



Republika e Kosovës
Republika Kosova – Republic of Kosovo
Qeveria – Vlada – Government
Ministria e Shëndetësisë
Ministarstvo Zdravstva – Ministry of Health

SKRINIMI DHE TRAJTIMI I LEZIONEVE PREKANCEROZE TË QAFËS SË MITRËS

UDHËRRËFYES KLINIK

SKRINIMI DHE TRAJTIMI I LEZIONEVE PREKANCEROZE TË QAFËS SË MITRËS

Këshilli Kosovar për udhërrëfyes dhe protokole klinike:

Dr. Arbëresha Turjaka

Prof. Dr. Salih Ahmeti

Prof. Ass. Shemsedin Sadiku

Prof. Dr. Lul Raka

Dr. Teuta Qilerxhiu

Dr. Albana Morina

Mr. Fatbardha Murtezi

Znj. Fekrije Hasani

Komisioni për vlerësimin e metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike:

Prof. Dr. Merita Berisha

Dr. Naim Bardiqi

Prof. Ass. Shaip Krasniqi

Dr. Valbona Zhjeqi

Dr. Labinot Shahini

Grupi punues:

Prof. Dr. Syheda Latifi-Hoxha

Dr. Memli Morina

Dr. Fehmi Ahmeti

Dr. Sebahate Lleshi

Dr. Arbëresha Turjaka

Përmbajtja

1.	Hyrje.....	1
2.	Qëllimi dhe fokusimi.....	2
3.	Tipat e lezioneve prekanceroze	3
4.	Të dhënat epidemiologjike	5
5.	Popullata e synuar	6
6.	Dedikimi i udhërrëfyesit.....	7
7.	Pyetjet	8
8.	Metodologjia.....	9
9.	Skrinimi.....	11
10.	Përcjellja e rasteve me NIC dhe stad të hershëm të kancerit cervikal me kolposkopi	24
11.	Përcjellja pas histerektomisë	27
12.	Zbatimi i udhërrëfyesit.....	38
13.	Standardet e auditueshme	39
14.	Referencat.....	40
15.	Shkurtesat	51
	Grupi punues	52

SKRINIMI DHE TRAJTIMI I LEZIONEVE PREKANCEROZE TË QAFËS SË MITRËS

1. Hyrje

Skrinimi i qafës së mitrës për neoplazi

Është vërtetuar se skrinimi i qafës së mitrës për neoplazi e ka zvogëluar incidencën dhe vdekshmërinë nga kanceri i qafës së mitrës dhe e ka rritur shkallën e shërimit nga kanceri cervikal.¹

Incidenca dhe vdekshmëria aktuale nga kanceri cervikal është pasojë e ekspozimit në rritje ndaj faktorëve kryesorë të rrezikut (infeksioni me tipet me rrezikshmëri të lartë të Human Papilloma Virusit – HPV) dhe ndikimi i skrinimit citologjik për lezionet cervikale të shkaktuara nga HPV.

Duhanpirja në rritje mund të ketë po ashtu ndikim në rritjen e incidencës dhe vdekshmërisë, si dhe marrëdhëniet seksuale në mosha të hershme dhe numri i shumtë i partnerëve seksual.² Mënyra standarde e skrinimit dhe diagnostikimit është citologjia, kolposkopia, biopsia dhe konfirmimi histologjik i neoplazive intraepiteliale cervikale. Si metodë alternative mund të përdoret qasja “shih dhe trajto” tek e cila vendimi për trajtim bazohet në testin e skrinimit dhe trajtimin pas rezultatit pozitiv të testit.

Testet e disponueshme të skrinimit përfshijnë: testimin për human papilloma virus (HPV), inspektimin vizual me acid acetik (VIA) dhe citologjinë (Pap testin).

Trajtimet e mundshme janë: krioterapia, procedura e ekscizionit elektrik me lak (LEEP) dhe konizimi.

Ky udhërrëfyes i ofron rekomandimet për skrinimin dhe trajtimin e neoplazive intraepiteliale cervikale. Është përshtatur nga udhërrëfyesit ekzistues të OBSH dhe NCCN, NHS dhe USPTF.

2. Qëllimi dhe fokusimi

Përkufizimi

Neoplazia intraepiteliale cervikale (NIC) është lezion premalinj i cili mund të shfaqet në njërën nga këto tri stadi: CIN1, CIN2 ose CIN3. Nëse nuk trajtohen, CIN2 dhe CIN3 mund të progredojnë në kancer cervikal.

3. Tipat e lezioneve prekanceroze

Lezionet prekanceroze të qafës së mitrës përshkruhen duke u bazuar në shkallën e jonormalitetit të qelizave të shikuara nën mikroskop dhe sa të rënda janë këto ndryshime. Ato grupohen duke u bazuar në tipin e qelizave jonormale. Përshkrimi i lezioneve intraepiteliale cervikale bëhet sipas sistemit raportues Bethesda. Në disa raste përdoret termi NIC dhe displazia cervikale të cilat janë terme më të vjetra të klasifikimit të ndryshimeve në qafën e mitrës.

3.1. Qelizat jonormale skuamoze (LIS)

Mund të manifestohen me ndryshime të shkallës së lehtë dhe të shkallës së rëndë. LIS të shkallës së lehtë quhen LSIL dhe i prekin qelizat në ose afër sipërfaqes së epitelit cervical. LIS të shkallës së rëndë quhen HSIL që do të thotë se ka ndryshime më të theksuara në shtresat më të thella të epitelit.

SIL, CIN dhe displazia cervikale

Lezioni intraepitelial skuamoz (SIL)	Neoplazia intraepiteliale cervikale (CIN)	Displazia cervikale	Përshkrimi
Shkalla e ulët LSIL	CIN I	E lehtë	Ekzistojnë ndryshime të hershme në qeliza kështu që ato duken pak më ndryshe se qelizat normale.
Shkalla e lartë HSIL	CIN II CIN III	Mesatare/e rëndë	Ekzistojnë ndryshime të theksuara në madhësi dhe formë të qelizave të cilat duken ndryshe nga qelizat normale. Ndryshimet qelizore shoqërohen me rrezikshmëri të lartë të shfaqjes së kancerit ose mund të tregojnë për praninë e kancerit. CIN III po ashtu përfshin carcinoma in situ (stadi shumë i hershëm i kancerit tek i cili qelizat tumorale ende nuk e kanë invaduar indin përreth).

3.2 Qelizat gjëndrore jonormale

Qelizat gjëndrore atipike dhe adenocarcinoma in situ janë ndryshime të qelizave gjëndrore në qafën e mitrës. Këto ndryshime nuk janë të shkallëzuara.

Ndryshimet e qelizave gjëndrore

Jonormaliteti i qelizave gjëndrore (sistemi Bethesda)	Përshkrimi
Qelizat gjëndrore jotipike (AGC)	Qelizat gjëndrore të cerviksit nuk duken normale Ndryshimet në qeliza shoqërohen me rrezikshmëri të lartë për t'u shndërruar në kancer ose mund të jenë shenjë e kancerit ekzistues
Adenocarcinoma in situ (AIS)	Qelizat kanceroze janë gjetur në endocerviks. Qelizat kanceroze janë në stadin preinvaziv që do të thotë se nuk janë përhapur në indet më të thella ose në indin përreth

4. Të dhënat epidemiologjike

Parandalimi i kancerit cervical në gjithë Evropën Juglindore vështirë mund të dokumentohet, përkundër faktit se vendet e këtij rajoni janë ndër vendet më të prekura në Evropë nga kanceri cervical. Vlerësohet se numri i rasteve me kancer cervical dhe numri i vdekjeve nga ky malinjitet në 11 shtete të Evropës Juglindore për periudhën 2002–2004 ka qenë rreth 9000 femra të prekura nga kanceri cervical dhe rreth 4600 vdekje nga kjo sëmundje. Bazuar në incidencën e shteteve përreth Kosovës incidenca në vendin tonë mund të jetë 7.8 deri 10.1.²

5. Popullata e synuar

Udhërrëfyshi rekomandon aplikimin e skrinimit nga mosha 21 vjeçare (moshë prej kur duhet të fillojë skrinimi) e deri në moshën 65 vjeçare bazuar në rekomandimet e NCCN, ACS, ASCCP, ASCP, USPSTF dhe ACOG.^{3,4,5}

Intervalet midis skrinimeve varen nga mosha e femrës dhe kjo është e paraqitur në tabelën më poshtë:

POPULLATA	METODA E REKOMANDUAR E SKRINIMIT	KOMENTE
<21 vjeç	Nuk bëhet skrinimi	Anamneza seksuale nuk merret për bazë
21–29 vjeç	Citologjia si e vetme çdo 3 vite	
30–65 vjeç	Preferohet: testimi për HPV dhe citologjia çdo 3 vite E pranueshme: vetëm citologjia çdo 3 vite	
Mbi 65 vjeç	Skrinimi mund të ndërpritet: ■ pas 3 rezultateve citologjike negative, ose ■ pas 2 rezultateve citologjike negative dhe një testimi për HPV brenda 10 vitesh nëse testimi citologjik është bërë brenda 5 viteve të fundit	Femrat me NIC (CIN2 dhe CIN3) ose adenocarcinoma in situ duhet ta vazhdojnë skrinimin rutinor të bazuar në moshë për së paku 20 vite
Pas histerektomisë totale (për shkaqe beninje)	Nuk ka nevojë për skrinim	Vlen për femrat pa cerviks dhe pa të dhëna në anamnezë për CIN1, CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ ose kancer në 20 vitet e fundit
Pas vaksinimit me HPV	Të ndiqen rekomandimet e njëjta si për femrat e pavaksinuara	

6. Dedikimi i udhërrëfyesit

Udhërrëfyesi u dedikohet kryesisht politikë-bërësve, menaxherëve të institucioneve shëndetësore dhe profesionistëve shëndetësor të cilët kanë përgjegjësi për zbatimin e programit të parandalimit të kancerit cervikal në nivel republikan dhe komunal. Këtë udhërrëfyes duhet ta konsultojnë edhe individët të cilët punojnë në programet e shëndetit riprodhues, posaçërisht individët që punojnë në programet e parandalimit të infeksioneve me bartje seksuale dhe në planifikimin familjar në nivelin e kujdesit parësor shëndetësor.

Qëllimi i udhërrëfyesit është që të gjithë profesionistëve shëndetësor, mjekëve specialist: gjinekolog-obstetër, mjekëve familjar, specializantëve të këtyre lëmive, mamive dhe infermiereve, të cilët kujdesen për shëndetin dhe mirëqenien e tyre, t'u prezantohen rekomandimet aktuale/bashkëkohore të bazuara në fakte.

Ky udhërrëfyes parashihet për përdorim në nivel nacional dhe lokal.

7. Pyetjet

- a) Skrinimi: në ç' moshë duhet të fillojë, kur duhet të ndërpritet dhe sa shpesh duhet të bëhet?
- b) Cila metodë e skrinimit duhet të përdoret?
- c) Cila është metoda e raportimit citologjik?
- d) Si duhet të veprohet në rast të mostrave të papërshtatshme?
- e) Si të veprohet nëse gjetjet citologjike janë negative?
- f) Si të veprohet tek diskarioza e shkallës së lehtë?
- g) Si të veprohet tek diskarioza e shkallës së mesme?
- h) Si të veprohet tek diskarioza e shkallës së rëndë?
- i) Si të veprohet në rast të karcinomës invazive me qelizave skuamoze?
- j) Si të veprohet në rast se zbulohen ndryshime në qelizat gjëndrore?
- k) Si të trajtohen neoplazitë intraepiteliale cervikale?
- l) Kur duhet përsëritur ekscizioni?
- m) Si të trajtohen jonormalitetet gjëndrore të qafës së mitrës?
- n) Si të bëhet skrinimi i shtatzënave, femrave që përdorin kontracepcion, femrave pas menopauzës dhe pas histerektomisë për shkaqe beninje?
- o) Si të skrinohen dhe trajtohen femrat imunosupresive?

8. Metodologjia

Grupi për përshtatjen e udhërrëfyesit është emëruar me vendim të Ministrit me përbërje prej pesë anëtarësh për të cilët janë hartuar detyrat e punës bazuar në përgjegjësitë e përcaktuara. Të gjithë anëtarët e grupit punues janë trajnuar për hartim të udhërrëfyesve klinik dhe kanë ekspertizë profesionale për hartimin e udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike.

Grupi e ka hartuar planin e punës dhe dinamikën e takimeve të grupit. Takimet janë mbajtur në Klinikën e gjinekologjisë, QKUK dhe varësisht nga mundësitë e mbështetjes së donatorëve në proces edhe në lokacione tjera.

Udhërrëfyesit janë siguruar nga vetë anëtarët e grupit dhe janë diskutuar në takimet e përbashkëta. Në udhërrëfyes janë përfshirë rekomandimet gjegjëse pas arritjes së konsensusit në mes të anëtarëve të grupit. Grupi është pajtuar që për të marrë vendime të jenë prezentë 4 (katër) anëtarë, nga gjithsejt 5 (pesë) anëtarë të grupit.

Gjatë procesit të hartimit janë konsultuar edhe pacientet/ish-pacientet dhe është prezantuar qëllimi i hartimit të udhërrëfyesit duke ndikuar në ngritjen e vetëdijes për zbulim të hershëm të sëmundjes dhe paraqitje me kohë në institucionet shëndetësore.

Burimet e financimit

Hartimi i udhërrëfyesit është mbështetur nga Ministria e Shëndetësisë në Kosovë dhe Zyra e UNFPA-së në Kosovë.

Identifikimi dhe vlerësimi i dëshmive

Udhërrëfyesit e cituar më poshtë janë përzgjedhur për përshtatje sipas temës dhe pyetjeve të përcaktuara në këtë udhërrëfyes, pasi që grupi e ka vlerësuar se zbatimi për rrethanat tona është më i aplikueshëm. Udhërrëfyesit që janë marrë për përshtatje janë versionet më të reja nga organizatat relevante me renome botërore dhe janë udhërrëfyes të bazuar në evidencë.

Udhërrëfyesit të cilët janë marrë për bazë janë:

1. NCCN versioni i vitit 2012

(https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical_screening.pdf)

2. OBSH-së të vitit 2013

(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf) dhe

3. NHS, versioni i vitit 2016

([https://www.bsccp.org.uk/assets/file/uploads/resources/NHSCSP_20_Colposcopy_and_Programme_Management_\(3rd_Edition\)_2.pdf](https://www.bsccp.org.uk/assets/file/uploads/resources/NHSCSP_20_Colposcopy_and_Programme_Management_(3rd_Edition)_2.pdf))

Të gjithë anëtarët e grupit punues e kanë nënshkruar Deklaratën e konfliktit të interesit.

Bazuar në rekomandimet nga udhërrëfyesit tjerë, UK duhet të revidohet pas 4 vitesh, apo edhe më herët në rast se grupi vlerëson se ka dëshmi të reja të publikuara në lidhje me temën.

Dëshmitë janë grumbulluar nga udhërrëfyesit klinik të bazuar në dëshmi si dhe nga burime të informacioneve nga artikujt e ndryshëm të publikuar viteve të fundit në lidhje me çështjen.

Meqenëse aktualisht nuk ka udhërrëfyes nacional të aprovuar për vendin tonë, nuk janë marrë për bazë udhërrëfyesit lokal.

GP ka planifikuar që të organizojë punëtori me mjekët gjinekolog–obstetër si dhe me profesionistët tjerë të cilët janë të përfshirë në procesin e skrinimit, nga të gjitha nivelet e kujdesit shëndetësor, përfshirë edhe qendrat rajonale, ku do të bëhet prezantimi i UK dhe do të jepen sqarime të detajuara si të aplikohet në praktikën e përditshme shëndetësore.

Të gjitha rekomandimet e dhëna në UK janë të aplikueshme në vendin tonë pasi që ka burime të mjaftueshme njerëzore dhe materiale.

Fjalët kyçe për hulumtim të literaturës: ‘udhërrëfyes klinik’, ‘protokol klinik’, ‘kanceri cervical’, ‘neoplazi intraepiteliale’.

Janë shfrytëzuar dokumentet dhe artikujt nga burimet e të dhënave, si: Cochrane database, Medline, Embase si dhe faqe të tjera të internetit (web faqe) të besueshme për hulumtim të literaturës.

Dëshmitë dhe rekomandimet janë sipas shkallëzimeve të ndryshme, varësisht nga udhërrëfyesit bazë nga të cilët janë përshtatur ato.

Janë përdorur teknikat e konsensusit për interpretim të dëshmive dhe për hartim të rekomandimeve.

Drafti i udhërrëfyesit, sipas procesit të përcaktuar është analizuar nga dy recenzentë të përcaktuar paraprakisht. Recenzentët e emëruar për udhërrëfyes kanë qenë: Prof Dr Myrvete Paçarada dhe Prof Dr Shefqet Lulaj. Komentet janë analizuar në mes të recenzentëve dhe anëtarëve të grupit dhe është arritur konsensusi, bazuar në dëshmi, për inkorporim të tyre.

Udhërrëfyesi është publikuar në faqen e internetit (web faqen) të Ministrisë së Shëndetësisë ku është ofruar mundësia e komentimit publik nga të gjitha grupet e interesit si dhe nga të gjithë shfrytëzuesit e udhërrëfyesit. Informatat kthyese dhe komentet janë analizuar nga grupi punues dhe, bazuar në dëshmi, janë përfshirë apo nuk janë përfshirë në draftin final të dokumentit. Pas finalizimit të udhërrëfyesit në aspektin përmbajtësor nga të gjithë akterët relevantë dhe grupet e interesit, drafti final është vlerësuar nga Komisioni për vlerësim të metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike.

Pas finalizimit të udhërrëfyesit në aspektin përmbajtësor nga të gjithë akterët relevantë dhe grupet e interesit, drafti final do të vlerësohet nga Komisioni për vlerësim të metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike.

9. Skrinimi:

- a) Në ç'moshë duhet të fillojë, kur duhet të ndërpritet dhe sa shpesh duhet të bëhet?

POPULLATA	METODA E REKOMANDUAR E SKRINIMIT	KOMENTE	REKOMANDIMI	GRADA
<21 vjeç	Nuk bëhet skrinimi	Anamneza seksuale nuk merret për bazë	USPSTF ⁶ nuk e rekomandon skrinimin për kancer cervical tek femrat më të reja se 21 vjeç	D
21–29 vjeç	Citologjia si e vetme çdo 3 vite		USPSTF rekomandon skrinimin për kancer cervical tek femrat 21 deri 65 vjeç me PAP test çdo tri vite, apo femrat nga mosha 30 deri 65 vjeçare të cilat duan ta zgjasin intervalin e skrinimit, skrinimi në kombinim të citologjisë dhe HPV testimi çdo 5 vjet	A
30–65 vjeç	Preferohet: testimi për HPV dhe citologjia çdo 3 vite E pranueshme: vetëm citologjia çdo 3 vite			
Mbi 65 vjeç	Skrinimi mund të ndërpritet: ■ pas 3 rezultateve citologjike negative ose ■ pas 2 rezultateve citologjike negative dhe një testimi për HPV brenda 10 vitesh nëse testimi citologjik është bërë brenda 5 viteve të fundit	Femrat me NIC (CIN2 dhe CIN3) ose adenocarcinoma in situ duhet ta vazhdojnë skrinimin rutinor të bazuar në moshë për së paku 20 vite	USPSTF rekomandon kundër skrinimit për kancer cervical për femrat mbi 65 vjeçare të cilat paraprakisht kanë pasur skrinim adekuat dhe nuk janë në rrezik të lartë për kancer cervical	D

Pas histerektomisë totale (për shkaqe beninje)	Nuk ka nevojë për skrinim	Vlen për femrat pa cerviks dhe pa të dhëna në anamnezë për CIN1, CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ ose kancer në 20 vitet e fundit	USPSTF nuk rekomandon skrinimin për kancer cervikal tek femrat të cilat kanë pasur histerektomia me largim të cerviksit dhe të cilat nuk kanë të dhëna në anamnezë për lezion prekanceroz të shkallës së lartë (CIN2 ose CIN3) ose kancer cervikal	D
Pas vaksinimit me HPV	Të ndiqen rekomandimet e njëjta si për femrat e pavaksinuara			

Skrinimi i femrave të moshës 21 deri 65 vjeçare me citologji ofron baraspeshë të arsyeshme midis dobisë dhe dëmit të skrinimit. Tek femrat e moshës 30 deri 65 vjeçare testimi për HPV i kombinuar me citologji (kotestimi) çdo 5 vite ofron baraspeshë të krahasueshme të dobive dhe dëmeve dhe rrjedhimisht është alternativë e arsyeshme për femrat e kësaj grupmoshe. Skrinimi me citologji më shpesh se 3 vite ofron dobi të vogël shtesë, me një rritje të madhe të dëmit, përfshirë procedurat shtesë të vlerësimit dhe trajtimit të lezioneve kalimtare.³

b) Cila metodë e skrinimit duhet të përdoret?

Në përdorim janë dy metoda të skrinimit për kancer cervikal:

- Metoda citologjike e skrinimit për kancer cervikal e cila mund të jetë:
 - Citologjia konvencionale
 - Citologjia e bazuar në likuid (LBC)

Për shkak se rezultatet e fituara në të dy mënyrat janë me sensitivitet të përafërt, rekomandohet metoda citologjike konvencionale duke u bazuar në gjendjen ekonomike të popullatës (me kosto më efektive). Metoda konvencionale citologjike me PAP test ka shkallë ekuivalente të zbulimit dhe të vlerave parashikuese pozitive dhe negative për zbulimin e NIC dhe kancerit cervikal krahasuar me citologjinë e bazuar në likuid.⁶

- Testimi për HPV

Dëshmitë: rezultatet e përfitimeve potenciale pas prezantimit të tipave të HPV me rrezikshmëri të lartë për triazhim të femrave me raste kufitare dhe me shkallë të lehtë të diskariozës janë hulumtuar shumë detajisht gjatë dhjetë viteve të fundit. Në vitin 2001 është bërë një pilot studim origjinal në Britani të Madhe. Studimi ka treguar se inkorporimi i triazhimit me HPV në NHSCSP ishte i arritshëm dhe i pranueshëm për femra.⁷

c) Cila është metoda e raportimit citologjik?

Rezultatet e gjetjeve citologjike duhet të referohen sipas sistemit të raportimit Bethesda.

d) Si duhet të veprohet në rast të mostrave të papërshtatshme?

Në rastet kur mostra citologjike raportohet si e papërshtatshme, duhet të përsëritet citologjia. Mostra e përsëritur nuk duhet të merret në një periudhë kohore më pak se tre muaj pas testimit paraprak. Përveç kësaj mostra duhet të raportohet si joadekuatë nëse personi i cili e ka marrë mostrën nuk e ka vizualizuar në tërësi qafën e mitrës apo nëse mostra është marrë në mënyrë të papërshtatshme. Mostrat nuk duhet të raportohen si të papërshtatshme nëse përmbajnë çfarëdo dëshmie të ndryshimeve kufitare apo qelizave diskariotike. Pas tre rezultateve të papërshtatshme të njëpasnjëshme, femra duhet të referohet për kolposkopi. Ajo duhet të vizitohet nga kolposkopisti brenda gjashtë javëve pas referimit (99%).

Dëshmitë: referimi i femrës për kolposkopi pas tre rezultateve të papërshtatshme të njëpasnjëshme është pikë e praktikës së mirë. Kanceri invaziv mund të shoqërohet me mostra citologjike të cilat nuk përmbajnë qeliza jonormale kanceroze. Femrat me strisho të papërshtatshme perzistente duhet të bëjnë kolposkopi për ta përjashtuar kancerin invaziv.

e) Si të veprohet nëse gjetjet citologjike janë negative?

Mostrat e përshtatshme të cilat nuk përmbajnë qeliza jonormale klasifikohen si negative. Femrat të cilat marrin raport me rezultat negativ, në mënyrë të sigurtë mund të kthehen deri në thirrjen tjetër rutinore për skrinim.

Dëshmitë: ekziston zvogëlim i rrezikut për 61 deri 84% për zhvillim të kancerit në intervalin prej tri deri në pesë vite pas citologjisë cervikale negative.

f) Si të veprohet tek diskarioza e shkallës së lehtë?

Pas raportimit të diskariozës së shkallës së lehtë në mostrën citologjike, duhet të bëhet testimi për tipat e HPV me rrezikshmëri të lartë. Nëse ky testim del pozitiv, femra duhet të referohet për kolposkopi. Nëse testi është negativ, femra duhet të referohet për skrinim rutinor. Në rastet kur testi për HPV është i papërshtatshëm ose i pasigurt femra duhet të referohet për kolposkopi. Në rastet kur mostra është e pamjaftueshme për vlerësim, në rastet kur citologjia raportohet si diskariozë e shkallës së ulët, ose testi për HPV është negativ, femra mund të referohet për skrinim rutinor. Nëse rezultati i testit për HPV është negativ por ky rezultat nuk konfirmohet nga një kontroll i brendshëm, atëherë femra duhet të referohet për kolposkopi.

Femrat me diskariozë të shkallës së ulët të cilat janë HPV pozitive dhe të cilat bëjnë kolposkopi duhet të vizitohen dhe të vlerësohen. Për ta parandaluar mbitrajtimin e mundshëm, ato nuk duhet të menaxhohen sipas kriterit 'shih dhe trajto'.

Dëshmitë⁴: Koha e pritjes për referim tek rastet me diskariozë të shkallës së ulët: Të gjitha femrat tek të cilat testimi për tipat e HPV me rrezikshmëri të lartë ka dalë pozitiv dhe kanë të raportuar diskariozë të shkallës së ulët në citologji, duhet të referohen për kolposkopi. Ato duhet të vizitohen brenda gjashtë javëve pas referimit (99%).

g) Si të veprohet tek diskarioza e shkallës së mesme?

Femrat duhet të referohen për kolposkopi pas një testi të raportuar si diskariozë e shkallës së mesme. Nuk është i indikuar testimi për tipat e HPV me rrezikshmëri të lartë.

Dëshmitë: në një studim me përzgjedhje rastësore për menaxhimin e femrave me raport citologjik të shkallës së lartë (mesatare) është gjetur se 74% e femrave kanë pasur CIN2/3 në ekzaminimin kolposkopik. Seritë e rasteve gjithashtu raportojnë incidencë të lartë (prej 74 deri 77%) të CIN2/3 në kolposkopi.^{8,9,10}

h) Si të vepohet tek diskarioza e shkallës së rëndë?

Femrat patjetër duhet të referohen për kolposkopi pas një testimi të raportuar si diskariozë e shkallës së lartë (e rëndë).

Dëshmitë: Seritë e rasteve raportojnë për incidencë të lartë (80% deri 90%) të CIN2/3 në ekzaminimin kolposkopik.^{9,11}

i) Si të vepohet në rast të karcinomës invazive me qelizave skuamoze?

Femrat me gjetje citologjike për karcinomë invazive të qelizave skuamoze duhet të referohen për biopsi dhe verifikim histopatologjik.

Dëshmitë: Korrelacioni në mes të mostrës cervikale citologjike me shenja të invazionit dhe diagnozës histologjike të kancerit cervical është i lartë. Vlera parashikuese pozitive në një seri ka qenë 56% për të gjitha llojet e kancerit.

j) Si të vepohet në rast se zbulohen ndryshime në qelizat gjëndrore?

Në rastet kur raportohet neoplazia gjëndrore mënyra e referimit do të varet nga detajet lidhur me origjinën e qelizave gjëndrore jonormale. Në rastet kur qelizat gjëndrore jonormale me gjasë kanë origjinë nga endocerviksi ose kur burimi i tyre nuk mund të specifikohet, pacientja duhet të referohet për kolposkopi.

Dëshmitë: historia natyrore e kësaj gjendjeje mbetet e paqartë. Seritë e rasteve të femrave të referuara për kolposkopi me një mostër citologjike cervikale ku raportohet neoplazia gjëndrore shoqërohen me shkallë të lartë të sëmundjes invazive (40% deri 43%) dhe preinvazive (20% deri 28%).^{12,13}

k) Si të trajtohen neoplazitë intraepiteliale cervikale?

■ Teknikat kirurgjike

Sa i përket trajtimit dhe çrrënjësjes së NIC, asnjëra teknikë kirurgjike konzervative nuk është më superiore ndaj të tjerave, megjithatë, teknikat ablative janë të përshtatshme vetëm në rastet kur:

- vizualizohet në tërësi zona e transformimit (100%)
- nuk ka dëshmi për jonormalitet gjëndror (100%)
- nuk ka dëshmi për sëmundje invazive (100%)
- nuk ka shpërputhje të mëdha në mes të citologjisë dhe histologjisë.

Vetëm në rrethana të veçanta trajtimi ablativ mund të merret parasysh për femrat mbi moshën 50 vjeçare.

Dëshmitë: në një rishikim në Cochrane¹⁴ të 28 studimeve me përzgjedhje rastësore dhe të kontrolluara janë krahasuar shtatë teknika kirurgjike: konizimi me thikë të ftohtë,

konizimi me laser, procedura e ekscizionit elektrokirurgjik me lak (LEEP), ablacioni me laser, kriokauterizimi, koagulimi i ftohtë dhe diatermia radikale. Një studim prospektiv me përzgjedhje rastësore i eksizionit krahasuar me destruksionin ka treguar shkallë më të ulët të mostrave citologjike cervikale mesatarisht diskariotike pas ekscizionit.¹⁵ Ndonjëherë femrat nën moshën 25 vjeçare janë parë me CIN3. Menaxhimi i këtyre rasteve të pazakonshme duhet të diskutohet me kolposkopistin. Mbi 50% të lezioneve CIN1 do të regredojnë brenda 22 muajve.¹⁶ Përcjellja e këtyre femrave me CIN1 të konfirmuar histologjikisht mund të bëhet me kolposkopi ose me citologji. Intervali i përcjelljes nuk duhet të jetë më i shkurtër se 12 muaj. Nëse lezioni perziston më herët se 24 muaj, trajtimi duhet të diskutohet me pacienten.^{17,18,19}

■ Destruksioni lokal

Të gjitha femrat duhet ta kenë diagnozën histologjike përpara se t'i nënshtrohen terapisë destruktive (100%).

Dëshmitë: praktika e pranuar dikton se vendimi për ta bërë trajtimin destruktiv duhet të merret vetëm pasi të jenë rishikuar dëshmitë e disponueshme citologjike, kolposkopike dhe biopsia direkte dhe mund të bëhet vlerësimi me një besueshmëri të lartë se nuk ka invazion. Studimet retrospektive të sëmundjes invazive që janë prezantuar pas trajtimit destruktiv tregojnë se dështimi për ta përjashtuar karcinomën invazive para trajtimit është faktor shumë i rëndësishëm etiologjik.^{20,21} Sido që të jetë, një numër i madh i studimeve observuese të terapisë destruktive lokale të kryera në qendrat rajonale me vlerësim rigoroz kolposkopik tregojnë se është arritur shkallë e lartë e suksesit dhe se rreziku i trajtimit të paqëllimtë ose të papërshtatshëm të lezioneve invazive dhe gjëndrore është i ulët.^{22,23,24,25}

■ Krioterapia

Krioterapia duhet të përdoret vetëm në rastet me NIC të shkallës së ulët dhe të përdoret teknika e dyfishtë ngrirje–shkrirje–ngrirje.

Shkalla e pastrimit të CIN3 është e ulët.^{26,27} Teknika e dyfishtë e ngrirjes ka incidencë të ultë të sëmundjes reziduale krahasuar me teknikën me një ngrirje.^{28,29}

■ Ekscizioni

Në rastet kur bëhet ekscizioni, së paku 80% e mostrës duhet të hiqet si një mostër e vetme. Me largimin e zonës së transformimit në formë të fragmenteve të shumta, mund të rriten vështirësitë për vlerësimin histopatologjik. Për më tepër nëse sëmundja mikroinvazive është e pranishme, mund të bëhet i pamundur përcaktimi i nënstadit apo definimi i tërësisë së ekscizionit të mostrës së fragmentuar.

Dëshmia – praktikë e mirë klinike.

■ Raporti histologjik

Raporti histologjik duhet t'i shënojë dimensionet e mostrës dhe statusin e reseksionit lidhur me sëmundjen intraepiteliale ose invazive. Qëllimi i ekscizionit është largimi i epitelit jonormal. Për trajtimin e lezioneve ektocervikale, teknikat e ekscizionit duhet t'i largojnë indet në thellësi/gjatësi më tepër se 7 mm (95%), edhe pse qëllimi duhet të jetë që të largohet indi deri në 10 mm në thellësi pasi që heqja më e madhe e indit nuk shoqërohet me përmirësim të shkallës së rekurrencës.

Megjithatë ekziston një rrezikshmëri për lindje të parakohshme pas trajtimit me lak në thellësi më shumë se 10 mm.³⁰ Trajtimi në vizitën e parë kolposkopike për referimin e diskariozës kufitare ose të shkallës së lehtë nuk duhet ofruar. Është e papërshtatshme të përshkruhet raporti nëse proporcioni i mostrave të cilat nuk kanë dëshmi për CIN është i lartë, pasi që shumë femra do të marrin trajtim të panevojshëm.

■ Qasja “shih dhe trajto”

Në rastet e referuara për kolposkopi me diskariozë kufitare ose të shkallës së ulët nuk duhet të ofrohet trajtimi në vizitën e parë kolposkopike.

Dëshmitë: është e papërshtatshme që të ofrohet qasja “shih dhe trajto” nëse përmasat e mostrës pa NIC janë të mëdha, për shkak se shumë femra do të marrin trajtim të panevojshëm.

Sipas një studimi me përzgjedhje rastësore dhe të kontrolluar ku janë përfshirë 1983 femra të moshës 20 deri 59 vjeçare të referuara për ndryshime kufitare ose diskariozë të shkallës së lehtë, biopsia dhe trajtimi selektiv janë detektuar gjatë periudhës trivjeçare në po aq raste me CIN2+ sa edhe pas ekscizionit të menjëhershëm me lak. Gjashtëdhjetë përqind e ekscizioneve me lak nuk kanë pasur NIC.³¹

■ Kur duhet përsëritur ekscizioni?

CIN3 i cili shtrihet deri tek skajet e thella anësore të ekscizionit (ose skajet e prerjes janë të paqarta) rezulton me një incidencë më të lartë të rekurrencës, por kjo nuk e arsyeton ekscizionin rutinor në rastet:

- kur nuk ka dëshmi për jonormalitet gjëndror
- kur nuk ka dëshmi për sëmundje invazive
- kur femra është nën moshën 50 vjeçare

Dëshmitë: NIC i shtrirë deri tek skajet resektive të LEEP është treguar se paraqet faktor rreziku afatshkurtër dhe afatgjatë për rekurrencë të NIC.^{32,33,34} Rreziku duket të jetë i shkaktuar kryesisht nga prania NIC në skajet endocervikale.³⁵ Përkundër rritjes së incidencës së rekurrencës, shumica e femrave në studimet e sipërpërmendura nuk kanë pasur dëshmi të sëmundjes reziduale. Ndjeshmëria e rritur e ofruar nga testimi i tipave të HPV me rrezikshmëri të lartë si pjesë e testit të shërimit, e mohon çdo qasje tjetër e cila mund të bëhet për shkak të ekscizionit jo të plotë.¹⁹ Femrat pas trajtimit për NIC duhet të udhëzohen për kolposkopi. Do të ishte ideale që testi i shërimit të bëhet në spitalin e pajisur me laborator citologjik. Ky rekomandim mund të aplikohet gjithashtu edhe te rastet tek të cilat skajet e reseksionit janë pozitive.

Të gjitha femrat e moshës mbi 50 vjeçare të cilat kanë CIN3 në skajet anësore ose të thella dhe të cilat kanë citologji të kënaqshme, tipizimi për tipat e HPV me rrezikshmëri të lartë dhe kolposkopia nuk mund të garantojnë se nuk do të ketë nevojë për ekscizion të përsëritur me qëllim që skajet e prerjes të jenë të pastra (100%).

Dëshmitë: në një seri prej 3426 procedurave të LEEP, femrat e moshës mbi 50 vjeçare me NIC në skajet e ekscizionit kanë përbërë një grup të vogël të femrave me rrezikshmëri të lartë. Është sugjeruar që këtyre femrave është më mirë t’u ofrohet ritrajtimi se sa mbikqyrja.³⁵

■ Ekscizioni lokal

Kanceri skuamoz mikroinvaziv stadi IA1 sipas FIGO

Kanceri skuamoz mikroinvaziv stadi IA1 sipas FIGO mund të trajtohet me teknikat e ekscizionit lokal nëse:

- skajet e prerjes janë të lira edhe nga CIN e edhe nga sëmundja invazive
- nëse patologu dhe ekipi multidisciplinar e kanë rishikuar histologjinë.

Nëse lezioni invaziv është larguar mirëpo NIC shtrihet deri tek skajet e ekscizionit, atëherë duhet të bëhet ekscizioni i përsëritur për ta konfirmuar ekscizionin e tërësishëm të NIC dhe për të përjashtuar sëmundjen invazive të mëvonshme. Kjo duhet të bëhet edhe në rastet kur është planifikuar histerektomia për ta përjashtuar lezionin invaziv okult i cili kërkon kirurgji radikale.

Dëshmitë: disa studime^{36,37} kanë sugjeruar se sëmundja në stadin IA1 sipas FIGO nuk mund të menaxhohet në mënyrë konzervative. Variacioni në diagnozën histologjike të sëmundjes mikroinvazive njihet mirë dhe të gjitha rastet duhet të rishikohen nga një patolog i pavarur dhe një në onkologjinë gjinekologjike.

■ Anestezioni

Trajtimi duhet të bëhet duke kontrolluar dhimbjen në mënyrë të përshtatshme dhe këshillimin para trajtimit. Trajtimi duhet të bëhet me analgjezi lokale; në rastet e papërshtatshme mund të jepet edhe anestezi e përgjithshme. Arsytet për trajtimin nën anestezi të përgjithshme duhet të shënohen në fletën kolposkopike. Përqindja e grave të trajtuara si paciente ambulatorie me anestezion lokal duhet të jetë së paku 80%.

Rezyme e standardeve

- ❑ Të gjitha femrat të cilat kanë nevojë për trajtim duhet të informohen se trajtimi është i nevojshëm, se do të kenë nevojë për trajtim dhe pëlqimi i tyre (me shkrim ose me gojë) duhet të shënohet (100%).
- ❑ Të gjitha femrat të cilat kanë nevojë për trajtim duhet të kenë vlerësim me kolposkopi (100%).
- ❑ Të gjitha trajtimet duhet të shënohen (100%).
- ❑ Të gjitha trajtimet duhet të kryhen në klinika me pajisje dhe staf adekuat (100%).
- ❑ Përqindja e femrave të trajtuara që në vizitën e parë të cilat kanë dëshmi për CIN2, CIN3 ose CGIN në histologji duhet të jetë mbi 90%.
- ❑ Përqindja e femrave të cilat do të kenë trajtim definitiv për NIC të shkallës së lartë të diagnostikuar me biopsi pas kolposkopisë duhet të jetë së paku 90%.
- ❑ Të gjitha femrat të cilat do të kenë trajtim definitiv për NIC të shkallës së lartë duhet të trajtohen brenda tetë javëve (100%). Nga ky rekomandim përjashtohen femrat shtatzëna. Arsyeja për këtë shtyerje duhet specifikuar.
- ❑ Përqindja e trajtimeve të shoqëruara me gjakderdhje parësore, e cila kërkon teknike hemostatike përpos metodës së aplikuar të trajtimit, duhet të jetë më pak se 5%.

- ❑ Përqindja e rasteve të shtrira si paciente për shkak të komplikimeve gjatë trajtimit duhet të jetë më pak se 2%.
- ❑ Teknikat ablative janë të përshtatshme vetëm në rastet kur:
 - zona e transformimit është e vizualizuar në tërësi (100%)
 - nuk ka dëshmi për jonormalitete gjëndrore (100%)
 - nuk ka dëshmi për sëmundje invazive (100%)
- ❑ Krioterapia duhet të përdoret vetëm për rastet e NIC me shkallë të ulët dhe atëherë duhet përdorur teknika e “ngrirje–shkrirje–ngrirjes” së dyfishtë (100%).
- ❑ Në rastet kur përdoret ekscizioni, së paku në 80% të rasteve duhet të ekscidohen si një mostër e vetme.
- ❑ Te lezionet ektocervikale, teknika ekscizionale duhet ta largojë indin në thellësi më tepër se 7 mm (95%).
- ❑ Kur ekscizioni përdoret për NIC të shoqëruara me lezion tip 1 dhe tip 2 të zonës së transformimit, thellësia/ gjerësia e mostrës së raportuar duhet të jetë 15 mm ose më pak (85%).
- ❑ Trajtimi në vizitën e parë për rastet e referuara me diskariozë kufitare ose të lehtë duhet të bëhet vetëm në raste të posaçme dhe vetëm nëse rishikimi ka identifikuar se CIN2, CIN3 ose CGIN është e pranishme në së paku 90% të mostrave të eksciduara.
- ❑ Të gjitha femrave të moshës mbi 50 vjeçare të cilat kanë CIN3 në skajet anësore ose të thella dhe tek të cilat citologjia dhe kolposkopia është e kënaqshme, nuk mund t’u garantohet se nuk do të kenë ekscizion të përsëritur për ta marrë mostrën me skaje të pastra (100%).
- ❑ Femrat me adenocarcinoma in situ ose CGIN mund të trajtohen me ekscizion lokal në rast se e dëshirojnë ruajtjen e fertilitetit. Ekscizioni jo i plotë në skajet anësore dhe të thella kërkon procedurë ekscizionale të sërishme për ta marrë mostrën me skaje të pastra dhe për ta përjashtuar sëmundjen invazive (95%).
- ❑ Përqindja e femrave të trajtuara në mënyrë ambulatorie me analgjezi lokale duhet të jetë së paku 80%.

1) Si të trajtohen jonormalitetet gjëndrore të qafës së mitrës?

- Jonormalitetet e epitelit gjëndror të qafës së mitrës

Skrinimi citologjik i qafës së mitrës mund ta parashikojë praninë e jonormaliteteve intraepiteliale gjëndrore të qafës së mitrës.

Dëshmia: studimet observuese të femrave me citologji gjëndrore jonormale me korrelim histologjik. Të dhënat tregojnë se pre-malinjiteti dhe malinjiteti përbën një përqindje të ndryshueshme të patologjive; NIC të shkallës së lartë, adenokarcinomë cervikale, kanceri endometrial dhe neoplazia intraepiteliale gjëndrore e shkallës së lartë janë gjetjet patologjike të diagnostikuara më së shpeshti.^{12,13,38,39} Mostrat jonormale gjëndrore nga citologjia e bazuar në likuid japin gjetje të ngjashme diagnostike, si edhe

mostrat konvencionale. Nuk ka dëshmi të qarta të cilat favorizojnë rritje të saktësisë diagnostike të lezioneve gjëndrore me metodat e bazuara në likuide, edhe pse ekzistojnë disa të dhëna që sugjerojnë specificitet më të lartë.^{40,41} Një studim i cili e ka krahasuar performancën diagnostike të teknikës së bazuar në likuid dhe teknikës konvencionale, pa e ditur rezultatin histologjik, ka demonstruar përputhje të ulët në diagnostikimin e lezioneve gjëndrore të qafës së mitrës. Kjo i konfirmon përshtypjet e mëhershme se saktësia e citologjisë për lezionet gjëndrore mbetet më e ulët se sa tek lezionet e qelizave skuamoze.⁴¹

m) Raportimi i jonormaliteteve gjëndrore në citologji

■ Raportet e shkruara

Mostrat duhet të raportohen si “neoplazi gjëndrore e tipit endocervikal” nëse ato shfaqin karakteristika citologjike sugjестive për neoplazi gjëndrore intraepiteliale të cerviksit (NGIC) ose adenokarcinomë endocervikale.

■ Vlerësimi kolposkopik

Vlerësimi kolposkopik është esencial nëse “neoplazia gjëndrore e tipit endocervikal” observohet me citologji (100%).

Dëshmia: ekziston prevalencë e lartë e adenokarcinomës invazive, NGIC dhe NIC në këtë popullatë.^{12,42} Fuzioni viloz, ndryshimet acetike të bardha mbi vendbashkimin skuamo-cilindrik dhe strukturat vaskulare e sipërfaqësore karakteristike për lezionet gjëndrore janë vërejtur nga shumë autorë.^{12,43} Në praktikë kolposkopia ka mungesë të sensitivitetit për diagnostikimin e lezioneve gjëndrore. Tek mostrat me displazi gjëndrore, vlera parashikuese negative (12.5%) dhe senzitiviteti (9.8%) i kolposkopisë është i ulët.⁴⁴ Kolposkopia konstaton NIC shoqëruese në 50% të rasteve, jep një vlerësim të anatomisë së qafës së mitrës dhe vagjinës dhe ndihmon në përcaktimin e metodës më të përshtatshme dhe vendin e marrjes së biopsisë.

■ Hulumtimi i mëtejshëm i “neoplazisë gjëndrore të tipit endocervikal”

Femrat me mostrat e raportuara në citologji si “neoplazi gjëndrore të tipit endocervikal” duhet të referohen për hulumtim kolposkopik brenda dy javësh për ta përjashtuar neoplazinë e rëndë cervikale.

Dëshmia: për jonormalitetet citologjike gjëndrore të shkallës së lartë studimet sugjerojnë variacione në vlerën parashikuese pozitive prej 17% deri 96% për patologjitë premalinje dhe malinje.^{12,13,38,39,45,46,47} Për më tepër, vlera parashikuese e citologjisë gjëndrore jonormale është e komprometuar nga shfaqja e disa gjendjeve beninje të cilat imitojnë citologjikisht neoplazinë gjëndrore të qafës së mitrës⁴⁸, edhe pse duhet të jetë e mundur të identifikohen artefaktet e brushës endocervikale të cilat mund të japin rritje të problemeve të ngjashme.⁴⁹ Lezionet tjera të neoplazive jo-cervikale/endometrialet të traktit gjinor dhe të organeve intraperitoneale gjithashtu mund të manifestohen në këtë mënyrë. Të dhënat e disponueshme mbështesin protokolin hulumtues rigoroz për këtë shkallë të jonormalitetit.^{12,38,39,45,47,50}

■ Ndryshimet kufitare në mostrat qelizore endocervikale

Në rastet kur ndryshimet kufitare raportohen në qelizat endocervikale të mostrës citologjike, duhet bërë refleksi testi për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV. Femrat

të cilat kanë ndryshime kufitare të cilitdo tip dhe të cilat kanë test pozitiv për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV duhet të referohen për kolposkopi. Femrat të cilat janë negative për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV duhet të rikthehen në skrinimin normal. Femrat e referuara të cilat kanë ndryshime kufitare në bërthamat e qelizave gjëndrore dhe janë pozitive për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV duhet t'i nënshtrohen kolposkopisë dhe biopsisë së përshtatshme të qafës së mitrës.

Dëshmia: për shumë tentativa të parashikimit të neoplazisë gjëndrore është përdorur klasifikimi kufitar, megjithëse, shumë studime të vlefshme përdorin konventën e Bethesda-s⁵¹ dhe i raportojnë si qeliza gjëndrore atipike me një signifikançë të panjohur (AGUS). Përderisa të dhënat janë deri diku të pasigurta, lezionet intraepiteliale skuamoze të shkallës së lartë janë ato që diagnostikohen më shpesh, në 27% deri 37% të rasteve^{49,52}, megjithëse edhe lezionet invazive janë konstatuar në këtë mënyrë.⁵³

■ Neoplazia gjëndrore (jo-cervikale)

Pacientet duhet të referohen tek gjinekologu për hulumtim. Ato duhet të ekzaminohen urgjentisht, brenda dy javëve pas referimit.

Dëshmia: qelizat endometriale normale në citologjinë cervikale tek femrat postmenopauzale pa simptoma janë raportuar me prevalencë të ulët të sëmundjes (pre) malinje të mitrës.⁵⁴

Diagnostikimi i qelizave endometriale atipike është signifektiv klinikisht, në më tepër se një të tretën e femrave me përcjellje histologjike, të cilat kanë sëmundje signifkative të mitrës. Tek femrat pas menopauzës, shumica e lezioneve (80%) kanë origjinë nga endometri: 13% deri 18% prej tyre kanë karcinomë endometriale; 6% deri 7% të rasteve kanë diskariozë të shkallës së lartë dhe karcinomë skuamoze.^{55,56} Karcinoma endometriale pa simptoma është konstatuar gjatë procesit të skrinimit, sidomos pas citologjisë gjëndrore jonormale.^{12,42}

■ Biopsia e marrë nën kontrollin kolposkopik

Biopsia kolposkopike ka sensitivitet të ulët për diagnostikimin e lezioneve intraepiteliale gjëndrore.^{57,58,59,60} Për më tepër, ajo nuk ka rol në diagnostikimin e saktë pasi që ajo nuk mund ta përjashtojë praninë e sëmundjes invazive.^{45,46} Opinioni i ekspertëve është se diagnoza e saktë e NGIC dhe diferencimi nga adenokarcinoma invazive mund të arrihet vetëm në laboratorin histopatologjik dhe biopsia ekscizionale duke përfshirë edhe kanalën endocervikal është e domosdoshme për këtë qëllim.

■ Biopsia endometriale

Në rastet kur mostra citologjike e qafës së mitrës tregon për “neoplazi gjëndrore të tipit endocervikal” me apo pa gjakderdhje të çrregullt vagjinale dhe pavarësisht nga statusi menopauzal, ajo duhet të ekzaminohet urgjentisht për hulumtime të mëtejme, brenda dy javëve të referimit. Ajo duhet të referohet për vlerësim gjinekologjik, mirëpo jo për kolposkopi. Nuk rekomandohet përsëritja e citologjisë cervikale. Edhe pse është e pranueshme që vlerësimi i qafës së mitrës mund të jetë i nevojshëm në ato raste, shumica e femrave nuk kanë sëmundje të qafës së mitrës dhe duhet të bëjnë një vlerësim të endometrit në rastin e parë.

Dëshmia: Praktikë e mirë klinike

- Kyretazhi endocervikal në vlerësimin e “neoplazisë gjëndrore të tipit endometrial”

Kyretazhi endocervikal nuk ka ndonjë rol të caktuar për vlerësimin e neoplazisë së tipit endometrial.

Dëshmitë: kyretazhi endocervikal (KEC) rekomandohet nga disa autorë për vlerësimin e citologjisë gjëndrore, megjithëse në rastet kur përdoret para konizimit, ka sensitivitet të ulët për diagnostikimin e NGIC. Me një përqindje të fals negativitetit që sillet nga 59 deri 78%^{59,60,61} nuk ka qenë i mundur identifikimi i sëmundjes invazive në kyretazhin endocervikal dhe në këtë kontekst është ekuivalent me biopsinë. Një vërejtje teorike për kyretazhin endocervikal para konizimit është se ka potencial për ta dëmtuar vlerësimin histologjik (konsensus profesional).⁵⁹ Roli i KEC pas konizimit është i paqartë. Në disa raporte, KEC i kryer pas biopsisë ka dështuar ta parashikojë praninë e sëmundjes reziduale në 58% deri 67% të rasteve^{61,62}, megjithëse në një studim është konstatuar se KEC në kohën e konizimit ishte parashikues më i mirë i sëmundjes reziduale se sa statusi i skajeve të prerjes.⁶³

- Trajtimi klinik i NGIC
- Trajtimi i citologjive të raportuara si “neoplazi gjëndrore të tipit endometrial”

Opinion i ekspertëve mbështet procedurën ekscizionale parësore për trajtimin fillestar të të gjitha rasteve me citologji gjëndrore atipike të shkallës së lartë dhe vendimi për trajtimin e mëtejshëm bazohet në vlerësimin e plotë histologjik, duke përfshirë edhe skajet e prerjes. Tek gratë me NGIC të dyshimtë për adenokarcinomë invazive të hershme, shtrirja e ekscizionit cervical duhet të individualizohet. Tek femrat e reja dhe/ose tek femrat të cilat dëshirojnë ta ruajnë fertilitetin e tek të cilat vendbashkimi skuamocilindrik është i dukshëm me kolposkop, është e përshtatshme biopsia ekscizionale e qafës së mitrës në formë cilindri duke përfshirë tërësisht edhe zonën e transformimit (ZT) dhe së paku 1 cm të endocerviksit mbi vendbashkimin skuamocilindrik (VSC). Tek femrat e moshuara, ose në rast se VSC nuk shihet me kolposkop, duhet të merret biopsia cilindrike e cila duhet të përfshijë krejt zonën e transformimit dhe 20 deri 25 mm të kanalit endocervikal. Opinion i ekspertëve histopatolog i jep përparësi teknikës e cila shmang ose minimizon artefaktet termike për ta përmirësuar vlerësimin e skajeve të prerjes. Tek femrat me citologji gjëndrore atipike të shkallës së lartë kur është përjashtuar patologjia e qafës së mitrës, duhet të merret parasysh biopsia endometriale +/- imazheria e komblikut.

Dëshmia: pikë e mirë praktike

- Trajtimi i konservativ i NGIC të shkallës së lartë

NGIC e shkallës së lartë shfaqet shpesh tek femrat e reja. Trajtimi konservativ rekomandohet tek ato femra që dëshirojnë ta ruajnë fertilitetin nëse skajet e prerjes së mostrës janë negative dhe përjashtohet invazioni. Femrat të cilat trajtohen në mënyrë konzervative pas konizimit duhet të këshillohen se programi i supozuar i menaxhimit është i sigurt nëse bëhet një përcjellje e kujdesshme.

Dëshmia: studimet retrospektive dhe prospektive^{44,57,58,62,64,65,66} dhe studimet histomorfometrike^{67,68} mbështesin konizimin si mënyrë e trajtimit të NGIC në rast se janë përmbushur kushtet e sipërpërmendura. Përkundër faktit se kanë origjinë nga qelizat

cilindrike, lezionet NGIC në 85% të rasteve janë gjetur në zonën e transformimit.^{65,67} Përfshirja e zonës së transformimit rëndom shoqërohet nga sëmundja e epitelit cilindrik endocervikal. Çarjet e thella deri në 5 mm nga skajet e kanalit mund të përfshihen nga sëmundja.⁶⁴ Ndonëse, teorikisht çdo vend brenda endocerviksit mund të preket, sëmundja multifokale është gjetur vetëm në 13% deri 17% të rasteve; lezioni zakonisht është unicentrik, i puthitur për VSC dhe shtrihet lart nëpër kanal në distanca të ndryshme. Është përshkruar përhapje e ngjashme e adenokarcinomës invazive të hershme.⁶⁸ Rreth 95% e NGIC shtrihet brenda 25 mm nga orificiumi i jashtëm anatomik.⁶⁴ Të dhënat e mëvonshme tregojnë për një lidhshmëri në mes të moshës dhe shtrirjes lineare të sëmundjes në drejtim proksimal, gjë që sugjeron se ekscizioni më i kufizuar i endocerviksit, që është 1 cm mbi VSC, mund të jetë i arsyeshëm tek femrat e moshës nën 36 vjeçare. Një qasje e tillë mund ta lejojë diagnostikimin e sigurt të adenokarcinomës invazive të hershme.⁶⁸ Sëmundja gjëndrore ka tendencë të jetë më ekstensive tek gratë e moshuara. Për më tepër, është mirë e njohur se VSC tërhiqet brenda kanalit me përparimin e moshës, prandaj tek femrat e moshuara është i nevojshëm ekscizion më i thellë. Ekzaminimi kolposkopik mund të ndihmojë në individualizimin e shtrirjes së nevojshme të mostrës së ekscizionit.

■ Trajtimi i ekscizionit jo të plotë të NGIC

Në rastet kur këshillohet menaxhim ekspektativ i NGIC, mjeku klinik duhet të jetë i kënaqur nëse mostra e dorëzuar në laborator i ka skajet e prerjes të lira nga sëmundja. Nëse skajet e prerjes fillestare konzervative nuk janë të lira, është e arsyeshme të ofrohet edhe një përpjekje për ekscizion konzervativ në mënyrë që të përjashtohet invazioni më me siguri dhe të merren skajet negative. Kolposkopia ose ekipi multidisciplinar i gjinekologëve që merren me trajtimin e kancerit duhet të ndihmojë në trajtimin e mëtejshëm.

Dëshmia: një meta-analizë e të gjitha rasteve me adenokarcinomë in situ të trajtuara me konizim ka demonstruar rrezikshmëri prej 5% deri 6% për shfaqjen e sëmundjes invazive të rastet me skaje pozitive të prerjes.⁶⁹ Tek pacientet me skaje negative të prerjes të cilat janë trajtuar në mënyrë konzervative, rreziku i shfaqjes së mëvonshme të sëmundjes invazive ka qenë 0.35% dhe rreziku i rekurrencës së NGIC ka qenë 2.6%. Në praktikë, një përqindje më e madhe e femrave do të kenë nevojë për hulumtim të mëtejshëm kirurgjik për jonormalitetet e zbuluara gjatë përcjelljes, gjë që nuk është befasisëse duke pasur parasysh se gjysma e këtyre femrave po ashtu kanë NGIC të shkallës së lartë. Tek pacientet me skaje pozitive të cilat janë trajtuar në mënyrë konzervative, 19.4% kanë zhvilluar sëmundjen rekurente in situ dhe 6% janë diagnostikuar me sëmundje invazive.

■ Përcjellja e NGIC të trajtuara në mënyrë konzervative

Femrat tek të cilat është bërë ekscizioni për NGIC kanë rrezik për rekurrencë. Nëse NGIC është eksciduar në tërësi në kohën e ekscizionit paraprak apo edhe në reekscizionin pasues, testimi duhet të bëhet gjashtë muaj pas trajtimit. Nëse citologjia është negative (duhet të jenë të pranishme qelizat endocervikale) dhe rezulton negative për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV, pas 12 muajsh duhet të bëhet testimi tjetër (dmth 18 muaj pas trajtimit). Nëse edhe ky rezulton negativ për citologji dhe për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV, femra duhet të kthehet për kontroll pas tri viteve. Paraqitja për kontroll varet nga rezultati i këtij testi dhe nga mosha e gruas. Këto teste mund të bëhen në

komunitet. Nëse citologjia ose testimi për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV pas 6 deri 18 muaj pas trajtimit janë pozitive, femra duhet të referohet për kolposkopi. Nëse testi i shërimit pas 6 muajsh dështon vetëm për shkak të një testi pozitiv për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV dhe nuk zbulohet asnjë jonormalitet në ekzaminimin kolposkopik, femra këshillohet të ketë një testim të dytë 12 muaj më vonë, nëse citologjia dhe testimi për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV janë negative, femra mund të këshillohet për ritestim pas tri vitesh. Ritestimi i mëtejshëm do të varet nga rezultati i këtij testi dhe nga mosha e femrës. Nëse citologjia është pozitive në testin pas 6 apo 18 muajsh, femra duhet të referohet për kolposkopi dhe duhet të trajtohet në mënyrë të përshtatshme. Nëse nuk ka jonormalitet kolposkopik dhe riekscizioni nuk është i nevojshëm, femra duhet të rikthehet për testim pas 10 vitesh. Femrat tek të cilat ekscizioni i NGIC nuk ka qenë i plotë dhe të cilat kanë refuzuar riekscizionin duhet të përcillen në klinikën kolposkopike. Citologjia duhet të merret 6 muaj pas trajtimit dhe nëse është negative duhet të përsëritet pas 6 muajsh (dmth, 12 muaj pas trajtimit) dhe më pas çdo vit për 9 vitet pasuese.

■ Histerektomia për neoplazinë gjëndrore të qafës së mitrës

Histerektomia e thjeshtë mund të merret në konsideratë nëse:

- nuk kërkohet ruajtja e fertilitetit⁵⁹
- skajet e prerjes pas një procedure ekscizionale janë pozitive
- trajtimi me konizim është përcjellë me jonormalitete citologjike të shkallës së lartë
- pacientja nuk dëshiron t'i nënshtrohet trajtimit konservativ
- nuk është e mundur përcjellja citologjike e përshtatshme, p.sh. për shkak të stenoze cervikale
- pacientja ka indikacione tjera klinike për këtë procedurë
- sëmundja invazive është përjashtuar.

■ Rezyme e standardeve

- Raportimi i çfarëdo mostre me neoplazi gjëndrore duhet të plotësohet me një raport përshkrues të shkruar, në rastet kur është e mundur edhe me vendin e origjinës së neoplazisë gjëndrore (100%).
- Vlerësimi kolposkopik është esencial nëse në citologji është raportuar jonormaliteti gjëndror (100%).
- Femrat me neoplazi gjëndrore të tipit endometrial në mostrën e tyre duhet që urgjentisht të kontrollohen nga ginekologu brenda dy javëve pas referimit, pa marrë parasysh a ka pasur gjakderdhje të çrregullt vaginale dhe pa marrë parasysh statusin menopauzal.

10. Përcjellja e rasteve me NIC dhe stad të hershëm të kancerit cervical me kolposkopi

■ Femrat e trajtuara

Të gjitha femrat pas trajtimit mbesin të rrezikuara dhe ato duhet të përcillen (100%).

Femrat e trajtuara janë më të rrezikuara për 2 deri 5 herë më tepër për shfaqjen e kancerit cervical, krahasuar me popullatën e përgjithshme.^{70,71} Kjo rrezikshmëri e rritur rezulton nga mospajtueshmëria lidhur me përcjelljen afatgjatë; disa seri rastesh kanë vërtetuar se mbi 50% të rasteve me kancer zhvillohen tek femrat të cilat nuk e kanë përcjellë gjendjen e tyre pas trajtimit. Prandaj duhet të inkurajohet përcjellja e rregullt.

Dëshmia: disa studime retrospektive^{33,36,72,73,74,75,76,77} të sëmundjes reziduale pas LEEP apo konizimit kanë demonstruar se skajet negative të ekscizionit janë shoqëruar me rrezikshmëri të ulët të sëmundjes reziduale dhe skajet pozitive të ekscizionit janë shoqëruar me rrezikshmëri më të lartë për sëmundje reziduale. Studimet kanë treguar se sëmundja e shfaqur në skajet e resekcionit endocervikal është shoqëruar me rrezikshmëri të rritur për sëmundje reziduale, krahasuar me skajet e përfshira ektocervikale.^{76,78,79,80} Femrat e moshës 50 e më tepër vjeçare janë posaçërisht të rrezikuara nga sëmundja persistente/rekurrente.^{35,79}

Kohëzgjatja dhe shpeshtësia e përcjelljes pas trajtimit të NIC sipas protokollit të “testit të shërimit”

Femrat të cilat janë trajtuar për CIN1, CIN2, ose CIN3 duhet të testohen 6 muaj pas trajtimit për përsëritjen e testimit citologjik (“testin e shërimit”).

Duhet të inkurajohet pajtimi i pacienteve me protokollin e përcjelljes.⁸¹

Femrat me mostër të raportuar si negative, apo tek ato me ndryshime kufitare, ose diskariozë të shkallës së lehtë dhe ato tek të cilat testi për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV është negativ, duhet testuar pas tri vitesh, pavarësisht nga mosha e tyre. Kur testimi çdo tri vite është negativ, pas moshës 50 vjeçare këto femra mund të testohen në mënyrë rutinore çdo 5 vite.

- femrat me mostër të raportuar si negative, ose me ndryshime kufitare ose diskariozë të shkallës së lehtë dhe ato femra tek të cilat testi për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV është pozitiv duhet të referohen për kolposkopi.
- femrat me mostër të raportuar si diskariozë e shkallës së lartë duhet të referohen për kolposkopi. Nuk është i nevojshëm testimi për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV.
- femrat me mostër të raportuar si negative, ose me ndryshime kufitare ose me diskariozë të shkallës së lehtë dhe ato ku testi për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV është i padisponueshëm duhet t’i nënshtrohen citologjisë së përsëritur çdo tre muaj.
- femrat të cilat tashmë janë 65 vjeçare ende duhet t’i përmbahen protokollit dhe të udhëhiqen në përputhje me udhërrëfyesin kombëtar.

- femrat me përcjellje vjetore pas trajtimit për NIC janë të përshtatshme për testin e shërimit për HPV në skrinimin e ardhshëm përderisa ky test të mos preferohet me kolposkopi.

Dëshmia: femrat të cilat kanë qenë të trajtuara për NIC janë në mes 2 dhe 5 herë më të rrezikuara për ta zhvilluar kancerin cervikal, sesa popullata e përgjithshme.^{70,71} Shumë femra me rrezikshmëri të rritur mund të rezultojnë nga mospajtimi me përcjellje afatgjatë: disa seri rastesh kanë vërtetuar se mbi 50% të rasteve me kancer janë zhvilluar tek femrat të cilat nuk janë përcjellë.⁸² Një studim i testit të shërimit ka treguar se nëse citologjia dhe testimi për HPV janë negativ për 6 muaj, rrezikshmëria për CIN2+ gjatë dy viteve të ardhshme është më pak se 0.5%.⁸³ Rezultatet e testit të shërimit janë konfirmuar nga të dhënat e testimit për periudhën pasuese pesë vjeçare, që kanë treguar se kombinimi i testimit për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV me citologji gjashtë muaj pas trajtimit ka zbuluar pothuajse të gjitha rastet pasuese me NIC. Përqindja e sëmundjes së shkallës së lartë tek 917 femra të cilat e kanë kompletuar përcjelljen për një periudhë pesë vjeçare ka qenë shumë e ulët, përderisa incidenca kumulative e CIN2+ tek grupi i njëjtë ka qenë 1.72% për femrat të cilat kanë pasur citologji negative dhe të cilat poashtu kanë qenë negative për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV.⁸⁴

Në një meta-analizë të 11 studimeve lidhur me përcjelljen pas NIC është gjetur sensitivitet prej 96% për zbulimin e dështimit në trajtim dhe specifitet prej 81%.⁸⁵ Kohët e fundit një studim afatgjatë i shumë grupeve duke përdorur tri projekte hulumtimi në Holandë ka hulumtuar rrezikun e rekurrencës së NIC pas trajtimit të suksesshëm. Tek femrat me tri mostra të njëpasnjëshme të raportuara si negative pas 6, 12 dhe 24 muajsh, rreziku për shfaqjen e CIN2 ose më tepër ka qenë 2.9% (95% CI 1.2 deri 7.1) brenda 5 vitesh dhe 5.2% (2.1 deri 12.4) brenda dhjetë vitesh. Në rastet kur patologjia është kombinuar me testimin për tipat me rrezikshmëri të lartë për HPV, megjithatë, rreziku për CIN2 ose më tepër për pesë vite ka qenë 3.6% (1.1 to 10.7).⁸⁶ Rikthimi i femrave për testim rutinor pas gjashtë muajsh ka parandaluar nevojën për citologji vjetore gjatë dhjetë viteve pasuese (që ka rezultuar me 350,000 teste citologjike më pak në vit në Angli⁸⁷ dhe ka reduktuar ankthin e femrave të përfshira. Pasi që veprimi pas një testi pozitiv të shërimit është referimi në kolposkopi, testi i shërimit nuk duhet ofruar femrave të cilat ende janë duke u përcjellë me kolposkopi.

- Menaxhimi i femrave pas trajtimit për kancer cervikal të stadi të hershëm

Trajtimi i kancerit cervikal të stadi të hershëm (stadi FIGO IA1, IA2, IB1 dhe IIA1) qëndron jashtë përgjegjësisë së këtij udhërrëfyesi, megjithatë, për hir të plotësimit të tij po i japim këto rekomandime për përcjellje:

- Përcjellja e stadi IA1

Nëse kanceri i qafës së mitrës është trajtuar në mënyrë konzervative, pasi që cerviksi nuk është larguar rekomandohet përcjellja me citologji. Citologjia cervikale duhet të merret 6 dhe 12 muaj pas trajtimit, pasuar me citologji vjetore edhe nëntë vitet e ardhshme para se të rikthehet në skrinim rutinor deri në moshën 65 vjeçare. Dobia e testit të shërimit për HPV testim nuk është aplikuar tek rastet e stadi IA1 dhe IA2 të kancerit cervikal. Derisa një dëshmi e tillë të jetë e mundur, duhet të mbetet në përdorim standardi i tanishëm i citologjisë vjetore.

- Përcjellja e rasteve me stadin IA2/IB1

Nëse trajtimi konservativ për sëmundjen IA2/IB1 është bërë me histerektomi të thjeshtë apo me trakelektomi radikale, përcjellja citologjike është e përcaktuar nga politikat menaxhuese të gjinekologut onkolog. Femrat të cilat marrin radioterapi të kombikut si terapi parësore, apo adjuvante duhet të përcillen në pajtueshmëri me protokollet lokale për përcjelljen e kancerit të qafës së mitrës.

11. Përcjellja pas histerektomisë

Femrat të cilat kanë pasur histerektomi për shkak të pranisë së NIC kanë rrezik potencial që të zhvillojnë neoplazi vagjinale intraepiteliale (VaIN) dhe sëmundje invazive vagjinale. Nuk ka dëshmi të qarta se kolposkopia e rrit mundësinë e zbulimit të sëmundjes gjatë periudhës së përcjelljes.

Sipas opinionit të ekspertëve rekomandohet që:

- tek femrat e rrituara në mënyrë rutinore dhe pa NIC në preparatin e histerektomisë, nuk ka nevojë që të bëhet citologjia e apeksit të vagjinës.
- tek femrat e patestuara në mënyrë rutinore dhe pa NIC në preparatin e histerektomisë, duhet të bëhet citologjia e apeksit të vagjinës gjashtë muaj pas histerektomisë dhe pastaj citologjia të ndërpritet nëse del negative.
- femrave të cilat kanë pasur histerektomi dhe te të cilat NIC është eksciduar në tërësi, duhet t'u bëhet citologjia e apeksit së vagjinës 6 dhe 18 muaj pas histerektomisë.
- te gratë tek të cilat është bërë histerektomia dhe të cilat kanë pasur NIC jo të eksciduar në mënyrë komplete (ose ekscizion të paqartë), përcjellja duhet të bëhet sikurse tek ato ku cerviksi mbetet in situ – CIN1: citologjia e apeksit pas 6, 12 dhe 24 muaj – CIN2/3: citologjia e apeksit së vagjinës pas 6 dhe 12 muajsh, e pasuar nga nëntë mostra citologjike vjetore – përcjellja për NIC të eksciduar në mënyrë jo të plotë vazhdon deri në moshën 65 vjeçare ose deri sa të kalojnë dhjetë vjet pas operacionit (cilido opsion që është më i vonë).
- përgjegjësia për zbatimin e këtyre rekomandimeve të përcjelljes i takon gjinekologut që merret me trajtim dhe do të informohet kolposkopisti.
- cilido gjinekolog i cili e liron pacienten e cila ka nevojë për citologji të vazhdueshme të apeksit së vagjinës, duhet të sigurohet se mjeku familjar do ta marrë rekomandimin specifik me shkrim për mënyrën e përcjelljes.
- mjeku klinik i cili e menaxhon rastin (gjinekologu ose mjeku familjar) do të jetë përgjegjës për mekanizmat e besueshëm për përcjelljen e këtij grupi të vogël të femrave.
- femrat të cilave iu bëhet histerektomia subtotale do ta kenë cerviksin in situ dhe ato duhet të mbeten brenda programit të skrinitimit cervical.
- femrat të cilave iu është bërë trahielektomia radikale si pjesë e trajtimit konzervativ të kancerit cervical duhet të mbeten nën kujdesin dhe përcjelljen e gjinekologut ose gjinekologut onkolog i cili është marrë me trajtimin. Rekomandohet që përcjellja të bëhet me kolposkopi dhe citologji; për shkak të informacioneve të kufizuara lidhur me rezultatet, të gjitha këto raste duhet të jenë subjekt i auditit lokal. Pasi që këto femra kanë kancer, ato janë nën kujdesin individual të gjinekologut dhe nuk janë brenda programit të skrinitimit cervical.
- roli i testimit të HPV në rastet pas histerektomisë nuk është studiuar në asnjë punim shkencor. Duke marrë parasysh se femrat të cilat kanë pasur histerektomi përbëjnë një pjesë të vogël të popullatës së përgjithshme në

rrezik, duket se ka pak mundësi që edhe në të ardhmen e afërt rekomandimet të jenë të bazuara në studimet klinike. Edhe pse logjikshëm për këtë grup testimi për HPV duhet të jetë informative, citologjia duhet të vazhdohet. Rekomandohet që paralelisht të bëhet edhe testimi për HPV pasi që mund ta lehtësojë zhvillimin e rekomandimeve për menaxhimin e këtyre pacienteve.

Dëshmitë: incidenca e VaIN pas histerektomisë së diagnostikuar me NIC është rreth 1% në seritë e 341 femrave të cilat nuk kishin sëmundje invazive pasuese.⁸⁸ Në seri të ngjashme të 177 femrave, 4% prej tyre zhvilluan VaIN me 0.6% prej tyre që zhvilluan sëmundje invazive pasuese.⁸⁹ Sipas një meta-analize ku u studiuan rezultatet afatgjata del se derisa sëmundja rekurrente intraepiteliale është më pak e shpeshtë pas histerektomisë për NIC sesa pas trajtimit lokal të cerviksit (522 vs. 1,587 për 100,000 femra-vjet), rreziku për rekurrencën invazive është e ngjashme në të dyja grupet (57 vs. 67 për 100,000 femra-vjet).⁸²

Pranohet se madje edhe pas histerektomisë, ka një rrezik për zhvillimin e kancerit të ngjashëm me rrezikun pas konizimit ose pas destruksionit lokal. Nuk është e qartë se a është kjo për shkak të trajtimit jo të plotë apo për shkak të sëmundjes rekurrente, ndonëse kjo e dyta duke e pamundur nëse zona e transformimit është hequr në tërësi (së bashku me cerviksin). Ndonëse mungojnë dëshmitë mbështetëse, sipas konsensusit profesional sugjerohet se është bërë ekscizioni i plotë dhe nuk ka mbetur zona e transformimit, dhe nëse dy teste citologjike përcjellëse nuk kanë konfirmuar diskariozën, atëherë rreziku për t'u zhvilluar kanceri duhet të jetë shumë i vogël dhe nuk arsyetohet përcjellja edhe pas 18 muajve.

- Përcjellja e femrave të patrajuara
- Femrat e referuara me diskariozë të shkallës së lartë (mesatare ose të rëndë)

Femrat e referuara me diskariozë të shkallës së lartë (mesatare ose të rëndë) në rezultatin e testeve të tyre kanë rrezik signifikant për CIN dy ose tre edhe nëse kolposkopia është normale. Biopsia duhet të bëhet në më shumë se 95% të grave me diskariozë të shkallës së lartë (mesatare ose të rëndë) në rezultatin e testeve të tyre. Nëse nuk është bërë trajtimi, atëherë këshillohet që të bëhet përcjellja e afërt me kolposkopi dhe citologji çdo gjashtë muaj. Nëse gjatë përcjelljes perzistojnë jonormalitetet citologjike të shkallës së lartë, rekomandohet trajtimi ekscizional (90%).

Femrave të referuara me diskariozë të shkallës së lartë në rezultatet e testeve të tyre, të cilat kishin lezion të shkallës së ulët të parë me kolposkop, tek të cilat kolposkopia është e kënaqshme dhe të cilat nuk janë trajtuar, duhet t'iu bëhen biopsia multiple (90%). Nëse konfirmohet CIN1 ose më pak, këshillohet që pas gjashtë muajsh të bëhet përcjellja me kolposkopi dhe citologji. Rastet me diskariozë të shkallës së lartë të pasqaruar duhet të diskutohen në takimet multidisciplinare.

Dëshmitë: specificiteti i gjithmbarshëm për ta dalluar me kolposkop indin normal nga ai jonormal, në një meta-analizë ishte vetëm 48%.⁹⁰ Në disa studime specificiteti i citologjisë së shkallës së lartë është mbi 90%.^{91,92} Këto dëshmi sugjerojnë se jonormalitetet citologjike të shkallës së lartë kanë shumë gjasa që të jenë të shoqëruara me CIN2 ose CIN3 në këtë grup. Studimet përcjellëse^{93,94} po ashtu e mbështesin mundësinë relativisht të madhe të CIN2 ose CIN3 në këtë grup. Rrjedhimisht, prania e jonormaliteteve perzistente të shkallës së lartë edhe në rast se kolposkopia është normale, kërkon trajtim.

Vlera pozitive prediktive e kolposkopisë për dallimin e lezioneve të shkallës së ulët nga lezionet e shkallës së lartë është vetëm 57%.⁹⁰ Pasi që specificiteti i citologjisë së shkallës së lartë është mbi 90%, mundësia e pranisë së ndonjë lezioni të shkallës së lartë në këtë situatë është jashtëzakonisht e madhe. Nëse trajtimin nuk është bërë si rezultat i diagnozës kolposkopike të një lezioni të shkallës së ulët, rekomandohet që të bëhet vlerësimi histologjik përmes biopsive multiple.^{92,95} Nëse gjatë përcjelljes do të ketë citologji të shkallës së lartë, rekomandohet trajtimi.

■ Femrat të cilat janë referuar si pjesë e triazhës HPV me rrezik të lartë

Femrat e referuara me diskariozë të shkallës së lehtë ose më pak dhe me HPV me rrezik të lartë pozitiv të cilat kanë kolposkopi të kënaqshme dhe normale, kanë rrezik të ulët që të zhvillojnë kancer cervical. Këto femrat duhet të kthehen në ritestimin rutinor të bazuar në komunitet.

Nuk ka të dhëna në kuadër të NHSCSP të cilat sugjerojnë se punch biopsia e ndihmuar me kolposkop nga zona normale e transformimit ka ndonjë përfitim në rastet kur referohet një rast me shkallë të ulët.

Femrat e referuara me rezultat diskariozë të shkallës së ulët ose më pak dhe HPV pozitive të cilat kanë një lezion të shkallës së ulët të parë në kolposkopi, mund të përcillen deri në 12 muaj në klinikën kolposkopike ose në komunitet. Nuk është qenësore që të bëhet biopsia kolposkopike në vlerësimin inicial më qëllim që të konfirmohet ose që të përjashtohet CIN i shkallës së ulët. Nëse lezioni nuk është tërhequr brenda dy viteve që nga referimi për kolposkopi, duhet të bëhet së paku një biopsi (më shumë se 90%). Në praktikë, në këtë rast shumë femrave u ofrohet trajtimi për shkak të rrezikut perzistent gjatë mbikqyrjes.

Dëshmitë: tri studime^{93,94,96} tregojnë se rreziku për sëmundje signifikante është jashtëzakonisht i vogël nëse citologjika e shkallës së lehtë (diskariozë e lehtë ose më pak) shoqërohet me kolposkopi normale. Incidenca e CIN të shkallës së lartë te femrat të cilave u rekomandohet riestimi rutinor pas ekzaminimit kolposkopik negativ është e ulët.¹⁷ Për këtë rrezik nuk ka nevojë të bëhet mbikqyrje intensive, sepse shkakton shpenzime dhe ankth. Në secilën nga këto studime, citologjia përcjellëse (follow-up) identifikoi femrat me sëmundje signifikante dhe kjo duhet të jetë pjesa kryesore e përcjelljes (follow up).

Afërsisht 50% e grave me jonormalitet qelizor të shkallës së ulët të cilat nuk janë trajtuar në vizitën e parë do të regredojnë eventualisht në citologji dhe kolposkopi normale gjatë 24 muajve.⁹⁶ Të dhënat prospektive me përzgjedhje rastësore tregojnë se kjo politikë nuk e ndryshon numrin e femrave me leziona të shkallës së lartë të cilat janë trajtuar, por e redukton numrin e lezioneve të trajtuara të shkallës së ulët.⁵⁰ Studimi TOMBOLA e konfirmon se trajtimi i menjëhershëm i femrave me citologji të shkallës së ulët rezulton me mbitrajtim krahasuar me politikën e kolposkopisë më biopsi të caktu³¹, ndonëse më shumë se 1/5 e femrave nuk paraqiten në seancat përcjellëse (follow up). Prandaj, vendimi që të bëhet përcjellja apo që të bëhet trajtimi në rastet kur ka lezion të dukshëm të shkallës së ulët, duhet ta përfshijë analizimin e mundësisë që ajo paciente të mos vijë për seanca përcjellëse (follow up). Vendimi se si të menaxhohet në këto raste shpeshherë ndikohet nga zgjedhja të cilën e bën pacientja.

- Menaxhimi i citologjisë joadekuatë
Nëse citologjia e marrë menjëherë para kolposkopisë është joadekuatë, nëse kolposkopia është e kënaqshme dhe normale, atëherë pacientja duhet të ftohet për një ritestim rutinor.
- Përmbledhje e standardeve
- Të gjitha femrat pas trajtimit mbeten në rrezik dhe duhet të përcillen (100%). Përcjellja duhet të fillojë gjashtë muaj pas trajtimit (90%) dhe duhet t'i përmbahet protokollit të testit të shërimit.
- Përqindja e femrave pa diskariozë gjashtë muaj pas trajtimit duhet të jetë mbi 90%.
- Përqindja e dështimit histologjik të trajtimit nuk duhet të jetë mbi 5% brenda 12 muajve pas trajtimit.
- Biopsia duhet të bëhet tek >95% e femrave me diskariozë të shkallës së lartë (mesatare ose të rëndë).
- Nëse jonormalitetet citologjike të shkallës së lartë perzistojnë, rekomandohet që të bëhet trajtimi ekscizional (90%).
- Femrave të referuara me diskariozë mesatare ose më të theksuar të cilat kanë kolposkopi të kënaqshme gjatë së cilës zbulohet lezion i shkallës së ulët dhe të cilat nuk janë trajtuar, duhet t'u bëhet biopsia multiple (90%).
- n) **Si të bëhet skrinimi i shtatzënave, femrave që përdorin kontracepcion, femrave pas menopauzës dhe pas histerektomisë për shkaqe beninje?**
 - Kanceri cervikal gjatë shtatzënisë
 - Nëse një grua merr thirrjen për ta bërë skrinimin rutinë dhe ajo është shtatzënë, atëherë testimi duhet të shtyhet.
 - Një gruaje me ndryshime qelizore jonormale duhet t'i bëhet kolposkopia në fund të tremujorit të parë ose në fillim të tremujorit të dytë përveç nëse ka kundërindikacion klinik, ndonëse për ndryshimet e gradës së ulët të cilat janë triazhuar për kolposkopi bazuar në testimin HPV pozitiv, vlerësimi i gruas mund të shtyhet deri pas lindjes.
 - Nëse kolposkopia paraprake ka qenë jonormale dhe ndërkohë ajo grua mbetet shtatzënë, atëherë kolposkopia nuk duhet të shtyhet.
 - Nëse një shtatzëneje duhet t'i bëhet kolposkopia ose citologjia pas trajtimit (ose përcjellja e CIN1 të patrajtuar), vlerësimi i saj mund të shtyhet deri pas lindjes. Sido që të jetë, nëse nuk ka një kundërindikacion obstetrik, vlerësimi nuk duhet të shtyhet nëse vizita e parë për citologji, përcjellja ose kolposkopia duhet të bëhet pas trajtimit për CGIN. Vizita "testimi i shërimit" nuk duhet të shtyhet pas trajtimit për CIN2 ose CIN3 me margina të prekura ose me margina të paqarta.
 - Kolposkopisti mund të ketë dëshirë që ta bëjë kolposkopinë vetëm në vizitën përcjellëse (follow up) të caktuar gjatë shtatzënisë.

- Nëse është koha që të përsëritet citologjia dhe gruaja nuk ka ardhë në vizitë përpara shtatzënisë, mund të merret parasysh citologjia ose kolposkopia gjatë shtatzënisë.

- Kolposkopia gjatë shtatzënisë

Një femër e cila i plotëson kriteret për kolposkopi, duhet të ekzaminohet me kolposkop edhe nëse është shtatzënë. Qëllimi primar i ekzaminimit kolposkopik të një gruaje shtatzënë është që të përjashtohet sëmundja invazive dhe biopsia ose trajtimet duhet të shtyhen deri pas lindjes. Varësisht nga vlerësimi i mjekut klinik, një grua e ekzaminuar në fillim të shtatzënisë mund të ketë nevojë për vlerësim shtesë në fund të tremujorit të dytë.

Dëshmitë: shtyerja e trajtimit të shtatzënave është treguar e sigurt në disa studime të pakontrolluara kohorte dhe retrospektive.^{97,98,99} Incidenca e kancerit cervical invaziv gjatë shtatzënisë është e ulët dhe shtatzënia nuk ka ndikim të pafavorshëm në prognozën e sëmundjes.¹⁰⁰ Shkalla e kancerit cervical që shoqëron shtatzëninë ka shënuar rënie në 76 vende me skrining cervical të bazuar në popullatë, me të dhënat nga Suedia që tregojnë rënie nga 1.4% (1994 deri 1957) në 0.9% (1990 deri 2004).¹⁰¹ Shtatzënat me ndryshime nukleare në kufi ose me diskariozë të shkallës së ulët rrallëherë kanë ndryshime të shkallës së lartë në kolposkopi për të cilat duhet bërë biopsia gjatë shtatzënisë.^{102,103}

- Kolposkopia përcjellëse pas shtatzënisë

Nëse është bërë kolposkopia gjatë shtatzënisë, atëherë është qenësor vlerësimi pas lindjes i femrave me citologji jonormale ose me CIN të vërtetuar me biopsi (100%). Biopsia ekscizionale nuk mund të konsiderohet terapeutike dhe këtyre femrave duhet t'u bëhet kolposkopia pas lindjes. Duhet të krijohet një sistem për t'u siguruar se femrave do t'u caktohet ekzaminim pas lindjes.

Dëshmitë: sipas studimeve të pakontrolluara retrospektive, shkalla e regresionit për kancerin cervical preinvaziv gjatë shtatzënisë dhe pas lindjes është e ulët dhe regresioni lidhet me mënyrën e lindjes.^{104,105} Një studim retrospektiv i shtatzënave të trajtuara me konizim për shkak të CIN të shkallës së lartë dhe për shkak të mikroinvazionit tregoi shkallë të lartë të perzistencës së sëmundjes.¹⁰⁶

- Vlerësimi kolposkopik i femrës shtatzënë.

Vlerësimi kolposkopik i femrës shtatzënë kërkon shkathtësi të shkallës së lartë:

- Nëse dyshohet për CIN1 ose më pak se CIN1, përsëritni ekzaminimin tre muaj pas lindjes.
- Nëse dyshohet për CIN2 ose CIN3, përsëritni kolposkopinë në fund të tremujorit të dytë. Nëse tashmë shtatzënia është më e madhe se sa kaq, atëherë përsëritni tre muaj pas lindjes.
- Nëse dyshohet për sëmundje invazive në bazë të ekzaminimit klinik ose kolposkopik, atëherë është qenësore që të bëhet biopsia adekuate për ta vënë diagnozën (100%). Konizimi, biopsia dhe biopsia me lak diatermik, të trijat shoqërohen me rrezik të lartë për gjakrrjedhje dhe këto biopsi duhet të bëhen vetëm nëse janë në dispozicion kushtet adekuate për t'u përballur me gjakrrjedhjen. Punch biopsia e cila tregon vetëm për CIN nuk mund ta përjashtojë me siguri invazionin.

Dëshmitë: përshkrimet e rasteve klinike kur është bërë biopsia me lak diatermik gjatë shtatzënisë kanë treguar se rreziku për gjakrrjedhje është 25%.¹⁰⁷ Studimet e rasteve tek femrat me sëmundje të gradës së ulët e konfirmojnë sigurinë e shtyerjes së seancës përcjellëse (follow up) të mëtejme deri në periudhën pas lindjes.^{108,109}

- Përdorimi i kontraktivëve
- Femrat me rezultat jonormal të skrinitit cervical

Femrat të cilat kanë rezultat jonormal të skrinitit cervical nuk duhet të këshillohen që ta ndryshojnë mbrojtjen me pilulë orale kontraktive nëse kjo për ato është një metodë e suksesshme e kontraksionit. Rezultati jonormal nuk duhet të ndikojë në zgjedhjen e kontraksionit.

Dëshmitë: meta-analiza tregon për një rritje të vogël të rrezikut relativ të CIN pas kompenzimit për infeksionin me HPV tek femrat që i përdorin pilulat orale kontraktive^{110,111,112,113,114} që një kohë të gjatë. Rritja e rrezikut kumulativ është më pak e shprehur në vendet e zhvilluara, por nuk kemi dëshmi se ndërprerja e marrjes së pilulës orale kontraktive do ta ndryshojë rrjedhën natyrale të sëmundjes. Një studim kohort i madh prospektiv në Mbretërinë e Bashkuar dhe një rishikim i studimeve kohort dhe të rasteve klinike e konfirmon një lidhshmëri signifikante (të përfillshme) midis përdoruesve të pilulave kontraktive në të kaluarën ose që përdorin tash dhe kancerit cervical dhe vdekshmërinë prej tij, por kjo lidhshmëri ka interval shumë të gjerë të konfidencës.¹¹⁵ Një rishikim sistematik nuk ka gjetur efekt signifikant (të përfillshëm) për studimet e kontrolluara për statusin e HPV për periudhën e përdorimit deri në 10 vjet.¹¹⁶

- Femrat që kanë spirale (IUD)

Femrave që kanë spirale duhet t'u jepet informacion i qartë lidhur me politikën e menaxhimit që e ka klinika sa i përket rekomandimit se a duhet të hiqet spiralja apo jo. Ajo duhet ta dijë se a duhet të përdorë ndonjë metodë alternative të kontraksionit dhe se a duhet ta caktojë trajtimin që të përkojë me gjysmën e parë të ciklit të saj. Nuk ka nevojë që të hiqet spiralja në mënyrë që të bëhet trajtimi lokal.

Dëshmitë: pikë e praktikës së mirë

- Përdorimi i kondomit

Përdorimi i kondomit mund ta ndihmojë mbrojtjen nga HPV dhe regresionin e CIN1 në rastet kur menaxhohet në mënyrë konzervative, por kjo varet nga fakti se sa i vazhdueshëm ka qenë përdorimi i kondomit së paku për tre muaj.

Dëshmitë: një studim i vogël me përzgjedhje rastësore ka treguar vlera më të larta të mbrojtjes nga HPV dhe të regresionit të CIN1 në periudhën dy vjeçare të përcjelljes (follow up) tek femrat të cilat kanë përdorë kondom në mënyrë të vazhdueshme për së paku tre muaj¹¹⁷, ndonëse një meta-analizë gjeti se secili efekt është kundërthënës.¹¹⁸

- Menopauza dhe përdorimi i terapisë zëvendësuese me hormone
- Femrat në postmenopauzë

Incidenca e gjetjeve jonormale citologjike dhe pozitiviteti HPV është i ulët tek femrat në postmenopauzë të cilat paraprakisht kishin rezultate normale, por HPV triazha tek femrat në moshë ka një vlerë më të lartë prediktive pozitive për CIN me shkallë

të lartë. Nuk është e njohur nëse përdorimi i terapisë sistemike zëvendësuese me hormone e ndryshon rrezikun për sëmundje cervikale. Ekzaminimi kolposkopik dhe përshtatshmëria e tij mund të përmirësohen nëse përdoret terapia topike zëvendësuese me hormone.

Dëshmitë: një studim i kontrolluar me përzgjedhje rastësore dhe dy studime të rasteve të kontrolluara nuk kanë treguar rritje të rrezikut relativ për shkak të përdorimit të terapisë sistemike zëvendësuese me hormone.^{119,120,121}

- Gjakrrjedhja postmenopauzale

Nëse tek një femër skrinimi është bërë në mënyrë adekuate, gjakrrjedhja postmenopauzale nuk është indikacion për të marrë një mostër nga cerviksi. Hulumtimi i gjakrrjedhjes jonormale në postmenopauzë duhet të përfshijë inspeksionin direkt vizual të cerviksit. Marrja e mostrës nga cerviksi nuk është një test adekuat gjatë hulumtimit të gjakrrjedhjes postmenopauzale. Të gjitha gjakrrjedhjet e pasqaruara duhet të referohen te gjinekologu.

Dëshmitë: pikë e praktikës së mirë

- Histerektomia
- Femrat që kanë histerektomi për ndonjë indikacion tjetër dhe jo për kancer cervikal

Të gjitha pacientet në moshë brenda intervalit për skrinim cervikal të cilat do të kenë histerektomi për ndonjë indikacion tjetër gjinekologjik dhe jo për kancer cervikal duhet të kenë rezultat negativ brenda intervalit të skrinimit. Përndryshe, duhet të merret mostra nga cerviksi (PAP testi) si pjesë përbërëse e përgatitjes preoperative (100%).

Dëshmitë: pikë e praktikës së mirë

- Femrat tek të cilat shqyrtohet mundësia për t'u bërë histerektomia

Të gjitha pacienteve tek të cilat shqyrtohet mundësia për t'u bërë histerektomia dhe të cilat kanë rezultat jonormal të pahulumtuar të testit ose që kanë simptoma që mund t'i atribuohen kancerit cervikal, duhet të bëhet kolposkopia diagnostike dhe një biopsi e përshtatshme¹²² (100%).

Dëshmitë: sipas konsensusit profesional rekomandohet që të definohet natyra dhe shtrirja e neoplazisë cervikale në mënyrë që të shmanget trajtimi jo i mjaftueshëm radikal i kancerit cervikal ose ekscizioni joadekuat i VaIN.^{122,123}

- Histerektomia si trajtim për CIN e dokumentuar me histologji

Histerektomia njihet si trajtim për CIN të dokumentuar me histologji nëse ekzistojnë edhe gjendje tjera bashkëshoqëruese për të cilat histerektomia është trajtimi adekuat.

Dëshmitë: pikë e praktikës së mirë

- Histerektomia si trajtim për rezultatet citologjike perzistente jonormale endocervikale

Histerektomia është trajtim i pranueshëm në rastet kur citologjia endocervikale është jonormale në mënyrë perzistente përkundër biopsisë ekscizionale të kryer dhe e cila

ishte me përmasa adekuate. Do të thotë se janë marrë të gjitha masat për ta përjashtuar invazionin okult.

Dëshmitë: pikë e praktikës së mirë

- Shenjëzimi i ndryshimeve jonormale në vaginë

Pacienteve me CIN para intervenimit kirurgjik duhet t'u shenjëzohet me kolposkopi ose me Lugol çfarëdo ndryshimi jonormal në vaginë, në mënyrë që të zbulohet ndonjë VaIN bashkë-ekzistues dhe që ai të hiqet gjatë histerektomisë.¹²³

Dëshmitë: të dhëna observuese

- Korelacioni (lidhshmëria) e histologjisë me citologjinë

Duhet të bëhet korelacioni i gjetjeve histologjike të mitrës së hequr me citologjinë paraprake cervikale si pjesë e procesit të sigurimit të cilësisë.

Dëshmitë: pikë e praktikës së mirë

- Përcjellja (Follow up) pas histerektomisë

Këshillimi për përcjellje pas histerektomisë është dhënë në seksionin më sipër.

Dëshmitë: pikë e praktikës së mirë

- Përmbledhja e standardeve

- ❑ Nëse gjatë shtatzënisë është bërë kolposkopia, atëherë është qenësore që të bëhet vlerësimi postpartal i femrave të cilat e kanë mostrën jonormale cervikale ose CIN të dokumentuar me biopsi (100%).
- ❑ Nëse tek një shtatzënë dyshohet klinikisht ose përmes kolposkopisë për një sëmundje invazive, atëherë është qenësore që të bëhet biopsia adekuate për ta vënë diagnozën (100%).
- ❑ Hulumtimi i gjakrrjedhjes jonormale pas menopauzës duhet ta përfshijë inspeksionin direkt vizual të cerviksit (100%).
- ❑ Të gjitha pacientet në moshë brenda intervalit të rekomanduar me skrinim cervical tek të cilat do të bëhet histerektomia për ndonjë indikacion tjetër dhe jo për kancer cervical, duhet të kenë rezultat negativ të testit brenda intervalit të skrinimit ose si pjesë e përgatitjes së tyre preoperative (100%).
- ❑ Të gjitha pacientet tek të cilat shqyrtohet histerektomia dhe të cilat kanë mostër jonormale të padiagnostikuar ose që kanë simptoma që mund t'i atribuohen kancerit cervical duhet t'u bëhet kolposkopia diagnostike dhe biopsia adekuate (100%).

o) Si të skrinohen dhe trajtohen femrat imunosupresive?

- Definicioni i imunosupresionit

Në këtë pjesë të udhërrëfyesit jepen rekomandime për menaxhimin e femrave të cilat marrin barna imunosupresive, të cilat kanë transplant të cilitdo organ dhe cilëndo formë tjetër të imunosupresionit.

■ Femrat me pamjaftueshmëri të veshkave të cilat janë në dializë

Të gjitha femrave në moshë 25 deri 64 vjeç me pamjaftueshmëri të veshkave e që kanë nevojë për dializë ose me çfarëdo sëmundje tjetër për të cilën mund të ketë nevojë për transplantim të organit duhet t'u bëhet citologjia cervikale në momentin e diagnostikimit ose pas një periudhe të shkurtër pas diagnostikimit. Femrat me rezultat jonormal duhet të referohen për kolposkopi siç është përshkruar më lart.

Të gjitha femrat në moshë 25 deri 64 vjeç të cilave do t'u bëhet transplantim organi duhet ta kenë të kryer citologjinë cervikale brenda vitit paraparak. CIN bashkëshoqërues duhet të menaxhohet bazuar në udhërrëfyesin nacional.

Dëshmitë: ka dëshmi të bollshme që tregojnë se femrat imunosupresive jo vetëm që kanë më shumë gjasa të fitojnë infeksion me HPV, por kanë më pak gjasa që ta eliminojnë këtë infeksion – një faktor rreziku për progredim në CIN dhe kancer cervical.^{124,125,126} Për këtë arsye, për këtë popullatë mund të jetë me përfitim skrinimi në intervale më të shpeshta. Ka disa dëshmi se citologjia cervikale është relativisht josensitive ndaj ndryshimeve tek femrat imunosupresive. Për këtë arsye këshillohet që edhe më herët të referohet për kolposkopi.^{127,128}

■ Femrat që marrin barna mbajtëse imunosupresive pas transplantimit

Femrat që marrin barna mbajtëse imunosupresive pas transplantimit të cilat nuk kanë CIN në anamnezë, duhet të kenë skrinim cervical sipas udhërrëfyesit nacional për femrat pa imunosupresion.

Për cilindo rezultat jonormal gjatë skrinimit duhet sa më shpejt të bëhet referimi për kolposkopi. Secila femër e cila ka në anamnezë CIN duhet të përcillet në mënyrë rutinore bazuar në udhërrëfyesin për popullatën imunokompetente.

Përmes prodhimit të fletëpalosjeve dhe materialit tjetër edukativ duhet të bëhet edukimi efektiv edhe i pranueses së transplantit e edhe i kujdestarëve të saj për nevojën e pjesëmarrjes në programin e skrinimit cervical.

Dëshmitë: ka dëshmi të mira se femrat me pamjaftueshmëri të veshkave të cilat kanë nevojë për dializë ose transplantim të veshkës kanë rrezik të shtuar për CIN dhe për kancer cervical.¹²⁹ Incidenca e citologjisë jonormale cervikale në popullatën me transplantim të veshkës është vlerësuar midis 8.7% dhe 70%, një shifër reale prej 15% është pesëfish më shumë krahasuar me popullatën normale.¹³⁰ Po ashtu rritet edhe rreziku për infeksion me HPV; 40% e grave e marrin virusin brenda gjashtë muajve pas transplantimit.¹²⁶ I njëjti rrezik është gjetur edhe tek femrat me transplantim të qelizave mëmë (stem cell).^{131,132} Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për vlerësimin dhe menaxhimin afatgjatë të këtyre pacienteve. Janë të nevojshme burime më të mira informative pasi që përfshirja në skrinim cervical e pranueseve të transplantit është e paktë, përkundër faktit që dëshmitë tregojnë se ato kanë rrezik të shtuar për CIN dhe kancer cervical.¹³³ Statusi i tyre i skrinimit duhet të jetë pjesë e përcjelljes së tyre vjetore të transplantit.

■ Femrat me sëmundje multifokale

Skrinimi dhe menaxhimi i femrave imunosupresive është një fushë komplekse e vlerësimit dhe e menaxhimit. Kjo vlen sidomos për ato paciente me sëmundje multifokale, prandaj këto paciente duhet të menaxhohen në një qendër ku ka aftësi dhe

ekspertizë të dëshmuar dhe ku ka qasje të mjaftueshme për këto paciente në mënyrë që të vazhdohet mbajtja e ekspertizës.

Duhet të jetë një kompromis midis rrezikut të rritur për CIN dhe traumës shtesë psikologjike dhe fizike që bart vlerësimi dhe trajtimi, duke pasur konsideratë për komorbiditetin dhe sëmundjen bazë. Këto paciente duhet të vlerësohen çdo gjashtë muaj me citologji, me testim për HPV (brenda kontekstit të NHSCSP), kolposkopi, vulvoskopi dhe biopsi nëse indikohet.

Dëshmitë: Tek pranueset e organit të transplantuar me kalimin e kohës rritet rreziku për sëmundje intraepiteliale dhe rrjedhimisht edhe për kancer.^{134,135} Rreziku relativ rritet në mënyrë signifikante tre vjet pas transplantimit. Femrat në moshë 35 vjeçare ose më shumë, kur i nënshtrohen transplantimit po ashtu kanë rrezik më të madh.^{134,136}

■ Vaksinimi për HPV

Të gjitha femrave të cilat kurrë nuk kanë qenë seksualisht aktive përpara vënies së diagnozës së sëmundjes së tyre dhe fillimit të terapisë imunosupresive, duhet t'u ofrohet vakcina për HPV. Pas vaksinimit këto gra duhet të mbesin në kuadër të programit të skrinimit.

■ Femrat që marrin barna citotoksike për çrregullime reumatologjike

Femrat që marrin barna citotoksike për çrregullime reumatologjike për një kohë të gjatë duhet të kenë skrinim të rregullt bazuar në udhërrëfyesin nacional.

Nëse historia e skrinimit cervical nuk ka qenë e plotë në kohën kur ajo grua ka filluar marrjen e barnave citotoksike, atëherë testi i skrinimit duhet të ofrohet me një referim të menjëhershëm për kolposkopi për çfarëdo jonormaliteti të gjetur gjatë skrinimit.

Dëshmitë: ka incidencë në rritje të CIN tek femrat me lupus eritematoz sistemi të cilat trajtohen me kimioterapi afatgjatë.^{137,138} Mungojnë të dhënat për çrregullimet tjera reumatologjike, por praktikantët e sigurt si kërkesa minimale diktojnë historinë e skrinimit adekuat.

■ Femrat tjera të cilat janë të imunosupresuara

Nuk ka indikacion për mbikqyrje të shtuar për këto grupe:

- femrat të cilat marrin kimioterapi citotoksike për kancer jogjenital
- femrat që marrin agentë biologjikë për një kohë të gjatë
- femrat të cilat marrin antagonist të estrogenit si për shembull tamoksifen

Këto femra duhet të kenë skrinim citologjik bazuar në udhërrëfyesin nacional për popullacionin e përgjithshëm.

Dëshmitë: nuk ka dëshmi që tregojnë se femrat të cilat marrin kimioterapi me barna citotoksike ose tamoksifen kanë rrezik të shtuar për CIN.^{139,140,141}

■ Femrat të cilat janë HIV pozitive

Të gjitha femrat e diagnostikuara rishtazi me HIV duhet të kenë mbikëqyrje cervikale të kryer nga ose në bashkëpunim me ekipin mjekësor i cili e menaxhon infeksionin me HIV. Citologjia duhet të bëhet çdo vit dhe nëse ka resurse duhet të bëhet kolposkopia

iniciale. Ekzaminimi pasues kolposkopik për ta bërë skrinimin e jonormalitetit duhet të bazohet në udhërrëfyesin nacional. Mosha e përfshirjes në skrinim duhet të jetë e njëjtë sikurse edhe për femrat HIV negative.

Përkundër përqindjes më të madhe të dështimit të trajtimit cervical, CIN i shkallës së lartë duhet të menaxhohet bazuar në udhërrëfyesin nacional. Lezionet më të vogla se CIN2 ndoshta nuk duhet të trajtohen, sepse këto ka gjasa që mund të jenë infeksione perzistente të cerviksit me HPV të cilat reagojnë dobët ndaj trajtimit dhe mund të tërhiqen vetvetiu. Zbulimi i progredimit do të bëhet përmes mbikëqyrjes së rregullt citologjike.

Përdorimi i terapisë aktive antiretrovirale (HAART) e ulë ngarkesën virale me HIV dhe mund ta ulë edhe ngarkesën virale me HPV. Rrjedhimisht, mund të reduktohet prevalenca dhe incidenca e ndryshimeve jonormale cervikale, ndonëse dëshmitë për këtë deri më sot nuk janë të besueshme dhe për këtë arsye ka nevojë për mbikëqyrje më intenzive të këtyre femrave për t'i zbuluar lezionet cervikale preinvazive.

Këshillohet që të ketë bashkëpunim të ngushtë të kolposkopistëve dhe mjekëve që merren me HIV me qëllim që të sigurohet se pacientet nuk do të mbitrajtohen nëse ka mundësi që të përmirësohet imunokompetenca (p.sh. duke e rritur numrin e CD4 pas kompliansës me terapi antiretrovirale).

Femrat HIV pozitive mund ta ndërprejnë skrinimin cervical në moshën 65 vjeçare nëse i plotësojnë kriteret që të ndërpritet skrinimi.

Dëshmitë: ka dëshmi se tek femrat HIV pozitive ka rrezik të shtuar për rezultate të rrejshme pozitive citologjike.¹⁴² Prevalenca e vlerësuar e sëmundjes cervikale tek femrat HIV seronegative është afërsisht 3%.¹⁴³ Përkundrazi, tek femrat e infektuara me HIV nga një numër i studimeve ndër-seksionale, në raste të kontrolluara dhe kohorte është treguar prevalencë e rritur e lezioneve intraepiteliale skuamoze që sillet nga 20% deri 40%^{144,145,146,147}, si dhe incidencë e rritur ndaj këtyre ndryshimeve.¹⁴⁸ Për më tepër, ndodhë shumë rrallë regresioni i lezioneve të shkallës së ulët dhe lezionet e shkallës së lartë reagojnë dobët ndaj terapisë standarde.^{149,150} Në një studim, shkalla e rekurrencës tek femrat me numër të CD4<200/mm³ ishte 87% krahasuar me më pak se 10% tek femrat imunokompetente.¹⁵⁰

Arsyeja për këtë incidencë të lartë të CIN dhe për rekurrencën pas trajtimit mendohet të jetë mungesa e imunitetit ndaj HPV. Bile edhe kohortet që kanë përdorur terapi shumë aktive retrovirale (HAART) kanë rrezik të rritur për ndryshime jonormale citologjike, ndonëse HAART mund ta rrisë regresionin e lezioneve të shkallës së ulët.¹⁵¹ Të dhënat më të hershme nga një studim kohort evropian tregojnë për një prevalencë 33% të ndryshimeve jonormale citologjike, ASCUS ose më të theksuara tek 859 femra të rekrutuara deri atëherë, ndonëse një numër i madh i tyre ishte duke marrë HAART.¹⁵²

■ Përmbledhje e standardeve

- Të gjitha pacientet e imunosupresuara duhet të menaxhohen në një qendër e cila ka aftësi dhe ekspertizë të dëshmuar dhe tek e cila kanë qasje një numër i mjaftueshëm i pacienteve në mënyrë që të mbahet ekspertiza.
- Të gjitha femrave 25 deri 64 vjeçare me pamjaftueshmëri të veshkave të cilat kanë nevojë për dializë, të cilat asnjëherë nuk janë skrinuar, duhet t'u bëhet citologjia cervikale sa më shpejt pas vënies së diagnozës.

12. Zbatimi i udhërrëfyesit

Zbatimi i udhërrëfyesit klinik do të mundësohet përmes hartimit të protokoleve të cilat do të nxjerren nga ky udhërrëfyes nacional. Institucionet shëndetësore të cilat i ofrojnë shërbimet e definuara dhe të përshkruara me këtë udhërrëfyes duhet të sigurojnë stafin dhe burimet tjera të nevojshme për zbatim. Zbatimi i udhërrëfyesit dhe protokoleve klinike të cilat dalin nga udhërrëfyesi do të monitorohen përmes auditeve klinike. Institucionet shëndetësore do të obligohen që të bëjnë audite klinike periodike dhe të raportojnë lidhur me zbatimin e praktikës së mirë mjekësore. Sfidat gjatë procesit të zbatimit do të adresohen në mënyrë konkrete dhe specifike dhe do të merren parasysh gjatë procesit të revidimit të udhërrëfyesit.

13. Standardet e auditueshme

- Përqindja e femrave prej 21–29 vjeçare tek të cilat është bërë citologjia në tre vitet e fundit
- Përqindja e femrave prej moshës 30–65 vjeçare tek të cilat është bërë testimi për HPV
- Përqindja e femrave prej moshës 30–65 vjeçare tek të cilat është bërë citologjia
- Përqindja e femrave prej moshës 21–65 vjeçare tek të cilat është zbuluar CIN1
- Përqindja e femrave prej moshës 21–65 vjeçare tek të cilat është zbuluar CIN2
- Përqindja e femrave prej moshës 21–65 vjeçare tek të cilat është zbuluar CIN3
- Përqindja e femrave prej moshës 21–65 vjeçare tek të cilat është bërë histerektomia për arsye të zbulimit të kancerit cervical
- Përqindja e femrave mbi 65 vjeçare tek të cilat është bërë histerektomia për arsye të zbulimit të kancerit cervical

14. Referencat

1. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer; <https://www.guideline.gov/summaries/summary/36834>.
2. The Burden of Cervical Cancer in South-East Europe at the Beginning of the 21st Century; Marc Arbyn 1, 2, Maja Primic-@akelj 3, Amidu O. Raifu 1, Magdalena Grce 4, Evangelos Paraskevaidis 5, Emanuel Diakomanolis 6, Vesna Kesic 7, Florian A. Nicula 8, Ofelia Suteu 8 and Lawrence von Karsa.
3. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer; Saslow D, Solomon, D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Doëns LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. 12 Jun 19;156(12):880-91, W312. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424;
4. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Moyer VA1; U.S. Preventive Services Task Force. 2012 Mar 1; 344:e900. doi: 10.1136/bmj.e 900; Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. Andrae B1, Andersson TM, Lambert PC, Kemetli L, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Törnberg S, Sparén P.
5. Final Update Summary: Cervical Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. September 2016. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening>.
6. Siebers AG, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial published correction appears in JAMA. December 2, 2009;302(21):2322]. JAMA. October 28, 2009;302(16):1757-1764].
7. Moss S, Gray A, Legood R et al. Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study. BMJ, 2006, 332: 83-85.]
8. Soutter WP, Wisdom S, Brough AK et al. Should patients with mild atypia in a cervic smear be referred for colposcopy? British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1986, 93:70-74.
9. 64. Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P et al. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit: Experience of low-voltage diathermy loop in 1000 patients. Lancet, 1990, 336:229-231.
10. 65. Tables 18, 18a. National statistics: cervical screening programme, England 2011-12. NHS Health and Social Care Information Centre, 2012.
11. Soutter WP, Fletcher A. Invasive cancer of the cervix in women with mild dyskaryosis followed up cytologically. Br Med J, 1994, 308: 1421-1403.

12. Cullimore J and Scurr J. The abnormal glandular smear: cytological prediction, colposcopic correlation and clinical management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 403-407.
13. Leeson SC, Inglis TCM, Salman WD. A study to determine the underlying reason for abnormal glandular cytology and the formulation of a management protocol. *Cytopathology*, 1997, 8:20-26.
14. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Cochrane Database of Systematic Reviews [Computer File], 2000(2): CD001318.
15. Dey P, Gibbs A, Arnold DF et al. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Brit J Obstet Gynaecol*, 2002, 109 (4): 381-385.
16. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993, 12(2):186-92.
17. R S Kelly, J Patnick, H C Kitchener, and S M Moss, on behalf of the NHSCSP HPV Special Interest Group. HPV testing as a triage for borderline or mild dyskaryosis on cervical cytology: results from the Sentinel Sites study. *Br J Cancer*. 2011 September 27; 105(7): 983-988.
18. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10(7): 672-682.
19. Legood R, Smith M, Lew JB et al. Cost effectiveness of human papillomavirus test of cure after treatment for cervical intraepithelial neoplasia in England: economic analysis from NHS Sentinel Sites Study. *BMJ*, 2012, 345.
20. Anderson MC. Invasive carcinoma of the cervix following local destructive treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100(7): 657-663.
21. Shumsky AG, Stuart GC, Nation J. Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 1994, 53(1): 50-54.
22. Duncan ID. Cold coagulation. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1995, 9: 145-155.
23. Loobuyck HA, Duncan ID. Destruction of CIN 1 and 2 with the Semm cold coagulator: 13 years' experience with a see-and-treat policy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100: 465-468.
24. Gordon HK, Duncan ID. Effective destruction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 at 100°C using the Semm cold coagulator: 14 years' experience. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991, 98: 14-20.
25. Zawislak A, Price JH, McClelland HR, Storey RGN, Caughley L. Efficacy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Medical Journal*, 2003, 72: 10-15.
26. Ostergard DR. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 1980, 56(2): 231-233.

27. Walton LA, Edelman DA, Fowler WC Jr, Photopulos GJ. Cryosurgery for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia during the reproductive years. *Obstetrics & Gynaecology*, 1980, 55(3): 353–357.
28. Creasman WT, Hinshaw WM, Clarke-Pearson DL. Cryosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 1984, 63(2): 145–149.
29. Schantz, A, Thormann L. Cryosurgery for dysplasia of the uterine ectocervix. A randomized study of the efficacy of the single - and double - freeze techniques. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 1984, 63(5): 417–420.
30. Khalid S, Dimitriou E, Conroy R et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *Br J Obstet Gynaecol*, 2012, 119: 685-691.
31. TOMBOLA group. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*, 2009, 339: b2546.
32. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1992, 99(12): 990–993.
33. Dobbs SP, Asmussen T, Nunns D et al. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2000, 107(10): 1298–1301.
34. Zaitoun AM, McKee G, Coppen MJ et al. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *Journal of Clinical Pathology*, 2000, 53(3): 191–196.
35. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H et al. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2001, 108(10): 1025–1030.
36. Chang DY, Cheng WF, Torng PL et al. Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens. *Gynecol Oncol*, 1996, 63:53–6.
37. Winter R. Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*, 1998, 24(6): 433–436.
38. Jackson SR, Hollingworth TA, Anderson MC et al. Glandular lesions of the cervix-cytological and histological correlation. *Cytopathology*, 1996, 7(1):10–16.
39. Laverty CR, Farnsworth A, Thurloe J, Bowditch R. The reliability of a cytological prediction of cervical adenocarcinoma in situ. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1988, 28(4): 307–312.
40. Williams AR. Liquid-based cytology and conventional smears compared over two 12-month periods. *Cytopathology*. 2006, 17(2): 82-5.

41. Marise AR, Moreira R, Longatto Filho A, et al. How accurate is cytological diagnosis of cervical glandular lesions? *Diagnostic Cytopathology*. 2008;36(4): 270-274.
42. Mohammed DK, Lavie O, de B Lopes A, et al. A clinical review of border line glandular cells on cervical cytology. *BJOG*, 2000 107(5): 605-9.
43. Lickrish GM, Colgan TJ, Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1993, 20(1):111-122.
44. Ostor AG, Duncan A, Quinn M, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol*, 2000, 79(2): 207-210.
45. Ullal, A. Roberts M, Bulmer JN et al. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. *Cytopathology*, 20(6): 359-366.
46. Waddell CA. Glandular abnormalities: dilemmas in cytological prediction and clinical management. *Cytopathology*, 1997, 8(1): 27-30.
47. Talaat A, Brinkmann D, Dhundee J, et al. Risk of significant gynaecological pathology in women with glandular neoplasia on cervical cytology. *Cytopathology*. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2303.2011.00891.
48. Valente PT, Schantz HD, Schultz M. Cytologic atypia associated with micro glandular hyperplasia. *Diagn Cytopathol*, 1994, 10(4): 326-331.
49. Lee KR, Manna EA, St John T. Atypical endocervical glandular cells: accuracy of cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol*, 1995, 13(3): 202-208.
50. Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA et al. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, 104: 590-594.
51. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29-30, 1991. *Acta Cytol*, 1993, 37(2): 115-124.
52. Korn AP, Judson PL, Zaloudek CJ. Importance of atypical glandular cells of uncertain significance in cervical cytologic smears. *J Reprod Med*, 1998, 43(9): 774-778.
53. Zweizig S, Nollar K, Reale F et al. Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Gynecol Oncol*, 1997, 65(2): 314-318.
54. Siebers AG, Verbeek ALM, Massuger LF et al. Normal appearing endometrial cells in cervical smears of asymptomatic postmenopausal women have predictive value for significant endometrial pathology. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2006, 16: 1069-1074.
55. Saad RS, Takei H, Liu YL et al. Clinical significance of a cytologic diagnosis of atypical glandular cells, favor endometrial origin, in Pap. smears. *Acta Cytologica*, 2006, 50(1): 48-54.

56. Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM et al. Clinical implications of atypical glandular cells of undetermined significance, favour endometrial origin. *Cancer*, 2001, 93:351-356.
57. Luesley DM, Jordan JA, Woodman CB et al. A retrospective review of adenocarcinoma in situ and glandular atypia of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol*, 1987, 94(7): 699-703.
58. Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP et al. A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN): preliminary report. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992, 99(4): 314-318.
59. DeSimone CP, Day ME, Dietrich CS et al. Risk for residual adenocarcinoma in situ or cervical adenocarcinoma in women undergoing loop electrosurgical excision procedure/conization for adenocarcinoma in situ. *J Reprod Med*, 2011, 56 (9-10):376-80.
60. Kim JH, Park JY, Kim DY, et al. The safety of conization in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 145(1): 100-3.
61. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol*, 1999, 73(3): 348-53.
62. Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol*, 1997, 90(1): 1-6.
63. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol*. 2002, 87(1):129-32.
64. Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 157(1): 21-25.
65. Poyner EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 1995, 57(2): 158-164.
66. Widrich T, Kennedy AW, Myers TM, Hart WR, Wirth S. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol*, 1996, 61(3):304-308.
67. Colgan TJ, Lickrish GM. The topography and invasive potential of cervical adenocarcinoma in situ, with and without associated squamous dysplasia. *Gynecol Oncol*, 1990, 36(2): 246-249.
68. Teshima S, Shimosato Y, Kishi K, et al. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. *Cancer*, 1985, 56(1): 167-172.
69. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a meta analysis of 1,278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(2):18.e1-5.

70. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *The Lancet*, 1997, 348:978-980.
71. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *BMJ*, 2007, 335(7629): 1077.
72. Andersen ES, Nielsen K, Larsen G. Laser conization: follow up in patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margin. *Gynecol Oncol*, 1990, 39: 328-31.
73. Andersen ES, Pedersen B, Nielsen K. Laser conization: the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 1994, 54: 201-204.
74. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W et al. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol*, 1997, 89: 419-422.
75. Gold M, Dunton CJ, Murray J et al. Loop electrocautery excisional procedure: therapeutic effectiveness as an ablation and a conization equivalent. *Gynecol Oncol*, 1996, 61: 241-244.
76. Lopes A, Morgan P, Murdoch J et al. The case for conservative management of 'incomplete excision' of CIN after laser conization. *Gynecol Oncol*, 1993 49: 247-249.
77. Moore BC, Higgins RV, Laurent SL et al. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173: 361-6 (discussion 366-8).
78. Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV et al. Management of patients with positive margins after cervical conization. *Obstet Gynecol*, 1993, 82: 440-443.
79. Paterson-Brown S, Chappatte OA, Clark SK et al. The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecol Oncol*, 1992, 46: 182-185.
80. Paraskevaidis E, Lolis ED, Koliopoulos G et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol*, 2000, 95:828-831.
81. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*, 2001; 84: 796-801.
82. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, 2006;118: 2048-2055.
83. Kitchener H, Walker P, Nelson L et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*, 2008; 115(8):1001-1007.
84. Results from the Test of Cure Study, personal communication Professor Kitchener 2011.

85. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst ThJ, Verheijen RHM, de Schipper FA, SnijdersPJF, Voorhorst FJ, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJLM. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet and Gynecol Surv.* 2004, 59: 543-533.
86. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology*, 2011; 12(5):441-450.
87. Cervical Screening Programme, England - Statistics for 2014-15. The Health and Social Care Information Centre, November 2015.
88. Sasieni P, Castanon A, Parkin DM. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women? *International Journal of Cancer*, 2009, 124(2):461-464.
89. Burghardt E, Holzer E. Treatment of carcinoma in situ: evaluation of 1609 cases. *Obstet Gynecol*, 1980, 55: 539-545.
90. Mitchel MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1998, 91(4):626-631.
91. DiBonito L, Falconieri G, Bonifacio-Gori D. Multicentric papillomavirus infection of the female genital tract. A study of morphologic pattern, possible risk factors and viral prevalence. *Pathol Res Pract*, 1993, 189(9): 1023-1029.
92. Soost HJ, Lange H, Lehmacher W, Ruffing-Kullman B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol*, 1991, 35(1): 8
93. Hellberg D, Nilsson S, Valentin J. Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology-frequency of CIN in a long-term follow up. *Gynecol Oncol*, 1994, 53(2): 148-151.
94. Milne DS, Wadehra V, Mennim D, Wagstaff TI. A prospective follow up study of women with colposcopically unconfirmed positive cervical smears. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, 106: 38-41.
95. DiBonito L, Falconieri G, Tomasic G et al. Cervical cytopathology. An evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison. *Cancer*, 1993, 72(10): 3002-3006.
96. Teale GR, Moffitt DD, Mann CH, Luesley DM. Management guidelines for women with normal colposcopy after low grade cervical abnormalities: population study. *BMJ*, 2000, 320: 1693-1696.
97. Coppola A, Sorosky J, Casper R et al. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Onco*, 1997, 67: 162-165.
98. Palle C, Bangsboll S and Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet et Gynecol*, 2000, 79: 306-310.
99. Woodrow N, Permezel M, Butterfield L et al. Abnormal cytology in pregnancy. *Austral & NZ J of Obstet Gynaecol*, 1998, 38: 161-165.

100. Nevin J, Soeters, Dehaeck et al. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet & Gynecol Survey*, 1995, 50: 228–239.
101. Pettersson BF, Hellman K, Vaziri R, et al. Cervical cancer in the screening era: who fell victim in spite of successful screening programs?. *Journal of Gynecologic Oncology*, 2011; 22(2): 76-82.
102. Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML, et al. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary?. *JLGTD*, 2009,13(3): 182-5.
103. Dunn TS, Bajaj JE, Stamm CA et al. Management of the minimally abnormal papanicolaou smear in pregnancy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2001,5(3): 133-7.
104. Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G and Beckmann MW. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 2006, 85(9): 1134-7.
105. Everson JA, Stika CS and Lurain JR. Postpartum evolution of cervical squamousintraepithelial lesions with respect to the route of delivery. *JLGTD*, 2002, 6(4): 212-7.
106. Lapolla IP, O'Neill C, Wetrich DJ. Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy. *Reprod Med*, 1988, 33: 301–306.
107. Robinson WR, Webb S, Tirpack J et al. Management of cervical intraepithelialneoplasia during pregnancy with loop excision. *Gynecol Oncol*, 1997, 64(1): 153–155.
108. Dunn, T S. Bajaj, J E. Stamm, C A. et al. Management of the minimally abnormal papanicolaou smear in pregnancy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2001,5(3): 133-7.
109. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervicalcancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 2007,370: 1609-1621.
110. Clarke EA, Hatcher J, McKeown-Eyssen GE, Lickrish GM. Cervical dysplasia: association with sexual behaviour, smoking and oral contraceptive use? *Am J Obstet Gynecol*, 1985, 151(5): 612–616.
111. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer*, 1999, 81(3): 357–365.
112. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M and Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproduction Update*, 2010, 16(6): 631-50.
113. Gorenoui V. Schonermack MP. Hagen A. Benefits and risks of hormonal contraception for women. *GMS Health Technology Assessment*, 2007, 3.

114. Vessey M, Yeates D and Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception*, 2010, 82(3): 221-9.
115. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*, 2003, 361: 1159-1167.
116. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papilloma virus: a randomized clinical trial. *International Journal of Cancer*, 2003,107(5): 811-6.
117. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*, 2002,29(11): 725-35.
118. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K et al. The positive predictive value of cervicals mears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am Intern Med*, 2000, 133(12):942-950.
119. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ*, 1997, 315(7100): 85-88.
120. Cruickshank ME, Chambers G, Murray GI et al. HPV Testing: Age Restricted Cervical Screening. Sunderland: British Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 1999.
121. Roman LD, Morris M, Eifel PJ et al. Reasons for in appropriate simple hysterectomy in the presence of invasive cancer of the cervix. *Obstet Gynecol*, 1992, 79(4): 485-489.
122. Chen RJ, Chang DY, Yen M et al. Independent clinical factors which correlate with failures in diagnosing early cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 1995, 58(3): 356-361.
123. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical knife conisation with complete and incomplete excision of abnormal epithelium. *Gynecol Oncol*, 1997,67(1): 34-38.
124. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al. Human papailoma virus and cervical cancer. *Lancet*, 2007, 370: 890.
125. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M., Einollahi B et al. Uterine cervical intraepithelialneoplasia in renal transplantation. *Transplant Proc*, 2001, 33: 2871.
126. Veroux M., Corona D., Scalia G., et al. Surveillance of Human Papilloma Virus infection and cervical cancer in kidney transplant recipients: preliminary data, *Transplant Proc*, 2009: 41: 1191-94.
127. Brown MR., Noffsinger A., First MR et al. HPV subtype analysis in lower genital tractneoplasms of the female renal transplant recipients. *Gynaecol Oncol*, 2000, 79: 22

128. Sheil PW, Daunter B, Wright RG. The pap smear revisited. *Aust NZJ Obstet Gynecol*, 1987, 27: 269-82.
129. Cochrane R., Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. *Hum Reprod*, 1997, 12(4): 667-670.
130. Ter Haar-Van Eck SA., Rischen-Vos J., et al. The incidence of cervical intraepithelialneoplasia among women with renal transplant in relation to cyclosporine. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995, 102: 58-61.
131. Savani BN., Stratton P., Shenoy A et al. Increased incidence of cervical dysplasia inlong term survivors of allogenic stem cell transplantation – implications for screening and HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14: 1072-75.
132. Curtis RE., Rowlings PA., Deeg HJ et al.Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1997, 336(13): 897-904.
133. Courtney AE., Leonard N., O'Neill CJ et al. The uptake of cervical cancer screening by renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transp*, 2009, 24(2): 647-52.
134. Downey GP., Emery VC., Walker PG. A longitudinal study of human papilloma virus positivity in the development of lower genital intraepithelial neoplasia inimmuno suppressed women. *Journal Of Lower Genital Tract Disease*, 1999; 3: 163-170.
135. Rizzo JD., Curtis RE., Socie G et al. Solid cancers after allogenic hematopoietic cell transplant. *Blood*, 2009, 113(5): 1175-83.
136. Bhatti S, Louie AD., Bhatia R et al. Solid cancers after bone marrow transplant. *JClinical Oncol*, 2001, 19(2): 464-71.
137. Dhar JP, Kmak D, Bhan., et al. Abnormal cervical cytology in women with lupus: aretrospective cohort study. *Gynecol Oncol*, 2001, 82(1): 4-6.
138. Nath R., Mant C., Luxton J et al. High risk of human papaiilloma virus type 16 infections and the development of squamous epithelial lesions in systemic lupuserythematosus patients. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(4): 619-25.
139. Liu K., Marshall J., Shaw HS., et al. Effects of chemotherapy and tamoxifen oncervical and vaginal smears in bone marrow transplant recipients .*Acta Cytol*, 1999,43(6): 1027-33.
140. Abadi MA, Barakat RR, Saigo PE. Effects of tamoxifen on cervico-vaginal smears from patients with breast cancer. *Acta Cytol*, 2000, 44(2): 141-146.
141. Schachter A, Kopmar Avram E, Gorodiski IG, et al. Hormonal and cytopathological changes in vaginal and cervical smears from women undergoing chemotherapy for extragenital malignant diseases. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1983, 62(6): 621-24.
142. Maiman M, Fruchter RG, Sedlis A et al. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol*, 1998, 68: 233-239.

143. Schiffman M, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer*, 1995, 76: 1888–1901.
144. Wright TC Jr, Koulas J, Schnoll F et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*, 1994, 84: 591–597.
145. Smith JR, Kitchen VS, Botcherby M et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalence of cervical neoplasia? *BJOG*, 1993, 100(2): 149–153.
146. Schaffer A et al. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 164: 593–599.
147. Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K et al. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implication for clinical care of women at risk of both conditions. *AIDS*, 1992, 6: 173–178.
148. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women. *JAMA*, 2000, 283: 1031–1037.
149. Heard I, Bergeron C, Jeannel D et al. Papanicolaou smears in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow up. *Obstet Gynecol*, 1995, 85: 749–753.
150. Fruchter RG et al. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*, 1996, 87: 338–344.
151. Heard I, Schmitz V, Costagliola D et al. Early regression of cervical lesions in HIV seropositive women receiving highly active with retroviral therapy. *AIDS*, 1998, 12: 1459–1464.
152. Kitchener H, Nelson L, Adams J, Mesher D et al on behalf of the MACH-1 Group. Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women: an international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *International Journal of Cancer*, 2007, 121(11): 2484–2491.

15. Shkurtesat

ACS	Shoqata Amerikane e Kancerit
ASCCP	Shoqata Amerikane për Kolposkopi dhe Patologji Cervikale
ASCP	Shoqata Amerikane e Patologjisë Klinike
ASCUS	Qelizat atipike skuamoze me signifikançë të papërcaktuar
ACG	Qelizat Gjendrore Atipike
AIS	Adenocarcinoma In Situ
ASC	Qelizat Skuamoze Atipike
CIN	Neoplazia Intraepiteliale Cervikale
CKC	Konizimi me thikë të ftohtë
CGIN	Neoplazia intraepiteliale gjendrore cervikale
ECC	Kiretazha endocervikale
HPV	Human Papilloma Virusi
HR-HPV	Human Papilloma Virusi me rrezikshmëri të lartë
HSIL	Lezionet Intraepiteliale Skuamoze të shkallës së lartë
FIGO	Federata Ndërkombëtare për Gjinekologji dhe Obstetrikë
LEEP	Procedura e Ekscizionit Elektrokirurgjik me Lak
LLETZ	Ekscizioni i zonës së transformimit me Lak
LIS	Lezioni Intraepitelial Skuamoz
LSIL	Lezioni Intraepitelial Skuamoz i shkallës së ulët
LBC	Citologjia e bazuar në likuid
MSh	Ministria e Shëndetësisë
NCI	Instituti Kombëtar i Kancerit
NGIC	Neoplazia gjendrore intracervikale
NCCN	Rrjeti gjithëpërfshirës Kombëtar i Kancerit
NIC	Neoplazia Intraepiteliale Cervikale
NHS	Shërbimi Shëndetësor Kombëtar
NHSCSP	NHS Programet e Skrinitimit të Kancerit
OBSh	Organizata Botërore e Shëndetësisë
VIA	Inspeksioni vizual me acid acetik
UNFPA	Fondi për Popullsi i Kombeve të Bashkuara
USPSTF	Task forca për shërbime shtetërore preventive/parandaluese

Grupi punues:

- Prof. Dr. Syheda Latifi – Hoxha, Gjinekolog/Obstetër, Klinika Obstetrike/Gjinekologjike, Prishtinë/Kosovë – Kryesuese e grupit
- Dr. Sci. Fehmi Ahmeti, Gjinekolog/Obstetër, Klinika Obstetrike/Gjinekologjike, Prishtinë/Kosovë
- Dr. Memli Morina, Mr. Sci, Gjinekolog/Obstetër, Klinika Obstetrike/Gjinekologjike, Prishtinë/Kosovë
- Dr. Sabahat Lleshi, Specialiste e Mjekësisë Familjare, Qendra Kryesore e Mjekësisë Familjare, Prishtinë/Kosovë
- Dr. Arbëresha Nela Turjaka, Mr. Sci, Specialiste e Mjekësisë Familjare, Ministria e Shëndetësisë, Kosovë

