përmasave tumorale pas seancave të brakiterapisë



60% e pacientëve u ishin nënshtruar ndërhyrjes kirurgjikale përpara fillimit të seancave të radio-kimioterapisë (Grafiku 18)

Grafiku 18: Shpërndarja sipas modaliteteve të trajtimit



Në se krahasojmë modalitet e trajtimit “brakiterapi vetëm” apo “shoqëruar me radioterapi eksterne”, shohim që reduktimi i përmasave tumorale tek modaliteti i parë janë 22.3%, 17.7%, 8.6%, ndërsa për modalitetin e dytë (trajtuar shumica e rasteve) janë 23.4%, 18.6%, 9.8%. (Grafiku 19) (Tabela 16)

Grafiku 19: Krahasimi i reduktimit të përmasave tumorale, sipas seancave në modalitete të ndryshme

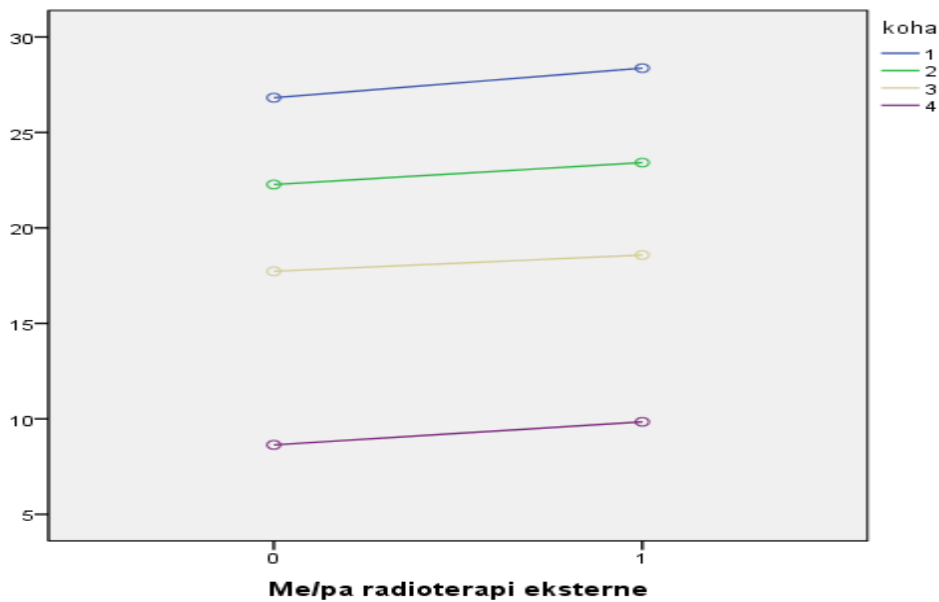


Tabela 16: Krahasimi mes mesatareve të reduktimit tumoral pas seancave të trajtimit, sipas modaliteteve përkatëse

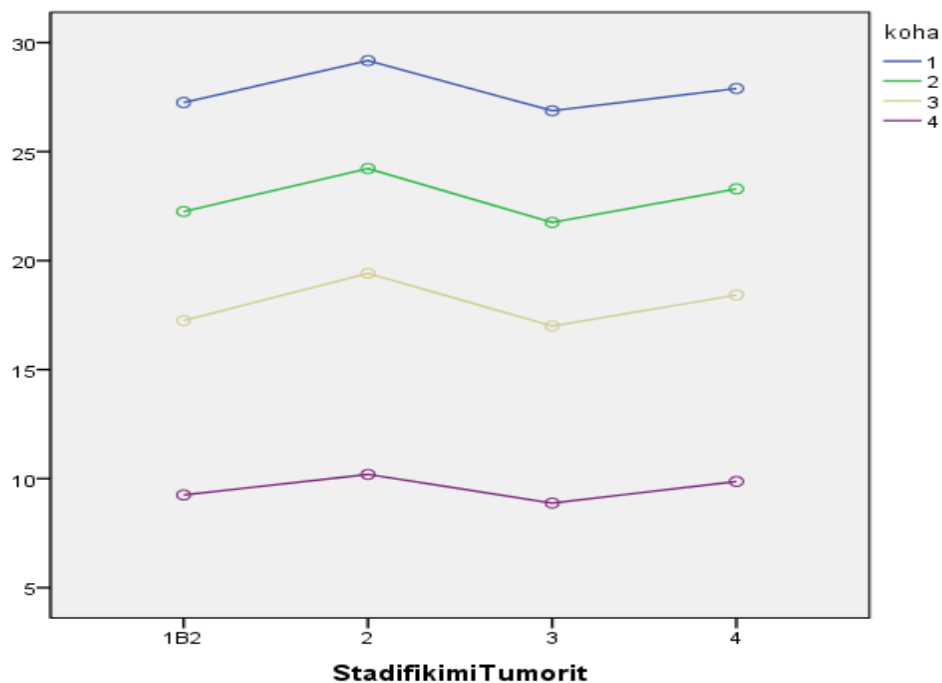
Statistika deskriptive				
	Modaliteti i trajtimit	Mesatare	Devijacioni standart	N
Masa fillestare	Brakiterapi	26.82	9.558	11
	Kombinuar me Radioterapi eksterne	28.37	10.051	190
	Total	28.28	10.008	201
Terapi 1	Brakiterapi	22.27	9.045	11
	Kombinuar me Radioterapi eksterne	23.42	10.255	190
	Total	23.36	10.176	201
Terapi 2	Brakiterapi	17.73	7.862	11
	Kombinuar me Radioterapi eksterne	18.58	9.911	190
	Total	18.53	9.796	201
Terapi 3	Brakiterapi	8.64	5.954	11
	Kombinuar me Radioterapi eksterne	9.84	8.016	190
	Total	9.78	7.910	201

Tabela 17: : Krahasimi mes mesatareve të reduktimit tumoral pas seancave të trajtimit, sipas stadifimit të kancerit

Statistika deskriptive				
	Stadifikimi i tumorit	Mesatare	Gabimi standart	N
Masa fillestare	1B2	27.25	11.525	20
	2	29.17	9.525	103
	3	26.88	10.783	40
	4	27.89	9.770	38
	Total	28.28	10.008	201
Terapi 1	1B2	22.25	11.410	20
	2	24.22	9.619	103
	3	21.75	10.774	40

	4	23.29	10.480	38
	Total	23.36	10.176	201
Terapi 2	1B2	17.25	11.410	20
	2	19.42	9.137	103
	3	17.00	10.303	40
	4	18.42	10.208	38
	Total	18.53	9.796	201
	Terapi 3	1B2	9.25	8.926
2		10.19	7.825	103
3		8.88	7.637	40
4		9.87	8.095	38
Total		9.78	7.910	201

Grafiku 20: Krahasimi i reduktimit të përmasave tumorale, sipas seancave në stadi të ndryshme të kancerit



Nuk paraqiten diferenca sinjifikate përse i përket efekteve anësore tek pacientët që janë trajtuar vetëm me brakiterapi (Me=0), dhe pacientëve që janë trajtuar me radioterapi eksterne dhe brakiterapi (Me=1). (Grafiku 21) (Tabela 18)

Grafiku 21: Krahasimi mes shpërndarjes së efekteve anësore dhe modaliteteve të trajtimit

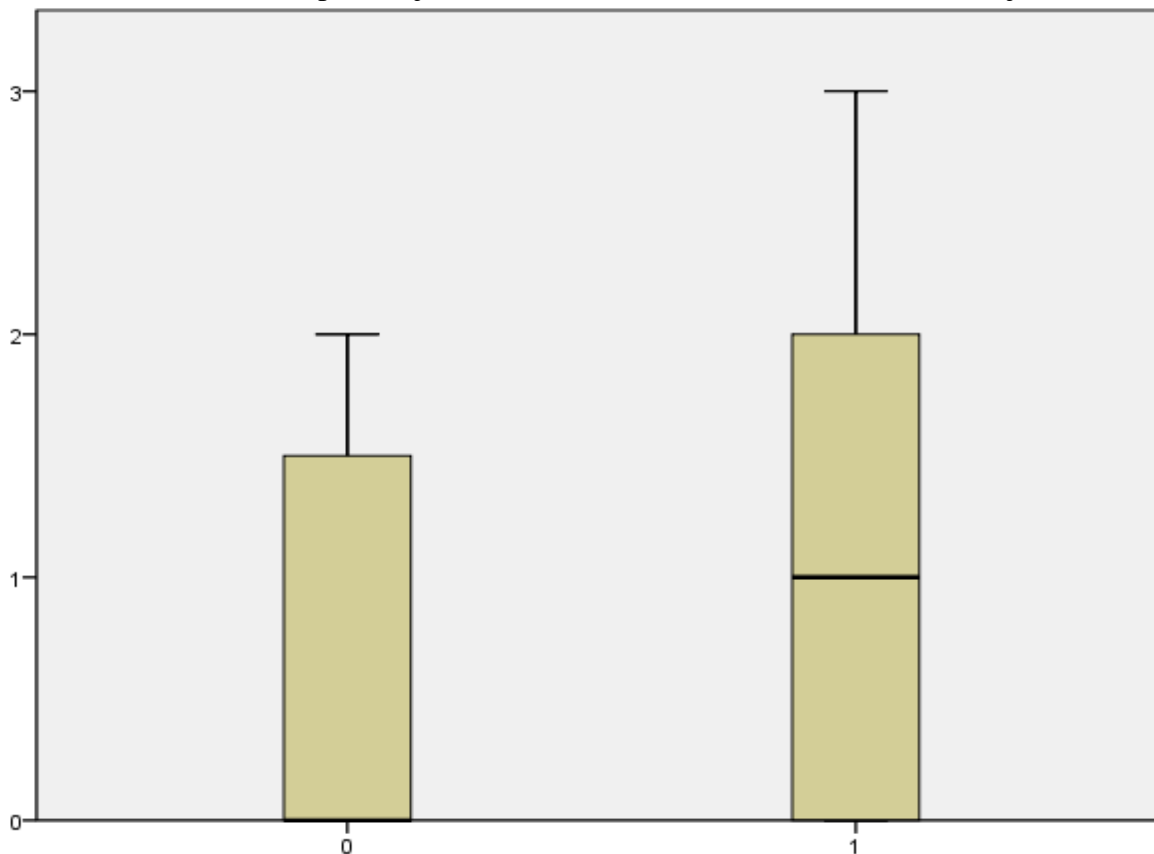


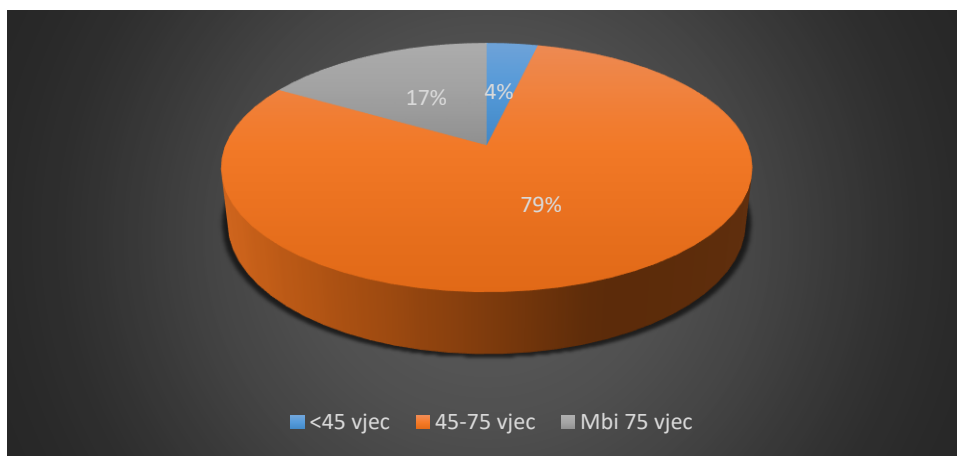
Tabela 18: Testi Mann Whitney-U përse i përket diferencave të efekteve anësore tek modalitetet e ndryshme të trajtimit

Hipoteza zero	Testi	Vlera P	Vendimi
Shpërndarja e kategorive të efekteve anësore së tumorit është në proporcione të barabarta	Testi Mann Whitney-U	0.172	Mbaj hipotezën zero

4.1. Analiza e rezultateve të pacientëve me kancer të endometrit trajtuar me brakiterapi

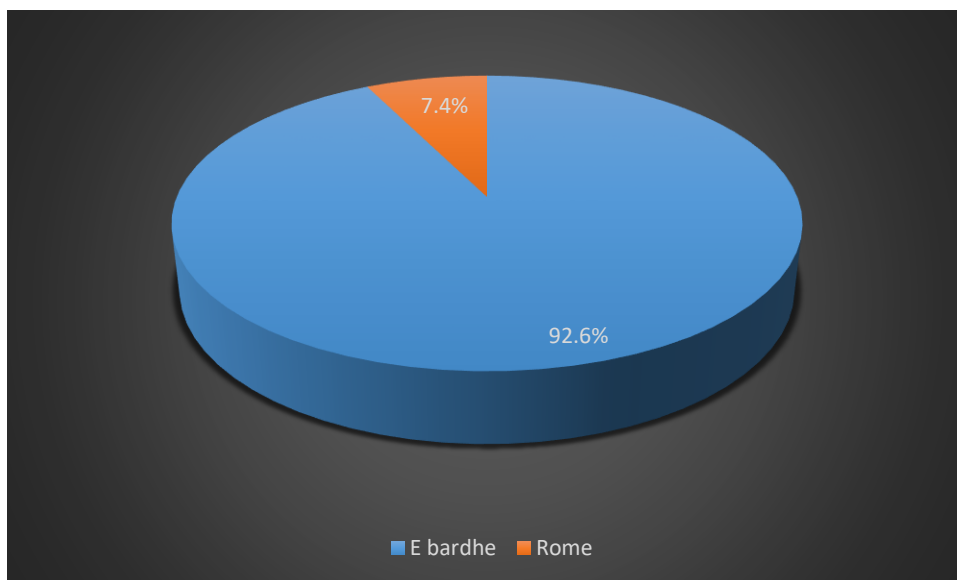
Mosha mesatare e pacientëve në studim ishte 63.4 vjec. 79% e pacientëve ishin të moshës 45-75 vjec, 17% e tyre ishin të moshës mbi 75 vjec dhe vetëm 4% e tyre ishin të moshës <45 vjec. (Grafiku 22)

Grafiku 22: Shpërndarja sipas grupmoshave e pacientëve me kancer të endometrit trajtuar me brakiterapi



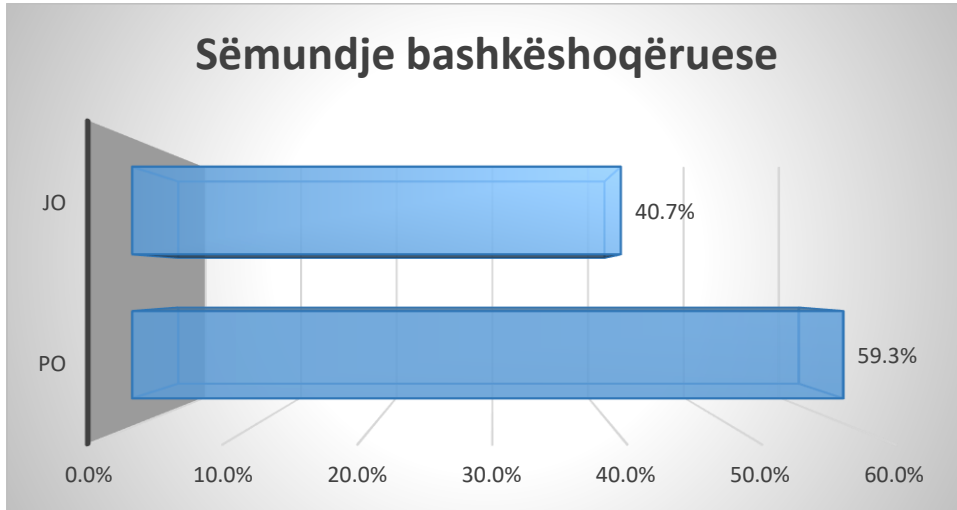
Përsa i përket etnisë, shumica dërrmuese e pacientëve (92.6%) ishin të etnisë së bardhë, ndërsaq 7.4% e tyre ishin romë. (Grafiku 23)

Grafiku 23: Shpërndarja sipas etnisë e pacientëve me kancer të endometrit trajtuar me brakiterapi



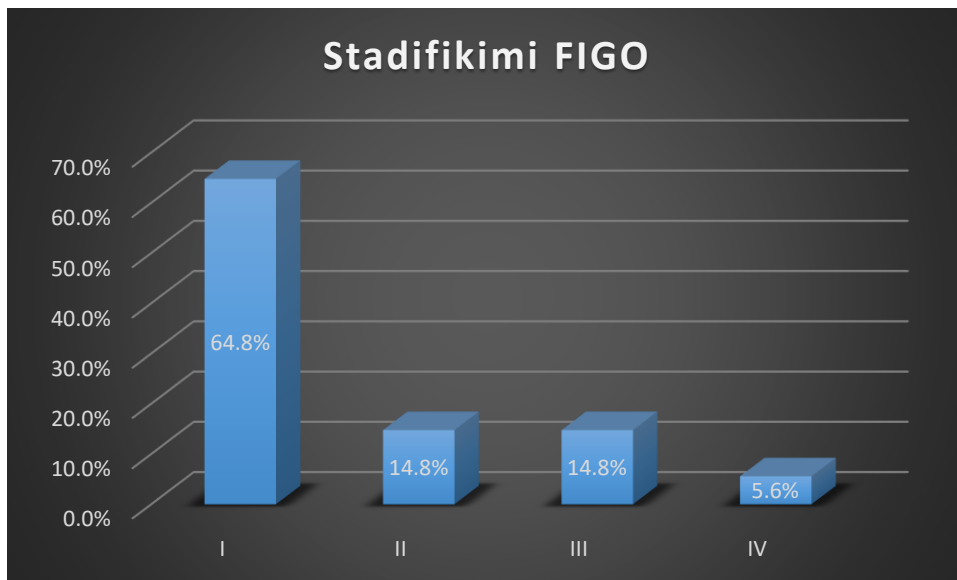
59.3% e pacientëve kishin së paku një sëmundje bashkëshoqëuese, ndërsa 40.7 % e tyre nuk kishin sëmundje bashkëshoqëuese. (Grafiku 24)

Grafiku 24: Shpërndarja sipas sëmundjeve bashkëshoqëuese e pacientëve me kancer të endometrit trajtuar me brakiterapi



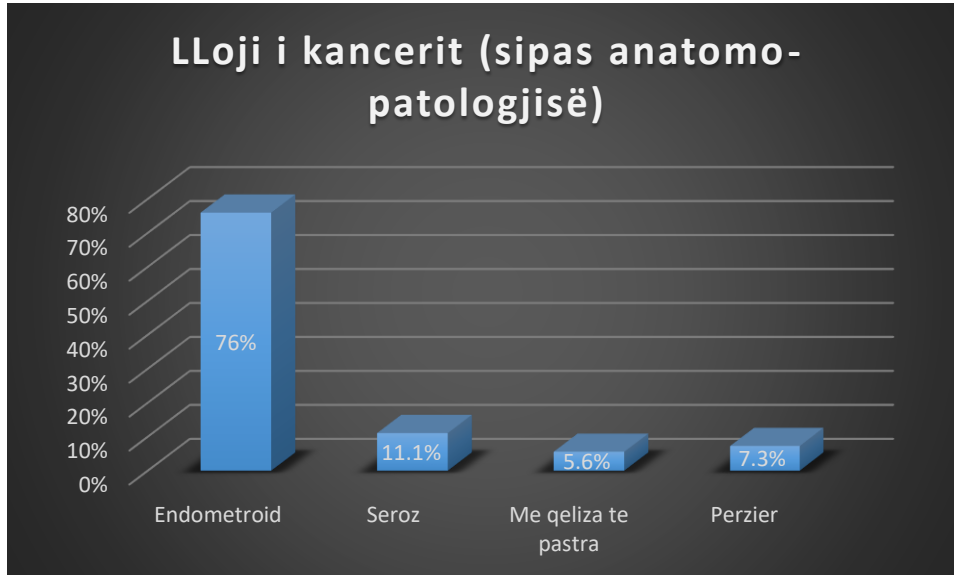
64.8% e pacientëve me kancer të endometrit që u trajtuan me brakiterapi ishin stadi I, 14.8% stadi II, 14.8% stadi III, dhe 5.6% ishin stadi IV. (Grafiku 25)

Grafiku 25: Shpërndarja sipas stadifikimit FIGO e pacientëve me kancer të endometrit trajtuar me brakiterapi



76% e pacientëve kishin kancer endometri (tipi endometroid), 11.1% e tyre kancer endometri seroz, 5.6% e tyre kancer endometri me qeliza të pastra, dhe 7.3% e tyre ishin të përzier. (Grafiku 26)

Grafiku 26: Shpërndarja sipas llojit të kancerit endometrial në pacientët në studim



Në pacientët e marrë në studim, 61% e tyre kishin invazion të miometrit mbi 50% dhe 39% e tyre kishin invazion të miometrit nën 50%. (Grafiku 27)

Grafiku 27: Shpërndarja sipas invazionit të miometrit, për pacientët në studim



55.6% e pacientëve ishin trajtuar me radioterapi eksterne dhe brakiterapi me seancat përkatëse, ndërsa 44.4% e tyre ishin trajtuar vetëm me brakiterapi. (Grafiku 28) (Tabela 19)

Tabela 19	Testi	Vlera P	Vendimi
Shpërndarja e kategorive të modalitetit të trajtimit është në proporcione të barabarta	Testi binomial me një mostër	0.83	Mbaj hipotezën zero

Grafiku 28: Shpërndarja sipas modaliteteve të trajtimit me radioterapi, për pacientët në studim



5. Diskutimi:

Statistikat gjithëpërfshirëse globale të kancerit nga Agjencia Ndërkombëtare për Kërkimin Shkencor mbi Kancerin demostrojnë se kancerët gjinekologjike përbëjnë 19% të 5.1 milionë rasteve të reja të kancerit në total, specifikisht kanceri i qafës së mitrës me 493 000 raste të reja dhe 273 000 vdekje; kanceri i korpus uteri me 199 000 raste të reja dhe 50 000 vdekje; kanceri ovarian me 204 000 raste të reja dhe 125 000 vdekje; kanceri i vaginës, vulvës dhe koriokarcinoma së bashku me 45 900 raste. (55). Incidenca e kancerit të qafës së mitrës është 13.1 për 100,000 femra në mbarë botën, incidencë që ndryshonte në mënyrë të konsiderueshme nga një vend në tjetrin, me norma që varionin nga nën 2 në 75 për 100,000 femra (56). Prevalenca e kancerit të qafës së mitrës në Shqipëri është 4.7%, ndërsa kanceri i corpus uteri kishte një prevalencë prej 6.9% (57). Pajisjet e brakiterapisë janë instaluar në Shqipëri, në vitin 2009 (58).

Në studimin tonë trevjeçar, u përfshinë vetëm femrat me kancer të qafës së mitrës që janë trajtuar me brakiterapi, me një incidencë prej mbi 2 gra për 100,000 banorë. Tashmë, është e evidentuar që brakiterapia e avancuar mund të arrijë nivele shumë të larta të kontrollit lokal me një ulje të morbiditetit të kësaj sëmundje (59). Moshë mesatare në të cilën kanceri i qafës së mitrës diagnostikohet në mbarë botën është 50 vjeç (60). Moshë mesatare e pacienteve në studimin tonë ishte 54.5 vjeç, kjo edhe për faktin se pacientet e këtij kontigjenti nuk ishin diagnostikuar rishtazi, por ishin target i trajtimit me brakiterapi (që mund të implikohet më vonë përse i përket algoritmit të trajtimit), pa lënë mënjanë faktorë të tjerë socio-demografikë që ndikojnë në diagnostikimin e hershëm ose të vonë të kancerit të qafës së mitrës. Kontigjenti i studimit tonë tregoi që shumica e femrave jetonin në zona urbane, veçanërisht ato me moshë të re. Studime të ngjashme kanë treguar se gratë që jetojnë në zonat urbane kanë më shumë gjasa të kontrollohen, diagnostikohen dhe trajtohen nëpërmjet protokolleve të avancuara të trajtimit (siç është brakiterapia)(61). Infeksioni me HPV (faktori i njohur i riskut për kancerin e qafës së mitrës) mund të ndodhë gjatë ndërveprimit të parë seksual (62). Brenda këtij kuadri, moshë e marrëdhënies së parë seksuale është veçanërisht e rëndësishme, duke përcaktuar kështu kohëzgjatjen e ekspozimit. Evidenca studimore tregon se femrat nën moshën 16 vjeç që kanë kryer marrëdhënie seksuale, si dhe ata të moshës 16-20 vjeç, kanë gjasa më të larta për kancer të qafës së mitrës sesa femrat që kanë kryer marrëdhënie seksuale mbi moshën 21 vjeç (63). Mesatarja e moshës së marrëdhënies së parë seksuale të pacientëve në studim ishte 19.5 vjeç, një moshë jo e papërfillshme si një faktor rreziku.

Shkalla e depistimit dhe diagnostikimit për kancerin e qafës së mitrës ndryshon në varësi të faktorëve social-demografikë si moshë, racë, përkatësia etnike, orientimi seksual dhe sigurimet shëndetësore, të cilat kufizojnë aksesin në kujdesin parandalues për shumë grupe të popullatës (64). Në studimin tonë, ishte evidente që shumica e pacientëve me kancer të qafës së mitrës kishin një shpërndarje më të madhe të racës kaukaziane, pacientëve të martuar, pacientëve me arsim të lartë dhe pacientëve të punësuar. Megjithatë, kjo shpërndarje nuk u atribuohet faktorëve të rrezikut "në vetvete", por shpërndarjes sociodemografike të popullsisë, në përgjithësi.

Paraqitja klinike më e zakonshme në mesin e pacientëve që vuajnë nga kanceri i qafës së mitrës është gjakderdhja nga kontakti vaginal (65). Për më tepër studimi ynë evidentoi edhe një herë se një pjesë e konsiderueshme e pacientëve raportuan dhimbje dhe gjakderdhje gjatë kontaktit

seksual. Simptomatika të njëjta persistojnë edhe jashtë aktit seksual, të tilla si dhimbja pelvike dhe hematuria. Megjithatë simptomatika e lartpërmendur gjatë marrdhënieve seksuale, shpesh nënraportohen për shkak të turpit dhe stigmatizimit. Rreth 10% e pacienteve tona kishin diabet mellitus tipi II, një lajm i mirë, duke konsideruar që rezultatet e një rishikimi sistematik të literaturës sugjeronin që diabeti është një faktor i rëndësishëm prediktiv për prognozën e kancerit të qafës së mitrës (66). Në një studim rast-kontrolli në SHBA, 45% e grave me kancer të qafës së mitrës kishin hipertension, ndërsa 39.8% ishte prevalence e kontroleve, duke theksuar një lidhje të mundshme midis hipertensionit dhe sindromës metabolike dhe kësaj të fundit dhe kancerit të qafës së mitrës (67). 31.2% e pacientëve në studimin tonë raportuan se kishin hipertension, por duhet të merret parasysh edhe efekti konfundues i moshës. Për sa i përket madhësisë së tumorit dhe stadifikimit, rezultatet tona treguan raporte të ngjashme me ato të literaturës, me mbizotërim të tumoreve nën 4 cm dhe stadi të dytë të kancerit të qafës së mitrës (68). 49% e kontingjentit të pacienteve tona kanë rezultuar pozitiv pas kryerjes së Pap-testit. Sipas evidencës, saktësia diagnostike e Pap-testit pozitiv me risk të lartë është e kënaqshme (69).

Afërsisht 40% e pacienteve iu nënshtruan operacionit, ndërsa shumica e pacientëve iu nënshtruan radioterapisë eksterne, brakiterapisë dhe kimioterapisë shoqëruese (kryesisht cisplatin). Kjo skemë trajtimi targetoi pacientet me stadet më të vonshme të kancerit të qafës së mitrës 1B2-4. Gjatë periudhave të mjekimit, mjekët onkologë të rrezatimit kryen ekzaminime pelvike, analiza gjaku dhe TK një herë në javë, pas çdo doze brakiterapie. Në përgjithësi, kontrolli lokal i terapisë së kombinuar raportohet të jetë rreth 95% (59). Zvogëlimi i masës tumorale ishte evident fazë pas faze, megjithëse nuk mund të konkludohet për efektivitetin “puro të brakiterapisë”, për shkak të aplikimit në shumë raste të terapisë së kombinuar me radioterapi-eksterne apo kimioterapi. Lloji i brakiterapisë që përdoret zakonisht për të trajtuar kancerin e qafës së mitrës njihet ndryshe si brakiterapia intrakavitale dhe është një komponent thelbësor i trajtimit për pacientët me kancer të qafës së mitrës.

Reduktimi në përdorimin e brakiterapisë shoqërohet me ndikime negative përse i përket mbijetesës, në epokën e teknikave moderne të radioterapisë (70).

Për sa i përket severitetit të efekteve anësore të raportuara pas brakiterapisë, shumica e pacientëve referuan efekteve të lehta, pa përjashtuar që një pjesë e konsiderueshme e tyre raportuan edhe efekte anësore të moderuara dhe të rënda.

Pacientët me kancer endometri që u trajtuan me brakiterapi kishin një moshë relativisht më të madhe sesa pacientët me kancer të qafës së mitrës që u trajtuan me brakiterapi. Shumica e pacientëve me kancer endometri u trajtuan me radioterapi eksterne shoqëruar me brakiterapi. Sipas studimeve të ngjashme, brakiterapia (trajtim i vetëm) është po aq efektiv sa EBRT+brakiterapi në sigurimin e kontrollit loko-regjional dhe arritjen e niveleve të krahasueshme të mbijetesës, me më pak efekte toksike për pacientët me karcinomën endometriale të stadi të I me risk të konsiderueshëm (71).

5.1. Limitimet e studimit:

- Periudha kohore e studimit nuk ishte shumë e gjatë (3 vjecare), duke ju referuar faktit të kufizimit së periudhës së përdorimit të këtij modaliteti trajtimi (brakiterapi) në Shqipëri. Studimet me qasje drejtimore prospektive kërkojnë periudha më të gjata kohore dhe grupe krahasimi.
- Madhësia e kampionit, ishte e mjaftueshme për pacientët me kancer të qafës së mitrës, por jo për pacientët me kancer të endometrit, të dhënat e të cilave u përfituan retrospektivisht (desk review), pas shqyrtimit të kartelave përkatëse
- Sic e thamë edhe më lart, studimi jonë mund të marrë dhe trajtat e një studimi pretest-posttest me një grup, megjithatë ky studim mbetet në kuadrin e studimeve pseudoeksperimentale (me trajta observuese). Për të përftuar evidence relevante shkencore, rekomandohet të kryhen prova klinike (studime të mirëfillta eksperimentale), ku ekzistojnë grupe kontrolli dhe popullata në studim randomizohet.
- Metoda e kampionimit ishte pothuajse “e njëpasnjëshme” (konsekutive), kampionim i cili nuk përjashtonte gabimin sistematik në përzgjedhje. Në këtë kuadër nuk mund të konkludojmë që kampioni jonë është një kampion përfaqësues i të gjithë pacientëve me kancer të qafës së mitrës apo endometrit. Disa nga këta pacientë mund të jenë trajtuar në spitale të tjera, përjashtuar Shërbimin Onkologjik të QSUT, sidomos në spitale privat të cilat mund të kenë një infrastrukturë të mirë të ofrimit të shërbimit të radioterapisë dhe vecanërisht brakiterapisë.
- Një tjetër limitim është mundësia e prezencës së gabimeve sistematike të informacionit, sic mund të jetë gabimi sistematik i kujtesës selektive, ku qëllimisht apo jo, pacientët keqraportojnë për një sërë pyetjesh që atyre u drejtohen. Shpeshherë gabime sistematike të informacionit ndodhin edhe në diagnostikimin dhe dhënien e përgjigjeve të TK dhe anatomopatologjisë, sidomos kur nuk ka një grup të dytë kontrolli të mjekëve radiologë apo anatomopatologë.
- Disa të dhëna socio-demografike dhe klinike, sidomos për rastet e pacientëve me kancer të endometrit mungonin në kartelat mjekësore, duke cënuar disi përfitimën e më shumë variablove në analizën statistikore.

6. Konkluzione:

- Shumica e pacientëve me kancer të qafës së mitrës dhe endometrit që u trajtuan me brakiterapi ishin të një moshe të madhe, përkatësisht mbi 50 vjec dhe 45-75 vjec. Pacientët e rinj kishin arsim të lartë, ishin të punësuar dhe jetonin në zona urbane, faktorë të tillë mund të lehtësojnë aksesin në kujdesin shëndetësor, diagnostikimin dhe trajtimin me modalitetet përkatëse, përfshirë brakiterapinë.
- Në pjesën më të madhe pacientët që u diagnostikuan me kancer të qafës së mitrës dhe ju nënshtruan brakiterapisë, ishin të martuar, me arsim të lartë, të punësuar, të etnisë së bardhë dhe jetonin në vendbanime urbane, të etnisë së bardhë ishin edhe pacientët me kancer të endometrit që ju nënshtruan brakiterapisë.
- Përsa i përket faktorëve socio-demografikë të pacientëve në studim, nuk u vu re ndonjë diferencë sinjifikante që lidhej mes tyre dhe stadifikimit të kancerit të qafës së mitrës.
- Simptomatika ishte e shprehur në drejtime të dhimbjes dhe hemorragjisë vaginale, sidomos gjatë aktit seksual, por gjithsesi nuk përbënte diferencë mes pacientëve me stad të hershëm apo të vonë të kancerit. E njëjta gjë mund të thuhet edhe për sëmundjet bashkëshoqëruese që ishin prezent në të dy kontigjentët e pacientëve (për një pjesë dërmuese), por nuk përbënin diferencë mes pacientëve me stad të hershëm apo të vonë të kancerit.
- Në të dy kontigjentët e pacientëve predominonin stadi jo shumë të vona të tumoreve, stadi II për pacientët me kancer të qafës së mitrës dhe stadi I për pacientët me kancer të endometrit
- Në pacientët me kancer të qafës së mitrës modalitetet e trajtimit përfshinin kirurgjinë dhe kimio-radioterapinë, ndërsa përsa i përket radioterapisë, shumica e pacientëve ju nënshtruan asaj të kombinuar me radioterapi eksterne dhe brakiterapi sesa asaj vetëm me brakiterapi, ndërsa për pacientët me kancer të endometrit ishte e njëjta linjë trajtimi me ndryshimin që një pjesë e konsiderueshme e tyre ju nënshtruan brakiterapisë, si terapi e vetme rrezatimi
- Brakiterapia ishte efikase në reduktimin e përmasave të tumorit pas çdo séance dhe në një pjesë të madhe të tumoreve pas 3 javëve (për disa në periudha më të gjata mujore) përmasat ishin zvogëluar ndjeshëm/zhdukur.
- Brakiterapia, si radioterapi e vetme, ishte më pak efikase në reduktimin tumoral sesa radioterapia e kombinuar, por pa ndonjë diferencë të madhe sinjifikante.
- Përsa i përket efekteve anësore të brakiterapisë, në shumicën e rasteve ato u referuan si të lehta, pa përjashtuar një pjesë të rasteve me efekte anësore të moderuara dhe të rënda. Mes

të dy llojeve të modaliteteve të rrezatimit, pra atij të kombinuar, dhe vetëm brakiterapi, nuk kishte ndryshime përsa i përket severitetit të efekteve anësore.

7. Rekomandime:

- Ndërmarrja e studimeve të tjera, duke përfshirë metodologjinë e studimeve eksperimentale me randomizim dhe grupe kontrolli, do të ofronte mundësi krahasimi dhe vërtetësise shkencore (shkakësore) mes brakiterapisë dhe modaliteteve të tjera të trajtimit për kancerat gjinekologjikë.
- Ndjekja e këtyre studimeve prospektive në kohë më të gjata, sidomos duke vlerësuar mbijetesën pas trajtimit.
- Ndërmarrja e të gjitha llojeve të parandalimeve, si p.sh parandalimi parësor (p.sh. vaksinimi kundër virusit HPV, edukimi mbi kryerjen e marrdhënieve seksuale që në moshë të hershme etj) parandalimi dytësor (p.sh. diagnostikimi i hershëm duke kryer PAP testin sipas protokolleve moshore), parandalimi tretësor (parandalimi i komplikacioneve, duke përdorur modalitetet e personalizuara të trajtimit të pacienteve me kancer gjinekologjikë, si dhe duke përdorur brakiterapinë në varësi të përmasave dhe shtrirjes së tumorit), parandalimi katërsor (përmirësimi i cilësisë së jetës për pacientët me kancera gjinekologjikë dhe pacientët post-rrezatim).
- Vendosja permanente e shërbimit të brakiterapisë në Shqipëri, duke krijuar infrastrukturën e nevojshme dhe trajnimin e mjekëve onkologë që do e kryejnë këtë procedurë trajtimi.
- Ruajtja e njërive të brakiterapisë në ambientet e përshtatshme dhe rizëvendësimi i tyre me kalimin e kohës, trajnimi i operatorëve në rregullimin e dozës (ndikimit që ka ajo në shmangien e toksicitetit), minimizimin e dëmtimit të qelizave të shëndetshme dhe optimizimit të brakiterapisë 3 dimensionale ose nën udhëheqjen e imazheve të RM, do të ishin rekomandime të vlefshme mbi cilësinë e ofrimit të këtij shërbimi për pacientët me kancera gjinekologjikë.
- Menaxherët shëndetësorë dhe politikbërësit duhet ti kushtojnë vëmendje të posacme teknikave të rrezatimit, financimit të pajisjeve dhe trajnimeve të personelit shëndetësor, si dhe kujdesit dhe mbrojtjes nga rrezatimi.

8. Bibliografia:

1. Hoare BS, Khan YS. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Female Internal Genitals. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554601/>
2. Gasner A, P A A. Physiology, Uterus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557575/>
3. Roach MK, Andreotti RF. The Normal Female Pelvis. Clin Obstet Gynecol. 2017 Mar;60(1):3–10.
4. Endometrium [Internet]. Kenhub. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/endometrium>
5. Ovaries: Anatomy, Function, Hormones & Conditions [Internet]. Cleveland Clinic. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/22999-ovaries>
6. Han J, Sadiq NM. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Fallopian Tube. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547660/>
7. Anatomy of the Uterus - Health Encyclopedia - University of Rochester Medical Center [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=34&ContentID=17114-1>
8. Gold JM, Shrimanker I. Physiology, Vaginal. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545147/>
9. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone [Internet]. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. International Agency for Research on Cancer; 2017 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568392/>
10. Female reproductive organ anatomy, parts, and function [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/female-reproductive-organ-anatomy>
11. Basic Information About Gynecologic Cancers | CDC [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/gynecologic/basic_info/index.htm

12. What Are the Symptoms of Gynecologic Cancers? | CDC [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/gynecologic/basic_info/symptoms.htm
13. What Can I Do to Reduce My Risk of Gynecologic Cancers? | CDC [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/gynecologic/basic_info/prevention.htm
14. How Are Gynecologic Cancers Treated? | CDC [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/gynecologic/basic_info/treatment.htm
15. Cervical cancer | Causes, Symptoms & Treatments [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.cancer.org.au/cancer-information/types-of-cancer/cervical-cancer>
16. Fowler JR, Maani EV, Dunton CJ, Jack BW. Cervical Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431093/>
17. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. 2018;30(4 Supple 1):28–32.
18. STD Facts - Human papillomavirus (HPV) [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>
19. Cervical cancer [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer>
20. Wang X, Huang X, Zhang Y. Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer. *Front Microbiol*. 2018 Nov 28;9:2896.
21. Fowler JR, Maani EV, Dunton CJ, Jack BW. Cervical Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431093/>
22. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 Aug 21;320(7):674.
23. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet Lond Engl*. 1997 Aug 23;350(9077):535–40.
24. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999 Apr 15;340(15):1137–43.
25. Weiner AA, Schwarz JK. Intracavitary Brachytherapy for Gynecologic Malignancies: Applications and Innovations. *Mo Med*. 2015;112(5):366–72.

26. Dyk P, Jiang N, Sun B, DeWees TA, Fowler KJ, Narra V, et al. Cervical gross tumor volume dose predicts local control using magnetic resonance imaging/diffusion-weighted imaging-guided high-dose-rate and positron emission tomography/computed tomography-guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov 15;90(4):794–801.
27. Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version - NCI [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-treatment-pdq>
28. Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, Ditri AM, Smith JR, Ghaem-Maghami S. Endometrial cancer. *BMJ*. 2011 Jul 6;343(jul06 2):d3954–d3954.
29. Small W, Beriwal S, Demanes DJ, Dusenbery KE, Eifel P, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy*. 2012 Jan 1;11(1):58–67.
30. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66007/>
31. Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>
32. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):284–96.
33. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet Lond Engl*. 2019 Mar 23;393(10177):1240–53.
34. Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>
35. Liu P, Tong L, Huo B, Dai D, Liu W, Wang K, et al. CT-guided 125I brachytherapy for recurrent ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017 Mar 4;8(35):59766–76.
36. Kaltenecker B, Dunton CJ, Tikaria R. Vaginal Cancer. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559126/>
37. Siegler E, Segev Y, Mackuli L, Auslender R, Shiner M, Lavie O. Vulvar and Vaginal Cancer, Vulvar Intraepithelial Neoplasia 3 and Vaginal Intraepithelial Neoplasia 3: Experience of a Referral Institute. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2016 May;18(5):286–9.

38. Weiner AA, Schwarz JK. Intracavitary Brachytherapy for Gynecologic Malignancies: Applications and Innovations. *Mo Med*. 2015;112(5):366–72.
39. Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, Lotti T. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017 Jul 18;5(4):521–5.
40. Kolbe H. Vorläufige Mitteilung. *J Für Prakt Chem*. 1873 Nov 30;8(1):41–2.
41. Priority in the Therapeutic Use of X-rays | Radiology [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/21.2.156>
42. Aronowitz JN, Grimard L, Robison R. Precedence for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2011 Jun;10(3):201–7.
43. radiation_therapy_history_fact_sheet.pdf [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: https://www.scripps.org/sparkle-assets/documents/radiation_therapy_history_fact_sheet.pdf
44. Mayer C, Gasalberti DP, Kumar A. Brachytherapy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562190/>
45. Weiner AA, Schwarz JK. Intracavitary Brachytherapy for Gynecologic Malignancies: Applications and Innovations. *Mo Med*. 2015;112(5):366–72.
46. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):386–401.
47. Brachytherapy for Cancer - NCI [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/brachytherapy>
48. Our Experience Using HDR Brachytherapy for Cervical Cancer in Albania - MedCrave online [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://medcraveonline.com/JCPCR/our-experience-using-hdr-brachytherapy-for-cervical-cancer-in-albania.html>
49. Anonymous. Risks and side effects of brachytherapy [Internet]. Jo's Cervical Cancer Trust. 2020 [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.jostrust.org.uk/information/cervical-cancer/treatments/brachytherapy/side-effects>
50. Seol KH, Bong SH, Kang DH, Kim JW. Factors Associated with the Quality of Life of Patients with Cancer Undergoing Radiotherapy. *Psychiatry Investig*. 2021 Jan;18(1):80–7.
51. Peck A, Boland J. Emotional reactions to radiation treatment. *Cancer*. 1977 Jul;40(1):180–4.
52. Husson: The relation between information provision... - Google Scholar [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from:

- https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+Oncol&title=The+relation+between+information+provision+and+health-related+quality+of+life,+anxiety+and+depression+among+cancer+survivors:+a+systematic+review&author=O+Husson&author=F+Mols&author=L+V+van+de+Poll-Franse&volume=22&publication_year=2010&pages=761-772&pmid=20870912
53. [j68pnJrtxPwx4BXLtnKksVK.pdf](https://www.scielo.br/j/cenf/a/j68pnJrtxPwx4BXLtnKksVK/?format=pdf&lang=en) [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.scielo.br/j/cenf/a/j68pnJrtxPwx4BXLtnKksVK/?format=pdf&lang=en>
 54. [albania_nr-7th-rm.pdf](https://www.iaea.org/sites/default/files/albania_nr-7th-rm.pdf) [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: https://www.iaea.org/sites/default/files/albania_nr-7th-rm.pdf
 55. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Apr;20(2):207–25.
 56. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191–203.
 57. [8-albania-fact-sheets.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/8-albania-fact-sheets.pdf) [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/8-albania-fact-sheets.pdf>
 58. [ALB_B5_NCCP Albania English.pdf](https://extranet.who.int/ncdccs/Data/ALB_B5_NCCP%20Albania%20English.pdf) [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: https://extranet.who.int/ncdccs/Data/ALB_B5_NCCP%20Albania%20English.pdf
 59. Banerjee R, Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health*. 2014 May 28;6:555–64.
 60. Cervical Cancer Statistics | Key Facts About Cervical Cancer [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html>
 61. Woldetsadik AB, Amhare AF, Bitew ST, Pei L, Lei J, Han J. Socio-demographic characteristics and associated factors influencing cervical cancer screening among women attending in St. Paul’s Teaching and Referral Hospital, Ethiopia. *BMC Womens Health*. 2020 Apr 6;20(1):70.
 62. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 3;102(5):315–24.
 63. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X, Herrero R, Meijer CJ, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer*. 2009 Apr 7;100(7):1191–7.
 64. Suk R, Hong YR, Rajan SS, Xie Z, Zhu Y, Spencer JC. Assessment of US Preventive Services Task Force Guideline-Concordant Cervical Cancer Screening Rates and Reasons for Underscreening by Age, Race and Ethnicity, Sexual Orientation, Rurality, and Insurance, 2005 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2143582.

65. Cao L, Li X, Zhang Y, Li X, Wang Q. [Clinical features and prognosis of cervical cancer in young women]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010 Aug;35(8):875–8.
66. Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct 27;96(40):e7981.
67. Penaranda EK, Shokar N, Ortiz M. Relationship between Metabolic Syndrome and History of Cervical Cancer among a US National Population. *ISRN Oncol*. 2013;2013:840964.
68. Kyung MS, Kim HB, Seoung JY, Choi IY, Joo YS, Lee MY, et al. Tumor size and lymph node status determined by imaging are reliable factors for predicting advanced cervical cancer prognosis. *Oncol Lett*. 2015 May;9(5):2218–24.
69. Killeen JL, Dye T, Grace C, Hiraoka M. Improved abnormal Pap smear triage using cervical cancer biomarkers. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jan;18(1):1–7.
70. Holschneider CH, Petereit DG, Chu C, Hsu IC, Ioffe YJ, Klopp AH, et al. Brachytherapy: A critical component of primary radiation therapy for cervical cancer: From the Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Brachytherapy Society (ABS). *Brachytherapy*. 2019;18(2):123–32.
71. Sunil RA, Bhavsar D, Shruthi MN, Kunikullaya US, Vyas RK, Parikh A, et al. Combined external beam radiotherapy and vaginal brachytherapy versus vaginal brachytherapy in stage I, intermediate- and high-risk cases of endometrium carcinoma. *J Contemp Brachytherapy*. 2018 Apr;10(2):105–14.