

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.42-006.441:616-005(043.2)

BURUIANĂ SANDA

**IMPACTUL ANTICORPILOR ANTICARDIOLIPINICI ȘI
HEMOSTAZEI ASUPRA PACIENȚILOR CU LIMFOAME NON-
HODGKIN**

321.10. HEMATOLOGIE ȘI HEMOTRANSFUZIE

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în Departamentul Medicina Internă, Disciplina de hematologie și instituției membre ale Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

Consultant științific

Mazur, Minodora,

Dr.hab.șt.med., profesor universitar



Susținerea va avea loc la 17 iunie 2026, ora 12:00 în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia nr. 4/6a a Consiliului Științific al Consorțiului din 19.03.2026.

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Groppa, Liliana,

Dr.hab.șt.med., profesor universitar, președinte



Mazur, Minodora,

Dr.hab.șt.med., profesor universitar, consultant științific

Coriu, Daniel,

Dr. șt.med., profesor universitar, referent

Ancuța, Codrina,

Dr.șt.med., profesor universitar, referent

Țurcan, Nelly,

Dr.hab.șt.sociol., profesor universitar, referent

Bumbea, Horia,

Dr.șt.med., profesor universitar, referent

Țurea, Valentin,

Dr.hab.șt.med., profesor universitar, referent

Autor

Buruiană, Sanda



CUPRINS

CUPRINS	3
LISTA ABREVIERILOR.....	6
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR.....	10
1. ASPECTE FIZIOPATOLOGICE ALE IMPACTULUI ANTICORPILOR aCL ȘI HEMOSTAZEI ASUPRA PACIENȚILOR CU LIMFOAME NON-HODGKIN.....	21
1.1. Sinteza cercetărilor impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra limfoamelor non-Hodgkin	21
1.2. Fiziopatologia afectării sistemului de hemostază în limfoamele non-Hodgkin	29
1.3. Metodologia estimării hemostazei în limfoamele non-Hodgkin	40
1.4. Estimarea riscului complicațiilor trombotice și/sau hemoragice la pacientul cu limfoame non-Hodgkin.....	45
1.5. Expresia comorbidităților la pacienții cu limfoame non-Hodgkin	50
1.6. Calitatea vieții pacientului cu limfoame non-Hodgkin	57
Sinteza capitolului 1.....	69
2.MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	71
2.1. Caracteristicile generale ale studiului	71
2.2. Metode de cercetare.....	79
2.3. Caracteristica lotului de cercetare	94
2.4. Metodele de evaluare statistică pentru analiza rezultatelor studiului.....	99
Sinteza capitolului 2.....	101
3. ANTICORPII aCL, ANTIβ2 GP I, AL LA PACIENȚII CU LIMFOAME NON-HODGKIN	102
3.1. Determinarea frecvenței anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL la pacienții cu limfoame non-Hodgkin.....	102
3.2. Cercetarea hemostazei pacienților cu LNH și anticorpii aCL, antiβ2GPI și AL în funcție de criteriile clinico-paraclinice, etapa și eficacitatea tratamentului aplicat	108
Sinteza capitolului 3.....	134
4. RISCUL DEREGLĂRILOR DE HEMOSTAZĂ ÎN LNH	137
4.1 Aprecierea riscului asocierii dereglărilor de hemostază la pacienții cu limfoame non-Hodgkin în funcție de variabilele de laborator	137
4.2 Evaluarea riscului complicațiilor trombotice prin aplicarea Scorului Khorana, Scorului Carpini, Scorului ThroLy	166
4.3. Elaborarea modelului de apreciere a riscului evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH și anticorpii aCL, antiβ2GPI, AL.....	173
Sinteza capitolului 4.....	177
5. INSTRUMENTELE EVALUĂRII COMPLEANȚEI LA TRATAMENT, CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU LIMFOAME NON-HODGKIN.....	178
5.1. Estimarea calității vieții pacienților cu LNH și fiabilitatea instrumentelor de evaluare.....	178

5.2. Estimarea complianței la tratament al pacienților cu LNH	197
Sinteza capitolului 5.....	201
DISCUȚII.....	204
CONCLUZII GENERALE.....	222
RECOMANDĂRI PENTRU HEMATOLOGI.....	224
RECOMANDĂRI PENTRU HEMATOLOGI CU REFERIRE LA ASIGURAREA COMPLEANȚEI LA TRATAMENT	224
RECOMANDĂRI PENTRU PSIHOLOGI CLINICIENI	225
BIBLIOGRAFIE	226
ANEXA 1	250
ANEXA 2	252
ANEXA 3	252
ANEXA 4.....	253
ANEXA 5.....	253
ANEXA 6.....	253
ANEXA 7.....	254
ANEXA 8.....	255
ANEXA 9.....	255
ANEXA 10.....	256
ANEXA 11.....	257
ANEXA 13.....	259
ANEXA 15.....	263
ANEXA 16.....	264
ANEXA 17.....	265
ANEXA 18.....	266
ANEXA 19.....	267
ANEXA 21.....	269
ANEXA 22.....	270
ANEXA 23.....	271
ANEXA 24.....	272
ANEXA 25.....	273
ANEXA 26.....	274
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE	275
ADNOTARE	286
SUMMARY.....	287

LISTA ANEXELOR

Anexa 1 Clasificarea internațională de consens a neoplasmelor limfoide 2022.....	247
Anexa 2 ECOG Statusul de performanță	249
Anexa 3 IPI - indicii de prognostic nefavorabi.....	249
Anexa 4 FLIPI - indicii de prognostic nefavorabi.....	250
Anexa 5 MIPI - indicii de prognostic nefavorabi.....	250
Anexa 6 Calcularea Indicelui Masei Corporale (IMC).....	250
Anexa 7 Scara Caprini.....	251
Anexa 8 Scorul Khorana.....	252
Anexa 9 Scorul ThroLy (model predictiv al trombozei).....	252
Anexa 10 Chestionar de complianță la tratament MORISKY-8.....	253
Anexa 11 Indexul de Comorbiditate Charlson.....	254
Anexa 12 EORTC QLQ-C30 (VERSIUNEA 3).....	255
Anexa 13 INDICELE BUNĂSTĂRII PSIHOLOGICE GENERALE GWB.....	256
Anexa 14 Calitatea vieții SF-8.....	259
Anexa 15 Certificat de inovator N 6026.....	260
Anexa 16 Act de implementare a inovației N 6026.....	261
Anexa 17 Certificat de inovator N 6027.....	262
Anexa 18. Act de implementare a inovației N 6027.....	263
Anexa 19. Certificat de inovator N 6360.....	264
Anexa 20. Act de implementare a inovației N 6360.....	265
Anexa 21. Certificat de inovator N 6361.....	266
Anexa 22. Act de implementare a inovației N 6361.....	267
Anexa 23. Certificat de inovator N 6362.....	268
Anexa 24. Act de implementare a inovației N 6362.....	269
Anexa 25. Certificat de inovator N 6363.....	270
Anexa 26. Act de implementare a inovației N 6363.....	271

LISTA ABREVIERILOR

aCL – anticorpi anticardiolipinici

a β 2GPI – anticorpi anti- β 2-glicoproteina I

ADN – acid dezoxiribonucleic

aFL – anticorpi antifosfolipidici

Ag – antigen

AL – anticoagulant lupic

ASR – rata standardizată în funcție de vârstă

ATLL – adult T-cell leukemia/lymphoma

CCD – Centrul Consultativ de Diagnostic

CID – coagulare intravasculară diseminată

CT – computer tomografia

CVC – cateter venos central

Dd – D- dimerii

DIAPS – indicele de deteriorare pentru sindromul antifosfolipidic

DLBCL – limfomul difuz din celula mare B

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

EORTC – European Organisation for the Research and Treatment of Cancer

EP – embolie pulmonară

ESMO – Societatea Europeană de Oncologie Medicală

FLIPI – follicular Indice de Prognostic Internațional

FT – factorul tisular

ggl - ganglioni limfatici

GWB – global well being

Hb - hemoglobina

IDU – human development index

Ig – imunoglobulină

IHC – imunohistochimie

IL – interleukina

IMC – indicele masei corporale

INR –International normalized ratio

IPI – indice de prognostic internațional

HTLV – virusului limfomului T-celular uman

LDH – lactat dehidrogenaza

LES – Lupus Eritematos de Sistem
LF – limfom folicular
LH – limfom Hodgkin
LNH – limfom non-Hodgkin
MALT – țesut limfoid asociat mucoasei
MIPI – Malt Indice de Prognostic Internațional
MZL – limfom din celulele zonei marginale
MP – microparticole
NAL – numărul absolut de limfocite
NAN – numărul absolut de neutrofile
NLR – raport neutrofile și limfocite
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
PCR – proteina C reactivă
PET – Tomografie cu Emisie de Pozitroni
PDPN – podoplanina
PLR – raport trombocite și limfocite
PLT - plachete
QoL – calitatea vieții
REAL – Revise European-American Clasification of Lymphoid Neoplasms
SAFL – sindromul antifosfolipidic
TEA – trombembolie arterială
TEV – trombembolie venoasă
TNF – factorul tisular al necrozei
TP – timpul protrombinei
TT – timpul trombinei
TTPa – timpul tromboplastinei parțial activate
VAS-C – Visual Analogue Scale-Cancer
VEB – virusul Epstein-Barr
VDRLE – Veneral Disease Research Laboratory
VHC – virusul hepatitei C
VSH – viteza de sedimentare a hematiilor
vWF – von Willebrand factor
WF – Working Formulation
WTP – Willingness to Pay

LISTA TABELELOR

Tab. 1. Factori predispozanți pentru tromboembolism venos.....	49
Tab. 2. Clasificarea clinică internațională.....	85
Tab. 3. Chestionarul QLQ-C30 (versiunea 3).....	92
Tab. 4. Domeniile chestionarului SF-8.....	93
Tab. 5. Interrelația dintre subtipul LNH, vârstă și sex.....	96
Tab. 6. Interrelația dintre stadiul LNH și simptome B.....	97
Tab. 7. Comparații trasate între tipul LNH și focarul tumoral primar.....	98
Tab. 8. Corelarea debutului ganglionar conform tipului și grupe de ganglioni limfatici.....	98
Tab. 9. Analiza integrată al LNH și anticorpi specifici pozitivi în funcție de tip și stadiu.....	105
Tab.10. Prezentarea pacienților cu LNH în conformitate de administrarea Rituximabului și pozitivitatea anticorpilor.....	109
Tab. 11. Caracterizarea pacienților cu LNH conform debutului, seropozitivității și tromboze.....	115
Tab. 12. Caracterizarea LNH conform dimensiunilor tumorii, tip și tromboză.....	117
Tab. 13. LNH agresive conform IPI, pozitivității anticorpilor și tromboze.....	126
Tab. 14. LNH conform tipului LNH, pozitivității anticorpilor, ECOG și hemostază.....	128
Tab. 15. Corelarea LNH conform tipului LNH, ICC, seropozitivității și hemostază.....	130
Tab. 16. Analiza pacienților cu LNH în conformitate cu IMC și tipul LNH.....	131
Tab. 17. Pacienți cu LNH conform IMC și tromboze.....	132
Tab. 18. Pacienți cu LNH în grupe de risc trombotic conform tipului LNH.....	133
Tab. 19. Interrelația dintre tipul LNH, valorile Hb și gradul de anemizare.....	138
Tab. 20. Analiza pacienților cu anemie conform tipului LNH, pozitivității anticorpilor și tromboze.....	139
Tab. 21. Caracterizarea pacienților cu LNH conform tipului, PLT, gradului de trombocitoză și trombocitopenie.....	141
Tab. 22. Pacienți cu trombocitoză conform seropozitivității și tromboze.....	142
Tab. 23. Caracteristica pacienților cu LNH conform tipului, numărului de leucocite estimate în dinamică.....	143
Tab. 24. Caracterizarea pacienților cu leucocitoză conform tipului LNH, seropozitivității și tromboze.....	144
Tab. 25. Relaționarea LNH conform tipului LNH și NAN estimate în dinamică.....	145
Tab. 26. Relaționarea pacienților cu neutrofilie conform tipului LNH, seropozitivității și tromboze.....	146
Tab. 27. Caracterizarea pacienților cu LNH conform tipului LNH, NLR estimat în dinamică.....	148
Tab. 28. Analiza pacienților cu LNH în funcție de NLR, seropozitivitate și tromboze	149
Tab. 29. Pacienții cu LNH conform PLR estimat în dinamică.....	151
Tab. 30. Timpul de sângerare estimat în dinamică.....	151
Tab. 31. Timpul de coagulare estimat în dinamică.....	152
Tab. 32. Tipul LNH și timpul protrombinei estimat în dinamică.....	154
Tab. 33. Caracterizarea LNH în funcție de tipul LNH, fibrinogen.....	155
Tab. 34. Analiza pacienților cu LNH conform fibrinogenului, seropozitivității și tromboze.....	156
Tab. 35. Caracterizarea pacienților cu LNH conform tipului LNH, D-dimeri.....	158
Tab. 36. Interrelația tipului LNH, D-dimerilor, seropozitivității și tromboze.....	160
Tab. 37. D-dimerii la evaluarea în dinamică conform trombozei.....	161
Tab. 38. Evoluția în dinamică a LDH conform subtipului LNH.....	161
Tab. 39. LNH conform LDH, seropozitivității și tromboze.....	162
Tab. 40. Interrelația riscului conform Scorului Khorana cu trombozele în LNH.....	166
Tab. 41. Interrelația riscului de tromboză conform Scorului Carpini în LNH.....	167
Tab. 42. Valorile Scorului ThroLy conform tipului LNH.....	170
Tab. 43. Interrelația Scorului ThroLy cu evenimentele trombotice în LNH.....	170
Tab. 44. Expunerea comparativă a scorurilor Khorana, Carpini, ThroLy.....	171
Tab. 45. Curbele de operare ROC pentru scorul ThroLy, Carpini, Khorana.....	172

Tab. 46. Parametrii de validare internă a modelului de apreciere a riscului trombotic.....	175
Tab. 47. Stratificarea riscului bazată pe model pentru predicția trombozei pe baza unui prag de probabilitate de 0.15.....	176
Tab. 48. Interrelația ICC și QLQ din cadrul EORTC QLQ-C30 în LNH.....	179
Tab. 49. Nivelul funcțional conform tipului LNH.....	185
Tab. 50. Nivelul funcțional conform tipului LNH și stadiului LNH.....	186
Tab. 51. Caracterizarea pacienților cu LNH conform SF și ICC.....	188
Tab. 52. Scala de simptome a stării de sănătate conform tipului LNH.....	189
Tab. 53. Scala de simptome a stării de sănătate conform tipului și stadiului LNH.....	190
Tab. 54. Interrelația dintre bunăstarea psihologică generală evaluată în dinamică și mediul de proveniență.....	192
Tab. 55. Starea psihoemoțională evaluată în dinamică conform stadiului LNH.....	196
Tab. 56. Valoarea scorurilor DF și DM (< 50 sau > 50) conform tipului LNH.....	196
Tab. 57. Scorurile DF și DM conform tipului LNH.....	197
Tab. 58. Nivelul de complianță estimat în dinamică conform sexului pacienților.....	198
Tab. 59. Nivelul de complianță estimat în dinamică conform vârstei pacienților.....	199

LISTA FIGURILOR

Fig. 1. Prezentarea factorilor generării în exces de trombine și activării trombocitelor în sindromul antifosfolipidic.....	23
Fig. 2. Dezechilibrul balanței activității sistemelor de coagulare și fibrinoliză.....	30
Fig. 3. Patogenia trombozelor asociate maladiilor oncologice.....	31
Fig. 4. Mecanismul inducerii inflamației prin prisma factorilor de coagulare.....	31
Fig. 5. Categorizarea factorilor de risc cu impact asupra hemostazei la pacienții cu LNH.....	32
Fig. 6. Mecanisme protrombotice induse de tratament antitumoral.....	38
Fig. 7. Tipurile de tromboze în caz de cateter venos central.....	39
Fig. 8. Etapele manageriale de profilaxie a dereglărilor de hemostază la pacienții cu LNH.....	42
Fig. 9. Interconexiunea reperelor cheie în estimarea dereglărilor de hemostază.....	42
Fig. 10. Algoritm de diagnostic pentru tromboembolism venos.....	43
Fig. 11. Evoluția modelelor de evaluare a riscului trombotic la pacienții oncologici.....	47
Fig. 12. Interrelația comorbidităților și maladii oncologice.....	52
Fig. 13. Etiologia sindromului depresiv-anxios la pacienții oncologici.....	63
Fig. 14. Metode de acumulare a datelor utilizate în studiu.....	71
Fig. 15. Designul cercetării.....	74
Fig. 16. Criteriile de includere și excludere în studiu.....	77
Fig. 17. Tabloul histologic de DLBCL, LLLM, LF.....	81
Fig. 18. PET/CT pentru aprecierea gradului de diseminare al LNH.....	83
Fig. 19. Aspirat medular.....	84
Fig. 20. Biopsia medulară și bioptatul medular extras.....	85
Fig. 21. Metodologia determinării timpului de coagulare Lee-White.....	88
Fig. 22. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform categoriei de vârstă.....	95
Fig. 23. Comparații trasate între parametri de vârstă și sex.....	95
Fig. 24. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform testării anticorpilor aCL IgG, aCL IgM, antiβ2GPI IgG, antiβ2GPI IgM și AL.....	102
Fig. 25. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform simptomelor B și al aFL.....	106
Fig. 26. Corelarea dintre categoria de vârstă și asocierea anticorpilor specifici.....	107
Fig. 27. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform vârstei și prezența anticorpilor.....	107
Fig. 28. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH și anticorpi pozitivi conform vârstei și sexului.....	108
Fig. 29. Doppler vascular cu constatarea trombozei.....	111
Fig. 30. Analiza pacienților cu LNH în funcție de vârstă, prezența sau absența trombozei.....	112
Fig. 31. Prezentarea grafică a trombozelor conform tipului LNH.....	113
Fig. 32. LNH asociate cu tromboze în funcție de seropozitivitate.....	116
Fig. 33. Corelarea LNH conform localizării debutului tumoral și tromboză.....	119
Fig. 34. Radiografia pacientului cu LNH mediastinal cu umbra mediastinului de 11 cm.....	118
Fig. 35. Radiografia pacientului cu LNH mediastinal cu umbra mediastinului de 10,28 cm.....	118
Fig. 36. Radiografia pacientului cu LNH mediastinal cu umbra mediastinului de 9,36 cm.....	119
Fig. 37. Radiografia pacientului cu LNH mediastinal cu umbra mediastinului de 15 cm.....	119
Fig. 38. Radiografia pacientului cu LNH mediastinal cu umbra mediastinului de 20 cm.....	120
Fig. 39. Prezentarea grafică a localizării trombozelor la pacienții cu LNH.....	121
Fig. 40. Tromboza venoasă a membrului inferior drept.....	121
Fig. 41. Vena jugulară internă 1/3 inferioară și medie intraluminal mase hipo-hiperecogene.....	122
Fig. 42. Vena jugulară comună stângă cu mase trombotice, dilatată până la 22 mm, cu recanalizare nesemnificativă.....	122
Fig. 43. Tromboza venei jugulare de dreapta, venei subclavia de dreapta, venei axilare de dreapta și 1/3 superioare a venei humerale de dreapta.....	123
Fig. 44. Tromboza venei femurale de stânga.....	123
Fig. 45. Tromboza venei portă 15 mm cu lumen parțial liber (semne de tromboză), flux monofazic, viteza medie 14.2 cm/secundă, venele hepatice nedilate.....	124

Fig. 46. ECOG conform subtipului LNH.....	127
Fig. 47. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform ECOG și tromboze.....	128
Fig. 48. Variabilele Indicelui de comorbiditate Charlson.....	129
Fig. 49. Analiza LNH cu tromboze și fără tromboze conform grupei de risc de dezvoltare a trombozei (Ghidul ESC și ERS).....	133
Fig. 50. Variație în dinamică a Hb conform tipului LNH.....	137
Fig. 51. Prezentarea grafică a LNH conform valorilor Hb estimate în dinamică.....	137
Fig. 52. Variația trombocitelor colectate în dinamică.....	140
Fig. 53. Prezentarea grafică a pacienților conform numărului de leucocite evaluate în dinamică.....	144
Fig. 54. Prezentarea grafică a NAN evaluat în dinamică pe parcursul tratamentului.....	146
Fig. 55. Prezentarea grafică a NAN la diagnosticarea LNH pentru pacienții cu și fără tromboze.....	147
Fig. 56. Prezentarea grafică a NLR conform tipului LNH.....	148
Fig. 57. Graficul de dispersie a NLR1 la pacienții cu și fără evenimente trombotice.....	149
Fig. 58. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform PLR apreciat în dinamică.....	150
Fig. 59. Graficul de dispersie al PLR1 la pacienții cu și fără evenimente trombotice.....	150
Fig. 60. Prezentarea grafică a pacienților în funcție de Ts evaluat în dinamică.....	152
Fig. 61. Prezentarea grafică a pacienților în funcție de Tc evaluat în dinamică.....	153
Fig. 62. Prezentarea grafică a pacienților în funcție de TTPa evaluat în dinamică.....	153
Fig. 63. Prezentarea grafică a pacienților în funcție de TP evaluat în dinamică.....	154
Fig. 64. Prezentarea nivelurilor de fibrinogen pe durata tratamentului.....	155
Fig. 65. Graficul de dispersie al nivelului fibrinogenului 1 la pacienții cu LNH în funcție de pozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL.....	157
Fig. 66. Graficul de dispersie al fibrinogenului la pacienții cu și fără tromboze.....	157
Fig. 67. Prezentarea grafică a D-dimerilor evaluați în dinamică.....	158
Fig. 68. Prezentarea grafică a pacienților conform Dd I și tipului LNH.....	159
Fig. 69. Graficul D dimerilor evaluați în dinamică în LNH agresive.....	159
Fig. 70. Graficul D dimerilor evaluați în dinamică în LNH indolente.....	160
Fig. 71. Corelarea LDH conform tipului LNH.....	162
Fig. 72. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform LDH și tromboze.....	163
Fig. 73. Harta termică a corelației între diverși parametri de laborator.....	164
Fig. 74. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform scorului Khorana la evaluarea în dinamică.....	165
Fig. 75. Prezentarea grafică a Scorului Carpini	167
Fig. 76. Prezentarea grafică a pacienților conform tipului LNH și scorului de risc Carpini.....	167
Fig. 77. Prezentarea grafică a Scorului ThroLy evaluat în dinamică	169
Fig. 78. Receptorul (ROC) pentru scorul ThroLy, Khorana, Carpini.....	172
Fig. 79. Calibrarea modelului de regresie logistică penalizată pentru tromboză.....	174
Fig. 80. Ratele de tromboză observate în 2 grupuri de risc bazate pe model.....	175
Fig. 81. Prezentarea grafică a Scalii globale a stării de sănătate în LNH.....	178
Fig. 82. Intervalul de distribuție al QLQ conform vârstei la pacienții cu LNH.....	179
Fig. 83. Prezentarea grafică a QLQ conform sexului pacienților.....	180
Fig. 84. Prezentarea grafică a QLQ conform stadiului bolii, simptomelor B în LNH.....	181
Fig. 85. QLQ la pacienții cu LNH conform tipului LNH.....	182
Fig. 86. QLQ la pacienții cu LNH conform IPI.....	182
Fig. 87. QLQ la pacienții cu LNH conform focarului tumoral primar.....	183
Fig. 88. Barele de eroare cu intervalul de distribuție.	184
Fig. 89. Interrelația dintre sexul pacienților și scala funcțională a EORT în LNH.....	184
Fig. 90. Barele de eroare cu intervalul de distribuție.....	185
Fig. 91. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform SF și focarului tumoral primar.....	187
Fig. 92. Barele de eroare cu intervalul de distribuție.....	187

Fig. 93. Barele de eroare cu intervalul de distribuție.....	189
Fig. 94. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform SS și focarului tumoral primar.....	190
Fig. 95. Barele de eroare cu intervalul de distribuție.....	191
Fig. 96. Bunăstarea psihologică generală a pacienților cu LNH în dinamică.....	192
Fig. 97. Prezentarea grafică a bunăstării psihoemoționale evaluată în dinamică conform sexului.....	194
Fig. 98. Prezentarea grafică a GWB conform vârstei în LNH.....	194
Fig. 99. Prezentarea grafică a Scorului GWB evaluat în dinamică conform tipului LNH.....	195
Fig. 100. Prezentarea grafică a complianței la tratament în dinamică.....	197
Fig. 101. Prezentarea grafică a complianței estimate în dinamică conform tipului LNH.....	199
Fig. 102. Prezentarea grafică a nivelului de complianță conform stadiului LNH.....	200
Fig. 103. Imagine proprie Școala pacientului oncologic.....	202
Fig. 104. Ședința școlii pacientului oncologic.....	203

ACTUALITATEA ȘI IMPORTANȚA TEMEI ABORDATE

Importanța problemei abordate este condiționată de morbiditatea înaltă prin Limfoame non-Hodgkin (LNH) la nivel mondial și național [1, 2]. Conform rezultatelor analitice ale echipei lui Huang (2024) LNH reprezintă 90% din toate limfoamele maligne și dezvoltă o tendință de creștere a incidenței în ultimul deceniu, preponderent în țările dezvoltate [3]. Incidența LNH în Republica Moldova (RM) în perioada anilor 2016-2020 a constituit 5.92 la 100.000 de populație [4]. Conform rezultatelor metaanalizei efectuate de către Chu și colegii săi (2023), la nivel global se estimează creșterea incidenței LNH până în 2040 la 43% [2]. Este hemopatia limfoproliferativă considerată lider printre cele mai frecvente tipuri de hemopatii maligne din SUA și a șasea cauză de mortalitate dintre toate tipurile de cancer [5]. Prin urmare, sunt necesare eforturi pentru a încorpora intervenții preventive eficiente și de screening precoce în planurile de sănătate existente.

Tratamentul modern al LNH permite prelungirea duratei de viață, vindecarea, dar în același timp, complicațiile asociate bolii și tratamentului propriu-zis, prezintă impact asupra calității vieții [6]. Speranța de viață a pacienților cu hemopatii maligne este înaltă și uneori este apropiată de cea observată în populația generală pentru toate vârstele [7]. Dereglările de hemostază asociate LNH, dezvoltă complicații severe, limitează opțiunile de tratament și rezultatele acestuia, alterând calitatea vieții lor [8, 9], inclusiv influențează mortalitatea [10]. Riscul de asociere a evenimentelor trombotice este de patru ori mai mare la pacienții cu malignitate decât în populația generală, iar magnitudinea fenomenului este atinsă și mai mult la pacienții supuși tratamentului chimioterapic [11]. Nu o să negăm faptul că profilaxia evenimentelor trombotice va spori supraviețuirea pacienților, va diminua incidența complicațiilor, va micșora costul și durata tratamentului. Depistarea precoce a dereglărilor hemostatice cât și a riscului asocierii lor, este posibilă datorită implementării în activitatea zilnică a clinicianului a testelor screening, algoritmilor, scorurilor și altor instrumente utile [12]. În opinia lui Verzeroli (2023), această categorie de pacienți necesită îngrijire terțiară ca parte a unei echipe multidisciplinare pentru optimizarea managementului de diagnostic și tratament complex patogenetic și simptomatic [13].

În pofida progreselor înțelegerii patogeniei sintezei eronate de autoanticorpi, capacitatea de identificare a persoanelor cu risc sporit de tromboză sau hemoragie rămâne a fi o provocare. În prezent, nu există modele fiabile de predicție exactă a riscului pentru tromboză la pacienții cu limfoame maligne, dar în același timp supradiagnosticul tromboembolismului indiscutabil poate fi asociat cu complicații ale pacientului [14]. În ultimul deceniu a fost demonstrat faptul că unele tromboze venoase și arteriale, diagnosticate pe parcursul evoluției LNH au fost asociate cu un nivel crescut de anticorpi antifosfolipidici (aFL), care recunosc drept antigen *non-self* proteine plasmatice capabile să fixeze fosfolipide anionice expresate sau cuplate de celulele endoteliului

vascular, plachete, monocite sau reprezintă faza solidă de contact în testul diagnostic de laborator imuno-enzimatic [15, 16]. Este deficil, dar absolut necesar, de a prezice riscul trombozei la purtătorii asimptomatici de anticorpi anticardiolipinici (aCL), iar stratificarea riscului pare a fi elementul fundamental al cercetării medicale actuale, inclusiv la pacienții cu LNH [17]. Detectarea anticorpilor enunțați în afecțiunile maligne hematologice și nonhematologice, ar putea la fel de bine să rămână asimptomatică. Rolul patogen al anticorpilor aCL în hemopatiile maligne este încă o problemă de dezbatere [18]. Deși, pozitivitatea anticorpilor aCL poate ajuta evaluarea riscului trombotic, în prezent nu există date solid argumentate care să recomande screeningul lor la pacienții cu maladie oncologică. În ciuda acestor constatări, utilitatea testării de rutină pentru anticorpii aCL la pacienții cu LNH rămâne încă incertă, fapt constatat de echipa de cercetători (2023) [19]. Recunoașterea pacienților cu LNH și cu risc de asociere a dereglărilor de hemostază este încă o necesitate clinică nerezolvată și rămâne o provocare majoră în practica clinică de rutină. Toate cele expuse, relatează necesitatea estimării și monitorizării prevalenței anticorpilor aCL, hemostazei primare, hemostazei secundare, conform etapei de tratament, eficacității lui la pacienții cu LNH. Rezultatele cercetării date vor permite aplicarea profilaxiei individuale a dereglărilor hemostatice și vor contribui la o supraviețuire mai înaltă, la majorarea calității vieții pacienților cu LNH.

Criteriile biomedicale de evaluare a tratamentului LNH și eficacității lui devin și mai importante fiind interpretate prin prisma aplicării instrumentelor de evaluare a calității vieții pacientului [20]. Important să consemnăm că criteriile biomedicale categoric nu reflectă bunăstarea psihologică, socială, familială, profesională și capacitățile funcționale cotidiene ale pacientului cu LNH pe parcursul tratamentului aplicat și ulterior fiind supraviețuitor.

Printre inițiativele majore ale planului european de combatere a cancerului face parte Inițiativa „*O viață mai bună pentru bolnavii de cancer*” [21]. Reviul literaturii naționale și internaționale de specialitate, reflectă lipsa unor criterii de apreciere a calității vieții pacienților cu LNH, iar calitatea vieții este un indicator de prognostic pentru supraviețuire la pacienții cu LNH. În urma meta-analizei a 39 de studii clinice, Mojs și colegii (2017), au constatat că limfomul și tratamentul acestuia duc la suferință severă, iar în 36% de cazuri manifestă simptome de anxietate și depresie, ce condiționează schimbări adverse în viața profesională a pacientului. Autorii au constatat că depresia, situațiile de stres legate de boală, strategiile de combatere și optimismul sunt criteriile de apreciere a sănătății psihologice a pacientului cu LNH [22]. Realitatea noastră constată lipsa colectării și raportării indicatorilor calității vieții pacienților cu hemopatiile maligne, inclusiv LNH în Republica Moldova. Scuzele de rigoare ar putea fi explicate prin subaprecierea semnificației acestor indicatori, colaborarea slabă dintre hematolog și psiholog, direcția prioritară de bază rămânând a fi considerată eficacitatea terapeutică exprimată prin vindecare.

Scopul lucrării: Studierea impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra subiecților cu limfoame non-Hodgkin pentru optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele generale ale tezei:

1. Determinarea frecvenței anticorpilor anticardiolipinici IgG, IgM, anticorpilor anti β 2 glicoproteinei I IgG, IgM, anticoagulantului lupic la pacienții cu limfoame non-Hodgkin.
2. Cercetarea hemostazei pacienților cu limfoame non-Hodgkin și anticorpi anticardiolipinici în raport cu tipul, stadiul bolii, vârstă și sex.
3. Estimarea hemostazei pacienților cu limfoame non-Hodgkin și anticorpi anticardiolipinici în funcție de etapa de tratament și eficacitatea lui.
4. Aprecierea riscului complicațiilor trombotice și/sau hemoragice la pacienții cu limfoame non-Hodgkin.
5. Cercetarea calității vieții pacienților cu limfoame non-Hodgkin la etapa de stabilire a diagnosticului și ulterior pe parcursul tratamentului specific.
6. Fiabilitatea instrumentelor de evaluare a calității vieții, complianței la tratament, satisfacției și bunăstării generale în limfoamele non-Hodgkin.
7. Elaborarea modelului de apreciere al riscului evenimentelor trombotice la pacienții cu limfoame non-Hodgkin și anticorpi anticardiolipinici.

Sinteza metodologiei de cercetare științifică.

Studiul longitudinal de caracter prospectiv a fost realizat în perioada anilor 2020 – 2025 în conformitate cu programul științific de postdoctorat la Disciplina de hematologie al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Hematologie și Centrul Consultativ Diagnostic (CCD) al IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, cu suportul Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare, în cadrul Programelor de Postdoctorat, proiectul cu cifrul nr. 24.00208.8007.02/PD.

Protocolul de cercetare, formularele de informare și de acceptare au fost aprobate de către Comisia de Etică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 32 din 28.01.2020). Fiecare respondent selectat conform criteriilor de includere a luat act de cunoștință cu formularul de informare și a semnat acordul informat (formularul de acceptare). Fiecărui respondent inclus în cercetare conform criteriilor de includere i-a fost explicat scopul, natura studiului și i s-a răspuns la toate întrebările referitoare cercetării. Aprobarea verbală și scrisă a pacienților eligibili cercetării a fost obținută înainte de prelevarea probelor sanguine și completarea anchetelor propuse.

Conceptul de metodologie aplicat în cadrul cercetării, a desemnat un sistem de norme și principii generale de organizare a cercetării, prin intermediul cărora au fost stabilite metode, instrumente, procedee și tehnici de cercetare. Astfel, pentru realizarea integră a lucrării, au fost

utilizate metode de cercetare istorică, cronologică, matematică, biostatistică aplicate în funcție de obiectivele înaintate. Trecerea în revistă a literaturii de specialitate a fost realizată într-un studiu calitativ și analitic axat nemijlocit pe publicații științifice naționale și internaționale, care au reflectat studii preoritar primare publicate în domeniul cercetării, preponderent în ultimii 5 ani. Dimensiunea eșantionului a reprezentat un compromis între ceea ce ne-am dorit să obținem din punct de vedere statistic și ceea ce este de facto fezabil din punct de vedere practic. Pentru realizarea obiectivelor propuse și identificarea răspunsurilor la ipotezele înaintate, în cadrul cercetării au fost efectuate 2 substudii:

1. Substudiul descriptiv de prevalență, care a permis cercetarea și analiza obiectivului 1, prin segregarea lotului de studiu pe caracteristici, utilizând proceduri de colectare, cu analiză primară și caracteristicilor datelor, precum determinarea frecvenței anticorpilor aCL, anticorpilor anti β 2GPI, AL la pacienții cu LNH. Cercetarea descriptivă a fost utilizată pentru a descrie și a analiza frecvența pozitivității anticorpilor prin observații, studii de caz și analiza datelor secundare. Datele colectate utilizate pentru a oferi o imagine detaliată și precisă al acestui fenomen în cadrul cercetării descriptive.

2. Substudiul de cohortă de prognostic a fost efectuat pentru supravegherea în dinamică a respondenților și a stat la baza realizării următoarelor obiective: evaluarea impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu LNH, estimarea calității vieții, studierea complianței la tratament, impactului comorbidităților, satisfacției și a bunăstării generale a pacienților cu LNH.

Baza de date a fost procesată statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare din eșantionul de studiu în funcție de obiectivele propuse, utilizând programele Microsoft Excel, Epi Info – 7,2, EpiMax Table, Graphpad Prism ver. 9.3.0. și RStudio. Metodele de evaluare statistică aplicate au fost esențiale pentru prevenirea greșelilor și erorilor sistematice în cercetare și au facilitat analiza și interpretarea rezultatelor studiului cu formularea ulterioară a concluziilor generale și recomandărilor practice.

Rezultatele cercetării au fost sistematizate și expuse sub formă de tabele, figuri, grafice descriptive, imagini foto proprii pentru o mai bună obiectivizare și materializare a scopului propus.

Cercetarea dată a fost posibilă de realizat în temeiul colaborării prodigioase cu colegii din secțiile chirurgicale ale IMSP Institutul Oncologic unde a fost prelevat materialul tumoral, colegii din secția de Anatomie patologică unde a fost confirmat imunohistochimic diagnosticul de LNH, colegii Departamentului Hematologie unde au fost stadializați, tratați și ulterior monitorizați pacienții cu LNH, colegii din Laboratorul Clinic și Laboratorul „Imunologie și Genetică Moleculară” al IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul „Clinica Sante”, cu colegii psihologi clinicieni din secția „Reabilitare medicală”. Cu toate acestea, setul de date actual este limitat în

dimensiunea eșantionului, ceea ce poate afecta generalizarea rezultatelor și performanța sistemelor de scor.

Noutatea științifică: din perspectiva unui studiu pluridimensional al analizei și interpretării impactului anticorpilor anticardiolipinici asupra pacientului cu LNH a fost realizat prin prisma studiului longitudinal, prospectiv. În premieră în Republica Moldova a fost evaluat un eșantion de pacienți adulți cu LNH la care a fost estimat impactul anticorpilor aCL și hemostazei, prin estimarea riscului asocierii complicațiilor hemostatice (trombotice și/sau hemoragice) în funcție de tipul LNH, dimensiunea conglomeratului tumoral, gradului de diseminare a bolii, durata de imobilizare, tipul de tratament aplicat, vârstă și sex. Un subiect inovativ al cercetării a fost propunerea unui model de evaluare a riscului dereglărilor de hemostază în LNH cu anticorpi aCL pozitivi. În premieră în Republica Moldova, a fost apreciată fiabilitatea instrumentelor de evaluare a calității vieții, compliancei la tratament, satisfacției și bunăstării generale a pacienților cu LNH, al impactului medical al LNH.

Rezultatele cercetărilor științifice au fost implementate în procesul de cercetare, activitate metodologică și clinică în secțiile Hematologie I-IV ale Departamentului Hematologie al IMSP Institutul Oncologic și în procesul didactic de instruire continuă la Disciplina de hematologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate au fost prezentate, discutate și aprobate la ședințele Disciplinei de hematologie de comun cu Catedra de oncologie, Disciplina de medicină internă-semiologie, Catedra de filosofie și bioetică, Departamentul Pediatrie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Seminarul Științific de Profil 321 Medicină generală; specialitatea 321.10 Hematologie și hemotransfuzie, precum și prin participări active (comunicări și postere) la 24 forumuri științifice naționale și internaționale, printre care:

- Научно-практическая конференция Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии «ОНКОРЕАБИЛИТАЦИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ» (Moscow, Russia. 2020),
- Conferința Institutului Regional de Oncologie Iași „CONFER” Iași. România (2020, 2024),
- The 23-rd BALKAN MEDICAL DAYS. The Romanian National Section of the Balkan Medical Union. București. România. (2021, 2025),
- The XXVI th - NATIONAL CONFERENCE OF CLINICAL HEMATOLOGY AND TRANSFUSION MEDICINE. România. (2019, 2022),

- *Society of Hematologic Oncology (SOHO) Annual Meeting SUA* (2020, 2021),
- *Society of Hematologic Oncology SOHO 2nd ITALIAN CONFERENCE*. Italia. (2020),
- *Conferenței a XVIII cu participare internațională «Злокачественные лимфомы»*. Moscova. Rusia. (2020, 2021),
- *a 61-a conferință HAEMATOCAN 2020*. India. (2020),
- *British Society for Haematology (BSH)* (2021),
- *The 4th Annual Meeting of the International Academy for Hematology (IACH)* (2021),
- *The 6th Translational Research Conference Lymphoid Malignancies*. European school of Haematology (ESH) (2021),
- ediția a V-a „*Prevalența și controlul cancerului - o continuă provocare*”. Chișinău. RM. (2020),
- Conferința Științifică Anuală a USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, RM (2020, 2021, 2022, 2023),
- Ședința Societății de Respirologie din RM „*VIAREMO*” (2020, 2021),
- *I Congres de Geriatrie și Gerontologie din RM*. Chișinău (2021),
- *al 2-la Congres Național cu participare Internațională a Societății Tromboză și Hemostază* (2025).

Publicații la tema tezei. Materialele de bază ale tezei au fost publicate în 72 de lucrări științifice, inclusiv 1 monografie, 4 capitole în monografii, 25 articole, 42 rezumate publicate în culegerile de lucrări la evenimente științifice peste hotare și naționale; 6 brevete de invenție, 24 prezentări și comunicări orale la diverse evenimente științifice cu participare internațională (16 naționale și 8 peste hotare).

Cuvinte-cheie: Limfoame non-Hodgkin, anticorpi anticardiolipinici, hemostaza, scor prognostic, tromboză, hemoragie, factori de risc, complianță, bunăstare psihologică, calitatea vieții.

Volumul și structura tezei

Materialul din cele 5 capitole ale tezei de doctor habilitat în științe medicale reflectă principalele direcții de cercetare, care au permis realizarea obiectivelor trasate.

În compartimentul **Introducere** este abordată actualitatea și importanța temei la nivel național și internațional prin evidențierea conceptelor moderne de abordare a riscurilor de asociere a dereglărilor de hemostază cu afectarea calității vieții pacienților cu LNH. Sunt descrise scopul și obiectivele tezei, noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute, importanța practică, implementarea rezultatelor științifice, aprobarea rezultatelor.

În **Capitolul 1**, se relatează datele din literatura de specialitate autohtonă și străină, referitoare la problema de cercetare privind fundamentele conceptuale ale aspectelor fiziopatologice ale impactului anticorpilor seropozitivi și hemostazei asupra pacienților cu LNH prin expunerea evoluției cercetărilor în ultimii 30 de ani a problemei date, prin relatarea explicită a fiziopatologiei afectării hemostazei în LNH, prin prezentarea metodologiei cercetării dereglărilor de hemostază, prin argumentarea aplicabilității utile a instrumentelor de stratificare a riscului asocierii dereglărilor de hemostază. Au fost prezentate argumente științifice cu referire la necesitatea cercetării calității vieții pacienților cu LNH prin prisma aspectelor de stare psihoemoțională, socială, fizică, abilitate funcțională, precum și impactul nemijlocit al comorbidităților.

Capitolul 2 prezintă design-ul cercetării cu caracter prospectiv, caracteristica generală a eșantionului de studiu selectat conform criteriilor de includere, tipul și caracterul de studiu, metodologia de explorare și selectare a surselor de literatură specializată națională și internațională cu referire la obiectivele înaintate. A fost reflectat conceptul de metodologie aplicat în cadrul cercetării prin desemnarea unui sistem de norme și principii generale de organizare al cercetării, cu ajutorul cărora au fost stabilite metode, instrumente, procedee și tehnici de cercetare. Au fost prezentate instrumentele aplicate pentru colectarea datelor, formularea scopului și obținerea răspunsului la obiectivele înaintate pentru a concluziona în urma unei analize sistemice și teoretice. Au fost descrise metodele de procesare statistică utilizate pentru analiza și interpretarea rezultatelor studiului cu formularea ulterioară a concluziilor generale și recomandărilor practice.

Capitolul 3 include expunerea rezultatelor proprii obținute pe parcursul cercetării nemijlocite, cu referire la determinarea frecvenței sintezei eronate de anticorpi anticardiolipinici IgG, IgM, anticorpi anti β 2 glicoproteina I IgG, IgM, anticoagulant lupic la pacienții cu LNH cu cercetarea hemostazei lor în dinamică în raport cu aspecte epidemiologice, clinice, paraclinice, tipul LNH (agresive, indolente), criteriile specifice unui LNH, prezența comorbidităților, tratamentul aplicat și eficacitatea lui.

Capitolul 4 prezintă rezultatele estimării riscului complicațiilor trombotice și/sau hemoragice prin aprecierea fezabilității instrumentelor și scorurilor validate pentru pacienți oncologici și evidențierea scorului mai puternic predictor al riscului de tromboză pentru pacienții cu LNH. La fel, capitolul dat prezintă rezultate cu referire la care alți factori de risc sau condiții protrombotice suplimentare prezente la pacienții cu LNH au provocat dereglări de hemostază. Cu toate acestea, setul de date actual considerăm că este limitat prin dimensiunea eșantionului, deși puterea statistică a lotului de cercetare a fost calculată respectând metodologia studiilor biomedicale, datelor literaturii de specialitate, precum și faptul că numărul restrâns al subiecților este un fenomen comun pentru cercetările în domeniul sintezei eronate al anticorpilor aFL și

maladie oncologică. Acest fapt ar putea afecta generalizarea rezultatelor și performanța sistemelor de scor.

Capitolul 5 include prezentarea rezultatelor evaluării calității vieții pacienților cu LNH prin prisma instrumentelor, scorurilor validate, complianței la tratament, satisfacției și bunăstării generale în LNH. Au fost expuse dovezi certe de evaluare a sănătății funcționale, sarcinii simptomelor, stării psihoemoționale, stării de bine și calității vieții legate de sănătate de către pacientul cu LNH prin autoevaluare în urma completării chestionarelor, fapt ce a permis evidențierea unor puncte slabe care au stat la baza elaborării recomandărilor practice pentru hematologi pentru asigurarea complianței sigure la tratament și pentru psihologii clinicieni pentru elaborarea conduitei maxim individualizate.

Discuții, concluzii generale și recomandări practice însumează constatările teoretice de bază ale cercetării și recomandările principale pentru echipele multidisciplinare de medici și psihologi clinicieni rezultate din dovezile și din argumentele fundamentate din punct de vedere științific, menționate în cercetare.

1. ASPECTE FIZIOPATOLOGICE ALE IMPACTULUI ANTICORPILOR aCL ȘI HEMOSTAZEI ASUPRA PACIENȚILOR CU LIMFOAME NON-HODGKIN

1.1.Sinteza cercetărilor impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra limfoamelor non-Hodgkin

Limfoamele non-Hodgkin constituie un grup heterogen de tumori maligne limfoproliferative [23]. În opinia grupului de cercetare chinezesc se estimează o creștere la nivel global a prevalenței cazurilor primare de LNH de la 544.000 la 778.000 până în 2040 [2]. Reieșind din cele expuse, indiscutabil eforturile viitoare ar trebui îndreptate spre formularea de strategii de prevenire a LNH adaptate la nivel local în cadrul Programului Național de Control al Cancerului [24], dar și de eficientizare al tratamentului și posibilelor complicații. Printre pacienții cu LNH, o grupă aparte se regăsesc cei care vor face complicații specifice bolii și ale tratamentului administrat, precum citopeniile (anemiile, trombocitopeniile, neutropeniile), asocierea componentului autoimun și coagularea intravasculară diseminată [25, 26]. Rezultatele cercetărilor actuale ale lui Farge și colegii săi (2019) au stabilit, prin raționamente logice, că pacienții cu patologii oncologice, inclusiv limfoproliferative, sunt predispuși către tromboză venoasă (TV), care este a doua cauză de mortalitate [27]. În pofida cercetărilor ample și intervențiilor moderne, trombozele sunt încă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la acești pacienți, iar riscul lor este estimat de patru ori mai mare la pacienții care dezvoltă o malignitate decât în populația generală și acest risc este crescut și mai mult la pacienții supuși chimioterapiei [11]. Dar, starea de hipercoagulabilitate sangvină este totuși indusă multifactorial ducând la o interacțiune complexă și sinergică a diverșilor factori, inclusiv tisulari, activarea trombocitelor și injuria endoteliului, anomalii de coagulare, procoagulante secretate de celulele tumorale, flux sanguin anormal și angiogeneză tumorală patologică [28-30]. Se pune întrebarea dacă prezența anticorpilor seropozitivi sporește și mai mult riscul tromboembolic la pacienții cu afecțiuni maligne, inclusiv cu LNH?

Este important de menționat că nu toate testele pozitive pentru anticorpii sintetizați eronat prezintă semnificație și expresivitate clinică, iar pacienții cu anticorpi aCL prezintă un risc diferit pentru evenimente adverse, inclusiv hemostatice, legate de sinteza lor.

De altfel, tromboza poate apărea în limfoamele maligne, iar acest fapt sugerează că ar putea exista și alte cauze, alți factori cu potențial evident protrombotic care să ducă la dezechilibrul activității hemostatice [31]. Tumorile maligne și sinteza eronată de anticorpi, în cadrul sindromului antifosfolipidic (SAFL) sau secundar malignității desinestătător augmentează riscul trombogenic, respectiv, deși semnificația clinică poate să difere de anticorpii aFL tradiționali. Carpintieri și colegii (2024) au dedus că coexistența lor poate crea o stare protrombotică majoră [32].

Interacțiunea dintre aceste două variabile cu efecte procoagulabile asociate indiscutabil crează provocări unice. Complexitatea problemei abordate este amplificată și de faptul că ambele variabile lezează suprafața endotelială cu eliberarea factorului tisular cu potențial efect protrombotic sinergic.

Totodată, în ultimul deceniu s-a demonstrat că unele tromboze venoase și arteriale, diagnosticate pe parcursul evoluției LNH au fost asociate cu un nivel crescut de anticorpi aFL, care recunosc drept antigen *non-self* proteine plasmatică capabile să fixeze fosfolipide anionice expresate sau cuplate de celulele endoteliului vascular, plachete, monocite sau reprezintă faza solidă de contact în testul diagnostic de laborator imuno-enzimatic [15, 16]. Anticorpul aFL sunt o familie heterogenă de autoanticorpi care includ în principal anticorpi anticardiolipinici (aCL), anticorpi anti β 2glicoproteină I (anti β 2GPI) și anticoagulant lupic (AL) [33, 34]. Investigațiile de laborator clasează aFL în două categorii: anticorpii aCL sau anticorpii anti β 2GPI identificați folosind teste în fază solidă și AL identificat pe baza capacității de extindere al testelor de coagulare dependente de fosfolipide [35, 36]. Anticorpul aCL selectează țintă cardiolipina, un fosfolipid anionic al membranei mitocondriale interioare. O cantitate de anticorpi aCL considerați „nepatologici”, dar la fel cu risc de tromboză, pot fi sintetizați temporar în caz de infecție, unele boli autoimune și malignitate. β 2GPI reprezintă o proteină de conexiune a fosfolipidelor cu acțiune inhibitoare asupra agregării plachetare în fluxul plasmatic și inhibă activarea de contact a cascadei de coagulare [37]. AL nu prezintă nemijlocit un singur anticorp în sine, ci se referă la o colecție de anticorpi care concomitent interferează cu mecanismele de coagulare dependente de fosfolipide, iar persistența lui prezintă un risc sporit de a dezvolta manifestări clinice trombotice viitoare în comparație cu aCL și anti β 2GPI [38]. În opinia cercetătorilor italieni Meroni și Borghi (2021), AL întruhidează un grup heterogen de imunoglobuline care mimează acțiunea inhibitorilor coagulării dobândiți în vitro [38].

Un punct-cheie expus de către Dr. Mohammad Barouqa (2025), patolog afiliat Spitalului Universitar de Sănătate din SUA, este că sinteza de anticorpi (aCL, AL, anti β 2GPI) împotriva multor ținte antigenice, interferează cu multe dintre funcțiile celulare și biochimice ale fosfolipidelor fapt ce deloc surprinzător induce apariția și manifestarea tabloului clinic patologic la pacienții cu nivele ridicate ale acestor autoanticorpi [39].

Rolul central al generării în exces de trombină și activării trombocitelor în mecanismele fiziopatologice contribuie nemijlocit la efectul protrombotic în SAFL [40].

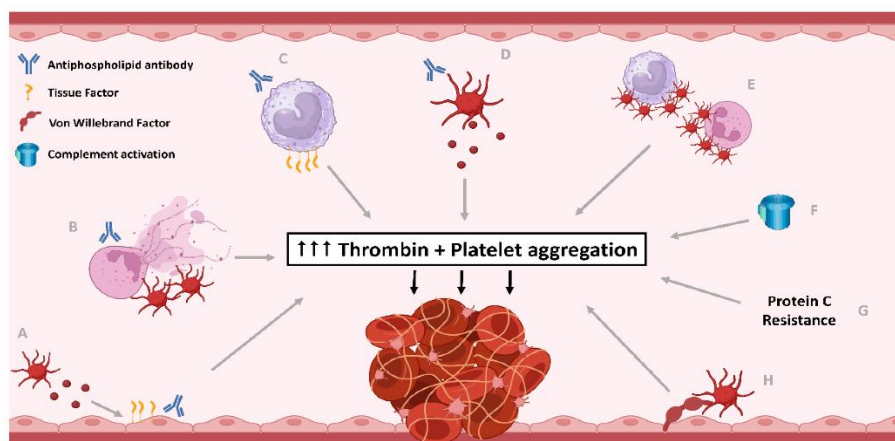


Figura 1. Prezentarea factorilor generării în exces de trombine și activării trombocitelor în sindromul antifosfolipidic [40].

Echipa multidisciplinară a Universității din Genova, Italia (2019), a concluzionat că, celulele limfoide maligne au tendința de a produce anticorpi împotriva multor proteine, respectiv, trombofilia dobândită mediată imun este o posibilă cauză a trombozei la unii pacienți cu LNH [15].

Echipa de cercetători Dasgupta, Gollamudi ș.a. din Centrul de Cercetare Translațională a Bolilor Inflamatorii din SUA (2024) menționează incontestabil faptul că $\beta 2$ GPI este o glicoproteină plasmatică care se leagă de cardiolipină, constituind ținta majoră al anticorpilor aFL [41] și participă în procesul de reglare al complementului, de activare al sistemului de coagulare [42]. Conform opiniei lui Cui L. și colegii săi (2024) din Republica Populară Chineză, aCL, AL, anti $\beta 2$ GPI servesc nu doar ca „biomarkeri”, ci și ca „vinovați” prin recunoașterea drept țintă antigenică $\beta 2$ GPI, exprimată pe suprafața celulelor endoteliale și a trombocitelor. Endoteliocitele, selectate printre celulele țintă de bază ale aCL, creează o punte între nivelul molecular al acestor anticorpi și nivelul de țesut și organ al modificărilor patologice [43].

Un punct-cheie expus de către colaboratorii Departamentului de reumatologie, Medicina Internă a Universității din Ankara, Turcia (2024), reflectă precum că cardiolipina este acoperită de microgodeuri cuplate cu $\beta 2$ GPI [44]. Autoanticorpii sintetizați anti $\beta 2$ GPI activează endoteliocitele, monocitele și trombocitele, având un efect evident procoagulant [45]. Cu toate acestea, mecanismele exacte care mediază sinteza anticorpilor aCL, AL, anti $\beta 2$ GPI în maladiile oncologice, inclusiv LNH, sunt puțin înțelese. Tema mecanismelor de producere a anticorpilor aFL în procesele limfoproliferative maligne, printre care se regăsesc LNH, așteaptă să fie elucidată în cadrul cercetărilor viitoare.

Islam și colegii (2020), au analizat și au formulat ulterior unele ipoteze, precum că celulele tumorale ar putea secreta direct anticorpi aCL sau imunoglobuline monoclonale cu activitate care mimează aCL sau AL. Aceleași ipoteze au fost susținute și grupul de cercetători condus de Abdel

(2020), ba mai mult decât atât, a afirmat teoria sintezei eronate de anticorpi aCL, AL, anti β 2GPI de către sistemul imun ca răspuns humoral împotriva antigenelor tumorale [11, 46].

Printre principalele însușiri ale anticorpilor aCL, AL, anti β 2GPI este că nu sunt specifici doar pentru SAFL, deoarece pot fi apreciați și la persoane potențial sănătoase, persoane cu istoric medical de tromboză, morbiditate în timpul sarcinii sau pacienți cu patologii autoimune [47, 48]. Este important de subliniat, că nu toate testele pozitive pentru anticorpii aCL, anticorpii AL, anticorpii anti β 2GPI au semnificație clinică, iar pacienții seropozitivi prezintă un risc diferit pentru evenimente adverse [47]. Bertini (2021) a expus opinia precum pozitivitatea persistentă a anticorpilor aFL poate fi găsită și în absența criteriilor clinice la pacienții numiți „purători aFL”, ridicând dilema inițierii sau nu a unei tromboprofilaxii primare [49].

Printre primele ipoteze cu referire la posibila trombofilie dobândită mediată imun a fost înaintată încă la finele anilor 80 ai secolului XX de către Manoharan (2016), care a confirmat pozitivitatea anticorpilor aFL în titru mare în serul pacienților nu doar în cazul dezvoltării lupusului eritematos de sistem (LES), dar și în alte colagenoze, alte maladii non-reumatologice precum: tumori maligne independent de substratul celular, infecții, administrarea unor preparate medicamentoase, dar și în lipsa unui factor etiologic evident [50].

Intenția echipei de cercetători din Departamentul de Medicină Internă, Centrul Medical *Bnai Zion*, Haifa, Israel de investigare în 1995 a posibilei asocieri între anticorpii aCL și evenimentele trombotice la pacienții cu tumori maligne, e considerată în premieră propunându-și determinarea prevalenței lor la această categorie de pacienți. Respectiv, în 1995 Zuckerman și colaboratorii, în cadrul acestui studiu au investigat 126 de pacienți cu tumori solide și hemopatii maligne și au demonstrat că aproximativ la 22% (ÎI 95%, 15%-30%) dintre pacienți au fost detectați anticorpi aCL IgG și / sau IgM, comparativ cu 3% în grupul de control reprezentat de persoane potențial sănătoase [51].

Ulterior, studiul elaborat de Gomez și colegii în anul 2006, a analizat 120 de pacienți cu limfoame maligne, leucemie mieloidă cronică, tumoare primară fără focar primar depistat, carcinom cu celule renale, adenocarcinom pulmonar, carcinom mamar și melanom, cu vârsta medie de 56 de ani și a detectat în 67% (ÎI 95%, 57%-75%) de cazuri seropozitivitatea anticorpilor. Preponderent, au fost confirmați pozitivi anticorpii aCL IgM, AL și anti β 2GPI. La 23 (35%) (ÎI 95%, 24%-48%) de pacienți din 65 de respondenți a fost obținută o micșorare evidentă al cantității sau nemijlocit nedectarea de anticorpi aFL în ser în urma aplicării tratamentului specific malignității cu obținerea remisiunii complete [52].

În aceeași perioadă istorică (2006-2007) cercetătorii Teke, Gulbas, Bal - colaboratorii Facultății de Medicină a Universității Eskisehir Osmangazi, Turcia, și-au propus ca scop estimarea frecvenței pozitivității autoanticorpilor și a fenomenelor autoimune la 54 de pacienți cu LNH (38-

70% (Î 95%, 56%-82%)) și LH (16-30% (Î 95%, 18%-44%)) primar diagnosticați în comparație cu 26 de persoane potențial sănătoase care au reprezentat lotul de control [53]. În urma acestei evaluări, atât anticorpul aCL IgG cât și aCL IgM au fost găsiți în ser în titru mai mare, dar exclusiv anticorpul aCL IgG au fost semnificativ statistic în titru mai mare în comparație cu grupul de control.

Scopul studiului brazilian elaborat de Vassalo și colegii în 2014, a constatat evaluarea prevalenței și impactului prognostic al anticorpilor aFL la 95 de pacienți cu diagnostic oncologic 79% (Î 95%, 69%-87%) cu tumori maligne solide și 21% (Î 95%, 13%-31%) cu hemopatii maligne, cu vârsta de peste 18 ani admiși în unitatea de terapie intensivă de peste 48 de ore. Rezultatele studiului au demonstrat prevalența anticorpilor aFL în 74% (Î 95%, 64%-82%) cazuri, iar AL a fost cel mai frecvent anticorp apreciat la pacienții cu boală oncologică preponderent în stadiile avansate. Acest fapt nu s-a reflectat asupra indicatorilor supraviețuirii pe termen mediu al acestor 74% (Î 95%, 64%-82%) de pacienți și nu a variat față de supraviețuirea în același termen a celorlalți 26% (Î 95%, 18%-36%) de pacienți cu anticorpi aFL negativi [54].

La fel, seropozitivitatea anticorpilor aCL IgM a fost determinată la 62% de respondenți, AL a fost apreciat în 48% de cazuri, în timp ce anticorpul aCL IgG au fost apreciați în titru mare la 40% dintre pacienții cu cancer, unde ambele tipuri de Ig au fost mai mari la pacienții cu hemopatii maligne [54].

Prevalența AL și anticorpilor aCL a fost determinată semnificativ mai înaltă în cadrul studiului de cohortă italian al pacienților hematologici cu limfoame maligne (27,0% vs 8,0%; $p = 0.008$) decât prevalența aceluiași anticorpi în lotul de control ($n = 100$).

Multitudinea studiilor epidemiologice, expuse anterior, care au evaluat prevalența anticorpilor aFL la pacienții cu boală oncologică, au confirmat că prezența lor este indiscutabilă, dar rămâne o problemă nerezolvată faptul dacă prezența anticorpilor aFL poate fi considerată un „fenomen” al alinierii în sine sau dacă contribuie direct la dezvoltarea trombozelor la acești pacienți.

Studii recente au evidențiat sinteza majorată de fosfolipide de către însuși celulele maligne, pentru a susține replicarea lor celulară accelerată. Aceste fosfolipide reprezintă ținte pentru aCL, AL, anti β 2GPI [55]. Mai mult, au fost formulate argumente, în sprijinul unei relații bidirecționale, sugerând că prezența anticorpilor aCL, AL, anti β 2GPI la pacienții cu malignitate nu este doar o consecință a procesului tumoral, ci ar putea fi și implicată în creșterea tumorală. Conform ipotezei lui Islam (2020), autoanticorpul menționat stimulează angiogeneza tumorală și respectiv potențiază progresia tumorii [11].

Descoperiri recente, expuse de către Kansuttivivat (2023) în cadrul studiului de cohortă cu caracter prospectiv (a câte 137 de respondenți) susținut de Universitatea Chiang Mai din Tailandă, sugerează o prevalență cu 9.4% (18.2% vs 8.8%) mai mare al anticorpilor aFL la pacienții

cu afecțiuni maligne, în comparație cu pacienții din populația generală potențial sănătoși, care nu au dezvoltat o malignitate și joacă un rol important în dezvoltarea evenimentelor trombotice la pacienții cu malignitate [56]. Rezultatele studiului tailandez corelează în intervalele de prevalență demonstrate la fel și în cercetările efectuate anterior de către alte grupuri de cercetători, care au raportat o prevalență estimativă de 10%-24% [54, 46]. Deși se presupune că sinteza anticorpilor aFL este asociată cu dezvoltarea complicațiilor tromboembolice în tumorile solide și hemopatiile maligne, relația lor nu a fost încă elucidată [11]. Prin urmare, la pacienții cu afecțiuni maligne asociate cu tromboză arterială sau venoasă, în special în cazul recurenței, testarea pentru pozitivitatea de anticorpi aFL ar putea fi utilă în stabilirea strategiei terapeutice. Deși, pozitivitatea anticorpilor aFL în afecțiunile maligne poate crește riscul de tromboză, prezența lor ar putea la fel de bine să rămână asimptomatică. Conform publicațiilor de specialitate recente (2023), au fost înregistrate niveluri majorate de anticorpi aFL atât în diferite tipuri de hemopatii maligne, cât și în tumorile solide [19, 56]. Pozitivitatea anticorpilor aCL, AL și anti β 2GPI poate fi de natură tranzitorie cu precădere descrisă pe parcursul maladiilor infecțioase, oncologice ș.a. [57]. În consecință, testarea repetată a acestor anticorpi este binevenită pentru afirmarea pozitivității în dinamică și pentru a demonstra că anticorpii sunt în funcție de o comorbiditate, dar nu pentru monitorizarea SAFL clasic. În opinia echipei internaționale de cercetători a Alianței pentru Sindromul Antifosfolipidic pentru studii clinice și rețea internațională (*APS ACTION*), alegerea și interpretarea justă a testelor de diagnostic pentru anticorpii aCL, AL, anti β 2GPI sunt esențiale pentru a evita riscul unui supradiagnostic, având în vedere că tromboza, poate fi provocată multifactorial independent de pozitivitatea lor în plasmă [58]. Magnitudinea acestui aspect reprezintă evaluarea critică în caz de pozitivitate tranzitorie, izolată sau în titru scăzut.

Mai mult decât atât, s-a concluzionat că prevalența complicațiilor trombotice este semnificativ mai mare la pacienții cu tumori maligne aCL-pozitiv decât la pacienții cu tumori maligne estimate aCL-negativ [19]. Prin urmare, prezența anticorpilor aCL poate acționa ca un factor de risc la pacienții cu tumori maligne, ceea ce poate augmenta suplimentar riscul de mortalitate.

O revizuire sistemică recentă a publicațiilor științifice de specialitate, care au reflectat multiple cercetări epidemiologice în direcția dată, a ilustrat argumentat idea că pacienții cu tumori maligne localizate la nivelul organelor tractului gastrointestinal, sistemului genito-urinar și pulmonar au un risc major de sinteză eronată al anticorpilor aCL în proporție de 5.1; 7.3 și, respectiv, de 5.2 ori, comparativ cu martorii potențial sănătoși [46]. Prezența unor nivele moderate până la ridicate de anticorpi aCL a fost confirmată de un alt studiu recent al lui Majdan și colab. (2020) [59], în cadrul căruia pacientele cu afecțiuni maligne uterine au avut aproximativ de două

ori mai multe șanse de a fi diagnosticate cu anticorpi aCL pozitivi versus pacientele cu patologii ginecologice de genезă neoncologică.

Același obiectiv a fost înaintat în cadrul studiului caz-control efectuat de către Md. Ashrafu Islam Nipu și colegii (2023) din Nepal în perioada ianuarie 2020 - decembrie 2020, care a identificat o frecvență semnificativă și niveluri serice înalte ale anticorpilor aCL la pacienții cu tumoare malignă, comparativ cu martorii sănătoși. În plus, a fost observată o asocierie semnificativă între prezența anticorpilor aCL și stadiul avansat al tumorii [60].

Cu toate acestea, semnificația acestor autoanticorpi testați pozitivi este necunoscută în mare măsură. Rimesh și colegii săi (2020) din cadrul Departamentului de Medicină Internă, Institutul de Educație și Cercetare Medicală Postuniversitară din Chandigarh, India și-a propus ca scop evaluarea impactului clinic nemijlocit al anticorpilor aFL sintetizați la 105 de pacienți *de novo* diagnosticați cu diferite tipuri de LNH pe o perioadă calendaristică de 15 luni. Rezultatele cercetării au scos în evidență că pozitivitatea anticorpilor aFL estimată în 22.8% (Î 95%, 15%-32%) de cazuri nu a fost statistic semnificativ asociată cu stadiul LNH, subtipul histologic, Indicele de Prognostic Internațional (IPI) sau răspunsul nemijlocit la tratament. Dereglări de hemostază de tip trombotic au fost constatate doar la 4 (17%) (Î 95%, 5%-37%) pacienți primari și paradoxal nici la unul dintre ei nu au fost detectați anticorpi aFL pozitivi. Toți 24 (22.8%) (Î 95%, 15.2%-32%) de pacienți cu pozitivitate inițială a anticorpilor aFL, au fost ulterior în dinamică testați deja seronegativi la finisarea programului de tratament, indiferent de răspunsul obținut la tratamentul specific pentru LNH [61].

Producerea eronată de anticorpi aCL a fost descrisă în cazul LNH atât nodale [62] cât și extranodale [63, 64].

În temeiul rezultatelor cercetării a 46 de pacienți cu diverse hemopatii limfoproliferative (LH, LNH, leucemie limfocitară cronică) în cadrul Departamentului Hematologie a Clinicii Kasr Alainy (2022) pe o durată de 23 de luni (iulie 2020-mai 2022), s-ar putea concluziona că există dovezi de creștere ale incidenței evenimentelor trombotice, dar nu a fost confirmată ipoteza de corelație statistic semnificativă în raport cu aceste boli limfoproliferative și sinteza eronată de anticorpi aFL [65].

Totodată, prezența serică a anticorpilor aFL, afișată în lucrările de la începutul secolului XXI, nu pare a fi asociată cu manifestările clinice clasice ale SAFL [66]. După cum a fost deja descris de ceva timp, există un tip special de SAFL, numit seronegativ, în care pacienții au manifestări clinice tipice care sugerează indiscutabil un diagnostic de SAFL, dar cu anticorpi aFL persistent negativi pentru anticorpii AL, aCL și anti β 2GPI [11, 67, 68].

Cercetările actuale mondiale sunt orientate spre creșterea randamentului de diagnostic al acestui subgrup de pacienți cu SAFL seronegativ, printre care ar putea fi regăsiți și pacienții cu

LNH. Criteriile de clasificare aprobate și actualizate de către Alianța Europeană a Asociațiilor pentru Reumatologie (EULAR) includ mai multe manifestări „non-criteriale” ale SAFL considerate anterior, cum ar fi caracteristicile hematologice (trombocitopenia, anemia hemolitică imună) și cardiologice [69-71]. Particularitățile clinice ale SAFL seronegativ par a fi identice cu cele în cazul dezvoltării SAFL clasic [68, 72], ceea ce crează dificultate în diagnosticare [73]. Au fost suspectați până la 30 de autoanticorpi denumiți *non-criterii* care ținesc glicoproteinele, fosfolipidele și factorii de coagulare cu risc major de asociere al complicațiilor trombotice [74]. Conform rezultatelor studiilor anterior expuse, reiterăm despre existența unei incidențe înalte a pozitivității anticorpilor aFL la pacienții primari diagnosticați cu LNH. Cu toate acestea, nu a fost demonstrată existența asocierii certe între pozitivitatea anticorpilor aFL și incidența trombozei simptomatice. Patogenitatea impactului anticorpilor aFL în malignitate și în special în LNH nu este foarte clară: nu par să coreleze cu evenimentele trombotice sau alte manifestări clinice ale SAFL, deși evenimentele trombotice asociate cu anticorpii aFL pot fi prima manifestare a malignității inclusiv LNH, care va altera calitatea vieții și va servi motiv de adresare [75].

O ipoteză de constatare a SAFL seronegativ a fost înaintată de către Shahideh și colegii (2023) ca urmare a metaanalizei a 15 studii de cercetare efectuate și ulterior publicate până în anul 2022 în bazele de date *PubMed*, *Scopus*, *Medline* și *Web of Sciences*, precum că imperfecțiunea testelor convenționale de apreciere a pozitivității criteriilor de stabilire a SAFL din cauza unei abordări tradiționale insuficiente și limitate [76].

Prin urmare, riscul deja prezent de tromboză la pacienții cu malignitate este și mai amplificat pentru purtătorii de anticorpi aCL. În prezent, nu sunt disponibile studii bine concepute pentru a determina prevalența anticorpilor aCL și efectul acestora asupra incidenței evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH. În baza celor expuse anterior, totuși, în cazul depistării prezenței lor trebuie să fim conștienți de un risc trombotic suplimentar la pacientul neoplazic. În viitor, ar fi important să se efectueze studii populaționale longitudinale la scară largă cu includerea pacienților cu diferite tipuri de malignități pentru a determina riscul real și pentru a confirma dacă prevalența crescută a pozitivității anticorpilor aCL este tranzitorie sau nu. Deși, pozitivitatea anticorpilor aFL poate ajuta evaluarea riscului trombotic, în prezent nu există date solid argumentate care să recomande screeningul anticorpilor aFL la pacienții cu maladie oncologică. În ciuda acestor constatări, utilitatea testării de rutină pentru anticorpii aFL la pacienții cu LNH rămâne încă incertă [19].

IgG este considerată istoric mai relevantă decât IgM, dar IgM reflectă un risc mic de tromboză și este adesea asociată cu anticorpii aFL sinteza cărora este indusă de administrarea unor medicamente sau coproducție în caz de dezvoltare a stării septică [77]. Deși subtipul IgG este manifest la majoritatea persoanelor cu SAFL primar cu tromboze, alte modele de anticorpi aFL

pot fi, de fapt, asociate cu tromboză, anticorpul aCL fiind al doilea cel mai frecvent asociat cu rolul ambelor IgG [78, 79]. Risc major de tromboză este suspectat atunci când se detectează nu doar pozitivitatea unui singur anticorp, dar se estimează asocierea dintre aCL, anti β 2GPI și AL, indiferent de izotipul lor IgG sau IgM denumită „profilul dublu aFL” și „profilul triplu aFL”, respectiv [80]. Pozitivitatea pentru anticorpul aCL și/sau anti β 2GPI a fost corelată semnificativ cu tromboză și morbiditatea sarcinii, independent de izotip (IgG sau IgM), fapt incontestabil demonstrat în cadrul studiului multicentric realizat de echipa condusă de Chayoua (2020) în opt centre medicale europene cu eligibilitate a 1008 pacienți, vârstă medie a căroră a fost de 44 de ani [81].

După cum se stipulează în literatură, liniile directoare au formulat factorul de risc al anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL, iar raportul lor mare de probabilitate cu valoarea predictivă devine din ce în ce mai important [38]. Relevanța impactului anticorpilor aFL în oncologie a fost studiată, dar încă nu se concentrează suficient asupra implicațiilor pacienților care dezvoltă hemopatii maligne, în special aspectul relațiilor dintre acești anticorpi eronat sintetizați și condiționarea stărilor protrombotice [56, 82]. Interpretarea pozitivității anticorpilor aFL reprezintă o provocare importantă pentru evaluarea riscului trombotic. Accentul de studiu al acestor anticorpi ne-ar putea îndrepta către un management mai bun și individualizat al pacienților cu LNH, luând ca scop predicția prognosticului, fapt ce va îmbunătăți supraviețuirea globală și va ameliora calitatea vieții acestor pacienți.

1.2.Fiziopatologia afectării sistemului de hemostază în limfoamele non-Hodgkin

Sistemul de hemostază contribuie la menținerea integrității peretelui vascular în cazul unei leziuni, iar în condiții fiziologice, procesele de activare ale hemostazei și de inhibiție prezintă o activitate bine echilibrată [83]. Deficiențele cauzate de dezechilibrul balanței activității între sistemele de coagulare și fibrinoliză, pot dezvolta pe de o parte evenimente trombotice sau hemoragii pe de altă parte [84].

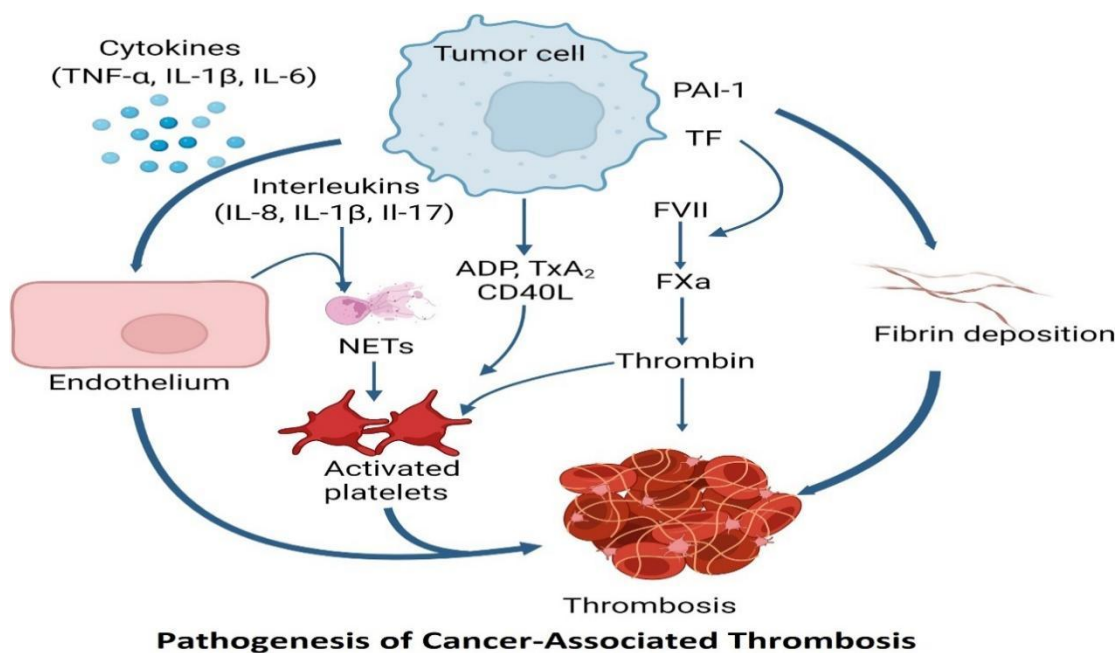


Figura 3. Patogenia trombozelor asociate maladiilor oncologice [88].

Astăzi, în cazul prezenței unei malignități în regia trombozei se regăsesc două căi principale de activare:

1. *activarea directă* a hemostazei primare și secundare de către factori produși de celulele tumorale (podoplanină, agoniști trombocitari, fosfatidilserina și inhibitor de activare al plasminogenului-1) [89].
2. *activarea indirectă* a hemocoagulării cu implicarea citokinelor inflamatorii din celulele tumorale (*tumor necrosis factor* - TNF, *interleukinele* IL-1 β , IL-6 și IL-17), activarea trombocitelor, stimularea neutrofilelor și eliberarea capcanelor extracelulare de neutrofile [90, 91].

Mecanismul inducerii inflamației prin prisma factorilor de coagulare în cazul tumorilor maligne poate fi reprezentată etapizat astfel:

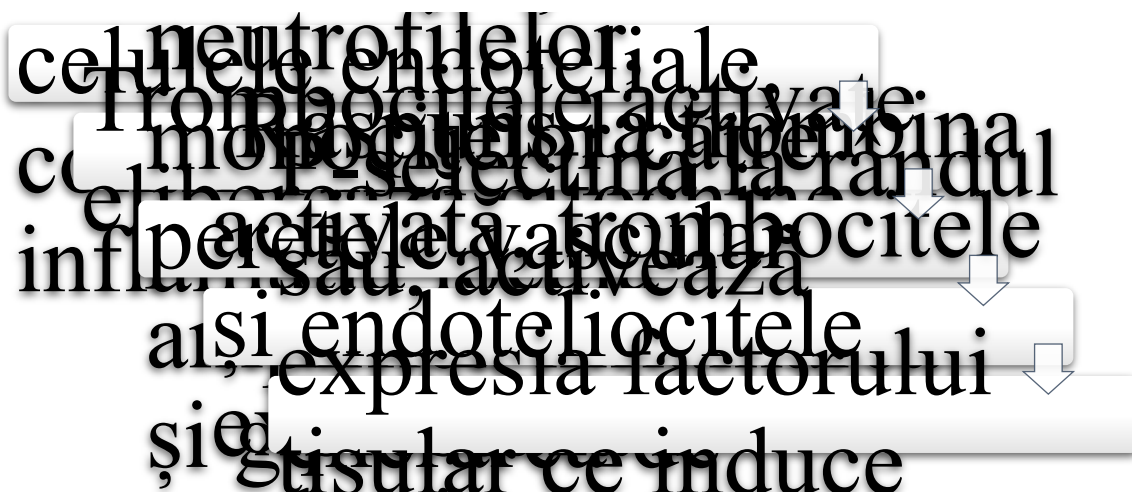


Figura 4. Mecanismul inducerii inflamației prin prisma factorilor de coagulare [92].

Clinica de hematologie a Centrului Universitar din Belgrad, Serbia (2023) a evaluat cuantificarea capcanelor extracelulare de neutrofile, ca component inflamator detectat în sângele periferic la 80 de pacienți cu diferite tipuri de limfoame maligne prin estimarea ADN-ul circulant și prin evaluarea activității mieloperoxidazei [93]. Echipa sârbă de cercetători a detectat o creștere semnificativă a citokinelor proinflamatorii IL-1 β și TNF- α în Limfomul Difuz din celula mare B (DLBCL) și Limfomul Hodgkin (LH). Nemijlocit, la pacienții cu DLBCL complicat cu tromboză a fost constatată reducerea acidului dezoxiribonucleic (ADN) circulant ($p < 0,001$) și creșterea migrării trans-endotelială de TNF- α ($p < 0,001$). Aceste rezultate vin doar să confirme în plus, că inflamația cronică existentă în cazul LNH stimulează TNF- α , ca activator al răspunsului imun și induce trombogeneza, respectiv reprezintă un factor procoagulant asociat LNH [93].

Studiul de cohortă (2023) de origine american (SUA) ținut spre evaluarea incidenței TEV asociat tumorilor maligne, a constatat o incidență de aproximativ 11% în cazul LNH agresive [94].

Dereglările de hemostază, fie de caracter protrombotic, fie de caracter hemoragic, în cazul pacienților cu LNH sunt condiționate multifactorial [92, 95]. Patogenia trombogenezei în LNH este complexă și este în funcție de: componentul inflamator, dereglare hemostatică, deficit fibrinolitic, disfuncții celulare, vasculare [96]

Evaluarea potențialului risc de dereglări de hemostază trebuie să fie efectuată în baza analizei interacțiunii mai multor factori de risc care ar putea fi categorizați în:



Figura 5. Categorizarea factorilor de risc cu impact asupra hemostazei la pacienții cu LNH.

Este incontestabil faptul că riscul de TEV crește în funcție de totalitatea factorilor de risc evaluați nemijlocit la fiecare pacient în parte. Lipsa datelor clinice și paraclinice depline limitează incontestabil indirect aprecierea justă a tuturor factorilor de risc, respectiv, în cadrul activității

clinice cotidiene se solicită aprecierea nu doar a factorilor de risc cu referire la LNH, dar și a factorilor individuali cu impact asupra hemostazei [97].

Odată cu înaintarea în vârstă, independent de tipul maladiei oncologice, crește riscul complicațiilor trombotice [98, 99]. Funcționabilitatea fiziologică a sistemului de hemostază este indiscutabil în funcție de vârstă, respectiv odată cu înaintarea în vârstă este facilitată perturbarea activității balansate lui [100]. Este important de stipulat că vârsta înaintată este un factor de risc puternic pentru dezvoltarea unui LNH, iar majoritatea cazurilor *de novo* sunt apreciate la persoanele în categoria de vârstă de 60 de ani sau mai mult [101].

Modificările nivelului de activitate a factorilor procoagulanți și a celor anticoagulanți naturali, simultan cu trombocitopatia crează o stare de hipercoagulabilitate marcată. Studiul retrospectiv, realizat în Asia și Italia, a constatat un risc crescut de TEV la pacienții cu LNH cu vârsta de peste 60-65 de ani [99]. Majoritatea pacienților incluși în studiul respectiv au prezentat LNH agresive.

Rezultatele obținute de către Mahajan și colaboratorii (2022), din cadrul studiului bazat pe populația statului California, SUA, care a analizat 16755 de pacienți cu LNH agresive și LNH indolente a scos în evidență faptul că pacienții cu LNH cu vârsta de peste 45 de ani au prezentat deja factor de risc pentru TEV [102].

Sexul feminin ca factor potențial de risc pentru gradul 3 de TEV sever a fost apreciat în cadrul metaanalizei efectuate de Santi și colaboratorii (2017) [103] prin analiza rezultatelor extrase din baza de date a 12 studii clinice petrecute în cadrul clinicelor italiene. Cu toate acestea, rezultatele sunt pe departe de a fi concludente. Studiile cu caracter retrospectiv analizate și descrise de către Razak (2018), demonstrează, că femeile prezintă un risc mai mare de tromboembolism venos, în timp ce bărbații sunt mai susceptibili să dezvolte tromboembolism arterial [95].

Comorbiditățile frecvente constatate la vârstnici, precum: insuficiența cardiacă congestivă, boala pulmonară obstructivă cronică (BPCO), diabetul zaharat (DZ), boala varicoasă prezintă un risc suplimentar de tromboză venoasă și arterială [104]. Patologiile concomitente precum: insuficiență renală, boli respiratorii cronice, boli cardio-vasculare, obezitatea și infecțiile acute, sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare al complicațiilor tromboembolice la pacienții cu maladii oncologice. Mahajan și colaboratorii (2019) au constatat, că pacienții cu una sau două comorbidități, asociate LNH, au avut de două ori, iar pacienții cu trei sau mai multe comorbidități au avut de patru ori mai mare riscul să dezvolte complicații trombotice [105].

Supraponderabilitatea, dar în special obezitatea este binecunoscută, ca fiind un factor de risc TEV în populația generală, și este o variabilă frecvent utilizată în cadrul diverselor instrumente de evaluare a riscului trombozelor asociate bolilor oncologice [106]. Obezitatea este definită ca un indice de masă corporală (IMC) de peste 30 kg/m² [107] și duce la un risc de 2 - 3 ori mai mare de

tromboză venoasă independent de sex. Datele despre asocierea dintre IMC și riscul de TEV și impactul asupra pacienților cu LNH au fost evaluate în cadrul studiului multicentric Maskarinec (2023) cu includerea a 215.000 de participanți eligibili din Hawaii și Los Angeles [108].

Dar, în același timp, multiple alte studii, precum ale lui Rupa-Matysek (2017), Li (2021) ș.a. efectuate în intervalul anilor 2000-2019, nu au evidențiat corelarea strictă a valorilor IMC cu riscul asocierii complicațiilor trombotice [109, 110]. Cercetătorii sârbi, Antic și colab. (2023) au demonstrat, că un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, poate fi considerat factor de risc valoros, atât în analiza univariată, cât și în cea multivariată a 1820 de pacienți cu limfoame maligne ($OR\ 10,7$) [111].

În cadrul cercetării a 47 (74.6%) (Î 95%, 62%-75%) de pacienți cu LNH din 63 de respondenți cu hemopatii maligne din cadrul Departamentului Hematologie a Spitalului Universitar *Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares*, Madrid, Spania (2024) variabila clinică precum $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ a arătat o tendință de majorare a riscului trombotic fiind estimat în 33,3% printre bolnavii cu asociere de tromboză versus 17.5% de pacienți cu LNH nontrombotici [112].

Starea de performanță descrie nivelul de funcționare în ceea ce privește capacitatea de a se îngriji de sine, activitatea zilnică și capacitatea fizică (mersul pe jos, activitate, etc.). Scara de apreciere a stării de performanță a fost dezvoltată de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), care acum face parte din *ECOG-ACRIN Cancer Research Group* și a fost publicată în anul 1982. Conform opiniei lui Prieto (2024), reducerea stării de performanță (ECOG 2, 3 și 4) este nu doar un factor de risc pentru TEV, ci și un indicator inclus în aprecierea prognosticului prost, care influențiază supraviețuirea pacientului cu LNH [112]. Aceeași poziție a exprimat-o Hohaus (2020), precum o reducere a stării de performanță ECOG la gradul 2 sau mai mare, a fost asociată cu o localizare a TEV mai mare la nivelul membrelor inferioare [113]. În cadrul studiului efectuat de Hohaus (2020), a fost constatată asocierea trombozelor în sistemul venos al membrelor inferioare cu ECOG jos.

Prevalența stării de performanță ECOG redusă la pacienții cu LNH este în funcție de:

1. vârstă, pe motiv că odată cu înaintarea în vârstă se reduce gradul de activitate;
2. localizarea focarului tumoral, în special afectarea scheletului va reduce nivelul de activitate fizică;
3. dimensiunea focarului tumoral: dimensiunile mari ale conglomeratului tumoral induce compresia vaselor limfatice cu dezvoltarea limfostazei, care la rândul său reduce nivelul de activitate fizică și de autodeservire;
4. prezența simptomelor de intoxicare B (febra nemotivată mai mare de 38°C , transpirațiile nocturne excesive, scăderea ponderală de peste 10% în ultimele 6 luni) [92].

Independent de prezența sau absența LNH, printre trombofiliile ereditare se regăsesc cinci tipuri considerate a fi clasice: deficit de antitrombină, deficit de proteină S, deficit de proteină C,

rezistență la proteina C activată din cauza factorului V Leiden (*rs6025*) și mutația protrombină factorul II (protrombină *G20210A*, *rs1799963*) [114]. Conform opiniei grupului de lucru condus de Macașaria (2019), printre populația generală sunt detectate: mutația factorului V Leiden, urmată de hiperhomocisteinemia (*MTHFR C677T*), polimorfismul PAI-1 G4/G5, deficit de antitrombină [115].

Este necesar de menționat, că în urma revizuirii analitice a publicațiilor științifice naționale și internaționale de specialitate, nu a fost găsit nici-un studiu sau caz clinic expus despre evaluarea prezenței și impactului trombofiliei ereditare asupra pacienților cu LNH.

Prezența anticorpilor aFL poate contribui la majorarea riscului asocierii complicațiilor trombotice la pacienții cu hemopatii maligne. Persistența anticorpilor aFL în timp, precum și combinarea a doi sau mai multor anticorpi aFL exacerbează riscul de tromboză în timp. Într-un studiu, efectuat Gebhart și colaboratorii în 2014, cu includerea a 70 de pacienți cu LNH lienal din celulele zonei marginale, s-a constatat o prevalență ridicată a anticorpilor aFL. AL a fost prezent la 9 (13%) (Î 95%, 6%-23%) pacienți și a fost asociat cu un risc mai mare de dezvoltare al trombozei, în special în urma splenectomiei.

În cadrul altui studiu de cercetare retrospectiv, care a inclus 120 de pacienți cu proces oncologic, s-a constatat, că limfomul malign (LNH și LH) este cel mai frecvent proces tumoral asociat cu sinteza de anticorpi aFL [116]. Cu toate acestea, trombogenitatea aFL la pacienții cu limfom malign este încă controversată, cu constatări contradictorii în diferite studii [52].

Pacienții cu maladii oncologice au o prevalență mai înaltă de tromboză venoasă localizată „atipic”, în alte zone decât în membrele inferioare, precum în membrele superioare, în venele splanhnice sau cerebrale, coagulare intravasculară diseminată (CID) [117]. Localizarea și dimensiunile componentului tumoral în LNH augmentează riscul evenimentelor trombotice prin compresia externă a vaselor sanguine mari cu dezvoltarea:

- stazei locale prin reducerea fluxului sanguin;
- turbulenței locale a sângelui.

Cu cât fluxul sanguin încetinește, el se reduce, iar proprietățile anticoagulante naturale din interacțiunea cu proteinele de suprafață sunt afectate, ceea ce induce trombogeneza.

De exemplu, limfadenopatiile masive expuse în conglomerate din regiunea axilară, ilioinghinală, mediastinali pot comprima rețeaua de vase din sistemul venos profund, condiționând stază și turbulență locală, producând tromboze la acest nivel. Cercetătorii din Belgrad, Antic și colab. (2023) au constatat localizarea mediastinală și extranodală - factori de risc majori pentru dezvoltarea evenimentelor trombembolice [111]. Focarul tumoral primar în ganglionii limfatici mediastinali a fost asociată cu un risc de 8 ori mai mare de TEV, în timp ce localizarea extranodală, în particular în sistemul nervos central (SNC), testicol, tractul gastro-intestinal a majorat riscul

pentru TEV de 2,3 ori [118]. În opinia lui Yuen (2020), un factor de risc valoros pentru inducerea fenomenului de stază și turbulență în sistemul venos, este considerată dimensiunea formațiunii tumorale de peste 10 cm.

LNH la nivelul SNC prezintă cel mai mare risc de TEV raportat vreodată la pacienții cu LNH. Yuen (2020) a raportat dezvoltarea evenimentului trombotic în 25% de LNH extranodal primar al SNC [118].

Gradul de răspândire a maladiei oncologice, de asemenea, este considerat un factor important de risc cu impact asupra probabilității TEV: cu cât boala este mai generalizată, cu atât prezintă un risc mai mare de TEV comparativ cu stadiile localizate. Rezultatele diferitor studii demonstrează fapte contradictorii ce țin de relația dintre gradul de diseminare a LNH și evenimentul trombotic, spre deosebire de alte procese tumorale maligne [92].

Un diagnostic sau tratament specific antitumoral cu 90 de zile până la sau după TEV a constituit o trombembolie activă asociată pacienților cu LNH și mielom multiplu în 6 (9.5%) cazuri din cadrul studiului spaniol longitudinal prospectiv (februarie 2020 – ianuarie 2021) [112]. În perioada inițială de la stabilirea diagnosticului de cancer se asociază cu un risc mai mare de TEV, maxim fiind în primele 3-6 luni. În opinia lui Prieto (2024), incidența complicațiilor trombotice la pacienții cu cancer constituie aproximativ 8% și se dezvoltă preponderent în primele 12 luni de la stabilirea diagnosticului. Riscul de dezvoltare al TEV, la pacienții cu LNH, este la fel de mare precum în tumorile solide: cancerul de pancreas, ovarian. În 80% de cazuri riscul TEV la pacienții cu LNH este mai mare în primele 2 luni de la stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului specific (chirurgical, chimioterapic, radioterapic) cu descreștere lentă ulterioară [112].

Această constatare ar putea fi explicată prin faptul, că inițial se constată o activitate crescută a tumorii, iar apoi se asociază chimioterapia, care este un factor de risc important ce amplifică șansele dezvoltării evenimentelor trombembolice.

Pentru prevenirea TEV și reducerea recurenței, sunt necesare eforturi, în special în primul an după diagnosticul de TEV, care la pacienții cu cancer activ este frecvent și este asociat cu rate mari de recurență și mortalitate.

Conform rezultatelor cercetării lui Hohaus și colegilor săi (2020), LNH agresive sunt asociate în 10-15% cazuri cu TEV deja în primul an de diagnostic [113]. Conform rezultatelor ale 12 trialuri clinice cu caracter prospectiv, care au inclus 1717 de respondenți, ale Fundației Limfomului din Italia (2017) constatarea diagnosticului de LNH tip DLBCL deja constituie un factor independent, major de risc pentru dezvoltarea complicațiilor TEV și necesită o profilaxie imediată cu anticoagulante [103].

Actul chirurgical este considerat drept factor de risc protrombotic dobândit cu acțiune tranzitorie. Însăși intervenția chirurgicală dublează riscul asocierii complicațiilor trombotice în

vene periferice și triplează riscul tromboemboliei pulmonare fatale. Riscul complicațiilor trombotice este de 2-3 ori mai mare la pacienții cu patologie oncologică, care au fost supuși tratamentului chirurgical, comparativ cu alți pacienți supuși intervențiilor chirurgicale neoncologice [119]. Conform opiniei lui Mallick (2022), riscul de tromboză în funcție de intervenția chirurgicală variază în funcție de tipul de ei și caracteristicile pacienților. În mod curios, studiul a raportat, că pacienții vârstnici nu au avut un risc mai mare de tromboză venoasă postoperatorie, decât pacienții mai tineri pentru anumite tipuri de intervenții chirurgicale [119].

În marea parte a cazurilor la un pacient cu LNH, actul chirurgical are loc primordial cu scop de diagnostic și mult mai rar cu scop curativ. Volumul intervenției chirurgicale pentru prelevarea biopsiei cu lezarea integrității tisulare, este în funcție de:

1. Localizarea focarului tumoral primar:
 - a) Periferică;
 - b) Internă;
2. Dimensiunile componentului tumoral (cu cât dimensiunile tumorii sunt mai mari, respectiv mai dificil va fi extirparea ei prin lezarea mai severă a țesuturilor);
3. Gradul de invazie a tumorii în țesuturile adiacente;
4. Durata intervenției chirurgicale [120].

În ciuda faptului, că dovezile prezentate de cercetătorii Departamentului Hematologie și Oncologie a Universității Carolinei de Nord (2022), au susținut o relație cauzală între chimioterapie și tromboză de peste patru decenii, totuși rămâne un risc subapreciat, care nu a fost încorporat în mod obișnuit în modelele de evaluare ale riscului de tromboză [121]. Mecanismele patogenetice moleculare și celulare care sunt la baza dereglărilor de hemostază asociate cu agentul antineoplazic rămân incomplet înțelese și respective ar justifica investigații și studii suplimentare în domeniu. Mecanismele de acțiune procoagulantă ale citostaticelor, utilizate în tratamentul LNH, sunt datorate inducerii și amplificării treptate a mai multor etape patogenetice: lezarea nemijlocită directă a endoteliului vascular la administrarea intravenoasă, cu inhibarea secreției prostacilinei, sinteza de anticorpi, eliberarea în cantități mari a factorului de coagulare Willebrand, cu inducerea micșorării prin consum al factorului ADAMTS 13 și, în final, are loc amplificarea fenomenului de adhezie trombocitară. Hepatotoxicitatea directă a chimioterapiei poate contribui semnificativ la promovarea hipercoagulării prin blocarea proteinelor anticoagulante naturale, inclusiv proteina S, proteina C și antitrombina [122].

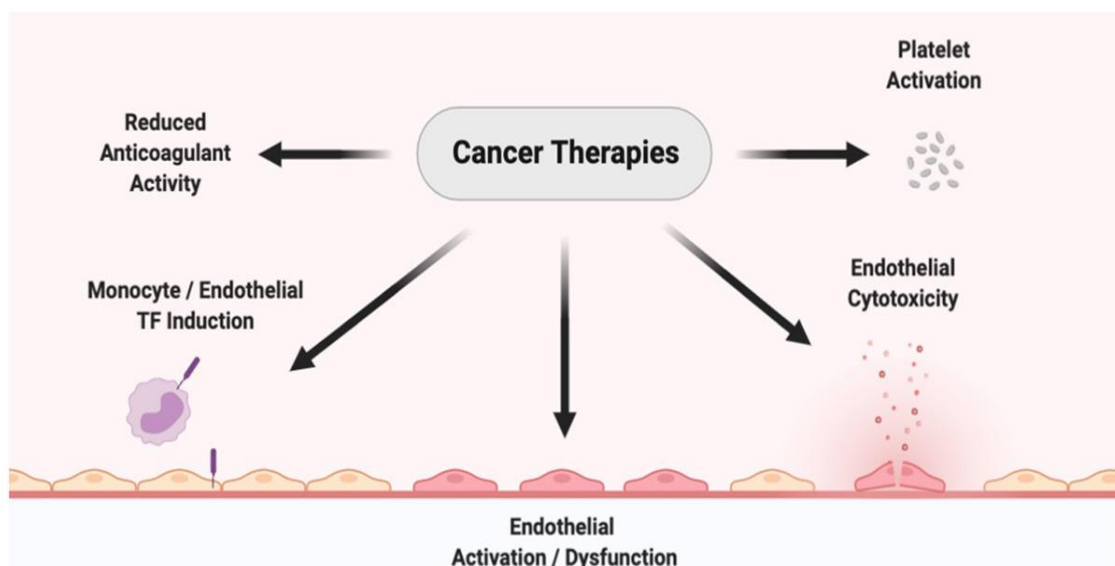


Figura 6. Mecanisme procoagulante induse de tratament antitumoral [122]

Accesul venos pe termen lung, în mod particular accesul venos central, este obligatoriu pentru administrarea medicamentelor potențial venotoxice pentru pacienții cu LNH. Tromboza locală sau la distanță legată de dispozitivul de acces venos central este o complicație frecventă în rândul pacienților, care necesită acces venos central ca parte a îngrijirii lor medicale, independent de nozologie. Conform rezultatelor științifice publicate de către Macașaria A. și colegii săi (2019), în multiple surse de literatură de specialitate se constată o rată evident mai înaltă de dezvoltare a complicațiilor trombotice în urma instalării cateterelor venoase periferice, comparativ cu rata trombozelor pe fondul cateterelor venoase centrale (4.5-26% și 0.3-14%, respectiv) [115].

Cauzele trombozelor asociate cateterelor venoase pot fi:

- Biologia tumorii;
- Compresie extravazală;
- Factori fizici cauzăți de instalarea cateterelor venoase (inserția în partea stângă, tentative multiple, cateterizare anterioară);
- Factorii asociați cateterului (tipul de cateter, dimensiunea, numărul lumenelor, materialul din care este produs cateterul, poziția vârfului ș.a.) [123].

Cateterul venos central predispune la tromboză venoasă, deoarece are impact asupra fiecărei componente ale triadei lui Virchow:

1. stază,
2. hipercoagulabilitate,
3. leziuni endoteliale.

Inserarea cateterului induce leziuni locale la nivelul peretelui vascular, urmate de reacțiile inflamatorii și activarea cascadei de coagulare. Fricțiunea continuă a cateterului de peretele

vasului, precum și fluxul lent, turbulent din cateter și efectele toxice ale unor medicamente promovează leziuni endoteliale continue și amplifică riscul formării trombului. Materialele sintetice, din care sunt produse cateterul venoase centrale, activează coagularea, prin dezvoltarea tecilor de fibrină și a trombului asociat cateterului la scurt timp după inserarea cateterului [124].

Turbulența în interiorul unui vas apare atunci, când rata fluxului de sânge devine prea rapidă sau fluxul de sânge trece pe o suprafață afectată. Acest fapt crează fluxuri dezordonate și curenți circulanți, crescând frecarea fluxului sanguin în interiorul unui vas. Tendința de apariție a turbulenței poate fi reprezentată de numărul lui *Reynold*: $Re = (v \times d \times p) / n$, unde:

v = viteza medie, d = diametrul (cm), n = viscozitate, p = densitate.

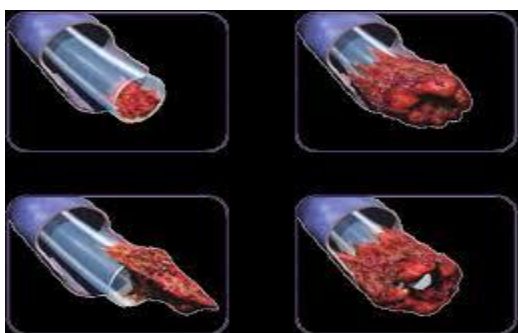


Figura 7. Tipurile de tromboze în caz de cateter venos central. [125]

Trombul intraluminal se dezvoltă atunci, când sângele revine în cateter. Aceste ocluzii pot fi parțiale sau complete și pot rezulta din spălarea insuficientă, rate de perfuzie inadecvate sau prelevări frecvente de sânge.

Okru (2017) a relatat despre o rată de tromboză simptomatică legată de cateterul venos central la pacienții cu hemopatii maligne care a variat între 11% și 45%, cu rate mai mari atunci, când au fost incluse evenimente asimptomatice. Aceste date sugerează, că cateterul venos central este un factor important de risc local pentru tromboza venoasă specifică locului [124].

Conform rezultatelor cercetărilor publicate de către Abdol Razak (2018) și Munot (2020), pacienții cu procese maligne spre deosebire de populația generală, sunt mai predispuși la leziuni endoteliale, hipercoagulabilitate și vene comprimate de către conglomeratul tumoral, care stimulează fiziopatologic complicațiile trombotice. Anumite strategii de tratament chimioterapic, imunoterapic, hormonal, facilitează, de asemenea, mecanismele care stau la baza hipercoagulării, conducând la evenimente trombotice ca efect advers al medicamentelor pe parcursul tratamentului. Complicațiile trombotice, inclusiv tromboza venoasă și arterială, sunt printre cauzele majore ale decesului cauzat de cancer la nivel global [95, 126]. Limfoamele maligne, în opinia lui Otasevic (2022) se caracterizează prin sinteza crescută de mediatorii considerați pro-inflamatori care ar putea

declanșa în particular tromboze venoase [127]. Nivelul și natura inflamației variază între diferitele tipuri de limfoame [128]. La pacienții cu un sistem imun compromis atât din cauza dezvoltării LNH cât și a tratamentului specific aplicat, posibilitatea asocierii infecțiilor este substanțială, ceea ce poate genera circumstanțe pentru complicații TEV [129].

Printre multitudinea mecanismelor stării de hipercoagulabilitate, sinteza anticorpilor aFL este considerată condiție posibilă de promovare a formării cheagurilor la pacienții cu LNH prin interacțiunea cu auto-proteinele de pe celulele endoteliale [130].

Conform datelor din literatura de specialitate, procesul de fibrinoliză este mai rar implicat în cazul dezvoltării LNH, din care motiv în urma navigării în diferite baze de date electronice au fost selectate puține publicații științifice. Calitatea și dinamica procesului de fibrinoliză, proces opus coagulării, a fost apreciată la 138 de pacienți cu diverse hemopatii maligne în cadrul studiului de cohortă prospectiv (12. 2021 – 01. 2023), elaborat de către Bonlokke și colegii săi (2023) în Departamentul de Hematologie al Spitalului Universitar Aarhus, Danemarca [131]. Concluzia studiului redă noutatea științifică, precum fibrinoliza afectată și rezistența crescută a cheagurilor sunt potențiali factori de risc pentru tromboză în LNH.

În majoritatea cazurilor, mecanismul nemijlocit la fiecare pacient sau grup de patologie oncologică prin care variabilele enumerate determină tromboza nu a fost încă elucidat. Pe măsură ce tratamentul personalizat aplicat în cazul unui LNH în baza arsenalului de molecule noi continuă să îmbunătățească ratele de supraviețuire, există o necesitate stringentă de a aborda riscurile de tromboză și sângerare asociate.

1.3. Metodologia estimării hemostazei în limfoamele non-Hodgkin

În ciuda aprofundării cunoștințelor despre mecanismele fiziologice și patologice ale hemostazei, dificultatea depistării precoce a afectării hemostazei, rămâne a fi actuală, fapt ce denotă multitudinea congreselor, conferințelor, workshopurilor, trainingurilor organizate anual [132].

Managementul riscului dereglărilor de hemostază la pacienții cu LNH întruchipează multitudinea etapelor consecutive, strategice, orientate spre minimalizarea complicațiilor secundare nefavorabile [92, 27]. Verigile principale ale metodologiilor manageriale ale riscului dereglărilor de hemostază, la un pacient cu LNH ar fi reprezentate prin:

- I. Evidențierea factorilor de risc specifici LNH-dependenți prezenți la pacientul primar.
- II. Aprecierea impactului factorilor de risc evidențiați, ampluării posibilelor complicații induse de ei.
- III. Aplicarea instrumentelor relevante și utile de influență și monitorizare ale acțiunii factorilor de risc cu influență asupra hemostazei.

- IV. Elaborarea cu implementarea strategiilor profilactice pentru reducerea riscului acțiunii factorilor de risc pe baza ghidurilor, recomandărilor practice și protocoalelor clinice naționale și instituționale existente.
- V. Evaluarea periodică, individuală a rezultatelor profilaxiei deja aplicate cu ajustarea strategiilor în funcție de evoluția LNH: remisiune completă, remisiune parțială sau progresia bolii.

Reiterând cele expuse anterior, metodologia cercetării fiziologiei și aspectelor fiziopatologice ale hemostazei la pacienții cu LNH, integrează aplicarea instrumentelor maxim adaptate, de influență și control a impactului factorilor de risc de dereglare a hemostazei, fapt ce impune aprofundarea cunoștințelor despre metodele clinice și paraclinice de cercetare ale hemostazei, în particular la pacienții cu LNH [133]. Încorporarea celor raportate în metodologia managerială a riscului dereglărilor de hemostază, demonstrează necesitatea găsirii răspunsurilor la întrebările:

- Pentru ce este necesară aprecierea acestui risc?
- Cui și Când trebuie de aplicat metodologia de stratificare a riscului?
- Ce de facto este necesar de evaluat la moment și ulterior în dinamică la fiecare pacient în cauză?

Din raționamente logice, concluzionăm că evaluarea riscului dereglărilor de hemostază, iar ulterior stratificarea cu personalizarea individuală pentru fiecare pacient cu LNH este absolut necesară prin respectarea consecutivității următorilor pași:

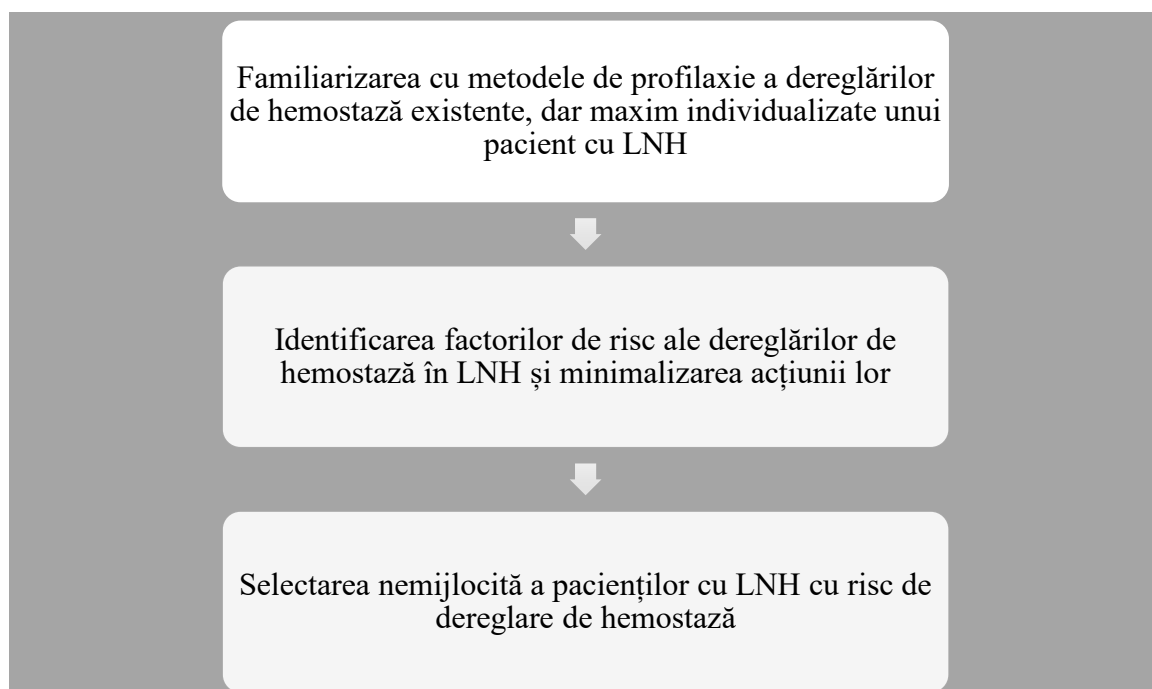


Figura 8. Etapele manageriale de profilaxie a dereglărilor de hemostază la pacienții cu LNH

În opinia lui Horowitz (2020), progresele și contraverele în gestionarea dereglărilor de hemostază au declanșat un interes sporit interdisciplinar, iar oncohematologia nu este o excepție [134]. Metodologiile diferențial-diagnostice ale tulburărilor de hemostază prevăd cercetarea și interpretarea în același timp a componentelor hemostazei primare, secundare și fibrinolizei prin prisma obligatorie a manifestărilor clinice [135]. Doar examenul clinic este puțin informativ fără suportul cercetărilor de laborator [136]. Dar și cercetarea justă de laborator al hemostazei nu este posibilă fără corelarea cu manifestările clinice prezente la pacient.

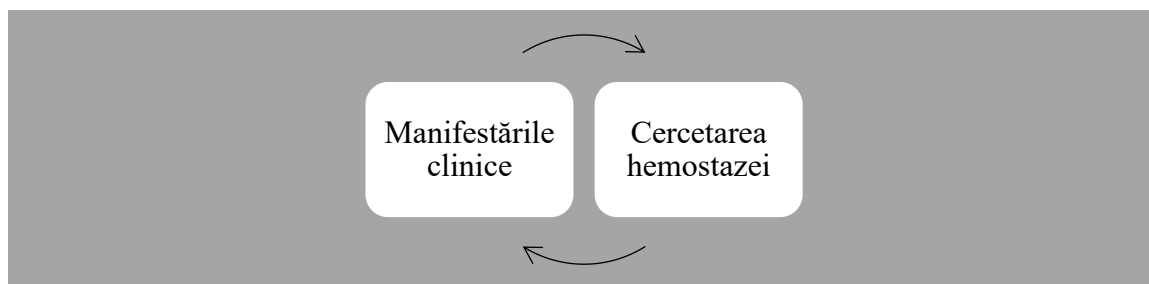


Figura 9. Interconexiunea reperelor cheie în estimarea dereglărilor de hemostază.

Activitatea zilnică a clinicianului a demonstrat că pentru o cercetare optimă a dereglărilor de hemostază este absolut necesară formularea și ulterior respectarea unor principii care vor asigura accesibilitatea și calitatea acestor investigații. Nu este rezonabil de aplicat absolut toate testele existente în laboratorul instituției tuturor pacienților cu LNH. Conform recomandărilor echipei de autori Vavilova T. (2019) ș.a. din Centrul de Cercetări Medicale „Алмазов”, San-Petersburg, Rusia, este recomandabilă cercetarea etapizată a sistemului de coagulare [137].

I etapă – colectarea testelor screening pentru hemostaza primară, secundară și fibrinoliză.

II etapă – colectarea suplimentară la necesitate al testelor care ne-ar orienta spre posibilele cauze care au dus la dereglarea hemostazei, aprecierea grupei de risc protrombotic sau hemoragic a pacientului, aprecierea eficacității și ajustarea dozei preparatelor medicamentoase și componentilor sanguini cu impact asupra hemostazei ș.a.

Conform rezultatelor analizei efectuate de către Pellipo și colegii săi (2020) [136] datele interpretării analizelor paraclinice anterioare a factorilor de risc în lipsa informațiilor clinice cuprinzătoare, limitează de obicei obiectivizarea aprecierii juste a dereglărilor de hemostază cu risk de eroare. Instrumentele de evaluare ale riscurilor au fost validate pentru a identifica pacienții cu risc de dereglare a hemostazei [9].

În opinia lui Linkins (2017), valorile D-dimerilor sunt utilizate nu doar în algoritm pentru a exclude tromboza acută, ci și pentru a prezice care pacienți prezintă un risc mai mare de tromboză

recurentă atunci când anticoagulantele sunt oprite [138]. Rolul cheie a unui test D-dimer este de a exclude în siguranță diagnosticul de TEV fără a necesita investigații suplimentare.

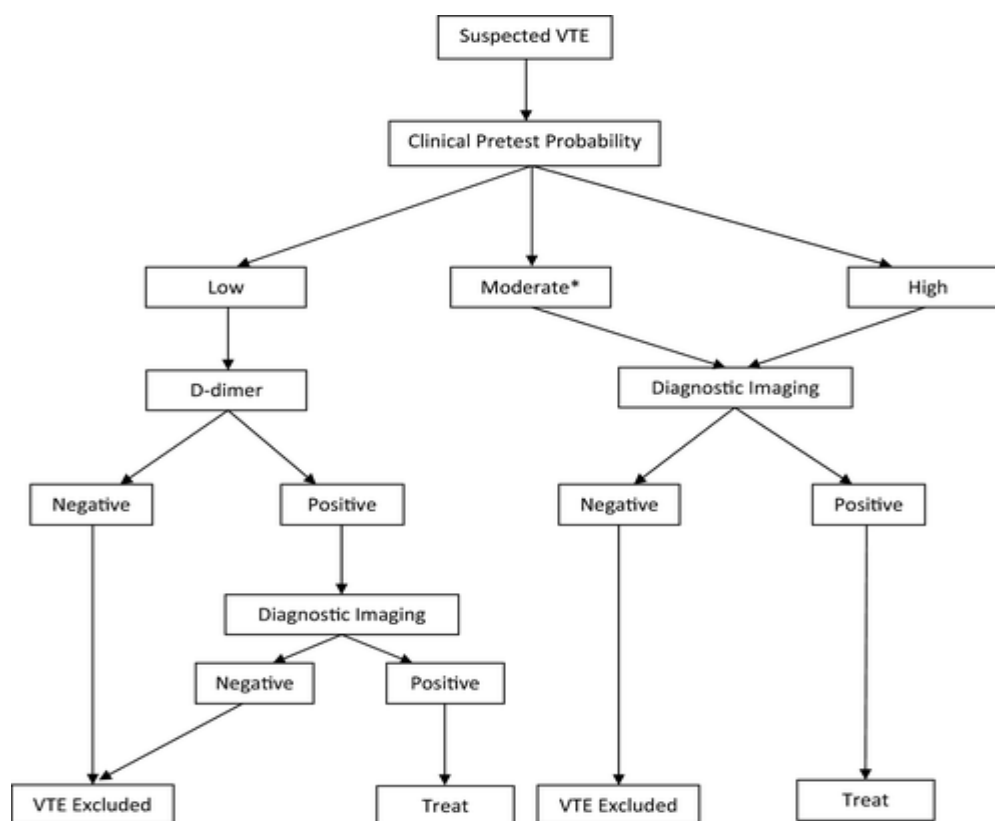


Figura 10. Algoritm de diagnostic pentru tromboembolismul venos [138].

Metaanaliza detaliată a nouă studii clinice care au inclus loturi de pacienți cu și fără malignități, Peterson E. (2019) din Vancouver, Canada, a concluzionat că, pacienții fără malignități care au o probabilitate clinică redusă de eveniment trombotic cu-n nivel al D-dimerului în limitele de referință, poate fi exclusă categoric tromboza, fără utilizarea metodelor imagistice [139]. În opinia autorilor, în cazul pacienților cu maladie oncologică, independent de substratul citologic al ei, imagistica rămâne a fi aplicată în majoritatea cazurilor deoarece:

1. instrumentele de evaluare ale riscului dereglărilor de hemostază nu includ variații specifice pacienților în funcție de tipul maladii oncologice;
2. nivelul D-dimerilor sunt frecvent crescute din start în absența TEV, făcând astfel testul mai puțin util în excluderea TEV [139].

În temeiul dovezilor obținute în cadrul studiului prospectiv, observațional, cu includerea a 100 de respondenți primari, Schorling și colegii (2020) au evaluat markerii predictivi din cadrul modelelor existente de evaluare a riscului și a demonstrat o valoare predictivă mai mare a scorurilor de evaluare a riscului TEV pe baza includerii nivelului majorat al D-dimerilor [140].

Niimi și colegii săi (2024) și-a propus aprecierea utilității clinice a creșterii valorii limită a D-dimerului evaluând acest parametru la 556 de pacienți cu 208 de malignități, printre care s-au regăsit și bolnavi cu LNH. Rezultatele studiului au scos în evidență valoarea optimă limită a D-

dimerului pentru diagnosticul TVP la pacienții cu malignitate de 4,0 µg/mL. De asemenea, Niimi (2024) a sugerat că rezultatele scorului Khorana în asociere cu nivelul D-dimerului a fost mai exactă în diagnosticarea TVP decât scorul Khorana desinestător [141].

În urma studierii relației dintre D-dimeri la etapa de diagnostic și ulterior pe termen lung la 2852 de pacienți cu prelevarea materialului din Registrul *COMMAND VTE*, Oi și colab. (2024) au constatat că nivelurile ridicate de D-dimeri la diagnosticarea TEV au fost asociate cu un risc crescut de mortalitate pe termen scurt și pe termen lung și cu TEV recurent pe termen lung, în special la pacienții cu malignitate activă [142].

Limfoamele maligne se caracterizează prin sinteza crescută de mediatori inflamatori cu potențial de declanșare a dereglărilor hemostatice, în special tromboze [127]. Evaluarea prezenței și gradului de severitate a inflamației se propune a fi evaluată în mod clasic prin aprecierea numărului de leucocite, valorii proteinei C reactive (PCR), vitezei de sedimentare al hematiilor (VSH) și nivelului de fibrinogen. Mai mult decât atât, raportul neutrofile-limfocite (NLR) și raportul trombocite-limfocite (PLR) sunt biomarkeri mai noi pentru inflamația sistemică [143]. NLR și PLR au fost studiate pe scară largă în diferite domenii medicale, unde au demonstrat semnificația prognostică a diferitelor rezultate [144, 145]. Echipa de hematologi (2022) din cadrul Centrului de limfom a monitorizat 706 de pacienți cu limfoame maligne dintre care 415 (58.8%) (Î 95%, 55%-62%) de pacienți cu LNH agresive, 172 (24.3%) (Î 95%, 21%-27.7%) de pacienți cu LNH indolente și 119 (16.9%) (Î 95%, 14%-20%) de participanți cu LH tratați în intervalul ianuarie 2010 până în noiembrie 2019 în Clinica de Hematologie a Centrului Clinic Universitar din Belgrad, Serbia [127]. Convingător valorile variabilelor NLR, PLR, VSH, PCR și LDH au fost semnificativ mai mari la pacienții cu limfom complicat cu TEV versus la respondenții care nu au dezvoltat TEV. Concluziile acestui studiu au demonstrat că parametrii care reflectă nivelul de inflamație au capacitatea de a identifica pacienții cu limfom malign cu risc de TEV, respectiv necesită trombotprofilaxie.

Cu toate acestea, performanța și fiabilitatea lor predictivă nu a fost evaluată la pacienții cu LNH.

Prognosticul joacă un rol major în gestionarea pacientului, iar evaluarea factorilor de prognostic, care leagă covariabilele clinice și experimentale de bază de rezultate, este unul dintre obiectivele cheie în analiza clinică din punct de vedere istoric, impulsul pentru identificarea factorilor de prognostic a fost nevoia de a estima cu exactitate rezultatele ajustării tratamentului pentru aceste variabile. În medicație, variabilitatea rezultatului este în plus legată de factori de prognostic, mai degrabă decât de variații ale tratamentelor.

Importanța testelor screening: permit diferențierea dereglărilor de hemostază, permit luarea deciziilor în cazul necesității tratamentului de corecție urgentă, permit monitorizarea și ajustarea terapiei aplicate.

Greutăți: cercetare complexă costisitoare, necesitatea efectuării multiplelor teste, tehnologii înaltperformante, fluctuații semnificative ale parametrilor sistemului de hemostază, fapt ce condiționează la colectări repetate, lipsa criteriilor strict stabilite pentru cercetarea hemostazei la pacienții cu LNH. Evaluarea este complexă, prin teste de laborator care necesită atât investiții în aparate de performanță, instruirea personalului, cât și elaborarea protocoalelor standardizate.

1.4. Estimarea riscului complicațiilor trombotice și/sau hemoragice la pacienții cu limfom non-Hodgkin.

Hemopatiile maligne sunt asociate cu un sistem hemostatic perturbat, iar pacienții sunt expuși riscului de tromboză sau sângerare. În opinia mai multor grupe de cercetători, complicațiile trombotice prezintă un impact semnificativ asupra morbidității și în unele cazuri și asupra mortalității pacienților cu LNH, prin urmare, tromboprofilaxia pentru prevenirea TEV în acest cadru este obligator [146, 147].

Cu toate acestea, trombocitopenia și complicațiile hemoragice ridică multe dificultăți în gestionarea unui anticoagulant indicat cu scop profilactic [148].

Cunoașterea factorilor de risc a dereglărilor de hemostază, în cazul limfoamelor maligne, poate facilita evaluarea raportului individual de risc-beneficiu al profilaxiei și poate contribui la efectuarea diferitor studii prospective privind profilaxia primară a evenimentelor trombotice sau hemoragice la pacienții cu LNH [92]. LNH sunt printre hemopatiile maligne cu risc crescut de TEV, respectiv din raționamente logice, evaluarea de rutină a riscului de TEV este recomandată pentru toți pacienții primar diagnosticați cu malignitate, folosind instrumente validate de risc de TEV [27].

Pe parcursul mai multor decenii riscul procoagulant la pacienții oncologici, în mare măsură, era neglijat [149]. Acest lucru, parțial, a fost datorat abordării tradiționale și primordiale a tratamentului antitumoral, care constă în faptul că se acorda atenție maximă scopului de bază: iradicarea tumorii maligne și prevenirea metastazării [150]. Deseori se recurgea doar la tratamentul trombozelor deja instalate. Totodată rezultatele cercetărilor recente asupra factorilor de risc demonstrează că ei ar putea fi clasificați ca modificând riscul TEV prin interacțiunea lor cu factorii care țin de triada lui Virchow [95, 151, 152], iar hipercoagulabilitatea rezultă din producția de procoagulante și interacțiunea celulelor neoplazice cu celulele gazdă, inclusiv trombocite și leucocite, mediate de interacțiuni celulare directe și citokine inflamatorii.

Important de subliniat că, în pofida aprofundării cunoștințelor despre mecanismele de interacțiune dintre factorii de risc și biomarkerii cu efect procoagulant, amploarea potențialului predictiv a acestor factori pentru stratificarea riscului de TEV asociat hemopatiilor maligne, inclusiv LNH, rămâne mică, ceea ce limitează aplicarea lor practică în activitatea unui hematolog. Iar, în opinia lui Prieto și colegii săi, stratificarea optimă a riscului și respectiv, tromboprofilaxia eficientă și sigură pot fi atinse numai prin dezvoltarea unui scor de risc multi-specific maxim ținut pe pacientul cu LNH, care cuprinde cu succes toate aspectele mediului protrombotic heterogen existent la acești pacienți [112].

Prin datele consemnate de către Falanga (2023), lider al cercetării hemostazei la pacientul oncologic, aspectul de profilaxie a dereglărilor de hemostază și principiul de segregare pe grupe de risc este o ramură relativ nouă interdisciplinară în dezvoltarea căreia au contribuit mai multe colective multidisciplinare de cercetători [153]. Este important de subliniat că, primele instrumente de evaluare a riscului de tromboză, o multitudine s-au dovedit a fi mai puțin selective, deoarece au fost elaborate atât pentru tumorile nehematologice cât și hematologice, cu includerea a unui număr diferit de subiecți și de variabile. Din raționamente logice, o parte de instrumente au fost adaptate pacienților cu tumori maligne în funcție de tratamentul aplicat ambulator sau în staționar.

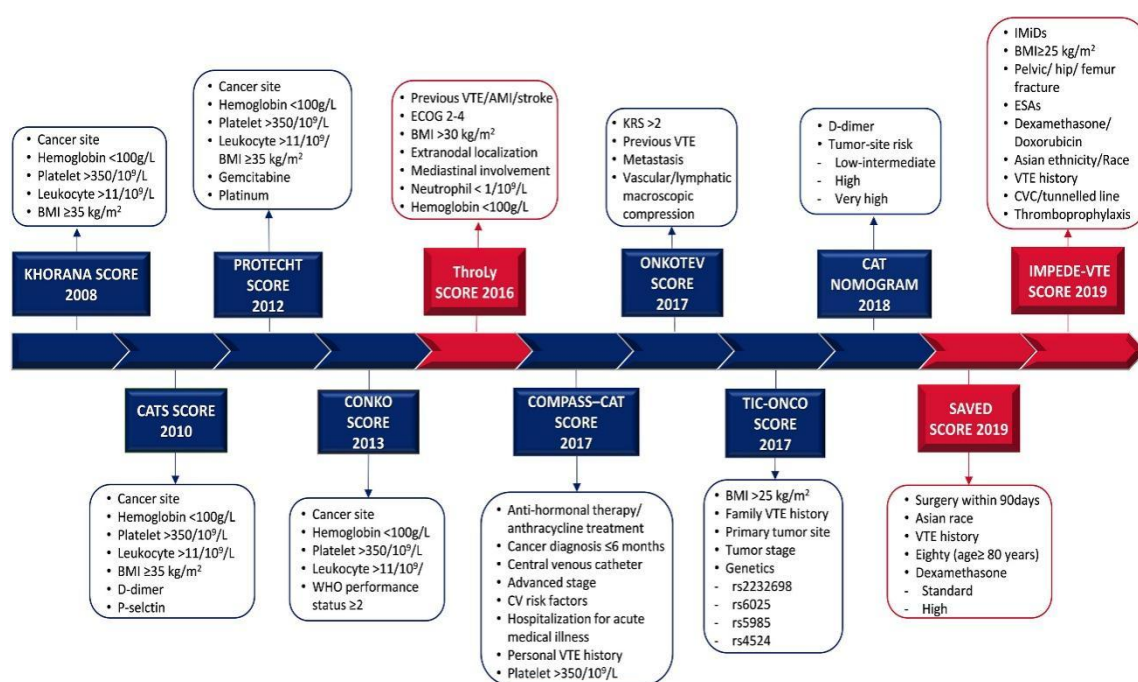


Figura 11. Evoluția modelelor de evaluare a riscului trombotic la pacienții oncologici [153]

Printre primele modele pe larg menționate și implementate în practica oncologilor și oncohematologilor, a fost scorul Khorana elaborat în 2008 de către A. Khorana, colaborator al

Universității de Medicină și Stomatologie din Rochester, SUA, și ținut pentru prezicerea riscului de TEV la pacienții cu tumori maligne cărora li se administrează tratament chimioterapic în condiții de ambulatoriu [154]. Variabilele incluse în aprecierea și stratificarea riscului de TEV sunt nemijlocit tipul de malignitate, IMC și parametrii hematologici de laborator anterior inițierii terapiei citostatice: valoarea plachetelor, leucocitelor, hemoglobinei. Pacienții evaluați sunt stratificați în grupuri cu risc scăzut (scor 0), risc intermediar (scor 1-2) și risc înalt (scor ≥ 3). Conform modelului Khorana toți pacienții diagnosticați cu LNH deja prezintă un risc intermediar, iar în cazul prezenței și a altor variabile, respectiv sunt apreciați cu risc înalt, independent de tipul morfologic a LNH, gradul de diseminare ș.a. variabile importante. Posibil această constatare este datorată proporției procentuale mici de 12.6% de pacienți cu limfoame din totalul respondenților incluși în cohorta de cercetare. Prin urmare, liniile directe bazate pe dovezi sunt limitate, fapt constatat și de Horowitz (2020) [134].

Printre primele scoruri mai ținute și individualizate limfoamelor maligne a fost Scorul ThroLy (*Thrombosis Lymphoma*) elaborat în 2016 de către grupul de cercetători din Belgrad, Serbia, condus de către profesorul Antic D. (2016), Departamentul Medicină Internă a Universității din Belgrada. Stratificarea riscului trombotic la 1820 de respondenți cu limfoame maligne prin includerea parametrilor specifici unui limfom, precum localizarea extranodală și implicarea nemijlocită mediastinală [155]. Cu toate acestea, acest scor nu ia în considerare impactul subtipului histologic al limfoamelor maligne fie Hodgkin, fie non-Hodgkin, asupra riscului de TEV și nu a fost încă validat în seturi mari de date ale pacienților. Deși, rezultatele cercetării lui Antic (2016), au avut o valoare predictivă de 65.2%, la tentativele de validare al scorului ThroLy pe subtipuri de limfoame maligne, rezultatele ridicau unele întrebări despre inadecvata grupare a riscului de dezvoltare a TEV. Acest aspect a fost atins în cadrul studiului de validare realizat de Rupa-Matysek și colab. (2018) cu includerea a 428 de respondenți. Grupul de lucru a concluzionat prin analiza retrospectivă că scorul ThroLy nu a fost modelul absolut perfect la respondenții din grupul cu risc ridicat [156].

Rezultate similare au fost înregistrate în 2020, în cadrul altui studiu de validare, realizat de echipa de cercetători a Clinicii Universitare din Edirne, Turcia, cu investigarea unei cohorte de 150 de respondenți adulți cu LH tratați în această clinică în perioada anilor 2010-2018. De remarcat că, conform analizei cercetării efectuate, Kirkizlar (2020) au fost aproximativ jumătate din pacienții care au dezvoltat TEV au fost plasați conform variabilelor propuse în grupul de risc scăzut al scorului ThroLy [157].

Analiza ulterioară cu privire la impactul subtipului histologic a fost limitată de numărul mic de studii care raportau rezultatele pe subtipul histologic.

Studiul de cohortă retrospectiv analizat de către echipa lui Ma (2024) și-a propus să creeze un model de evaluare a riscurilor de tromboză analizând 838 de pacienți cu LNH agresive (tip DLBCL) și indolente (tip limfom folicular) tratați în cadrul spitalelor Universitare Seidman Cancer Center timp de 12 ani (2002 și 2014) [146]. Modelul propus a inclus indicatorii cu risc procoagulant, precum urmează: tipul imunohistochimic al LNH, IMC, tipul de terapie citostatică, spitalizarea recentă, istoricul de TEV, de paralizie/imobilizare și durata de timp până la inițierea tratamentului. Rezultatele cercetării din SUA au scos în evidență faptul că pacienții cu DLBCL prezintă un risc mai mare de TEV în comparație cu pacienții cu limfom folicular [146].

Studiul danez elaborat de Lund (2015) în decada anilor 2000-2010, a demonstrat la fel că incidența TEV a prevalat procentual în subtipurile agresive de LNH (DLBCL și limfomul cu celule T periferice) versus numărul de tromboze estimate la pacienții cu subtipurile LNH indolente și cu celule de manta [158].

Departmentul Hematologie/Oncologie, spitalul universitar Tokai din Tokyo, Japonia în cadrul studiului de cercetare a riscului complicațiilor trombotice la 686 de pacienți primari cu LH și LNH, a demonstrat o rată de incidență globală a TEV la pacienții cu DLBCL de 9.7% (Î 95%, 7.5%-12%) [159].

În premieră, în cadrul studiului spaniol care a inclus 254 de respondenți cu limfom malign (2014-2018), și la fel și-a propus elaborarea unui scor de stratificare a riscului de tromboze TiC-Lympho maxim apropiat pacienților cu LNH a încorporat nu doar variabile clinice specifice unui limfom, dar a analizat și date genetice. Este de remarcat faptul că în opinia lui Bastos-Oreiro și colegii (2019), capacitatea de predicție pentru TEV la pacienții cu limfom a scorului TiC-Lympho o depășește pe cea obținută prin scorurile Khorana și ThroLy [160].

Reieșind din cele expuse, au fost înregistrate multiple tentative de elaborare a scorurilor de stratificare a riscului asocierii trombozei sau recăderii ei [161]. Conform concluziilor lui Moik și colegii săi (2021) din cadrul Universităților de Medicină din orașele Viena și Graz, Austria, în urma publicării ulterioare a unui reviu științific de sinteză cu analiza mai multor instrumente de evaluare ale riscului de TEV la pacienții oncologici, reiese că variabilele incluse în aceste scoruri de evaluare ale riscului, sunt absolut diferite în funcție de tipul de hemopatie malignă, de tipul de tratament (ambulator sau staționar), cât și în funcție de accesibilitatea și costul unor investigații paraclinice propuse. Generalizarea instrumentelor de cercetare și estimarea riscului dereglărilor de hemostază în cazul dezvoltării limfoamelor maligne este limitată. În prezent, nu există modele fiabile de predicție maximă a riscului pentru evenimentele trombotice la pacienții cu limfoame maligne [146]. Din acest motiv rezonabil, pe parcursul ultimelor decenii mai multe colective de cercetători elaborează și propun instrumente maxim utile în activitatea hematologilor incluzând

diferite scoruri în baza aprecierii impactului ipotetic al diverșilor factori considerați ca risc de dereglare a hemostazei la pacienții cu hemopatii maligne, inclusiv și cu LNH.

Conform Ghidului Societății Europene al Cardiologilor (ESC) pentru diagnostic și management al emboliei pulmonare acute, dezvoltat în colaborare cu Societatea Europeană de Respirologie (ERS) în 2019, există o listă a factorilor de risc dependenți de pacient în special reprezentați de comorbidități sau tratamentul acestora [162].

Deși în practica unui clinician au apărut noi instrumente utile bazate pe dovezi, ca scoruri de risc, normograme și strategii folosind biomarkeri și caracteristici clinice și genetice, multe dintre aceste metode nu au fost încă validate [146]. Așa cum este pentru toți pacienții cu TEV asociat bolii oncologice, riscul exact de TEV la un pacient cu LNH depinde de factorii dependenți de pacient, de tipul histologic, de gradul de diseminare și de regimul de tratament. Influența tumorilor maligne, printre care se regăsesc și LNH, asupra incidenței TEV a fost evaluată prin mai multe modele de risc.

Tabelul 1. Factori predispozanți pentru tromboembolism venos

Risc major	Risc moderat	Risc minim
Fractura membrului inferior	Boli autoimune	Imobilizare de peste 3 zile
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau fibrilație/flutter atrial (în ultimele 3 luni)	Infecție (în special pneumonie, tract urinar și HIV)	Imobilitate datorată stării (de exemplu, călătorii prelungite)
Protezare de șold sau genunchi	Transfuzii de hemocomponenți	HTA
Traumă majoră	Catetere vasculare centrale sau periferice	Neuropatie diabetică
IM (în ultimele 3 luni)	Insuficiență cardiorespiratorie	Vârsta înaintată
TEV anterior	Chimioterapie	Intervenții laparoscopice
Leziuni ale măduvei spinării	Eritropoietina	Obezitatea
	Hormonoterapie	Sarcina
	Fertilizarea in vitro	Boala varicoasă
	Perioada postpartum	
	Endoprotezări	
	Boala inflamatorie intestinală	
	Maladie oncologică	
	AVC paraltic	
	Tromboze venoase superficiale	
	Trombofilia	

Notă: HTA – hipertensiune arterială; TEV – tromboembolism venos; AVC – accident vascular cerebral; IM – infarct miocardic; HIV – virusul imunodeficienței umane.

În pofida progreselor înțelegerii proceselor patologice care stau la baza sintezei autoanticorpilor, capacitatea de a identifica persoanele cu cel mai mare risc de tromboză rămâne o provocare [163]. Este deosebit de deficil de a prezice riscul primului eveniment trombotic la purtătorii de anticorpi aCL asimptomatici. Stratificarea riscului este unul dintre elementele fundamentale ale cercetării medicale actuale, care vizează identificarea persoanelor cu risc sporit de tromboză într-o perioadă de timp, încât acestea să fie orientate spre strategii de prevenire precoce și tratamente posibile [164]. O întrebare importantă este cine trebuie să fie testat la prezența anticorpilor aCL? Implementarea investigațiilor clinice, paraclinice permit aprecierea factorilor individuali de risc al pacienților cu hemopatie malignă, care ar putea induce dereglarea hemostazei. Prezintă interes analiza riscului apariției evenimentului trombotic la pacienții cu LNH și anticorpi aCL pozitivi și de a obține estimări exacte a riscului trombotic. Rolul patogen al anticorpilor fosfolipidici în hemopatiile maligne este încă o problemă de dezbatere.

În epoca contemporană magnitudinea impactului inteligenței artificiale merită să fie aplicată și în cadrul cercetărilor științifice în domeniul sănătate. În opinia expertei în hemostază Falanga (2023), inteligența artificială ar reprezenta un instrument valoros pentru cercetarea variabilelor biologice, biomarkerilor cu posibilitatea de a studia asocierea lor cu markerii tumorali clasici cu markerii hemostazei [153].

1.5. Expresia comorbidităților la pacienții cu limfoame non-Hodgkin

Comorbiditatea este caracterizată prin multiple patologii, alterări de sănătate, care sunt interdependente și strâns corelate cu diagnosticul de bază, reprezentând un domeniu multidisciplinar de cercetare [165]. Drapkina și colegii săi (2019), autorii reviuului de specialitate, scot în evidență valoarea și practica internațională a repercusiunii interdisciplinare în conduita pacienților comorbizi [165]. Povara comorbidității reflectă în general impactul unor anumite boli la un individ în corespundere cu severitatea acestora [166].

Conform opiniei lui Beilinin și coautorii (2018), comorbiditatea este interpretată fiind o altă maladie decât diagnosticul de bază, care prezintă inevitabil impact negativ asupra calității vieții pacientului prin influența nemijlocită asupra rezultatelor tratamentului, duratei de spitalizare [167]. De remarcat că, un interes sporit prezintă interrelația dintre posibilele comorbidități și maladia oncologică. În susținerea acestei idei vine studiul de origine albanez al lui Collaku și colaboratorii (2017), care au scos în evidență faptul că maladiile, în special cele cronice, se dezvoltă independent tumorii maligne. Este de așteptat ca coexistența altor maladii să influențeze strategiile conduitei de tratament și rata de supraviețuire [168]. Rezultate similare au fost obținute în urma efectuării unei analize a reviuului de specialitate cu includerea exclusivă a cercetărilor originale de către o echipă internațională reprezentată de cercetătorii (2019) din Marea Britanie,

Statele Unite ale Americii, Australia și Regatul Țărilor de Jos [169]. Un punct cheie expus de către autori, reieșind din concluziile cercetării, este impactul bolilor cronice asupra participării pacientului la screening-uri de depistare precoce ale unei tumori maligne, solicitarea asistenței medicale pentru simptomele unei posibile malignități și luarea deciziilor de către medici cu privire la utilizarea investigațiilor.

Comorbiditatea poate influența momentul diagnosticării LNH, într-un mod pozitiv sau negativ [170]. Manifestările clinice ale patologiilor concomitente pot determina un pacient să solicite mai devreme asistența medicală, ceea ce poate duce la un diagnostic mai precoce al LNH cu un grad mai mic de diseminare a bolii. Mai mult ca atât, manifestările clinice și de laborator ale LNH pot fi considerate, în mod eronat, ca simptome ale unei stări de sănătate preexistente și ar putea condiționa tergiversarea stabilirii diagnosticului. Dezvoltarea comorbidităților tind să vualeze tabloul clinic al maladiei oncologice, ceea ce prezintă un impact negativ inevitabil condiționând adresabilitatea și diagnosticarea tardivă într-un stadiu avansat al procesului tumoral cu scăderea supraviețuirii [171]. Această ipoteză a fost înaintată și confirmată de către echipa Salika și coautorii (2018), care au organizat un sondaj poștal a 2042 de respondenți cu vârsta de peste 50 de ani, locuitori UK. Autorii au constatat impactul comorbidităților cronice, tipice pentru această categorie de vârstă. Impactul pozitiv a fost interpretat prin adresabilitatea mai frecventă după asistența medicală în legătura cu dispensarizarea comorbidităților cronice, fapt ce a permis raportarea precoce a posibilelor simptome de tumoare. Impactul negativ a fost considerat adresabilitatea respondenților doar în cazul prezenței simptomelor vagi pentru o morbiditate coexistentă [171]. Intervențiile educaționale de sănătate publică pentru îmbunătățirea gradului de conștientizare al diagnosticării precoce a cancerului ar trebui să țină cont de faptul că persoanele care se confruntă cu unele acuze și manifestări directe sau indirecte de prezență a unei malignități au adesea și comorbidități, care afectează evaluarea simptomelor și căutarea de ajutor. Pacienții cu comorbidități care necesită vizite regulate la medicul de familie (de exemplu, hipertensiune arterială) ar putea beneficia în special de un management clinic holistic cu îndrumări clare și încurajându-i să raporteze simptome noi atunci când acestea apar.

În plan general, atunci când anumite opțiuni de tratament ale maladiei oncologice, inclusiv LNH, nu pot fi aplicate din cauza prezenței unor boli comorbide, riscul de deces prin cancer crește direct proporțional. Și viceversa, riscul de deces din cauza unor condiții de comorbiditate poate crește la subiecții supuși tratamentului pentru un anumit tip de malignitate [172].

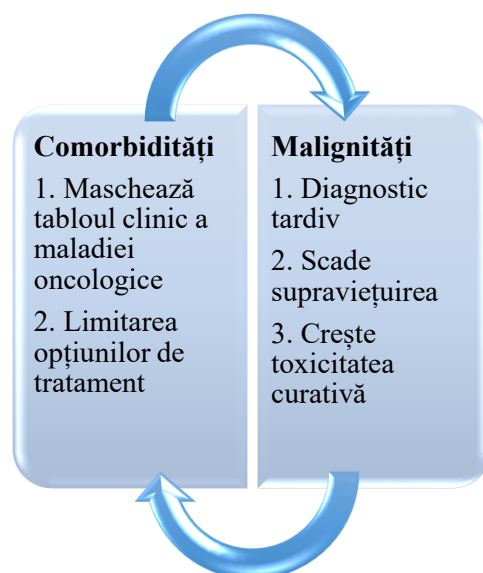


Figura 12. Interrelația comorbidităților cu maladia oncologică

La pacienții cu boli comorbide crește progresiv mortalitatea în următorii trei ani, iar la prezența a două sau mai multe boli ea va constitui 82%. Actualmente în practica clinică figurează și alte noțiuni precum povara sau complexitatea comorbidității. Prevalența comorbidității este între 20-30% în rândul populației generale și crește la 55–98% în rândul persoanelor în etate [173].

Modul în care comorbiditatea afectează toleranța tratamentului aplicat este direct proporțional cu tipul și severitatea comorbidității, precum, și cu tipul tratamentului specific. Comorbiditatea nu crește frecvența sau severitatea complicațiilor tratamentului în anumite situații [165]. Cu toate acestea, alte studii au raportat rate destul de mari de complicații la pacienții cu cancer și cu diferite comorbidități [165, 174].

Un factor important, cu potențial impact asupra tratamentului specific LNH, reprezintă interacțiunea simultană cu alte medicamente. Respectiv, pacienți cu comorbidități, care necesită polimedicație, au șanse mai mari de-a dezvolta o toxicitate crescută la chimioterapie din cauza interacțiunii acestora cu medicamentele administrate pentru comorbidități, ceea ce duce semnificativ la reducerea eficacității regimului terapeutic [174]. Nu se pune la îndoială faptul, că polimorbiditatea, polifarmacia sunt factorii care prezintă un impact asupra complianței la tratament ciclic sau de lungă durată [175].

Astfel, medicina modernă se confruntă nu doar cu optimizarea inovațiilor în conduita diagnostică și terapeutică personalizată, dar și cu problema asigurării complianței pacientului la terapia prescrisă [176]. Rezultatele studiului cercetătorilor Departamentului Hematologie al Centrului Universitar din Regatul Țărilor de Jos (2017) au demonstrat o complianță scăzută (50%) la tratamentul aplicat pacienților cu diferite tipuri de hemopatii maligne, precum leucemii și limfoame [177]. Conform opiniei autorilor, cei mai frecvenți factori care condiționează o

compliance redusă la pacienții cu hemopatii maligne sunt vârsta înaintată, stilul de viață sedentar și sprijinul social insuficient [177].

La nivel național în Republica Moldova (RM), se constată o lipsă de informații, studii fiabile referitoare la compliance la tratament al pacienților cu LNH. Identificarea și formularea factorilor cu impact negativ asupra aderenței la medicație, școlarizarea pacienților despre importanța terapiei continue, intervențiile terapeutice raționale reprezintă o problemă actuală în RM. Important de menționat conștientizarea și necesitatea aplicării diverselor scale de evaluare ale compliancei de către clinicieni, în special în cazul tratamentului unei maladii „cronice”. Acest tip de evaluare, cu caracter de autoevaluare, ar putea permite hematologilor să adapteze relațiile de compliance.

Țin să stipulez, că rezistența sau recăderea LNH nu demonstrează fuziunea directă cu compliance insuficientă la tratament, dar poate fi un marker de prognostic al rezultatului clinic rezervat. Pentru obiectivizarea compliancei sau non-compliancei la tratamentul indicat în LNH au fost elaborate mai multe tipuri de instrumente. Gradul de compliance și factorii care afectează aderența la tratament trebuie să fie evaluate și abordate în cauză de boală.

Chestionarul de compliance la tratament MORISKY-8, instrument simplu în aplicare utilizat pe scară largă în cercetarea clinică și practica medicală fiabilitatea și validitatea căruia a fost demonstrată [178]. Face parte din tipurile de chestionare eficiente care sunt propuse pacienților pentru completare prin autoevaluare, prin simpla bifare a răspunsurilor, nu necesită resurse financiare și este utilizat pe scară largă la pacienții cu boli cronice.

Deși, sunt multe dovezi palpabile precum, că unii pacienți cu malignitate și cu comorbiditate pot prezenta un risc crescut de complicații postterapeutice, modul în care tratamentele sunt tolerate de pacienți va depinde, desigur, de câțiva factori de interacțiune, inclusiv metoda de tratament al tumorii, tipul și severitatea comorbidităților [165].

Reieșind din cele expuse anterior, o preocupare deosebită reprezintă impactul comorbidităților asupra mortalității, calității vieții și serviciilor medicale acordate pacienților cu LNH. Progresele terapeutice au dus la îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu LNH, însă au crescut, de asemenea, morbiditatea și mortalitatea datorită efectelor adverse ale tratamentului. Au apărut metode eficiente de medicație ale multor boli, care până de curând erau considerate incurabile, iar rezultatul lor a fost fatal [179].

Comorbiditatea are un impact negativ asupra supraviețuirii pacienților cu LNH [174]. Această asociere este variabilă, în funcție de modul în care este măsurată comorbiditatea, de tipul LNH studiat și de populația inclusă în studiu.

Asigurarea îngrijirii pacientului cu comorbidități și LNH necesită o coordonare semnificativă, iar complexitatea îngrijirii care rezultă, este inevitabil asociată cu costuri mai mari

ale îngrijirii atât pentru pacienți, cât și pentru societate și sistemul de sănătate. Sunt mai puțin cunoscute și studiate comorbiditatea cu particularitățile patogenetice, clinice, conduita tratamentului și mortalitatea specifică LNH.

În cadrul unui studiu suedez (2007-2013) cu includerea a 3905 de pacienți adulți cu LNH DLBCL au fost evaluate patologiiile concomitente în baza indicelui de comorbiditate Charlson (ICC). În urma evaluării conform chestionarului, maladiile cardio-vasculare, diabetul zaharat și tumorile solide au prevalat. La 1737 ceea ce constituie 45% (Î 95%, 43%-46%) dintre pacienții incluși în studiu a fost diagnosticată câte o patologie concomitentă (scorul Charlson -1), iar în 997 de cazuri (26%) (Î 95%, 24%-27%) au avut două și mai multe comorbidități (scor Charlson ≥ 2).

Wasterlid și coautorii (2018) au menționat că, pacienții cu comorbidități au avut o probabilitate relativă mai mică de a primi tratament intensiv, adecvat agresivității tipului morfologic dat de LNH. Pacienții cu scorul Charlson > 1 , au avut un risc semnificativ crescut de deces pentru toate cauzele și nemijlocit LNH. Autorii studiului concluzionează că prezența comorbidităților condiționează un rezultat net inferior al tratamentului specific aplicat în cazul DLBCL, în principal datorită limitării regimului terapeutic intensiv [180]. Comorbiditatea este frecventă la pacienții geriatrici cu LNH (≥ 65 ani) și acest fapt trebuie luat în considerare la selectarea conduitei de tratament [180].

Gordon M. și colaboratorii săi (2024) și-au propus drept scop compararea asocierii comorbidităților individuale, indicilor de comorbiditate și supraviețuirea la 40.486 de pacienți vârstnici (> 65 de ani) primar diagnosticați cu diverse subtipuri morfologice de LNH pe parcursul anilor 2008-2017 [181]. Rezultatele cercetării au scos în evidență o frecvență mai înaltă al asocierii comorbidităților la pacienții vârstnici cu LNH agresive, cu prevalarea comorbidităților cardiovasculare, pulmonare, diabetul zaharat.

Tratamentul imunochimioterapic și radioterapic prezintă un impact direct și indirect asupra maladiilor cardiovasculare preexistente sau asociate ulterior, astfel alterând calitatea vieții pacientului [182]. Conform opiniei dnei doctor Giza și colegilor săi (2017), estimarea riscului cardiovascular prin utilizarea metodelor imagistice și paraclinice de laborator va permite detectarea precoce și tratamentul leziunilor cardiace subclinice [183]. Din cele expuse anterior se conturează necesitatea selectării tratamentului specific maxim personalizat și în funcție de prezența sau riscul asocierii comorbidităților [184].

Având în vedere cardiotoxicitatea cunoscută a imunochimioimunoterapiei aplicate pentru LNH, este necesar să fim precauți în special la pacienții cu patologii cardiace și cu insuficiență cardio-vasculară comorbidă [185]. Acest fapt a fost confirmat în cadrul studiului american condus de Battisti (2022), care a inclus 4901 de respondenți cu vârsta de peste 65 de ani cu LNH.

În ciuda faptului, că dovezile au susținut o relație cauzală între chimioterapie și tromboză, cea din urmă rămâne a fi subapreciată [121]. Cercetarea recentă a lui Dharmavaram (2020) a relevat o corelație între o stare procoagulantă și evenimente trombotice în hemopatiile maligne, inclusiv LNH [186].

Mahajan și colegii săi (2014) în baza datelor colectate a 16.755 de bolnavi cu LNH din Cancer Registrul statului California (SUA) a determinat, că un număr mai mare de comorbidități cronice a fost un predictor puternic pentru TEV [187]. LNH în conformitate cu aspectele clinice, particularitățile evolutive sunt divizate în subtipurile agresive și indolente, iar relația nemijlocită dintre subtipul de LNH și riscul de TEV nu a fost încă pe deplin clarificată. Conform opiniei lui Antic și coautorii (2018), modelele instrumentelor și scorurilor de apreciere ale riscului TEV nu individualizează și nu specifică în funcție de subtipul LNH [188].

Este bine cunoscut faptul că, sinteza anticorpilor aFL face parte din categoria factorilor de risc protrombotici asociate tumorilor maligne. Kungwankiattichai și coautori (2020) și-au propus aprecierea asocierii pozitivității anticorpilor antifosfolipidici cu asocierea evenimentului trombotic la 154 de pacienți primari cu LNH, de vârstă medie de 58.7 ± 16.5 ani, raportul femei-bărbați fiind de 1:1. Acest studiu de cohortă cu caracter prospectiv a scos în evidență o incidență de 35.7% (ÎI 95%, 28%-44%) (55 de pacienți) a pozitivității anticorpilor aFL: un singur anticorp aFL în 29.9% cazuri, doi anticorpi aFL-5.2% și trei anticorpi aFL-0.6% cazuri. Din acești 154 de pacienți au dezvoltat tromboze doar 8 (5.19%) (ÎI 95%, 2.3%-10%) respondenți, deci nu a existat o asociere certă între pozitivitatea anticorpilor aFL și incidența trombozei [25].

În 2020 o meta-analiza amplă a 35 de studii de cohortă selectate din bazele de date *PubMed*, *Web of Science* și *Embase* a fost efectuată de către Wang și colaboratorii (2020). Autorii au demonstrat asocierea dintre DZ și LNH la populația adultă de origine asiatică. În plus, dezvoltarea unui limfom malign a corelat negativ cu durata DZ. Riscul relativ de asociere al unui LNH a fost apreciat în primii 1-2 ani de la diagnosticarea diabetului zaharat [189]. Regimurile de imunochimioterapie de primă linie utilizate în programul de tratament al pacienților cu LNH agresive și indolente, includ și glucocorticoizi. Datorită unei doze cumulative înalte de glucocorticosteroizi pe durata tratamentului de primă linie al LNH, se dezvoltă un risc crescut de diabet zaharat steroid sau agravarea evoluției unuia deja preexistent [190]. Studiul retrospectiv al lui Lamar și colab. (2018) a constatat că la 75 (47%) (ÎI 95%, 39%-55%) din 160 de pacienți cu LNH a fost înregistrat cel puțin un episod de hiperglicemie [191]. Pe baza studiului danez (2022) care a inclus 34032 de respondenți adulți cu vârsta medie de 66 de ani divizați în 2 loturi: 5672 (16.7%) (ÎI 95, 16%-17%) de pacienți cu LNH și 28360 (83.3%) (ÎI 95%, 83%-84%) de respondenți din populația generală, concluzionăm că pacienții cu LNH tratați cu imunochimioterapice care conține glucocorticoizi nu prezintă un risc relevant mai mare din punct

de vedere clinic de DZ în comparație cu populația generală [192]. Tseng și colaboratorii (2019) au demonstrat asocierea dintre rata crescută a mortalității și vârsta mai tânără a pacienților cu diabet zaharat și LNH [193]. Institutul Național al Cancerului din SUA a examinat asocierea indicelui de masă corporală și DZ tip II cu LNH primar diagnosticate într-o cohorta multiethnică din cinci grupuri rasiale care a inclus 215.000 de participanți din Hawaii și Los Angeles. Autorii (2023) au concluzionat precum că stratificarea în funcție de IMC a scos în evidență o asociere statistic semnificativă a DZ tip II cu LNH doar în rândul persoanelor cu greutate corporală normală [194].

Republica Moldova este considerată a fi o regiune endemică pentru infecțiile virale hepatice B (HVB) și C (HVC), fiind înregistrată o prevalență de 1-2% pentru HVB și 1-5% pentru HVC [195, 196]. Având în vedere acest fapt, inevitabil prezența hepatitelor de genă virală ca comorbiditate a LNH prezintă interes de cercetare. Ba mai mult ca atât, în opinia lui Kim (2020), virusurile hepatotrope sunt recunoscute factori de risc pentru dezvoltarea limfomului malign, secundar implicării limfocitare și stimulării imune cu eventuala transformare [197]. Acest aspect patogenetic constituie o problemă de dispută internațională, fapt confirmat prin multitudinea cercetărilor efectuate pe parcursul ultimelor decenii în diferite țări cu includerea populațiilor de diferită etnie. Studiile realizate în Asia (Japonia, Coreea de Sud, China) și Europa (Italia), au scos în evidență o asociere statistic semnificativă între infecțiile hepatitei virale B și C cu LNH [197, 198, 199]. Contraverse sunt rezultatele cercetărilor din America de Nord (SUA și Canada) care nu au determinat interrelația patogenetică a hepatitelor virale, independent de subtip cu dezvoltarea LNH [200, 201]. Aceste divergențe ale rezultatelor cercetărilor intercontinentale ar putea fi în funcție de aspectele demografice, etnie, diferențe ale designului studiului etc. Printre datele consemnate despre comorbiditatea HVB și HVC cu LNH, am apreciat existența datelor inconsecvente furnizate de sursele bibliografice electronice din diferite baze de date și lipsa studiilor locale în această direcție.

Sunt cunoscute multiple scale, chestionare aplicate în activitatea clinicianului, dar și în cadrul cercetărilor științifice, pentru aprecierea comorbidităților pacienților și impactul lor asupra tratamentului și ratei de supraviețuire în funcție de vârstă, maladie [202]. Deosebim chestionare: Indicele de comorbiditate Charlson, Indicele Kaplan Feinstein, Indicele de coexistență a bolilor, Indicele de boală totală, Scala de evaluare cumulativă a bolilor, Scala bolilor cronice, Indice ajustat la grupuri clinice, Sistemul CIRS-G ș.a.

Cel mai frecvent utilizat este Indicele de comorbiditate Charlson, elaborat de M.E. Charlson în anul 1987, pentru a evalua prognosticul pe termen lung al pacienților polimorbizi. Fiind elaborat inițial poate prezice mortalitatea la un an pentru un pacient care poate avea multiple condiții co-morbide, cum ar fi patologia cardiacă, SIDA sau tumoare malignă [203]. Reprezintă

un total de 22 de indici. Fiecărei condiții din scorul Charlson i se atribuie un scor atunci, când se calculează indicele Charlson ponderat, indiferent de sistemul de codificare utilizat.

Prevalența comorbidității hemopatiilor maligne nu este cunoscută și nu este suficient studiată. Sunt mai puțin cunoscute și studiate comorbiditățile cu particularitățile lor patogenetice, clinice, impactul lor asupra conduitei tratamentului și mortalitatea specifică a pacientului cu LNH și comorbidități.

1.6. Calitatea vieții pacienților cu limfoame non-Hodgkin

Medicina modernă întrunește nu doar o rată crescută de diagnosticare a proceselor maligne, dar și o creștere a ratei de supraviețuire și ameliorare a calității vieții. Cercetarea calității vieții explorează experiența unei persoane sau a unei populații cu una din maladii pentru a produce o înțelegere detaliată și aprofundată prin prisma psihosocială sau clinică. Conform reviuului literaturii de specialitate, calitatea vieții pacientului cu LNH legată de sănătate și alte aspecte (simptome, starea funcțională, aderarea la tratament și satisfacția față de îngrijire) raportate de către pacient atât pe parcursul tratamentului cât și ulterior, sunt indicatori valoroși care contribuie la luarea unor decizii de tratament individualizate și corelează cu măsurile stabilite ale rezultatelor specifice bolii [204-206].

Calitatea vieții este un indicator de prognostic pentru supraviețuire la pacienții cu LNH. În ultimele decenii în era noilor terapii țintite cu anticorpi monoclonali, anticorpi bispecifici, inhibitori de brutonkinază ș.a., prognosticul în LNH s-a îmbunătățit semnificativ, cu rate de supraviețuire în funcție și de gradul de rambursare din partea asigurării medicale a acestor preparate medicamentoase. Astfel zis, supraviețuirea pacienților cu LNH în țările cu venituri mari este de peste 80%, iar în America de Sud și cea Centrală este sub 50% [207]. Planul European de Combatere a Cancerului, lansat pe 3 februarie 2021, are, printre pilonii principali, creșterea calității vieții supraviețuitorilor cancerului și abordarea psihosocială a acestora [208]. „*O viață mai bună pentru pacienții bolnavi de cancer*”, constituie o inițiativă de premieră lansată în cadrul aceluiași Plan European de Combatere a Cancerului și care se concentrează asupra îngrijirii ulterioare. Dar, pentru a înțelege în esență reintegrarea supraviețuitorilor este strict necesară însușirea aspectelor psihosociale și a calității vieții pacienților la etapa de diagnosticare și de pe durata aplicării terapiei specifice.

Elaborarea și sinteza studiilor de cercetare a calității vieții poate oferi informații despre experiențele unei cohorte de respondenți, poate lumina o problemă specifică de îngrijire a sănătății și poate contribui la dezvoltarea teoriei cu privire la un fenomen [209].

Calitatea vieții unui pacient reprezintă un termen descriptiv, care caracterizează starea de bine emoțională, socială, fizică și abilitatea funcțională normală [210]. Din punctul de vedere a lui

Dege Laslo Csaba „*Calitatea vieții este, de fapt, o evaluare a efectelor bolii și tratamentului aplicat în urma autoevaluării subiective de către pacient, ceea ce ar putea să nu coincidă cu viziunea obiectivă al medicului*” [211]. Respectiv, pacienții își pot aprecia subiectiv starea generală ca fiind satisfăcătoare, dar să nu coincidă cu rezultatele evaluării de către medic.

Conform Lavandati și coautorii (2015), calitatea vieții este un rezultat al condițiilor de viață și al activităților, care compun viața umană la necesitățile, valorile, aspirațiile umane [212]. Misiunea Societății Internaționale pentru cercetarea calității vieții (ISOQOL)-comunității globale de cercetători clinicieni, profesioniști din industria farmaceutică și medicală, membri a asociațiilor de pacienți, este de a promova studii științifice ale sănătății legate de calitatea vieții pentru a identifica intervenția eficientă și promptă, a spori calitatea actului medical și a promova sănătatea [213]. La fel, o direcție de activitate a *European Hematology Association* (EHA) constituie promovarea evaluării rezultatelor raportate de pacientul hematologic în activitatea clinică zilnică și în studiile clinice prin încurajarea asociațiilor profesionale hematologice internaționale în colaborare cu asociațiile pacienților [214].

Printre componentele cercetării calității vieții se regăsesc:

1. Acceptul și bunăvoința pacientului de participare prin autoevaluarea calității vieții;
2. Explorarea aspectelor fizice, psihologice, sociale, bunăstarea spirituală și economică a pacientului, evaluarea și diferențierea componentelor legate de sănătate și nu doar;
3. Studiarea calității vieții în dinamică va permite monitorizarea continuă a stării pacientului, pentru evaluarea rezultatelor tratamentului.

Problema calității vieții a bolnavilor oncologici este relevantă în prezent. În ciuda importanței clinice, cercetările sunt rare și etiologia complexă [215]. Maladia oncologică nu mai este considerată inevitabil fatală și incurabilă, fapt ce condiționează creșterea numărului supraviețuitorilor cu LNH și este important de a soluționa provocările cu care ei se pot confrunta [216]. Această idee a fost reflectată de Alabdaljabar și colegii săi (2022) în urma reevaluării supraviețuitorilor LNH. Autorii au evidențiat 3 probleme majore care trebuie luate în considerare în supraviețuirea pacienților cu LNH în urma aplicării noilor opțiuni terapeutice și asocierii complicațiilor potențiate ale acestora: calitatea vieții, incertitudinea cu privire la viitor și posibilele complicații ale sănătății fizice (inclusiv boli cardiovasculare, tromboze, infertilitate și neoplasme induse secundar) [217].

Într-adevăr, răspunsul la tratament și supraviețuirea pacienților cu LNH constituie criteriile de bază biomedicale de evaluare a rezultatului strategiei terapeutice. Deoarece aceste criterii categoric nu reflectă bunăstarea psihoemoțională, socială și capacitățile funcționale în viața de zi cu zi a pacienților cu LNH, ele devin și mai importante, fiind analizate și interpretate prin prisma calității vieții lor [218, 219, 220]. Kang și coautorii (2018) au constatat că, majoritatea

supraviețuitorilor cu LNH de peste 5 ani de la obținerea remisiunii complete, încă aveau teamă de posibila recădere, iar bunăstarea psihosocială rămânea nesatisfăcută. [221].

Studiu de caracter prospectiv, de cohortă realizat în Coreea (2020), evaluând frica de recădere a bolii la 467 de pacienți cu limfom malign care au finalizat programul de tratament, a apreciat la 76 (16.3%) (Î 95%, 13%-20%) de respondenți un nivel ridicat de îngrijorare asociat cu o stare generală de sănătate, funcționare fizică, emoțională și socială semnificativ mai joasă decât la pacienții fără frica de recădere [220, 222]. Important de menționat este faptul că, interesul de a studia calitatea vieții pacienților cu LNH este explicat prin durata îndelungată a programului de tratament, fapt ce lasă loc de interpretare a LNH ca maladie cronică.

Au fost analizate lucrări ce au vizat ținut conceptul de calitate a vieții a pacienților cu maladii oncologice, inclusiv LNH, și s-a concluzionat că acest criteriu a devenit important în stabilirea strategiilor de sănătate pentru acești pacienți [206, 223]. Calitatea vieții pacientului cu LNH a devenit o sarcină din ce în ce mai importantă în oncohematologie [224], dar mai puțin propusă la nivel național. Lipsa colectării și raportării indicatorilor calității vieții în hemopatiile maligne, inclusiv LNH în Republica Moldova, ar putea fi explicată prin subaprecierea semnificației acestora, direcția de bază rămânând a fi considerată eficacitatea terapeutică.

Dezvoltarea LNH are repercusiune profundă asupra calității vieții, determină o serie de variații în stilul de viață al pacientului și familiei acestuia. Spitalizările prelungite, cu o anumită periodicitate în funcție de programul de tratament, costul tratamentului modern cu molecule noi, îngrijorarea pierderii independenței, întreruperea activității profesionale determină o serie de schimbări de roluri, la care pacientul cu LNH trebuie să se adapteze [225]. Diagnosticul și strategia terapeutică a LNH induce modificări importante și uneori radicale în modul de a trăi cu schimbările fizice (alopecia, sindromul Cushing, modificări ale pielii ș.a.) și emoționale datorate disconfortului, durerii, schimbărilor estetice, dependenței și pierderii stimei de sine [226].

Din viziunea exprimată de Lavdaniti și coautori (2015), este absolut necesară evaluarea impactul LNH și tratamentului lui asupra calității vieții pentru elaborarea strategiilor de reducere ale efectelor adverse fizice, psihologice, sociale și spirituale asupra vieții pacienților cu hemopatie malignă, iar scopul comun al echipei medicale, este nu doar prelungirea vieții, ci și menținerea calității vieții pe parcursul tratamentului LNH și ulterior după finisarea medicației specifice [212]. „Nu este suficient să adăugăm niște ani la viață, ci trebuie să insuflăm viață în acești ani” [211].

Conform lui Barbus și coautorii săi (2018) [227], calitatea vieții legată de sănătate reunește și este axată în principal pe 4 domenii:

1. Sănătatea fizică
2. Sănătatea psihologică
3. Gradul de independență

4. Relațiile sociale.

Sănătatea fizică al pacientului oncologic concepe capacitatea de exercitare activități zilnice, sociale, intelectuale, funcția emoțională, atingerea securității economice [228]. Fischetti (2019) a demonstrat faptul că, activitatea fizică a pacienților oncologici urmează o evoluție sinusoidală manifestată prin scăderea activității fizice inițial în perioada de cercetare, diagnosticare și pe parcursul tratamentului specific [229]. Ulterior, în funcție de răspunsul la tratament se apreciază o evoluție pozitivă cu tendința de creștere al activității fizice [211]. În opinia lui Kirtane (2023), acest fenomen bineînțeles este condiționat de o multitudine de factori psihoemoționali (sindromul depresiv-anxios), factori specifici patologiei și tratamentului aplicat (astenia, anemia, dispnea, durerea, efectele secundare ale chimioterapiei, durerea, sindromul paraneoplazic) [230]. Totalitatea acestor factori subiectivi și obiectivi condiționează inactivizarea, pasivitatea pacientului ceea ce alterează calitatea vieții lui.

Conform cercetărilor din SUA, reprezentanți ale Universității din Carolina de Nord Lineberger, Universității de Asistență Socială din Carolina de Nord, Universității Duke de Medicină și Școlii de Nursing Chapel Hill (2022), care au evaluat 555 de supraviețuitori cu LNH și au apreciat că astenia asociată LNH în 27.7% (ÎI 95%, 24%-31.5%) de cazuri a fost clinic prezentă la etapele inițiale cu persistență, dar tendință de regresie la cinci ani de supraviețuire- în 18.7% (ÎI 95%, 16%-23%) cazuri. Autorii (2022) au constatat un impact negativ al asteniei în diferite perioade de timp asupra activității zilnice, performanței profesionale, hobby-urilor, relațiilor psiho-sociale, intime și însuși capacitatea de a face față tratamentului agresiv [231].

Studiile Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului (*EORTC*) , Lymphoma Group și Lymphoma Study Association (*LYSA*) realizate în 2015 având ca scop evaluarea asteniei la 1619 supraviețuitori cu LNH, a scos în evidență faptul că nivelurile de astenie au rămas constante până la vârsta de 70 de ani, iar comparativ cu datele populației generale, au prezentat modificări ale nivelului de astenie odată cu vârsta, între cele ale populației generale cu și fără tulburări de sănătate [232].

Durerea este o altă manifestare a stării fizice al pacientului oncologic și are un impact negativ asupra calității vieții lui. Pe baza datelor selectate din 122 de articole, prezentate de Marieke H.J. van den Beuken-van Everdingen (2016), frecvența durerii la finisarea tratamentului specific a fost de 39.3%; 55.0% în timpul tratamentului antitumoral [233]. Metaanaliza a 52 de studii a constatat o prevalență procentuală de 38% a durerii moderate până la severe. Neuropatiile periferice cel mai frecvent au fost apreciate în cancerul mamar, cancerul pulmonar, limfoamele maligne, mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom. Autorii au concluzionat lipsa corelației vârstei, rasei cu prevalența durerii.

Distrucțiunile osoase, invazia în organe, în sistemul nervos central și periferic, tromboembolia sunt factorii ce contribuie la menținerea și creșterea în intensitate a durerii cauzate de LNH [234].

Cuvântul „cancer” este asociat cu o boală care poate pune viața în pericol și să o considere „*contagioasă din punct de vedere moral*”, evitând chiar și să-i pronunțăm numele [235]. Primele date despre asocierea depresiei și oncologie pot fi regăsite în tratatele lui Hipocrate.

Pacienții cu LNH sunt supuși nivelurilor ridicate de suferință psihologică în timpul diagnosticării și tratamentului intensiv și de durată [236, 237]. Tratamentul aplicat pacienților cu LNH este complex, sistemic și respectiv, creează o povară semnificativă nu doar asupra stării fizice și somatice ale pacientului, ci și asupra personalității lui și, mai ales, asupra stării lui emoționale [238]. Factorii psihosociali afectează calitatea vieții, nivelul de confort și compleanța tratamentului, care pot afecta supraviețuirea pacienților cu LNH [239].

Potrivit grupului de lucru (2022) al Departamentului de Științe ale Sănătății, Unitatea de Psihologie și Psihiatrie, Universitatea din Florența, Italia, stresul, depresia și anxietatea au fost considerate dimensiuni relevante ale stării psihologice a pacienților cu limfom. Rezultatele cercetării lui Miraglia Raineri (2022) au evidențiat importanța luării în considerare a factorilor psihosociali în hematologie [240]. În susținerea acestei idei vine și rezultatul cercetării lui Oreofe O. Odejide și echipa sa (2022), care a analizat statutul psihosocial la 154 de pacienți cu limfom și a apreciat prezența anxietății în 51.6% (Î 95%, 43%-59%) de cazuri, iar a depresiei la 27.6% (Î 95%, 20%-35%) de respondenți [241].

Depresia cronică se asociază cu deficiențe importante în rolul parental, în activitățile gospodărești, la serviciu și în activitățile educaționale, de instruire și cele sociale [242]. Depresia secundară dezvoltării LNH, se manifestă prin dispoziție depresivă persistentă, menționată atât de pacient, cât și de persoanele apropiate. Pacienții au sentimentul de nesiguranță, au regrete pentru faptul că s-au îmbolnăvit și nu mai au posibilitatea de a face activitățile pe care le puteau face anterior [243]. Potrivit cercetătorilor lui Glasdam și echipa (2020), pacientul care simte că îi este „greu” cu membrii familiei sale, deseori prezintă depresie, pierderea speranței, fatigabilitate și calitatea vieții redusă. Cu toate acestea, acei pacienți care sunt capabili să găsească semnificația bolii au o calitate a vieții mai bună [244].

Rezultatele unui alt studiu chinez aplicat pe un eșantion de 227 de pacienți cu hemopatii maligne au arătat că prevalența simptomelor depresive au fost în 66.1% (Î 95%, 59.5%-72%) de cazuri, iar anxietatea a fost constatată la 45.8% (Î 95%, 39%-52.5%) de pacienți incluși în studiu [245]. Rezultatele expuse anterior, sugerează că, pacienții cu hemopatii maligne care posedă niveluri ridicate de resurse psihologice pozitive pot manifesta mai puține simptome de suferință psihologică. Rezultatele cercetării indică faptul că îmbunătățirea resurselor psihologice pozitive poate fi luată în considerare în dezvoltarea strategiilor pentru scăderea simptomelor depresive și

anxietate [245]. Aceste rezultate au implicații clinice clare pentru intervențiile psihologice menite să îmbunătățească calitatea vieții pacienților cu hemopatii maligne [246]. Anxietatea pacienților cu LNH se manifestă prin: sentimente de nesiguranță, spaimă, frica de moarte, nesiguranța evoluției maladiei, teama că nu-și va putea controla durerile, frica de apariția dizabilităților care creează dependență de ceilalți, teama de schimbarea aspectului exterior. Insomnia, hipocondria, tulburările de atenție și memorie, lipsa de speranță, neajutorarea sunt alte simptome care însoțesc afecțiunea neoplazică [247].

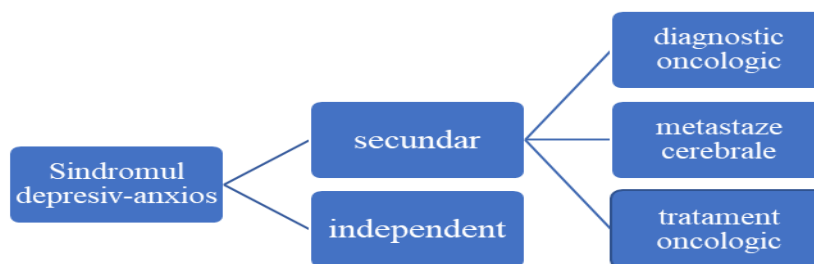


Figura 13. Etiologia sindromului depresiv-anxios la pacienții oncologici [247].

Manifestările clinice ale sindromului depresiv-anxios prezintă fluctuații în timp pe parcursul afecțiunii neoplazice. „Răspunsul emoțional” este mai accentuat la etapele de suspiciu și apoi de stabilire al diagnosticului oncologic, iar pe parcurs, în funcție de eficacitatea la imunochimioterapie și constatarea unei evoluții favorabile, starea psihică se poate îmbunătăți cu reparația speranței și reparația planurilor de viitor [248].

Fazele evolutive ale „răspunsului emoțional” au fost confirmate în cadrul studiului efectuat în Rusia (2018), cu includerea a 138 de pacienți cu limfoame maligne (77 (55.8%) (Î 95%, 47%-64%) de bolnavi cu Limfom Hodgkin și 61 (44.2%) (Î 95%, 36%-53%) cu Limfom non-Hodgkin). În faza inițială la etapa de confirmare a diagnosticului și inițierea tratamentului, pacienții cu limfoame maligne au fost caracterizați prin negare (14.6% (Î 95%, 7.3%-24%), respectiv 9.5% (Î 95, 3.7%-20%)) și recunoașterea parțială a naturii maligne boli (46.3% (Î 95%, 35%-58%), respectiv 45.2% (Î 95%, 31.5%-57.5%)) [228]. Fenomenul de negare a constat în nerecunoașterea naturii maligne a bolii, dar pacientul nu a negat însăși faptul de prezență a bolii, a acceptat să fie tratat. În faza finală la majoritatea pacienților din toate grupurile (69.7% (Î 95%, 39%-56.5%) de cazuri) motiv pentru recuperare conținea obiective specifice de viață (fondarea unei familii, creșterea copiilor, obținerea educației, implementarea profesională câmp) [228]. Autorii acestui studiu constată predominarea în cadrul perioadei inițiale a tratamentului frica de chimoterapie sub formă de temerile de modificări, mutilări ale aspectului, apariția diverselor complicații secundare ș.a. Pe măsura continuării tratamentului, pacienții au observat mai des că erau „gata” pentru a îndura orice complicație, reacție adversă a tratamentului, principalul scop este să se trateze [228]. În timp creștea nivelul de conștientizare al pacienților despre boală și tratament. Acuzele

hipocondriace au devenit mai specifice și reflectau părerile pacientului despre boală, ipotezele, așteptările sale și ar putea fi o solicitare către alții pentru înțelegere, simpatie și informații despre boală. Procesul de formare al unei atitudini față de boală este asociat cu adaptarea psihologică a unei persoane. Asistență psihologică profesională acordată bolnavului oncologic, induce acceptarea naturii maligne a bolii, nu numai pe plan cognitiv, dar și la nivel emoțional, contribuie la o adaptare psihologică a pacientului la boală și tratament [228].

Sigur, în cazul pacienților și supraviețuitorilor de LNH cu un nivel ridicat de distres oncologic este nevoie de o evaluare psiho-oncologică, psihologică și socială comprehensivă pe niveluri de risc. În plus, planul coordonat de îngrijire al supraviețuitorilor trebuie maxim personalizat și să aibă incluse suport și asistență psiho-socială [237].

În procesul de tratament, medicul intră direct în interacțiune psihologică cu pacientul. În tratamentul unei malignități, această interacțiune este mai mare, mai profundă decât cu oricare altul și este important pentru tratamentul pacientului și adaptarea lui la boală [249]. Conform studiului lui Bash (2018) ș.a. care vizează identificarea socio-psihologică, nevoile pacienților oncologici, s-a demonstrat că, inițial este necesară stabilirea relațiilor între medic și pacientul oncologic și apoi urmează consilierea psihoterapeutică, psihologică și utilizarea agenților psihofarmacologici [249]. În activitatea profesională a medicilor oncologi ar fi nevoie să interacționezi nu cu un pacient obișnuit, dar cu profunzimea unui pacient care suferă, care are nevoie de emoții, de suport. Acest fapt devine posibil dacă medicul are empatie – una dintre principalele calități comunicative ale unui medic [249]. Lipsa informației despre boală sau informarea slabă despre diagnostic, cu privire la tratamentul și starea pacientului, aprofundează anxietatea, creează temeri și poate crea sau consolida simptomele bolii [250]. Este important de a fi natural, de a vorbi cu pacientul despre dureri, temeri, griji. În opinia lui Kai Ping Tan (2023), principalul lucru este ca pacientul să simtă că toți cei implicați în tratamentul maladiei oncologice sunt în apropiere tot timpul, să ajute împreună să depășește pas cu pas boala [251].

Independent de stadiul bolii și tipul histologic al LNH, o stare de performanță depreciată este un obstacol major, care limitează aplicarea tratamentului specific în volumul necesar [252]. Starea de performanță (Scala ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*) – se referă la nivelul de activitate de care pacientul este capabil [253]. Aceste instrumente de evaluare standard s-au dovedit a fi corelate cu răspunsul la imunochimioterapie, tolerabilitate ei, calitatea vieții pacienților cu tumoare malignă și supraviețuirea acestora [254]. Starea de performanță este un factor important în determinarea calității vieții, alegerea tratamentului și instrumentul de prognostic la pacienți. Toate sistemele de punctaj utilizate în prezent măsoară performanța pacientului în mod subiectiv fiind supuse prejudecății [255]. Instrumentele de evaluare au un indicator de prognostic și predictiv independent de stadiul bolii și tipul histologic, care reflectă condițiile de comorbiditate

ce influențează evoluția maladiei în urma tratamentului indicat. Statutul de performanță este un instrument important folosit de medicii oncologi pentru a evalua gradul de independență a pacienților în cazul terapiei citostatice și pentru a prezice prognosticul în cazul tumorii maligne cu un grad înalt de răspândire [253]. În contextul studiilor clinice, aceste instrumente sunt utilizate pentru a asigura un grad de omogenitate în raport cu statusul de performanță al populației studiate.

LNH și tratamentul acestuia poate crea impedimente în îndeplinirea activităților sociale, cum ar fi capacitatea de a lucra sau participa la activități sociale comune [212]. În secolul XX, modelul biopsihosocial a înlocuit modelul biomedical al bolii. Este modelul de personalitate într-o situație de boală și tratament, considerând o persoană aflată într-o amenințare vitală [256, 257].

Conștientizarea și îngrijirea de sine a pacienților sunt importante pentru a reduce întârzierea diagnosticului în momentul recidivei. Mai mult, abilitățile de comunicare și cunoașterea mai bună a opțiunilor de tratament ar putea fi mai răspândite în rândul pacienților cu o poziție socioeconomică mai bună [258].

Beneficiile intervențiilor psihosociale au fost susținute de echipa de cercetători condusă de Amatya (2023) [259]. Concluziile formulate sugerează necesitatea unei conștientizări mai mari a factorilor moderatori asociați cu stresul emoțional și eficacitatea intervenției, precum și mecanisme de schimbare asociate cu componentele de intervenție active sau inactive. Este foarte important să se ia în considerare suferința, tensiunea continuă a supraviețuitorilor de cancer, pentru a determina un nivel cel mai optim de îngrijire bazat pe nevoile, necesitățile lor psihologice și sociale și este recomandat un model de îngrijire în trepte de intervenție [260]. Ca urmare a evaluării și revizuirii a 20 studii publicate în baza de date *PubMed* (2009-2020), Tsatsou și coautorii (2021) au scos în valoare impactul psihosocial asupra pacienților cu remisiune completă [260].

Suportul social poate fi acordat de membrii de familie, colegii de serviciu, prieteni, dar și de instituții, precum biserica sau diverse forme de protecție socială [248]. Membrii de familie, rudele și prietenii pot deveni o resursă pentru recuperarea completă a pacientului oncologic sau câte odată, invers – pot deveni un factor suplimentar de stres, care duce la agravarea stării emoționale a pacientului și, ca urmare, reduce șansele de recuperare [261]. Astfel, importanța cercetărilor asupra relațiilor familiale ale pacienților cu LNH pare a fi extrem de semnificativă și relevantă. Nevoile psihosociale și calitatea vieții pacienților cu LNH rămân puțin studiate [262].

Prin urmare, este relevantă evaluarea problemelor de ajustare din perspectiva pacientului cu LNH în comunitate, cum ar fi problemele personale, abilități de adaptare la noile cerințe asociate cu cerințele crescute de îngrijire, incapacitatea de a reveni la muncă, constrângeri financiare, stres conjugal ș.a. Aceste evaluări subiective permit pacienților să-și exprime experiențele într-un mod mai larg, ceea ce va fi util în continuare la identificarea nevoilor de îngrijire a pacientului pentru un management interdisciplinar. Aceste constatări au implicații

importante pentru clinicienii care tratează și evidențiază necesitatea unui model de îngrijire durabil (care include reabilitarea) și evaluarea funcției și a altor rezultate ale supraviețuirii în practica clinică de rutină, pentru planificarea și furnizarea serviciilor.

Cercetările ulterioare ar trebui să se concentreze asupra strategiilor de coping ale pacienților cu cancer într-o perspectivă relațională, deoarece oportunitățile de adaptare sunt încorporate în contextul social și relațiile sociale [244]. Acest aspect devine tot mai important, inclusiv în luarea deciziilor cu privire la aprobarea diverselor tratamente oncologice specifice. Studiile privind calitatea vieții fac parte a unui protocol clinic de cercetare efectuată în conformitate cu medicina practică calitativă (*Good Clinical Practice-GCP*). Fiecare instrument trebuie să aibă calități precum:

- obiectivitate – capacitatea de a măsura ceea ce trebuia măsură
- fiabilitate – gradul de libertate împotriva erorilor aleatorii
- sensibilitate – capacitatea de a reflecta ceea ce se întâmplă în timpul se schimbă, adesea minim, dar clinic semnificativ
- reproductibilitate [263].

Metodele aplicate pentru studierea calității vieții sunt scorurile și chestionarele care permit evaluarea fiecărei componente a calității vieții separat implicând o evaluare specifică fenomenului calității vieții [228]. Metodele pentru evaluarea *HRQOL* sunt împărțite de regulă în chestionare generale, specifice tipului de malignitate, simptomelor și tratamentului. În prezent, este o practică comună ca anchetatorii din studiile clinice să folosească o evaluare generală a calității vieții din punct de vedere a sănătății pentru a obține date subiective care vor sta la baza unei strategii care are atât puncte forte, cât și puncte slabe.

Disponibilitatea instrumentelor validate va ajuta la standardizarea procesului de raportare a calității vieții, iar individualizarea lor maximă ar putea contribui la creșterea interpretabilității acestuia [264]. Regretabilă este lipsa cercetărilor privind aplicarea unui instrument model pentru a prezice riscul de simptomatologie depresivă la pacienții cu LNH.

Sunt cunoscute peste 400 de scale, chestionare aplicate în activitatea clinicistului, dar și în cadrul cercetărilor științifice, pentru aprecierea justă a calității vieții pacienților. Deosebim chestionare:

1. Generale
 - a) Indicele bunăstării psihologice generale (GWB),
 - b) SF-8.
2. Speciale – concepute special pentru pacienții cu maladii oncologice:
 - a) European Organisation for the Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30)

- b) Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G),
- c) Visual Analogue Scale-Cancer (VAS-C) [228].

Indicele bunăstării psihologice generale (*General Well Being* – *GWB*), reprezintă un chestionar aplicat cu scop de autoevaluare, care pune în evidență elementele subiective despre bunăstarea sau suferința psihologică [265]. Scoruri mai mici reflectă suferință psihoemoțională, iar scorurile mai mari reflectă bunăstarea pozitivă.

Chestionarul EORTC QLQ-C30 este unul dintre chestionarele cele mai utilizate pe scară largă, în ultimii 30 de ani, în cercetarea calității vieții pacienților cu maladii oncologice [266]. EORTC QLQ-C30 a fost apreciat în peste 9.000 studii clinice sau studii academice mondiale [267]. În cadrul studiului european din 2018 au fost apreciate scorurile domeniului QLQ-C30 care a stat la baza „Normă europeană QLQ-C30”. Au fost colectate date cu referire la QLQ-C30 de la populația generală din 11 țări ale Uniunii Europene (UE), Rusia, Turcia, Canada și Statele Unite ale Americii [268]. Acest studiu a generat date normative europene (și nord-americe) și individuale pentru EORTC QLQ-C30 pe baza unei strategii comune de eșantionare și a proiectului de sondaj. Ca rezultat este recomandarea „Norma europeană QLQ-C30” de a fi utilizată pentru a compara calitatea vieții bolnavilor oncologici raportată la sănătate cu datele privind populația generală, în special în proiectele multinaționale [268, 269]. Până în prezent, EORTC QLQ-C30 a fost tradus și validat lingvistic în mai mult de 60 de limbi, cu peste 20 adaptări locale suplimentare și alte traduceri în curs de desfășurare [270]. Utilitatea și validarea acestui chestionar pentru aprecierea calității vieții a 156 de supraviețuitori cu LNH a fost demonstrată în cadrul studiului malaezian (2016), care a constatat că urmărirea în dinamică a supraviețuitorilor cu limfom pentru orice tulburare psihologică este absolut argumentată pentru oferirea consilierii și sprijinului precoce, fapt ce poate îmbunătăți calitatea vieții supraviețuitorilor [271].

EORTC QLQ-C30 a demonstrat dovezi bune ale validării conținutului pentru evaluarea sănătății funcționale, a sarcinii simptomelor și a calității vieții legate de sănătate la 113 de pacienți adulți cu procese maligne cu diferite localizări: 85 (75%) (Î 95%, 66%-83%) de respondenți europeni și 28 (25%) (Î 95%, 17%-34%) de respondenți din SUA, în cadrul analizei tematice cu evaluarea asemănarilor între tipurile de cancer, gradul de diseminare și țările sau limbile cu colectarea datelor între 20 și 90 de minute în cadrul studiului multicentric petrecut între 2016 și 2020 [272].

Pe parcursul ultimei decade de ani sunt publicate rezultatele unor tentative de a individualiza maxim diferite scoruri generale de evaluare a calității vieții pacienților oncologici către particularitățile unor nozologii, precum pentru simptomele LNH B celulare: LNH agresive – QLQ-NHL-HG29 [270] și LNH indolente – QLQ-NHL-LG20 [270], dar nu sunt încă pe deplin validate [273]. Dat fiind că, rezultatele autoraportate de către pacienți la completarea

chestionarelor pot diferi, în funcție de mai multe particularități (stadiul bolii, polimorbiditatea ș.a.) servesc argument elaborării chestionarelor adaptate lor.

Reprezintă un chestionar cu 30 de itemi, care cuprinde cinci scări funcționale (fizice, de rol, cognitive, emoționale și sociale), nouă subscale / elemente de simptome (oboseală, greață / vărsături, durere, dispnee, insomnie, pierderea poftei de mâncare, constipație, diaree) și dificultăți financiare [274].

Scalele sunt grupate pe categorii:

- scale funcționale,
- scale ale simptomelor,
- scale cu un singur item,
- scala stării generale a sănătății.

În cadrul evaluării scalelelor funcționale și scalelor de sănătate generală scorurile mai ridicate indică o mai bună calitate a vieții, iar la scalele de simptome și cele cu un singur item scorurile mai ridicate indică o situație inversă – calitate mai proastă a vieții pacienților. Se calculează scoruri individuale pe fiecare scală [248]. Informația obținută de la pacient, din acest chestionar, poate adăuga date importante în studiile clinice și contează la luarea deciziilor medicale.

SF-8 definită ca Sănătatea Generală Auto-Evaluată sau Sănătate Auto-Evaluată, reprezintă metoda de apreciere a calității vieții din punct de vedere subiectiv și conține doar 8 întrebări care caracterizează 8 subscări: funcționale, limitări de mișcare pe motiv de problemelor de sănătate fizică și/sau psihoemoțională, durerea, starea generală de sănătate, vitalitatea, activitate socială [275]. SF-8 reprezintă versiunea prescurtată a scalei de valorificare a calității vieții utilizată în studiul respondenților cu tumori maligne [276].

Datorită implementării tehnologiei informaționale moderne, accesibilă cu aplicare în diferite domenii ale sănătății, inclusiv serviciu oncologic, devine posibil ca medicii nu doar să obțină informații în timp util despre starea psiho-emoțională și calitatea vieții pacientului, dar oferă și soluții în asistență informațională pentru adoptarea individuală medicală și managerială.

Screeningul regulat al simptomelor fizice și psihosociale prin utilizarea instrumentelor validate pentru pacientul cu LNH, ar putea crește gradul de conștientizare și recunoașterea simptomelor și poate contribui la gestionarea acestora [277]. De altfel, calitatea vieții trebuie măsurată deoarece luarea unei decizii de tratament este o sarcină dificilă și cu implicații emoționale. Decizia poate afecta permanent calitatea vieții după tratament, fiind necesar a se lua în considerare patru domenii: stadiul bolii, rezultatul așteptat și eficacitatea tratamentului, stilul de viață și toleranța pentru efectele adverse secundare potențiale ale terapiei. Compararea rezultatelor unui pacient cu cele ale pacienților de aceeași vârstă și sex poate ajuta la asigurarea pacientului că ceea ce el sau ea se confruntă este „normal” sau îl poate împuternici pe pacient să ia măsuri [278].

Din cele expuse mai sus reiese că scopul nostru mai larg este de a produce dovezi care pot contribui la proiectarea viitoarelor intervenții educaționale în domeniul sănătății publice (de exemplu, „campanii de conștientizare”) pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților cu LNH. Evaluarea calității vieții legate de sănătate poate prezenta un impact asupra evaluării risc-beneficiu a terapiilor personalizate aplicate pacienților cu LNH, iar integrarea datelor raportate de pacient pentru terapiile individualizate sunt absolut necesare.

Îmbunătățirea preciziei evaluării calității vieții legate de sănătate va spori valoarea reală finală a moleculelor noi.

Sinteza capitolului 1

Dereglările de hemostază, fie cu risc protrombotic, fie cu risc hemoragic, în cazul pacienților cu LNH sunt condiționate multifactorial printr-o patogenie complexă, iar lipsa datelor clinice și paraclinice depline limitează incontestabil aprecierea justă a tuturor factorilor de risc, respectiv, se solicită aprecierea nu doar a factorilor de risc de dereglare ale hemostazei cu referire la LNH, dar și factorii individuali cu impact asupra hemostazei.

Prezența anticorpilor aCL, AL, anti β 2GPI poate contribui la sporirea riscului asocierii complicațiilor trombotice la pacienții cu LNH. Seropozitivitatea lor în dinamică, precum și combinarea a doi sau mai mulți anticorpi exacerbează riscul de tromboză, dar trombogenitatea anticorpilor aCL la pacienții cu LNH este încă controversată, cu constatări contradictorii în diferite studii. Deși, pozitivitatea lor poate facilita evaluarea riscului trombotic, în prezent nu există date solid argumentate care să recomande screeningul lor la pacienții cu maladie oncologică. În ciuda acestor constatări, utilitatea testării de rutină pentru anticorpii aCL, AL, anti β 2GPI la pacienții cu LNH rămâne încă incertă.

Cu toate acestea, nu a fost demonstrată existența asocierii clare și certe între seropozitivitatea lor și incidența trombozei simptomatice, iar patogenitatea impactului anticorpilor aCL, AL, anti β 2GPI în malignitate și în special în LNH nu este pe deplin clară: nu par să coreleze cu evenimentele trombotice sau alte manifestări clinice ale SAFL, deși evenimentele trombotice asociate cu anticorpii aCL, AL, anti β 2GPI pot fi prima manifestare a malignității inclusiv LNH, care va altera calitatea vieții și va servi motiv de adresare.

Testele screening de cercetare a hemostazei permit diferențierea dereglărilor de hemostază, permit luarea deciziilor în cazul necesității tratamentului de corecție urgentă, permit monitorizarea și ajustarea terapiei aplicate.

Dificultăți: cercetare complexă costisitoare, necesitatea efectuării multiplelor teste, tehnologii înaltperformante, fluctuații semnificative ale parametrilor sistemului de hemostază, fapt ce condiționează la colectări repetate, lipsa criteriilor strict stabilite pentru cercetarea hemostazei la pacienții cu LNH. Evaluarea este complexă, prin teste de laborator care necesită atât investiții în aparate de performanță, instruirea personalului, cât și elaborarea protocoalelor standardizate.

Cunoașterea factorilor de risc ale dereglărilor de hemostază în LNH, poate facilita evaluarea raportului individual de risc-beneficiu a profilaxiei și poate contribui la efectuarea studiilor prospective privind profilaxia primară a evenimentelor trombotice sau hemoragice la pacienții cu LNH. Au fost înregistrate multiple tentative de elaborare ale scorurilor de stratificare a riscului asocierii trombembolismului sau recăderii lui. În prezent, nu există modele fiabile de predicție maximă a riscului pentru asocierea evenimentelor trombotice la pacienții cu limfoame maligne. Din acest motiv rezonabil, pe parcursul ultimelor decenii mai multe colective de

cercetători elaborează și propun instrumente maxim utile în activitatea hematologilor clinicieni incluzând diferite scoruri în baza aprecierii impactului ipotetic al diverșilor factori considerați ca risc de dereglare a hemostazei la pacienții cu hemopatii maligne, inclusiv și cu LNH.

O preocupare deosebită reprezintă impactul comorbidităților asupra mortalității, dereglărilor de hemostază, calității vieții și serviciilor medicale acordate pacienților cu LNH. Prevalența comorbidității hemopatiilor maligne nu este cunoscută și nu este suficient studiată. Sunt mai puțin cunoscute și studiate comorbiditățile cu particularitățile lor patogenetice, clinice, impactul lor asupra conduitei tratamentului și mortalitatea specifică a pacientului cu LNH și comorbidități.

Obiectivele terapeutice la pacienții cu LNH sunt reprezentate de: controlul eficient și durabil al bolii pe termen lung, controlul simptomatologiei, tolerabilității cu o bună calitate a vieții și prelungirea supraviețuirii. La nivel național în RM se apreciază o lipsă de informații, studii fiabile referitoare la compleanța la tratament al pacienților cu LNH. Identificarea și formularea factorilor care reduc compleanța la medicație, instruirea pacienților despre importanța terapiei continue, intervențiile terapeutice raționale reprezintă o problemă actuală în RM.

Pacienții cu LNH sunt supuși nivelurilor ridicate de suferință psihologică în timpul diagnosticării și tratamentului intensiv și de durată. Tratamentul aplicat pacienților cu LNH este complex, sistemic și respectiv, creează o povară semnificativă nu doar asupra stării fizice și somatice a pacientului, ci și asupra personalității lui și, mai ales, asupra stării lui emoționale. Evaluarea impactului LNH și tratamentului lui asupra calității vieții pentru elaborarea strategiilor de reducere ale efectelor adverse fizice, psihologice, sociale și spirituale asupra vieții pacienților cu hemopatie malignă, iar scopul comun al echipei medicale, este nu doar prelungirea vieții, ci și o menținere a calității vieții pe parcursul tratamentului LNH și ulterior după finisarea medicației specifice. Regretabilă este lipsa cercetărilor privind aplicarea unui instrument model pentru a prezice riscul de simptomatologie depresivă la pacienții cu LNH.

Lipsa colectării și raportării indicatorilor calității vieții în hemopatiile maligne, inclusiv LNH în Republica Moldova, ar putea fi explicată prin subaprecierea semnificației acestora, direcția de bază rămânând a fi considerată eficacitatea terapeutică.

2.MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristicile generale ale studiului

Conform scopului și obiectivelor trasate s-a realizat un studiu longitudinal descriptiv de prevalență, un studiu de cohortă de prognostic cu aspect prospectiv (2020 – 2025) prin selectarea unui lot de 161 de pacienți cu LNH conform criteriilor de includere și excludere. Cercetarea s-a desfășurat la Disciplina de hematologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, secțiile de hematologie I-IV și cabinetele consultative hematologice ale Centrului Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, cu suportul Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare, în cadrul Programelor de Postdoctorat, proiectul cu cifrul nr. 24.00208.8007.02/PD.

Conceptul de metodologie aplicat în cadrul cercetării, a desemnat un sistem de norme și principii generale de organizare a cercetării, prin intermediul cărora au fost stabilite metode, instrumente, procedee și tehnici de cercetare. Pentru delimitarea obiectului cercetării s-au aplicat un șir de metode, care urmează a fi descrise în continuare.

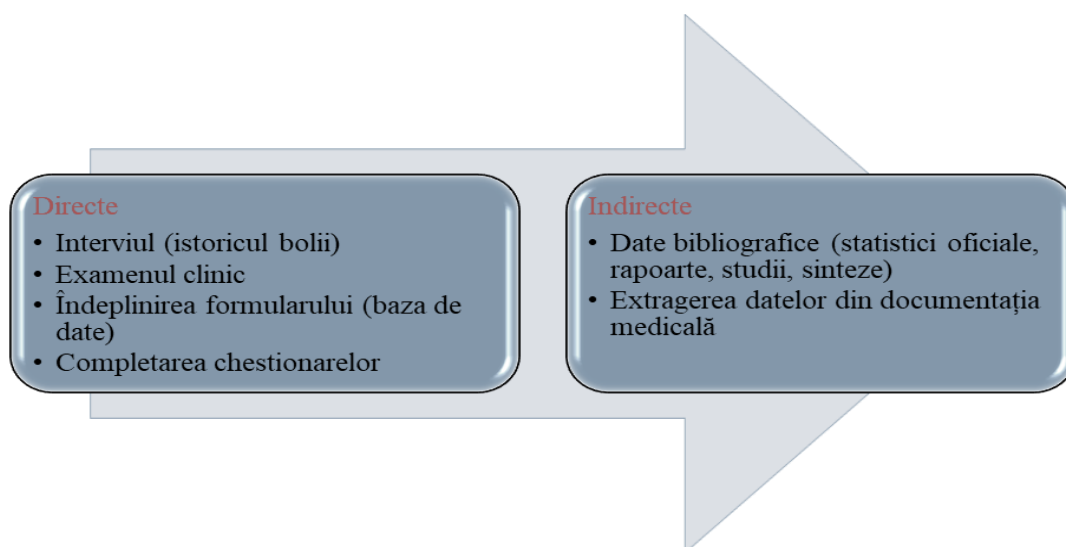


Figura 14. Metode de acumulare a datelor utilizate în studiu

Metodele de cercetare utilizate în cadrul studiului (figura 14), sumarizează totalitatea instrumentelor aplicate pentru colectarea datelor, formularea scopului și obținerea răspunsului la obiectivele înaintate pentru a concluziona în urma unei analize sistemice și teoretice. Ansamblul de metode expuse mai sus, au fost integrate într-o viziune teoretică a metodologiei cercetării, care a permis explicarea fenomenelor. Rezultatele cercetării au fost sistematizate și prezentate sub formă de tabele și grafice descriptive pentru o mai bună obiectivizare și materializare a scopului propus.

Astfel, pentru realizarea integră a tezei de doctor habilitat în științe medicale, s-au utilizat mai multe metode de cercetare în funcție de obiectivele expuse anterior:

- istorică, metodă care vine cu plus valoare în procesul de cercetare pentru cunoașterea contextului prin studierea evoluției în timp a fenomenelor prin utilizarea în timp a formulelor de calcul ale respondenților incluși în eșantion,
- cronologică utilizată prin calcularea unor valori comparabile omogene, care caracterizează modificările unui anumit fenomen într-o perioadă de timp,
- matematică prin aplicarea formulelor de calcul, expresiilor matematice pentru alcătuirea unei funcții, calcularea ratelor proporțiilor, raportului, deducția formulelor de calcul a volumului eșantionului reprezentativ,
- biostatistică prin studierea fenomenelor naturale în funcție de dinamica proceselor biologice și utilizează în calcule analiza cantitativă și calitativă a datelor obținute, calcularea valorilor medii ș.a.

Pentru executarea cercetării s-a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, adoptată de Adunarea Generală a Asociației Medicale Mondiale (1964), în ceea ce privește păstrarea confidențialității datelor participanților. S-a asigurat dispunerea legalității pentru prelucrarea datelor cu caracter personal conform legislației aplicabile privind protecția datelor, prin aranjamente organizatorice și tehnice pentru evitarea accesului neautorizat și pentru a proteja datele specifice studiului, atât pe hârtie, cât și în format electronic. Toate informațiile personale au fost înlocuite cu un cod de identificare, iar rezultatele au fost codificate și comunicate doar participantului, datele personale ale fiecărui respondent nu au fost folosite și nu vor fi utilizate în alte scopuri. La fel s-au respectat legile și reglementările naționale, oricare dintre acestea oferă pacientului o mai mare protecție. Informațiile colectate pentru acest studiu sunt confidențiale, conform prevederilor legislației în vigoare („*Legea ocrotirii sănătății*”, „*Legea drepturilor și responsabilității pacienților*”, „*Legea privind protecția datelor cu caracter personal*”).

Fiecare respondent selectat conform criteriilor de includere a luat act de cunoștință cu formularul de informare și a semnat acordul informat (formularul de acceptare). Fiecărui respondent inclus în cercetare i s-a explicat scopul, natura studiului și i s-a răspuns la toate întrebările referitoare studiului. Aprobarea verbală și scrisă a fost obținută înainte de prelevarea probelor sanguine și completarea anchetelor. Protocolul de cercetare, formularele de informare și de acceptare au fost aprobate de către Comisia de Etică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 32 din 28.01.2020).

Examenul clinic s-a efectuat în cadrul vizitei primare și ulterior pe parcursul tratamentului specific antitumoral aplicat și a inclus evaluarea-standard a pacienților hematologici. Cercetarea

de tip primară realizată prin colectarea de date originale direct din surse a fost aplicată pentru completarea anchetei elaborate și bine structurate, instrument de bază și util pentru culegerea datelor și informațiilor în cadrul observărilor statistice pentru realizarea studiului dat, s-au extras date epidemiologice, clinice și paraclinice ale respondenților din documentația medicală reprezentată de:

1. cartela de ambulator (F112/e)
2. fișa medicală a pacientului de staționar (F003/e) din Sistemului Informatic de Asistență Medicală Spitalicească (SIAMS).

Conceptul și design-ul cercetării au fost efectuate pe baza obiectivelor identificate pentru realizarea scopului prevăzut. Ca urmare, studiul *„Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin”* a inclus mai mulți pași științifici bazați pe obiectivele trasate, astfel determinând un raționament teoretico-practic direcționat spre a obține dovezi, care finalizează de fapt scopul cercetării propuse.

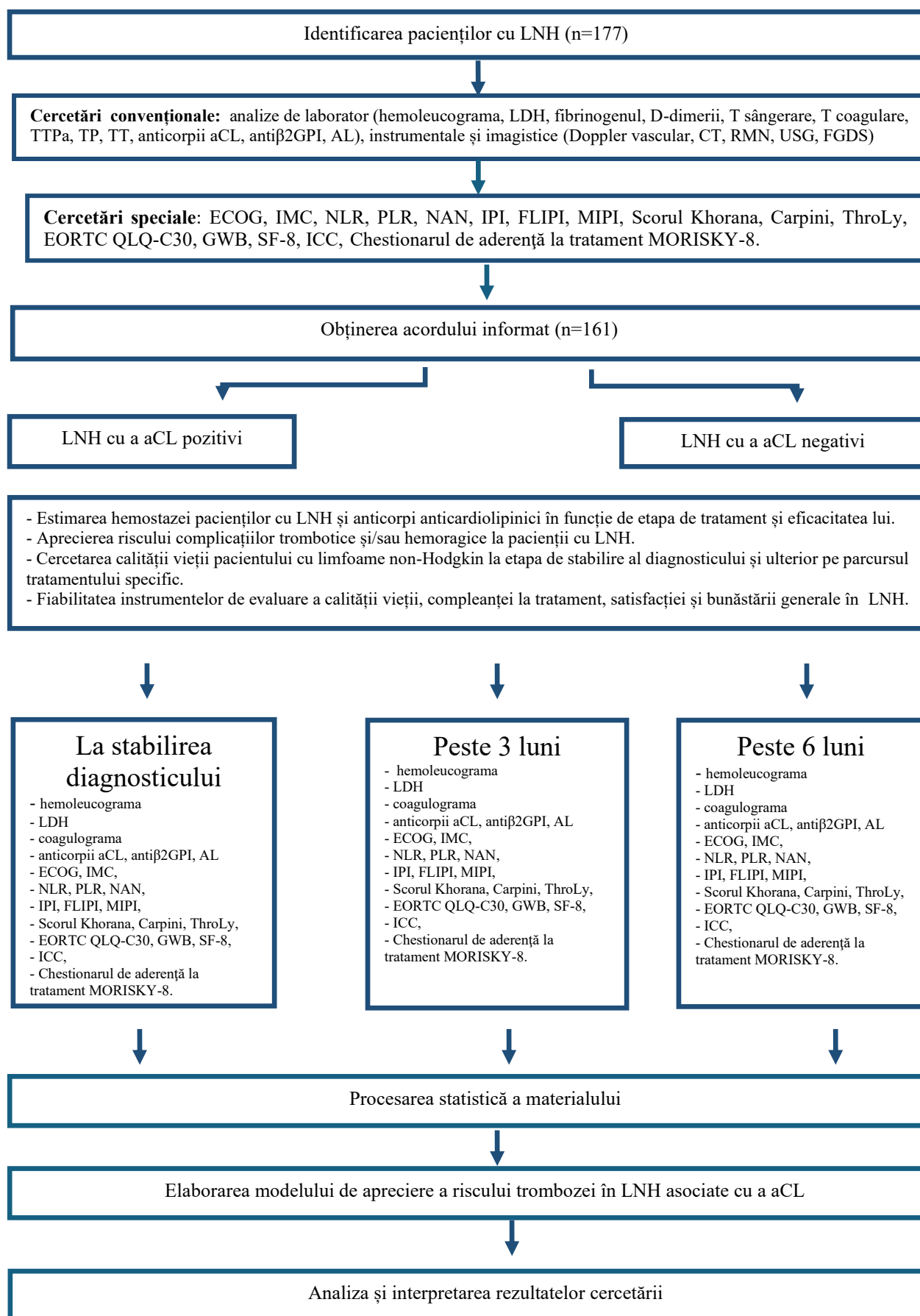


Figura 15. Designul cercetării.

Identificarea conceptului și ipotezei științifice.

Pentru realizarea etapei primare de cercetare s-a efectuat inițial o amplă sinteză a surselor bibliografice naționale și internaționale de specialitate, care au stat la baza creării conceptului de cercetare, formulării scopului și a obiectivelor înaintate pentru realizarea studiului „*Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin*”.

Scopul analizei literaturii științifice a fost de a determina nivelul existent al cunoștințelor, de a identifica lacunele sau neconcordanțele existente și de a evidenția aspectele care necesită cercetări suplimentare. Pentru atingerea scopului înaintat, s-au utilizat surse științifice *Google Scholar, PubMed, Medscape, MEDLINE, SCOPUS, Hinari, Z-library, NCIB* prin solicitarea diverselor combinații de cuvinte-cheie care conturau mesajul și direcția cercetării – „anticorpi anticardiolipinici”, „hemostază”, „tromboză”, „hemoragie”, „limfom non-Hodgkin”, „calitatea vieții”, „oncologie”, „instrumente de evaluare”, „risc”. Aceste cuvinte-cheie au servit reper pentru căutarea titlurilor și rezumatelor articolelor din bazele de date enumerate anterior. Într-o navigare prin bazele de date, s-a pus prioritate accesul la articolele cu text integral, rapoarte, cărți și capitole de carte. S-au studiat lucrări din domenii înrudite, cum ar fi: fiziopatologie, reumatologie, medicina de laborator, biologia moleculară, genetica medicală, psihologie, bioetică etc., asigurând lucrării un conținut holistic și sistemic.

Din raționamente logice, pentru înaintarea ipotezelor de lucru, sursele informaționale disponibile pe subiectul înaintat, au fost selectate prin aplicarea metodelor:

1. directe – publicații și rapoarte științifice, diverse acte care informează nemijlocit asupra direcției de cercetare ș.a.
2. indirecte – cataloage electronice de bibliotecă, edituri, bibliografii, mențiuni de lucrări din monografii, cărți, articole ș.a.

Trecerea în revistă a literaturii de specialitate s-a realizat într-un *studiu calitativ și analitic* axat nemijlocit pe publicații științifice care au reflectat studii în special primare publicate în domeniul cercetării preponderent în ultimii 5-10 ani. Din raționamente logice, pentru identificarea surselor publicate, primar s-a revizuit bibliografia fiecărei publicații. Au fost selectate publicații științifice de tip: articole științifice, meta-analize, reviuuri, cazuri clinice, studii clinice. Studiile selectate au fost prioritizate în temeiul nivelului de dovezi. Au fost excluse studiile non-umane (pe animale), precum și publicațiile considerate nerelevante direcției de cercetare.

În cadrul etapei primare de cercetare s-a definit problema propusă spre studiere având la temelie o analiză sumativă cu referire la incidența și impactul Ac-ilor aCL asupra evoluției maladiei, complicațiilor asociate și calității vieții pacienților cu LNH atât la nivel mondial cât și pe scară națională. Pe parcursul realizării acestei etape a avut loc documentarea teoretică a

problemei prevăzute pentru studiu cu selectarea metodologiei și elaborarea programului general de conduită a studiului.

Alături de definirea problemei în cauză, au fost evaluate bunele practici internaționale privind funcționarea sistemelor de screening, instrumentelor de evaluare a anticorpilor anticardiolipinici, riscurilor și complicațiilor hemostazei (tromboze/hemoragii), instrumentelor de cercetare a calității vieții pacienților cu LNH din lume și perspectivele de fortificare privind aplicabilitatea lor în Republica Moldova.

Determinarea impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu LNH.

Ca obiect de studiu a servit monitorizarea pacienților cu LNH, rezultatele sondajului efectuat prin chestionare, rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice.

Pentru evitarea și preîntâmpinarea unor deduceri greșite asupra obiectivelor propuse și asigurarea reprezentativității datelor, calcularea lotului reprezentativ de cercetare pentru nivelul necesar de precizie, nivelul de încredere și proporția estimată a atributului prezent în populație, a fost aplicată formulei lui *Cochran* [279]:

$$n = d[\tilde{\pi}(1-\tilde{\pi})] * (z\alpha/w)^2$$

d – design-efect = 2

$$\tilde{\pi} = 0.055$$

n – volumul eșantionului reprezentativ.

Conform datelor statistice cota pacienților din populația generală la care se apreciază anticorpi anticardiolipinici conform surselor bibliografice în mediu constituie 5% [280].

$$z\alpha = 1.96$$

w – lucrarea va fi efectuată în baza evaluării frecvențelor și aranjarea lor după valorile relative, avem nevoie de intervalul de încredere, ES=0.05

$$n = 2*[0.05*0.95] * (1.96/0.05)^2 = 145,98$$

și rata de 10.0% de non-răspuns pentru cercetare sunt necesari 161 respondenți cu respectarea criteriilor de includere și de excludere.

Criteriul principal de rezultat, în temeiul căruia s-a apreciat numărul necesar de pacienți în lotul de studiu, este cota medie de 5% a persoanelor din populația generală potențial sănătoasă, la care se apreciază anticorpi aCL conform surselor bibliografice [280]. Dimensiunea obținută al eșantionului, de 161 de respondenți, a reprezentat un compromis între ceea ce ne-am dorit să obținem din punct de vedere statistic și ceea ce este de facto fezabil din punct de vedere practic.

Selectarea eșantionului de cercetare de pacienți în baza criteriilor de includere și excludere.

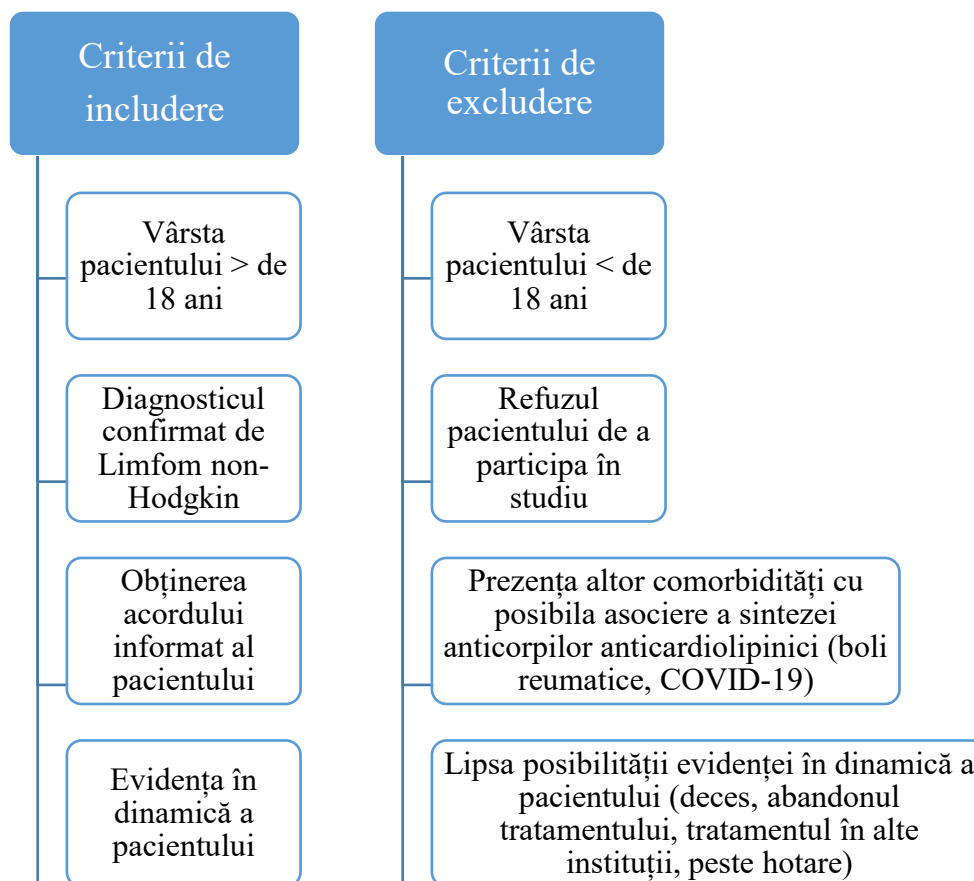


Figura 16. Criteriile de includere și excludere.

Conform criteriilor de includere, inițial au fost aprobați în studiu, 177 de respondenți, cu vârsta de peste 18 ani incluși în programul de tratament și monitorizare în secțiile de hematologie (I-IV) ale Departamentului Hematologie și cabinetele consultative hematologice ale Centrului Consultativ Diagnostic (CCD) al IMSP Institutul Oncologic din RM.

Pe parcursul studiului, au fost excluși 16 pacienți cu LNH din diverse motive:

- 8 pacienți au dezvoltat COVID-19 și au fost excluși pe motiv că ar putea fi fals pozitive testările la anticorpii anticardiolipinici,
- 3 pacienți au continuat tratamentul specific antitumoral în clinicele de hematologie de peste hotarele țării și nu a fost posibilă monitorizarea în dinamică,
- 4 pacienți au decedat,
- 1 pacient a refuzat continuarea tratamentului specific pentru LNH.

Dar, aș dori să notez că au fost incluși pacienții adulți primari cu LNH la care în istoricul medical îndepărtat au fost date confirmative (extrase din fișa de staționar sau fișa de ambulator) de infecție cu COVID-19 din cauza dovezilor limitate privind relația dintre infecție și pozitivitatea aFL în timpul proiectării și planificării cercetării date (2019).

Pentru realizarea obiectivelor propuse și identificarea răspunsurilor la ipotezele înaintate, în cadrul etapei II de cercetare concomitent au fost efectuate 2 substudii:

1. Studiul descriptiv de prevalență, care a permis cercetarea și analiza ipotezelor din cadrul obiectivului 1, prin segregarea lotului de studiu pe caracteristici/valori, utilizând proceduri de colectare, cu analiză primară și caracteristicilor datelor, precum determinarea frecvenței anticorpilor aCL, anticorpilor antiβ2GPI, AL la pacienții cu LNH. Cercetarea descriptivă a fost utilizată pentru a descrie și analiza frecvența pozitivității anticorpilor prin observații, studii de caz și analiza datelor secundare. Datele colectate utilizate pentru a oferi o imagine detaliată și precisă a acestui fenomen în cadrul cercetării descriptive. Pentru o mai fidelă raportare, menționăm că, în urma examinării minuțioase a cartelei de ambulator solicitate de la instituția medicală teritorială, nu s-au constatat mențiuni despre interpretarea de către medicul de familie sau un alt specialist al rezultatelor investigațiilor colectate cu referire la anticorpii aCL IgG, aCL IgM, antiβ2GPI IgG, antiβ2GPI IgM sau AL și nici blancuri de analize care ar reflecta informația dată. Acest aspect poate fi explicat prin faptul că cercetarea de rutină sau cu statut de screening al anticorpilor aCL IgG, aCL IgM, antiβ2GPI IgG, antiβ2GPI IgM și AL nu este implementată. Deci, nu dispunem de informația despre prezența sau absența sintezei acestor anticorpi anterior stabilirii diagnosticului de LNH agresiv sau indolent.

2. Studiul de cohortă de prognostic longitudinal s-a efectuat pentru supravegherea în timp a respondenților și a stat la baza realizării următoarelor obiective: evaluarea impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu LNH, estimarea calității vieții, studierea complianței la tratament, impactului comorbidităților, satisfacției și bunăstării generale a pacienților cu LNH. Acest substudiu analitic, observațional în special a fost efectuat pentru demonstrarea ipotezelor înaintate.

Procesarea statistică a materialului.

Rezultatele obținute au dat posibilitatea să se:

- a. Calculeze și analizeze frecvența anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL la pacienții cu limfoame non-Hodgkin.
- b. Evalueze just impactul anticorpilor specifici sintetizați și dereglărilor de hemostază asupra pacienților cu LNH în funcție de diferite criterii specifice pacienților cu LNH.
- c. Estimeze calitatea vieții, complianței la tratament, impactului comorbidităților, satisfacției și bunăstării generale a pacienților cu LNH.

Analiza rezultatelor obținute și argumentarea științifică a strategiilor

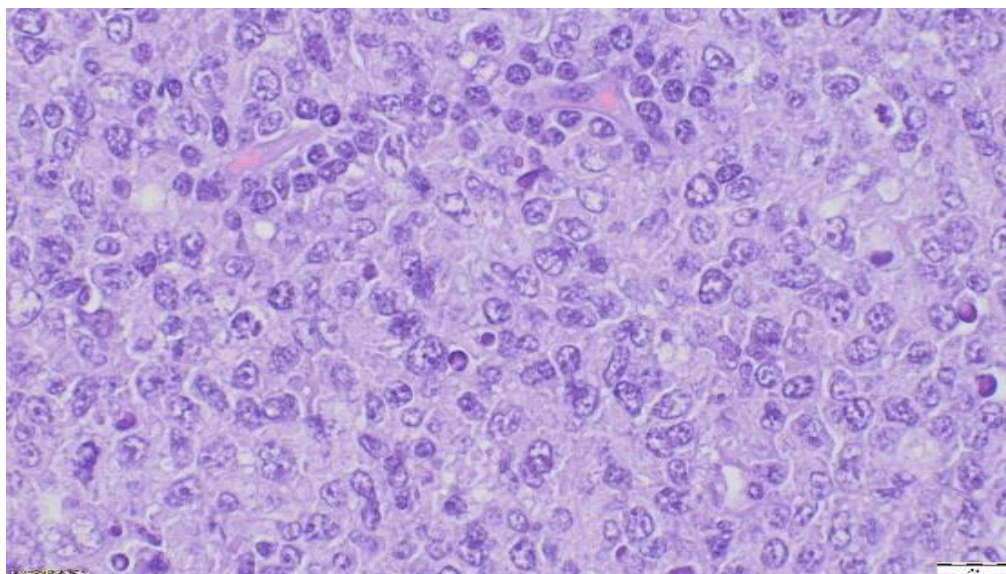
1. Elaborarea modelului de apreciere a riscului trombozelor la pacienții cu LNH și anticorpi anticardiolipinici.

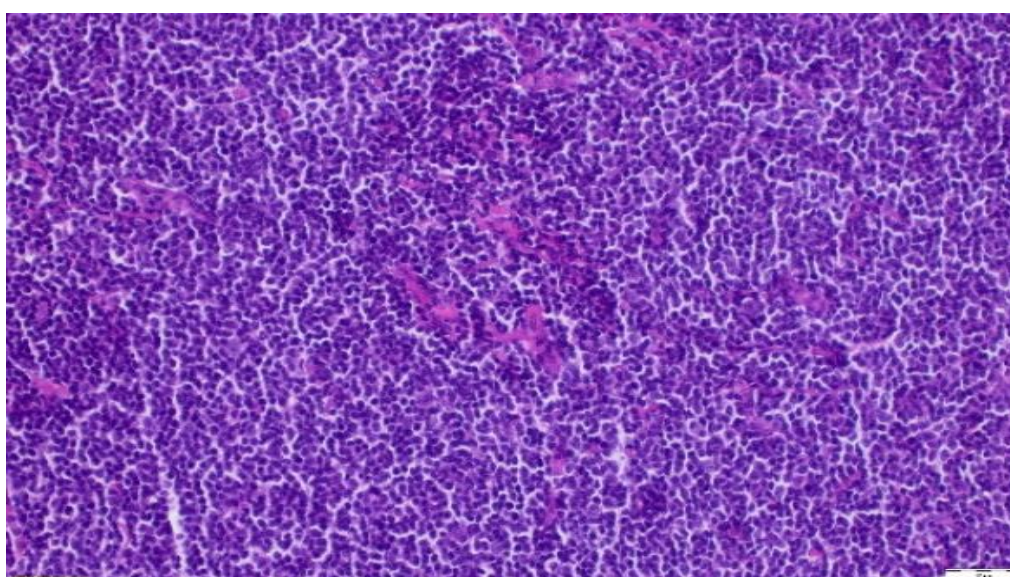
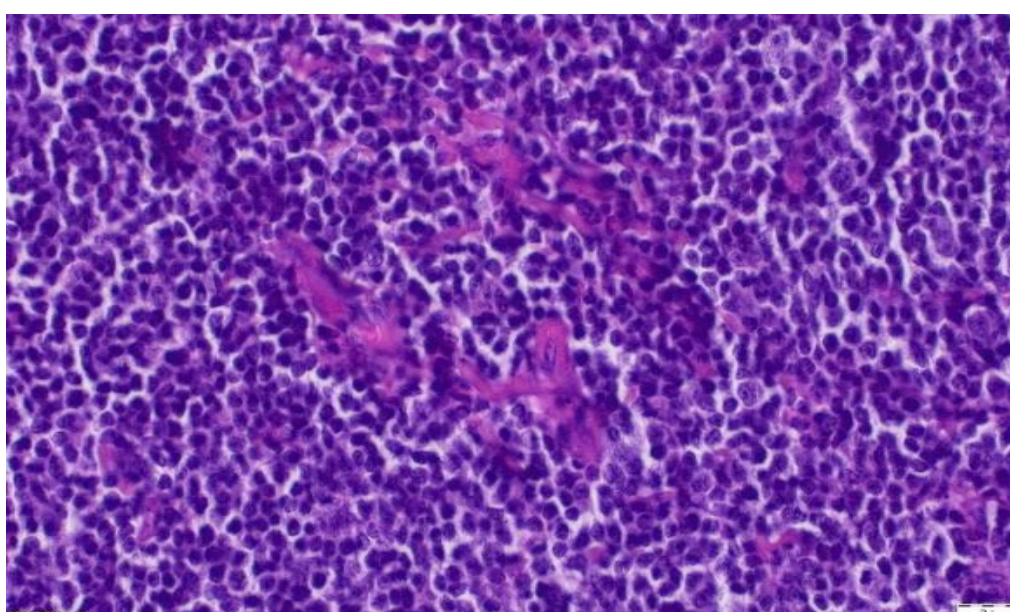
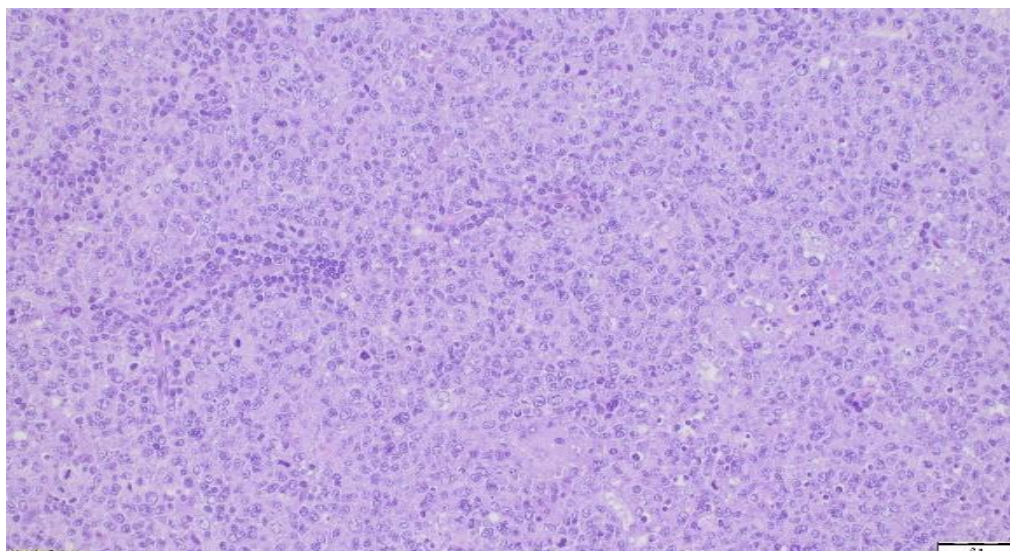
2. Studiarea fezabilității instrumentelor de cercetare a calității vieții pacienților cu LNH.
3. Formularea concluziilor finale și recomandărilor practice.

2.2. Metode de cercetare

Diagnosticul de LNH a fost confirmat în urma prelevării biopsiei țesutului tumoral (nodul limfatic, splină, fragment de os, amigdală palatină ș.a.) de către medicii chirurghi în secțiile specializate Cap și gât, Chirurgia toracală, Chirurgia abdominală, Tumorile pielii, Melanom și Aparatului locomotor, Ginecologie, în cabinetul chirurgical din CCD al IMSP Institutul Oncologic. Pentru a obține cantitatea suficientă de țesut tumoral s-a optat pentru biopsia excizională a 1-2 noduli limfatici sau fragmente de alt organ suspect de a fi afectat tumoral. Biopsia cu ac central ghidată prin radioscopie a fost aplicată în secția toracoabdominală în cazul limfadenopatiilor mediastinale. La prelevarea materialului tumoral în alte instituții medicale, orășenești sau raionale, și cu suspiciu sau confirmare de LNH, s-a efectuat revizuirea preparatelor în secția Anatomie patologică a IMSP Institutul Oncologic. Pentru examinarea microscopică, piesele au fost fixate în soluții de formol 10% tamponat la un $\text{pH} = 7.4$, incluse în parafină, secționate la microtom cu grosimea de 3-5 microni și colorate.

Diagnosticul de LNH și aprecierea tipului de LNH s-au stabilit de către medicii morfopatologi în secția Anatomie patologică a IMSP Institutul Oncologic în baza examenului histopatologic al lamelelor colorate cu hematoxină și eozină care conțin țesut patologic.





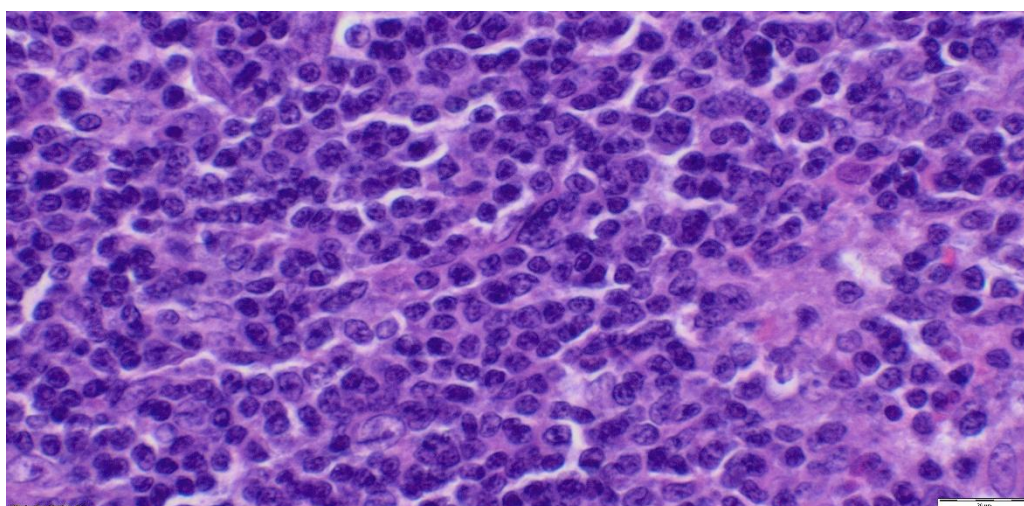
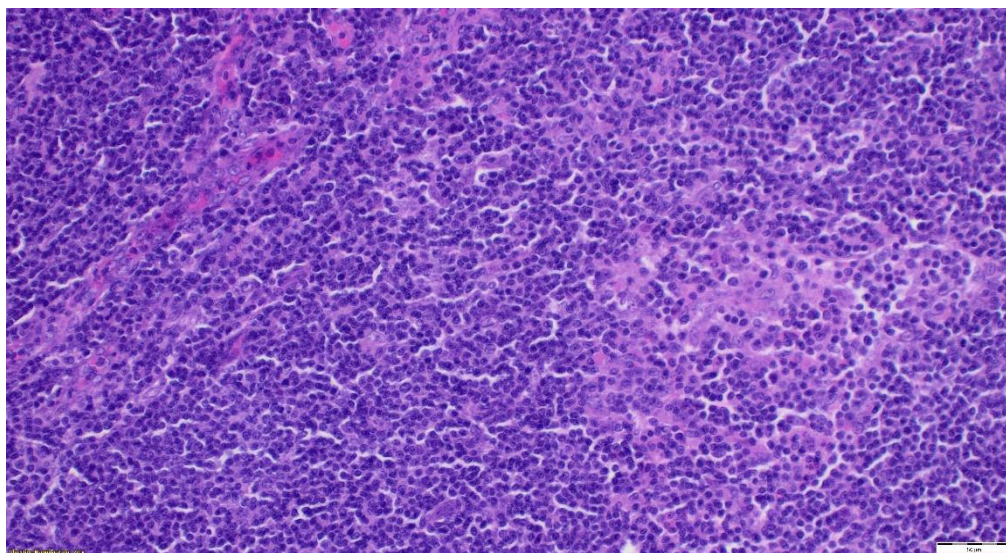


Figura 17. Tabloul histologic de DLBCL, LLLM, LF (imagini proprii)

Examenului histologic a fost urmat de cel imunohistochimic bazat pe interacțiunile antigen-anticorp prin utilizarea paneelelor de anticorpi monoclonali pentru a detecta:

- substratul tumoral B, T sau NK (CD 19, CD 20, CD 79, CD 3, CD 56),
- divizarea în celulele limfoide B, T sau NK tumorale (p53, PD-1, Bcl-2, Bcl-6, ciclina D-1),
- faza de maturare, modificări genetice (TP53, MYD88, ATM),
- gradul de proliferare celulară tumorală (Ki-67) [281].

În baza cercetărilor imunohistochimice și în corespundere cu recenta revizuire a clasificării a 5-a a neoplaziilor limfoproliferative a OMS (2022) s-a stabilit diagnosticul de LNH cu indicarea subtipului lui (Anexa 1) [282].

În funcție de substratul celular al LNH pacienții au fost clasați în:

1. pacienți cu LNH B celulare

2. pacienți cu LNH T celulare

În funcție de agresivitatea procesului tumoral, prognosticul, potențialul de vindecare și strategiile de tratament pacienții incluși în studiu au fost clasati în 2 subgrupe:

1. Pacienți care au dezvoltat LNH indolente (cu grad jos de malignitate)
 - a) limfocitar din limfocite mici (LLLM)
 - b) folicular gradul I și II (LF)
 - c) din celulele zonei marginale (LZM)
2. Pacienți care au dezvoltat LNH agresive (cu grad înalt de malignitate)
 - a) Limfom din celula mare B (DLBCL)
 - b) limfoblastic
 - c) folicular gradul III, (LF)
 - d) din celulele zonei de manta (LM)
 - e) limfom primar mediastinal B celular (PMBCL)
 - f) limfom din zona gri.

Independent de tipul imunohistochimic al LNH, a urmat o etapă obligatorie în abordarea pacientului cu LNH, precum stadializarea prin aprecierea gradului de diseminare al procesului tumoral, prezenței sau absenței semnelor de intoxicare generală B (scădere ponderală de peste 10% nemotivată în ultimele 6 luni, febra nemotivată $\geq 38^0$ C, transpirații nocturne abundente), identificarea localizării focarului tumoral primar (localizarea debutului maladiei), dimensiunile componentului tumoral.

Aprecierea gradului de diseminare al LNH a fost efectuată pe baza:

- Examenului clinic obiectiv specific unui pacient cu hemopatie prin palparea organelor componente ale sistemului limfatic: ganglionilor limfatici periferici (submandibulari, occipitali, cervicali, supraclaviculari, subclaviculari, axilari, ilioinghinali), percutarea și palparea abdomenului, ficatului și splinei.
- Exameului imagistic efectuat fie ambulator în instituțiile medicale teritoriale, fie în CCD al IMSP Institutul Oncologic, fie în staționar în secțiile de hematologie I-IV ale Departamentului Hematologie al IMSP Institutul Oncologic: radiografia cutiei toracice, tomografia mediastinului, tomografia nazofaringelui, ultrasonografia abdomenului, bilanțul oncologic prin aplicarea tomografiei computerizate (CT) al toracelui, abdomenului și bazinului și la unici pacienți, reieșind din posibilități, tomografia cu emisie de pozitroni (PET/CT).

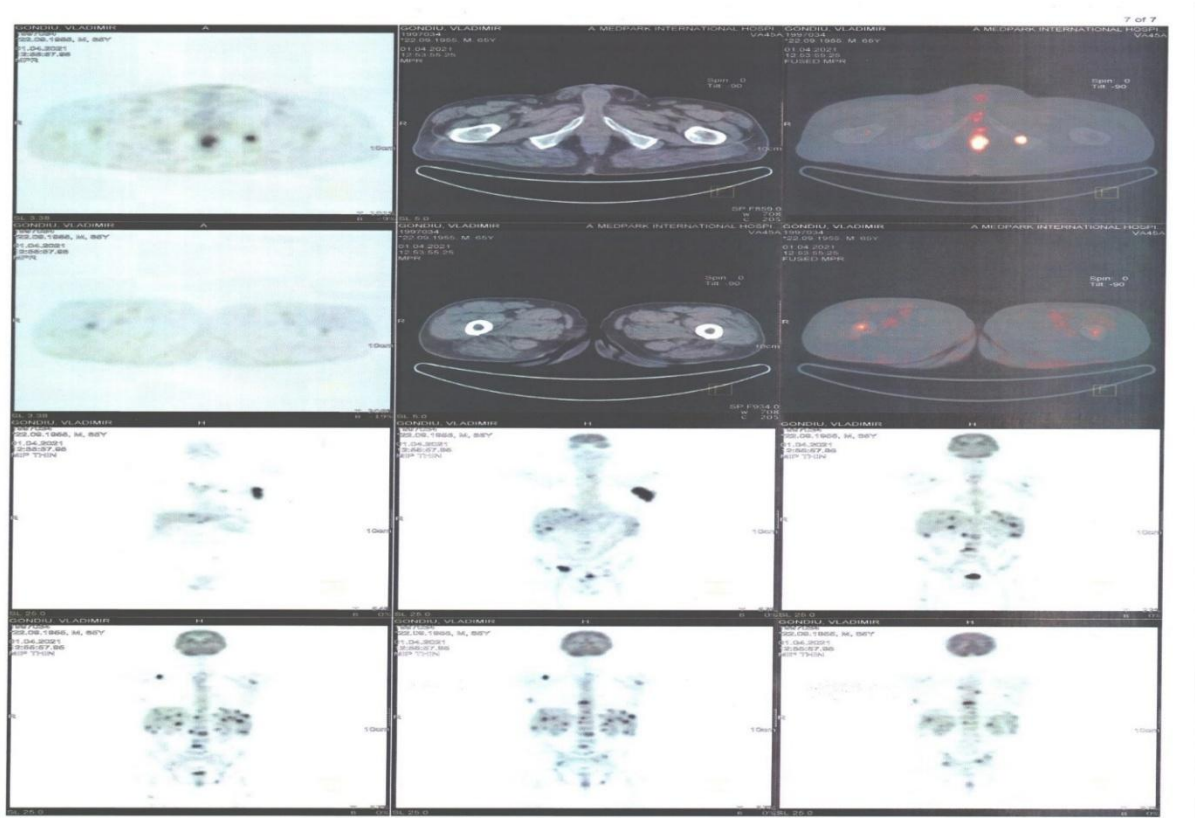


Figura 18. PET/CT al unui pacient primar cu LNH pentru aprecierea gradului de diseminare al LNH (imagine proprie)

- Examenul endoscopic efectuat fie ambulator în instituțiile medicale teritoriale, fie în CCD al IMSP Institutul Oncologic, fie în staționar în secțiile de hematologie I-IV, Departamentul Hematologie al IMSP Institutul Oncologic: bronhoscopia, laringoscopia, fibrogastroduodenoscopia, fibrocolonoscopia – în special în cazul debutului extranodal al LNH.
- Examenul paraclinic important pentru evaluarea diseminării procesului tumoral la nivel de măduva oaselor s-a efectuat în CCD al IMSP Institutul Oncologic și în staționar în secțiile de hematologie I-IV, Departamentul Hematologie al IMSP Institutul Oncologic prin colectarea:
 1. *Hemoleucogramei* în urma recoltării de către asistenta medicală a 2,5 ml de sânge venos, de obicei din vena cubitală, în eprubete cu K3EDTA de unică folosință, urmată de interpretarea rezultatului la analizatorul hematologic automat *Sysmex KX-21* și dublat prin examenul citologic al frotiului sanguin colorat prin metoda *May Grunwald Giemsa* în Laboratorul Clinic al IMSP Institutul Oncologic. Parametrii evaluați (Hb, leucocitele, trombocitele, formula leucocitară pentru aprecierea numărului absolut de neutrofile (NAN), numărul absolut de limfocite (NAL), NLR, PLR.) la fel au prezentat impact la aprecierea riscului dereglărilor de

hemostază în baza scorurilor *Khorana*, *Carpini*, *Wels*, *ThroLy* și la elaborarea propriului model de estimare a riscului dezvoltării dereglărilor hemostazei la pacienții cu LNH. Aceste variații statistice s-au evaluat în timp divizat în trei perioade: inițial – la etapa de confirmare a diagnosticului de LNH și apoi cu o periodicitate de o dată la 10-12 săptămâni (60-70 de zile sau aproximativ la fiecare 3 luni).

2. Cercetarea măduvei oaselor:

- a) prin metoda citologică – aspirat medular (puncție sternală) a 0,3-0,5 ml de măduvă osoasă. S-a obținut informația despre celulele hematopoietice ale tuturor seriilor de la nivelul măduvei osoase: seriei eritrocitare, leucocitare și trombocitare (figura 19), ulterior fixate pe lame colorate cu colorație *May-Grunwald-Giemsa* și studiate prin examenului microscopic la 10 și 100 de mărimi în Laboratorului Clinic al IMSP Institutul Oncologic.



Figura 19. Aspirat medular (imagini proprii)

- b) prin metoda histologică – biopat medular extras din partea posterioară superioară sau anterioară superioară a cristei iliac prin intermediul unui ac – trepanobiopsia osului iliac (figura 20). Această metodă de cercetare a permis analiza și interpretarea morfologică *in situ* a celularității (normocelulară, hipocelulară sau hipercelulară), raportul dintre elementele seriilor hematopoietice, arhitecturii, prezența sau absența proceselor infiltrative limfoide, tipul de infiltrare (difuză, foliculară). Colectarea măduvei osoase prin trepanobiopsie s-a efectuat de către medicii hematologi din CCD al IMSP Institutul Oncologic sau în secțiile de hematologie I-IV, Departamentul Hematologie al IMSP Institutul Oncologic. Rezultatul histologic s-a interpretat de către medicii Laboratorului Clinic și secției Anatomie Patologică a IMSP Institutul Oncologic.

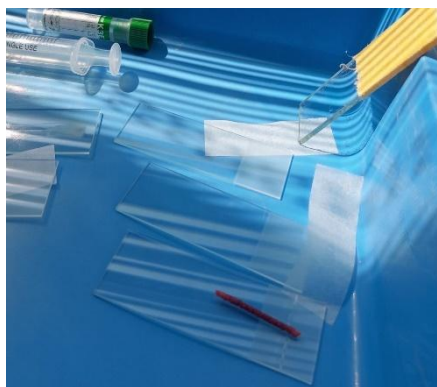


Figura 20. Biopsia medulară și biopstatul medular extras (imagini proprii).

Calitatea și veridicitatea investigațiilor, mai sus menționate, a fost garantată de către sistemul intern și extern de control al calității, prin verificarea periodică a reagenților, spectrofotometrelor, dozatoarelor, pipetelor și echipamentelor de laborator. Totodată, auditul extern al calității este efectuat de Laboratorul de referință.

Tuturor pacienților primari cu LNH, eligibili studiului nostru, independent de tipul imunohistochimic, în funcție de zonele de diseminare și numărul lor, s-au apreciat 4 stadii ale bolii (I-IV), conform clasificării clinice internaționale *Ann Arbor* (tabelul 2).

Tabelul 2. CLASIFICAREA CLINICĂ INTERNAȚIONALĂ

Stadiile	Carateristica
Stadiul I	Afectarea tumorală: - a unei regiuni de ganglioni limfatici (I) - a unui organ extranodal (I E)
Stadiul II	Afectarea tumorală: - a două sau a mai multe regiuni de ganglioni limfatici de aceeași parte a diafragmului (II), - a unui organ extranodal și a unei sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici de aceeași parte a diafragmei (II E)
Stadiul III	Afectarea tumorală: - a două sau a mai multe regiuni de ganglioni limfatici de ambele părți ale diafragmului (III), - a unui organ extranodal și a două sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici bilateral diafragmei (III E)
Stadiul IV	Afectarea tumorală: - difuză a unui sau mai multor organe sau țesuturi cu ori fără ganglioni limfatici

Clasificarea *Ann Arbor* subdivizează la fel pacienții cu LNH în funcție de absența (A) sau prezența (B) simptomelor de intoxicare generală asociate bolii. În funcție de stadiul apreciat pacienții incluși în studiu au fost grupați în:

1. pacienți cu LNH localizate (Stadiile I-II)

2. pacienți cu LNH generalizate (Stadiile III-IV).

Din considerentele că, posibilitatea pacientului de ași purta grijă, ampluarea activității sale zilnice și capacitatea lui fizică (mersul pe jos, activitate, etc.) prezintă un potențial risc procoagulant s-a evaluat starea de performanță prin aplicarea instrumentului validat și propus de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Anexa 2) [283]. Conform acestui scor au fost deosebite șase stări de performanță (de la 0 la 5) în funcție de criteriile anterior menționate:

0- activitate bună

1- sunt prezente manifestări ale maladii, dar pacientul se autodeservește ambulator

2- mai puțin de 50% de timp pacientul îl petrece în pat

3- mai mult de 50% de timp bolnavul îl petrece în pat

4- 100% bolnav de pat, nu se poate autodeservi

5- deces

Eficacitatea tratamentului aplicat în cazul pacienților cu LNH s-a apreciat ca:

remisiune completă – PET negativ sau regresarea ganglionilor limfatici și maselor tumorale, măsurate prin CT, la $< 1,5$ cm (pentru ganglionii limfatici $> 1,5$ cm înainte de terapie) sau < 1 cm (pentru ganglionii limfatici $1,1$ cm până la $1,5$ cm înainte de terapie). Biopsia medulară în limitele normei.

remisiune parțială – micșorarea mai mult de 50% din masa tumorală inițială, în absența zonelor noi de diseminare la CT. PET post-tratament pozitiv în cel puțin un loc.

progresarea bolii – atestarea oricărei leziuni noi de afectare și/sau creștere peste $> 50\%$ din diametrul formațiunii tumorale implicate inițial [284].

Pentru efectuarea substudiului prospectiv de prevalență s-au recoltat *à jeun* (pe foame) 10 ml de sânge venos în vacutainer fără anticoagulant pentru aprecierea prin testul imunosorbant legat de enzimă (ELISA) al anticorpilor aCL IgM și IgG, anticorpilor anti β 2GP I IgM și IgG [285, 286].

Valorile de referință ale anticorpilor anticardiolipinici IgG sunt:

- Negativ: < 20 GPL/mL
- Slab pozitiv: $20-39.9$ GPL/mL
- Pozitiv: $40-79.9$ GPL/mL
- Intens pozitiv: ≥ 80 GPL/mL

Valorile de referință ale anticorpilor anticardiolipinici IgM sunt:

- Negativ: < 13 MPL/mL
- Echivoc: $13-14.9$ MPL/mL
- Pozitiv: $40-79.9$ MPL/mL

Valorile de referință ale anticorpilor antibeta2glicoproteina 1 IgG sunt:

- Negativ: <7 U/ml
- Echivoc: 7-10 U/ml
- Pozitiv: >10 U/ml

Pozitivitatea și cantitatea AL s-a apreciat prin metoda Turbidimetrie în urma colectării de către asistenta medicală a câte 2 eprubete de 5ml de sânge venos din vena cubitală [287].

Valorile de referință ale AL sunt:

- negativ

Colectarea sângelui venos pentru cercetare s-a realizat nemijlocit de către asistenta medicală din cadrul laboratorului. Odată cu declanșarea situației excepționale epidemiologice în legătura cu pandemia COVID-19 și restricția deplasării pacienților, sângele venos s-a colectat fie de către asistenta medicală din laborator, fie de către asistenta medicală din Departamentul Hematologie al IMSP Institutul Oncologic și transportate rapid în maxim 10 minute în laborator. Aceste cercetări s-au efectuat în cadrul laboratorului „*Clinica Sante*” în baza acordului de colaborare și prin colaborare cu alte instituții medicale și medici ale specialităților conexe.

În cadrul *substudiului de cohortă de prognostic* pacienții au fost cercetați în trei perioade: inițial – la etapa de confirmare a diagnosticului de LNH și apoi cu o periodicitate de o dată la 10-12 săptămâni (60-70 zile) cu estimarea și monitorizarea impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu LNH, calității vieții, compleanței la tratament, impactului comorbidităților, satisfacției și a bunăstării generale a pacienților cu LNH. Această periodicitate a fost condiționată de faptul că majoritatea studiilor care și-au propus ca scop aprecierea prevalenței anticorpilor aCL, antiβ2GPI și AL fie în populația generală, fie în cazul diferitor patologii, au examinat prevalența lor o singură dată, de obicei la etapa de confirmare al diagnosticului și nu au repetat testarea după 3 luni (aproximativ la fiecare 12 săptămâni), astfel încât frecvența propriu-zisă ar putea fi supraestimată. Din raționamente logice, în cadrul obiectivului 2 al cercetării s-a propus estimarea pozitivității anticorpilor aCL IgG, aCL IgM, antiβ2GPI IgG, antiβ2GPI IgM și AL la diferite etape de tratament și în funcție de eficacitatea terapiei.

Hemostaza primară s-a monitorizat în funcție de:

1. Hemoleucograma colectată fie ambulator în cadrul Centrelor teritoriale ale Medicilor de Familie, fie în CCD al Institutului Oncologic sau staționarul IMSP Institutul Oncologic.
2. Timpul de sângerare (Ts) – s-a apreciat prin înțeparea pulpei degetului mâinii cu ajutorul scarificatorului de unică folosință la o profunzime de 3-3,5 mm și din 30 în 30 de secunde s-au absorbit picăturile de sânge pe o hârtie de filtru, fără a aplica presiune, până la oprirea sângerării.

Valori de referință: 2-4 minute, valori critice: > 5 minute.

Semnificație clinică: prelungirea Ts denotă o tulburare a hemostazei. Important anterior aprecierii Ts a fost stopată pe 24 ore medicația cu antiagregante. Ts s-a apreciat în Laboratorul Clinic al IMSP Institutul Oncologic.

Hemostaza secundară s-a monitorizat în funcție de:

1. Timpul de coagulare Lee-White apreciat în urma recoltării, fără aplicarea garoului, a aproximativ 1 ml de sânge venos din vena cubitală, într-o eprubetă conică de sticlă fără anticoagulant la temperatura camerei și apoi agitarea la fiecare 30 secunde a acesteia, până când sângele se coagulează (figura 21).

Valori de referință: 8-12 minute.

Prelungirea timpului de coagulare indică o insuficiență severă a factorilor de coagulare, supradozarea anticoagulantelor. Micșorarea acestui timp indică o stare de hipercoagulare, evenimente trombotice instalate. Colectarea sângelui venos a fost efectuată de către asistentele medicale din cadrul secțiilor de hematologie I-IV ale IMSP IO, iar interpretarea propriu-zisă a timpului de coagulare a fost efectuată de către colegii hematologi din cadrul aceleiașă secții.

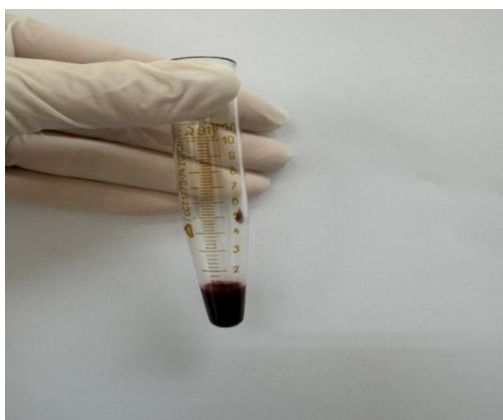


Figura 21. Metodologia determinării timpului de coagulare Lee-White (începutul și sfârșitul coagulării) (imagini proprii)

2. Timpul tromboplastinei parțial activate (TTPa) s-a apreciat în urma recoltării pe nemâncate a sângelui venos în vacutainer cu citrat de Na 0.105M din vena cubitală de către asistenta medicală.

Valori de referință: <40s.

3. Timpul protrombinei (TP) s-a apreciat în urma recoltării pe nemâncate a sângelui venos în vacutainer cu citrat de Na 0.105M din vena cubitală de către asistenta medicală.

Valori de referință sunt: activitatea de protrombina > 70%.

4. Dozarea fibrinogenului plasmatic prin coagulometrie.

Valori de referință sunt: 200-400 mg/dL (2.0-4.0 g/L).

Fibrinoliza s-a monitorizată în funcție de:

1. D-dimerii – apreciați în urma recoltării pe foame a sângelui venos în vacutainer cu citrat de Na 0.105M din vena cubitală de către asistenta medicală. Testarea cantitativă s-a efectuat prin latex-aglutinare automată cu detecție fotometrică.

Valori de referință sunt: <0.5 µg/mL echivalenți de fibrinogen.

Deregările de hemostază au fost confirmate prin dovezi radiologice, ultrasonografia venoasă (Doppler vascular), tomografia computerizată (CT) a toracelui sau a abdomenului sau angiografia convențională în funcție de localizarea topografică a acestor complicații.

Valoarea LDH s-a apreciat din serul pacientului prin spectrofotometrie în Laboratorul Clinic al IMSP Institutul Oncologic.

Valori de referință sunt: 105-245 U/L.

S-a efectuat evaluarea riscului complicațiilor hemostatice la pacienții incluși în studiu, prin utilizarea diverselor scoruri validate: Khorana, Carpi, Thromboly. Aceste scoruri au fost apreciate prin bifarea variabilei prezente la pacient considerat, cu impact asupra riscului apreciat de către medic. Durata completării și aprecierii scorului de risc a fost de aproximativ de 2-3 minute și nu a necesitat resurse financiare suplimentare. La fel s-a testat comoditatea, utilitatea practică a calculului acestor scoruri în varianta unor aplicații preluate de pe site-uri medicale, de exemplu: <https://medquest.ro/>; <https://www.mdcalc.com/>; [https://geneplanet.com/eu/health-score ș.a](https://geneplanet.com/eu/health-score-ș.a). [288-290].

Statut antropometric: Indicele Masei Corporale (IMC)

Unul din indicatorii utilizat în diferite scoruri de prognostic-risc al dereglărilor de hemostază este IMC (Anexa 6). Din acest motiv, fiecărui pacient cu LNH inclus în cercetare s-a apreciat greutatea corporală și înălțimea. Pentru calcularea IMC s-a determinat raportul dintre greutate exprimată în kg, la pătratul înălțimii- m^2 [291].

Valori de referință sunt:

< 18,5 – subpondere;	30 – 34,9 = obezitate gradul I;
18,5 – 24,9 – normopondere;	35 – 39,9 – obezitate gradul II;
25 – 29,9 – suprapondere;	> 40 – obezitate gradul III.

Raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR) este un alt marker care surprinde echilibrul dintre neutrofilia considerată pro-tumorală și imunitatea limfocitelor anti-tumorale, care începe să fie interpretate ca un posibil factor de risc protrombogen la pacienții cu maladii oncologice. Ușor și simplu de calculat din hemoleucograma de rutină, fără costuri suplimentare [292].

Valori de referință sunt:

1–3 – valori ale normei

Printre biomarkeri mai noi ai inflamației asociate replicării maligne celulare este considerat raportul trombocite-limfocite (PLR) care este evaluat pe scară largă în hemopatiile maligne inclusiv și ca un potențial predictor ai TEV [293].

Valorile de referință sunt:

90 – 210 – valori ale normei

Scorul Khorana (Anexa 8) include evaluarea parametrilor precum: localizarea procesului malign, numărul trombocitelor până la chimioterapie de $\geq 350.0 \times 10^9/l$, numărul leucocitelor până la tratamentul chimioterapic de $\geq 11.0 \times 10^9/l$, valoarea hemoglobinei până la chimioterapie $< 100 \text{ g/l}$, IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ [294]. În funcție de punctajul sumar calculat s-a evaluat riscul evenimentului trombotic:

- Risc înalt ≥ 3
- Risc intermediar 1-2
- Risc scăzut 0.

Scorul Carpini (Anexa 7) prevede completarea a 38 de poziții cu selectarea criteriului de evaluare prezent la pacient. Parametrii evaluați reflectă probabilitatea de dezvoltare a complicațiilor trombotice în funcție de vârstă, IMC, istoric medical chirurgical (perioada, volumul), mobilitatea pacientului, anamnezic de evenimente trombotice, prezența criteriilor clinice și de laborator ale sindromului antifosfolipidic (sarcini stopate în evoluție, anticorpi anticardiolipinici, anticoagulantul lupic), depistarea trombofiliilor congenitale (mutația factorului V de tip Leiden în poziția 1691, 1692, 1689, 1696; hiperhomocisteinemia, mutația protrombinei 20210 la nivelul genei factorului II, prezența unei malignități independent de substratul morfologic, insuficiențe de sistem respirator, cardiovascular, traumatisme și cateterizarea venei centrale) [295]. Fiecare factor de risc s-a apreciat cu punctaj de la 1 la 5. În funcție de suma punctajului obținut în final s-a apreciat stratificarea riscului protrombotic:

- | | |
|------------------|------------------------------|
| - Risc minor 0-1 | - Risc înalt 3-4 |
| - Risc moderat 2 | - Risc foarte înalt ≥ 5 |

Scorul ThroLy (Anexa 9) este considerat a fi cu specificitate mai mare pentru aprecierea riscului trombotic la pacienții care dezvoltă unul din limfoamele maligne: LH sau LNH. Evaluarea acestui scor a prevăzut 7 parametri: istoricul medical al pacientului cu referință la eveniment trombotic (TEV, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral); ECOG ≥ 2 -mobilitate redusă; indicele masei corporale $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; afectarea ganglionilor limfatici mediastinali; prezența diseminării extranodale ale LNH; numărul absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9/l$; valoarea

hemoglobinei <100 g/l). Pentru aprecierea numărului absolut de neutrofile, necesar în evaluarea scorului Throly, s-a aplicat formula de calcul:

$NAN = \text{numărul de leucocite} \times (\% \text{ neutrofile segmentate} + \% \text{ nesegmentate})$ sau s-a utilizat calculatorul electronic creat de QxMD [296].

În funcție de suma punctajului obținut s-a apreciat stratificarea riscului protrombotic:

- Risc scăzut 0-1
- Risc intermediar 2-3
- Risc înalt >3.

Calitatea vieții pacienților cu LNH s-a estimat prin intermediul utilizării mai multor scoruri: EORTC QLQ-C30 (Versiunea 3), indicele bunăstării psihologice generale (GWB) și SF-8. S-au aplicat instrumente în aprecierea calității vieții pacientului cu LNH la etapa inițială de confirmare a diagnosticului de LNH și ulterior pe parcursul tratamentului specific. Chestionarele au fost completate de însuși pacient, deoarece reprezintă o metodă de autoevaluare a stării generale și permit evaluarea calității vieții respondenților, compararea rezultatelor lor cu parametrii atestați în populația sănătoasă. Toate chestionarele utilizate în studiu sunt validate, iar pentru comoditatea pacienților s-au prezentat în limba română și în limba rusă, în funcție de caz. Timpul estimativ de completare al unui chestionar de tip autoraportare a constituit în mediu 10-15 minute și nu presupunea resurse suplimentare deficitare.

Chestionarul EORTC QLQ-C30 (versiunea 3) (Anexa 12) este instrumentul care prevede 30 de poziții și include 5 scale funcționale, 3 scale de simptome, 1 scară globală a stării de sănătate și 6 parametri individuali apreciați la un pacient oncologic [298].

Tabelul 3. Chestionarul QLQ-C30 (versiunea 3)

Scala	Numărul itemilor	Interval de itemi	Poziția
Scală globală a stării de sănătate/QLQ	2	6	29,30
Scale de simptome:			
Astenie	3	3	10, 12, 18
Greață/vomă	2	3	14, 15
Durerea	2	3	9, 19
Dispneea	1	3	8
Insomnia	1	3	11
Inapetență	1	3	13
Constipație	1	3	16
Diareie	1	3	17
Dificultăți financiare	1	3	28
Scale funcționale:			
Activitatea fizică	5	3	1-5
Funcționarea de rol	2	3	6,7
Cogniția	2	3	20, 25
Activitate socială	2	3	26, 27
Activitate emoțională	4	3	21-24

Răspunsul la primele 28 de întrebări s-a apreciat cu maxim patru puncte (de la 1 la 4) fiind codificate precum „deloc”, „puțin”, „destul de puțin” și „foarte mult”. Răspunsul la întrebările 6-30 reflectă calitatea vieții pacientului în timpul săptămânii precedente. Întrebările 29-30 prevăd alegerea răspunsului reieșind din 7 puncte: de la foarte joasă la excelentă. Scorul brut (SB) a reprezentat valoarea medie, iar transformarea liniară s-a utilizat pentru standardizarea lui, astfel încât scorurile au variat de la minim – 0 la maxim – 100.

De exemplu: dacă întrebările 1, 2, 3... sunt incluse într-o scală, respectiv scorul brut s-a calculat conform formulei: **SB= 1+2+3/ n**

Prin urmare, intervalul SB este egal cu intervalul valorilor articolului: pentru întrebările 1-28 se prezintă un scor (punctaj) de la 1 la 4, deci intervalul a constituit 3. Întrebările 29 și 30 se prezintă cu 7 puncte, deci intervalul a fost 6.

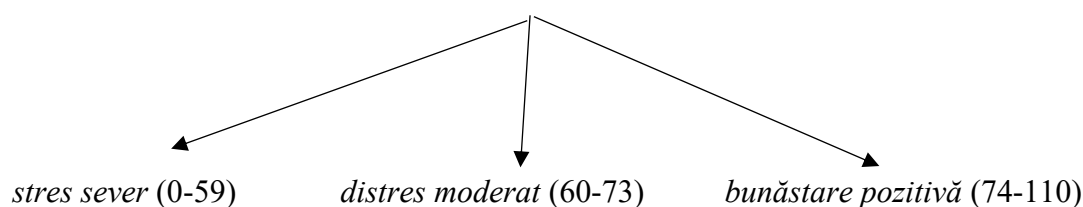
Transformarea liniară 0-100 pentru obținerea scorului S s-a efectuat conform formulelor:

- ✓ Scara funcțională: $S = 1 - (SB/interval) \times 100$
- ✓ Scara starea globală de sănătate: $S = (SB/interval) \times 100$
- ✓ Scara de simptome: $S = (SB/interval) \times 100$

Un scor mai mare pentru diferite scări evaluate a reflectat diverse situații:

- pentru scara funcțională reprezintă un nivel ridicat, sănătos de funcționare
- pentru starea de sănătate globală reprezintă o calitate ridicată a vieții
- pentru scara de simptome reprezintă un nivel ridicat de simptomatologie.

Chestionarul bunăstării psihoemoționale GWB (Anexa 13) a prevăzut 18 întrebări. Primele 14 întrebări utilizează variante de răspuns apreciate cu 6 opțiuni de răspuns *pozitiv* (da, bine, excelent...) sau *negativ* (nu, rău...), reprezentând intensitatea sau frecvența evenimentelor într-un interval de timp „pe parcursul ultimei luni”. Valoarea răspunsului s-a apreciat de la 0 la 5 puncte. Acest chestionar a reflectat 6 parametri de bază: bunăstare, autocontrol, vitalitate, depresie, anxietate, sănătate generală. Întrebările nr. 15-18 din chestionarul GWB au folosit scale de evaluare de la 0 la 10. Polaritatea întrebărilor nr. 1, 3, 6, 7, 9, 11, 15 și 16 este inversată pentru punctare. Suma punctajului final a tuturor itemilor a constituit scorul total, care cuprinde un punctaj de la 0 la 110 și în funcție de acest scor total acumulat au fost apreciate 3 niveluri de suferință:



Valori de referință: scoruri mai mici reflectă suferință psihoemoțională, iar scorurile mai mari reflectă bunăstarea pozitivă.

Chestionarul SF-8-forma prescurtată (Anexa 14) reprezintă metoda de apreciere a calității vieții din punct de vedere subiectiv și conține doar 8 întrebări care caracterizează 8 subscări: funcționale, limitări de mișcare pe motiv de sănătate fizică și/sau psihoemoțională, durerea, starea generală de sănătate, vitalitatea, activitate socială (tabelul 4).

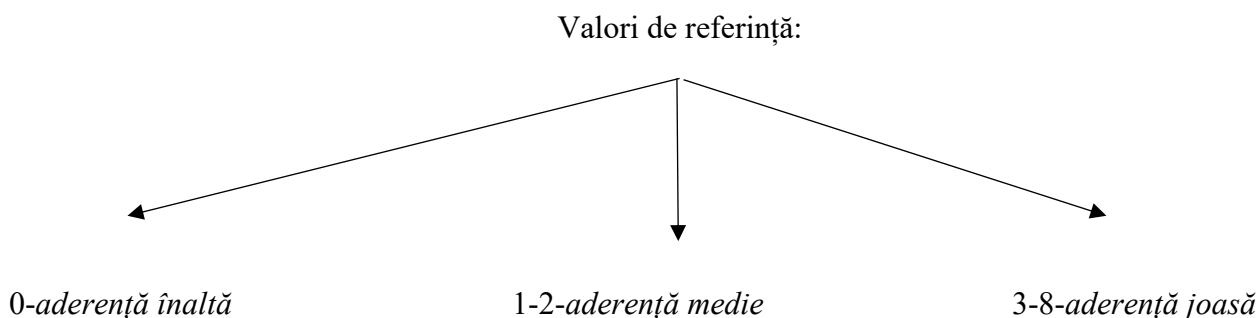
Tabelul 4. Domeniile chestionarului SF-8

<i>Domeniul fizic</i>	<i>Domeniul mintal</i>
Sănătatea globală	Integrarea socială
Durerea	Emotivitatea
Funcționalitatea fizică	Sănătatea mintală
Rol fizic	Vitalitatea

Scorurile fiecărei subscale s-a reprezentat ca scor T (media – 50; devierea standard – 10) și a variat de la 0 la 100. Scoruri de peste 50 au indicat o sănătate mai bună, iar scorurile mai mici de 50 reprezintă o calitate a vieții joasă. În cercetare s-au aplicat scorurile componente (domeniului) fizice și mentale. Pacienții au selectat și bifat desinestătător varianta de răspuns propus pe suport de hârtie timp de aproximativ 2-3 minute, iar evaluarea acestuia s-a calculat online gratuit.

Comorbiditatea care a fost apreciată la pacient în baza istoricului medical din fișele medicale de ambulator și de staționar, s-a definit prin diagnosticul secundar conform codurilor ICD-10. Indicele de comorbiditate Charlson (ICC) prezice supraviețuirea la 10 ani al pacienților cu comorbidități multiple (două sau mai multe boli atunci când apar împreună). Este un scor general, non-specific LNH și include 15 maladii cronice. Fiecare condiție s-a evaluat cu un scor de 1, 2, 3 sau 6 puncte, iar suma lor oferă un scor total care prezice mortalitatea [300].

Pentru obiectivizarea complianței sau non-complianței la tratamentul administrat pacienților cu LNH s-a oferit Chestionarul de aderență la tratament MORISKY-8, instrument validat internațional și simplu în aplicare (Anexa 10). Face parte din tipurile de chestionare care sunt propuse pacienților pentru completare (autoevaluare) prin bifarea răspunsurilor *da* sau *nu* la întrebările 1-7 despre continuitatea administrării corecte a terapiei prescrise de medic. Doar la întrebarea a 8-a despre *cât de des simțiți dificultate în a nu uita să administrați toate medicamentele*, sunt oferite 5 variante de răspuns estimate cu puncte 0-1: A – niciodată/rar (0 puncte); B – din când în când (1 punct); C – uneori (1 punct); D – de obicei (1 punct); E – tot timpul (1 punct).



Imaginile foto sunt proprii și au fost efectuate în colaborare cu colaboratorii secției de Anatomie Patologică, secțiilor de hematologie ale IMSP Institutul Oncologic.

2.3. Caracteristica lotului de cercetare

Conform criteriilor de includere, din 177 de respondenți au fost selectați 161 de pacienți cu LNH, cu vârsta cuprinsă între 24 și 82 de ani, mediana vârstei-59 de ani, media-56 de ani. Din numărul total de pacienți au fost 84 bărbați ceea ce constituie 52% (Î 95%, 44%-60%), iar femeii 77 (48%) (Î 95%, 40%-56%) ($p = 0.6$).

S-a apreciat o frecvență înaltă de dezvoltare al LNH la persoanele mature cu vârsta cuprinsă între 35 și 65 de ani ce constituie 112 (70%) (Î 95%, 61.8%-77%) de cazuri, urmați de 38 (23.6%) (Î 95%, 17%-31%) de vârstnici de peste 65 de ani. Mai rar, LNH s-au apreciat la tinerii cu vârsta 18-34 de ani 11 (6.4%) (Î 95%, 3.5%-12%) cazuri (figura 22).

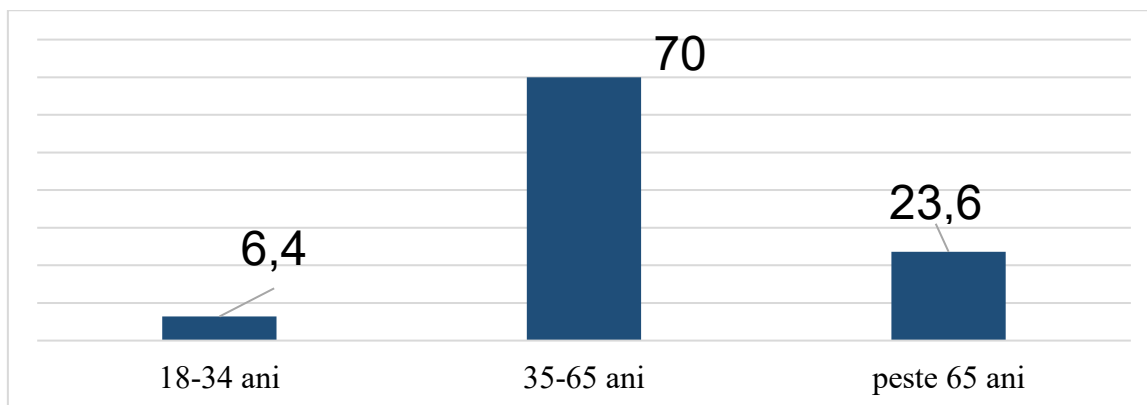


Figura 22. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform categoriei de vârstă.

În categoria de vârstă de 35-65 de ani și la persoanele vârstnice LNH s-au dezvoltat ușor mai frecvent la bărbați în 53.6% (ÎÎ 95%, 44%-63%) și în 52.6% (ÎÎ 95%, 36%-69%), respectiv. În grupul tinerilor de 18-34 de ani, LNH a prevalat la femei în 63.6% (ÎÎ 95%, 31%-89%) cazuri [301, 302].

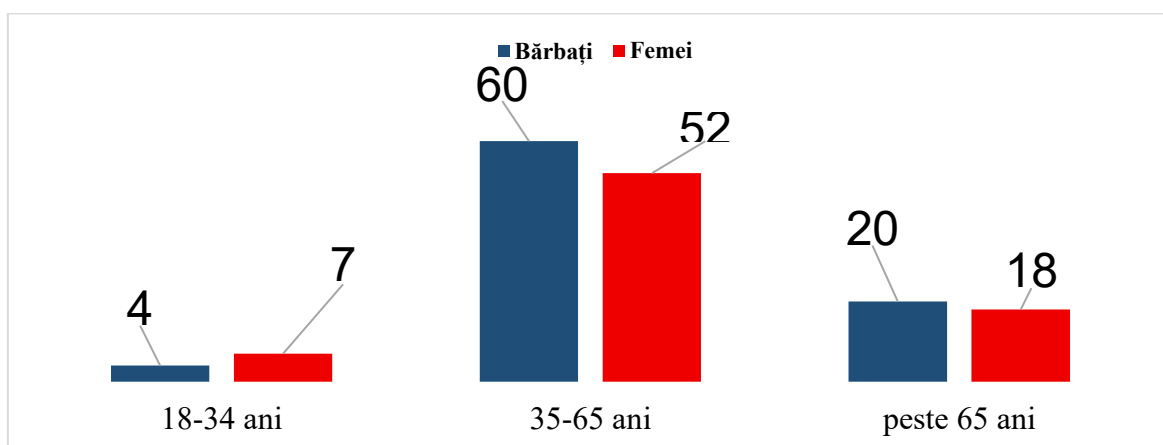


Figura 23. Comparații trasate între parametrii de vârstă și sex.

În conformitate cu substratul celular al LNH, pacienții au dezvoltat 157 (97.5%) (ÎÎ 95%, 93%-99%) de LNH B celulare și 4 (2.5%) (ÎÎ 95%, 0.80%-6.6%) LNH T celulare.

În funcție de agresivitatea procesului tumoral, prognosticul, potențialul de vindecare și strategiile de tratament, LNH au fost clasate în 2 subgrupe:

1. *LNH indolente* (cu grad jos de malignitate) în 70 (43.5%) (ÎÎ 95%, 36%-52%) de cazuri.
 - a) limfocitar din limfocite mici în 50 (71.4%) (ÎÎ 95%, 59%-81.6%) de cazuri.
 - b) folicular gradul I și II în 7 (10%) (ÎÎ 95%, 4%-20%) cazuri.
 - c) din celulele zonei marginale în 13 (18.6%) (ÎÎ 95%, 10%-30%) cazuri.
2. *LNH agresive* (cu grad înalt de malignitate) în 91 (56.5%) (ÎÎ 95%, 48%-64%) de cazuri.

- a) DLBCL în 65 (71.4%) (ÎÎ 95%, 61%-80%) de cazuri.
- b) limfoblastic în 10 (10.9%) (ÎÎ 95%, 5.4%-19.2%) cazuri.
- c) folicular gradul III în 4 (4.4%) (ÎÎ 95%, 1.2%-11%) cazuri.
- d) din celulele zonei de manta în 7 (7.7%) (ÎÎ 95%, 3%-15%) cazuri.
- e) PMBCL în 3 (3.4%) (ÎÎ 95%, 0.7%-9.3%) cazuri.
- f) din zona cenușie în 1 (1.1%) (ÎÎ 95%, 0.03%-6%) caz.
- g) anaplastic în 1 (1.1%) (ÎÎ 95%, 0.03%-6%) caz.

Această varietate și frecvență a subtipurilor de LNH este în concordanță absolută cu ceea ce este raportat în literatura de specialitate publicate în perioada anilor 2017-2021 în diferite state ale lumii [303-305].

Analiza a 161 de pacienți cu LNH, selectați în baza criteriilor de includere, în funcție de sex a demonstrat o diferență statistică nesemnificativă din contul lipsei unui decalaj evident de cazuri: bărbații au reprezentat 84 (52%) (ÎÎ 95%, 44%-60%) de respondenți, iar femeile -77 (48%) (ÎÎ 95%, 40%-56%) de paciente ($p = 0.6$).

LNH agresive au fost diagnosticate la 46 (51%) (ÎÎ 95%, 40%-61%) de bărbați și 45 (49%) (ÎÎ 95%, 39%-60%) de femei, iar LNH indolente au fost stabilite la 38 (54%) (ÎÎ 95%, 42%-66%) de bărbați versus 32 (46%) (ÎÎ 95%, 34%-58%) de cazuri la femei. Reprezentarea pacienților în funcție de subtipul LNH în agresive și indolente, vârstă și sex a constatat lipsa unui decalaj evident între parametrii investigați (tabelul 5).

Tabelul 5. Interrelația dintre subtipul LNH, vârstă și sex

Parametrii	Total, n = 161	LNH Agresive, N = 91	ÎÎ 95%	LNH Indolente, N = 70	ÎÎ 95%	p
Vârsta (medie, ani)	59, 56 (24-82)	58, 54 (24-82)	51- 58	60, 64 (42-78)	57- 62	0.03
SEX						0.6
B	84 (52%)	46 (51%)	40-61	38 (54%)	42-66	
F	77 (48%)	45 (49%)	39-60	32 (46%)	34-58	

Notă: n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente; ÎÎ – interval de încredere; p – coeficient de încredere; LNH – limfoame non-Hodgkin.

Dar, la interpretarea rezultatelor obținute în urma analizei pacienților cu LNH în funcție de subtipul agresiv versus indolent și categoriile de vârstă ($p\text{-value} = 0.03$) s-a determinat că LNH indolente n-au afectat persoanele din categoriile de vârstă 18-34 de ani indiferent de sex [301].

Au predominat stadiile generalizate (III și IV) în 106 (65.8%) (Î 95%, 58%-73%) de cazuri, preponderent din contul stadiului IV la 96 (90.5%) (Î 95%, 83%-95%) de pacienți cu repartizare uniformă a lor cu sau fără simptome de intoxicare generală B (49.7% și 50.3%, respectiv). Stadiile localizate (I și II) au fost stabilite în 55 (34.2%) (Î 95%, 27%-42%) de cazuri, prioritar din contul stadiului II la 39 (71%) (Î 95%, 57%-82%) de pacienți.

O diferență statistic semnificativă s-a estimat între stadiile locale în LNH agresive în 43 (47.2%) (Î 95%, 37%-58%) de cazuri și în LNH indolente în 12 (17.1%) (Î 95%, 9.2%-28%) cazuri, în raport de 3.6:1. Vice versa, au prevalat stadiile generalizate la pacienții cu LNH indolente la 58 (82.9%) (Î 95%, 72%-91%) de respondenți versus 48 (52.8%) (Î 95%, 42%-63.3%) de pacienți cu LNH agresive ($p < 0.001$) (tabelul 6).

Tabelul 6. Interrelația dintre stadiul LNH și simptome B

Stadiul	N pacienți, abs	LNH A, abs (%)	Î 95%	LNH I, abs (%)	Î 95%	p
						<0.001
I	16	12 (13.2)	7-22	4 (5.7)	1.6-14	
II	39	31 (34)	24-45	8 (11.4)	5-21	
III	10	7 (7.7)	3-15	3 (4.3)	0.9-12	
IV	96	41 (45.1)	35-56	55 (78.6)	67-87	
Total	161	91 (100)	49-64	70 (100)	36-52	
A/B						0.5
A	80	43 (47.3)	20-34	37 (52.9)	40-65	
B	81	48 (52.7)	23-38	33 (47.1)	35-60	
Total	161	91 (100)		70 (100)		

Notă: n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente; Î – interval de încredere; p – coeficient de încredere; LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive, LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; A – lipsa simptoamelor de intoxicare generală; B – prezența simptoamelor de intoxicare generală.

Debut ganglionar - 91 (56.5%) (Î 95%, 49%-64%) de pacienți versus debut extranodal - 70 (43.5%) (Î 95%, 36%-52%) de respondenți. Debuturile ganglionare s-au înregistrat mai frecvent în LNH agresive în 58 (63.7%) (Î 95%, 53%-74%) de cazuri versus 33 (47.1%) (Î 95%, 35%-60%) de cazuri în LNH indolente, în raport de 1.75:1. Diferență irelevantă s-a apreciat în cazul debutului extranodal la pacienții cu LNH agresive în 33 (36.3%) (Î 95%, 26%-47%) de cazuri versus 37 (52.9%) (Î 95%, 40.5%-65%) de cazuri în LNH indolente ($p = 0.04$).

Independent de subtipul LNH agresiv sau indolent, lideri al debutului extranodal au fost organele sistemului gastrointestinal în 55 (78.6%) (Î 95%, 67%-87%) din 70 de cazuri: 39% (Î 95%, 20%-42%) în LNH agresive și 61% (Î 95%, 48%-75%) în LNH indolente. Debut lienal s-a apreciat la 36 (65.5%) (Î 95%, 51%-78%) de pacienți cu LNH cu localizarea focarului tumoral primar la nivelul sistemului gastrointestinal, dar caracterizarea în funcție de subtipul LNH a

demonstrat o evidentă predominare a afectării primare lienale în cazul LNH indolente în 28 (40%) (Î 95%, 29%-52%) versus doar 8 (11.5%) (Î 95%, 5%-21%) cazuri de debut lienal la pacienții cu LNH agresive (tabelul 7).

Tabelul 7. Comparații trasate între tipul LNH și focarul tumoral primar

Focar tumoral primar	abs	LNH A abs (%)	Î 95%	LNH I abs (%)	Î 95%	p
						0.04
Ganglionar	91	58 (63.7)	53-74	33 (47.1)	35-60	
Extranodal	70	33 (36.3)	26-47	37 (52.9)	40.5-65	
Total	161	91 (100)	49-64	70 (100)	36-52	

Notă: n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente; Î – interval de încredere; p – coeficient de încredere; LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive, LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente.

Alte localizări extranodale s-au apreciat în țesuturile moi la 4 (5.7%) (Î 95%, 1.6%-14%) pacienți, urmate de afectarea rinichiului la 3 (4.3%) (Î 95%, 0.9%-12%) bolnavi și afectarea oaselor la 2 (2.9%) (Î 95%, 0.4%-10%) respondenți. Doar a câte 1 (1.4%) (Î 95%, 0.04%-17%) caz de afectare a uterului, glandei mamare, glandelor tiroide și paratitoides s-a stabilit imunohistochimic diagnosticul de LNH.

Tabelul 8. Corelarea debutului ganglionar conform tipului LNH și grupele de ganglioni limfatici

Focar tumoral primar ganglionar	N pacienți abs	N pacienți LNH agresive abs (%)	Î 95%	N pacienți LNH indolente abs (%)	Î 95%
Periferici	58	28 (49.1)	35.6-63	30 (88.2)	73-97
Mediastinali	18	18 (31.6)	20-45	-	-
Abdominali	15	11 (19.3)	10-32	4 (11.8)	3.3-27
Total	91	57 (100)		34 (100)	

Notă: n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente; Î – interval de încredere; LNH – limfoame non-Hodgkin.

Ganglionii limfatici periferici au fost afectați în 58 (36%) (Î 95%, 29%-44%) de cazuri. Atrage atenția lipsa constatării debutului la nivel mediastinal în cazul LNH indolente și predominarea implicării ganglionilor abdominali în 11 (6.8%) (Î 95%, 3.5%-12%) cazuri cu LNH agresive.

2.4. Metodele de evaluare statistică pentru analiza rezultatelor studiului

În conceptul relațional de utilizare și structurare a informației, datele statistice sub formă de caracterizări numerice ale respondenților și parametrilor evaluați în cercetare conform ipotezelor înaintate, s-au obținut din observare și s-au sistematizat ulterior într-o bază de date formată din mai multe tabele în care informația s-a regăsește după anumite coloane de legătură. Ulterior baza de date, prezentată prin valori observate și înregistrate ale variabilelor statistice, s-a stocat în fișiere *Excel* tip foaie de calcul și unificate conform metodologiei propuse de *Microsoft* și prelucrate statistic [307]. Pentru atingerea scopului propus, baza de date a materialului acumulat s-a procesat statistic operând tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare din eșantionul de studiu în funcție de obiectivele propuse, utilizând programele *Microsoft Excel*, *Epi Info – 7,2*, *EpiMax Table*, *Graphpad Prism ver. 9.3.0.* și *RStudio* [308]. Este important de subliniat că toate datele statistice colectate au fost originale, deci au fost primare rezultate nemijlocit din observarea și înregistrarea statistică.

Prelucrarea statistică s-a efectuat în conformitate cu metodologia tradițională de realizare a cercetărilor medico-biologice [309, 310].

Cercetarea statistică a eșantionului de respondenți inclus în studiu (n=161) a fost etapizată, prin raționamente logice, în mai multe trepte:

- I. Colectarea și înregistrarea datelor. Datele au fost colectate pentru fiecare participant și s-au introdus într-o bază de date dedicată (inclusiv fișier *Excel*), cu verificarea consistenței, corectitudinii și completitudinii variabilelor.
- II. Prelucrarea și organizarea datelor. Datele au fost „curățate” și armonizate (standardizarea codificării variabilelor, identificarea valorilor lipsă și valorilor aberante), apoi s-au sistematizat în tabele și reprezentări grafice pentru facilitarea analizei. Variabilele au fost grupate în funcție de tip (categorie/continue) și relevanță clinică.
- III. Analiza statistică și interpretarea rezultatelor. Analiza statistică a urmărit descrierea eșantionului, compararea grupurilor, testarea asocierilor dintre variabile și dezvoltarea unui model predictiv pentru tromboză pentru deducerea de concluzii care confirmă sau infirmă ipotezele de cercetare înaintate.

Statistica descriptivă:

Pentru variabilele categoriale, datele s-au prezentat ca număr absolut (n) și procent (%).

Pentru variabilele continue, rezultatele s-au raportat ca medie $\pm$ abatere standard (SD) și/sau mediană (IQR) (în funcție de distribuția datelor), împreună cu valori minime și maxime atunci când a fost relevant [311-314].

Pragul de semnificație statistică

Valorile de probabilitate (p-value) s-au utilizat pentru aprecierea semnificației statistice, iar un prag de $p < 0,05$ s-a considerat semnificativ [315, 316].

Compararea grupurilor și testarea asocierilor

Compararea variabilelor continue între grupuri s-a realizat utilizând:

- testul Mann–Whitney U pentru comparația a două grupuri independente [317, 318];
- ANOVA pentru comparația mediilor între trei sau mai multe grupuri atunci când condițiile de aplicare au fost îndeplinite [321];
- testul Kruskal–Wallis ca alternativă neparametrică pentru comparații între trei sau mai multe grupuri atunci când condițiile pentru ANOVA nu au fost îndeplinite [323].

Pentru comparații multiple (post-hoc), s-a utilizat corecția Holm–Šidák, în vederea controlului erorii de tip I în contextul testării repetate [322].

Pentru evaluarea asocierilor dintre variabile categoricale, s-a aplicat:

- testul Chi-pătrat (Pearson) atunci când condițiile au fost îndeplinite [319, 320];
- testul exact Fisher în situațiile cu frecvențe așteptate mici.

Modelare și evaluare a performanței predictive

Pentru dezvoltarea modelului predictiv al trombozei s-a aplicat regresia logistică multivariată, utilizând setul de predictorii pre-specificați clinic. Performanța modelului s-a evaluat prin validare internă cu bootstrap și aprecierea calibrării și discriminării. Calibrarea s-a analizat prin curbă de calibrare (corectată pentru optimism) și parametrii de calibrare (intercept și pantă), iar discriminarea s-a cuantificat prin aria de sub curba ROC (AUC).

În plus, pentru mai multe scoruri existente de predicție a trombozei, curbele ROC s-au generat utilizând regresie logistică simplă (univariată) pentru fiecare scor, cu raportarea valorilor AUC.

Utilizarea statisticii corecte permite obținerea unor deducții rezonabile și exacte pe baza informațiilor colectate și luarea de decizii întemeiate la prezența incertitudinilor.

Sinteza capitolului 2

Studiul calitativ și analitic s-a realizat cu scop de fundamentare a ipotezei de cercetare în temeiul sintezei critice de literatură, care a inclus studii primare publicate în domeniul cercetării colectare, analiză și interpretare.

Pentru realizarea scopului propus în cercetare, s-a realizat un studiu de caracter prospectiv, integral, în care unitatea de cercetare reprezintă pacientul cu LNH. Cercetarea s-a desfășurat prin aplicarea criteriilor de includere și excludere a 161 de respondenți diagnosticați cu LNH, lot care reprezintă un compromis între ceea ce s-a dorit să se obțină din punct de vedere statistic și ceea ce de facto este fezabil din punct de vedere practic. Pentru a formula o opinie argumentată cu privire la determinarea frecvenței anticorpilor aCL, anticorpilor anti β 2GPI, AL la pacienții cu LNH s-a efectuat studiul de tip descriptiv de prevalență prin observații, studii de caz și analiza datelor secundare prin colectarea de date detaliate și exacte ale acestui fenomen. Studiul de cohortă de prognostic s-a efectuat pentru supravegherea în timp a respondenților eligibili cercetării și a stat la baza realizării următoarelor obiective: evaluarea impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu LNH, estimarea calității vieții, studierea compleanței la tratament, impactului comorbidităților, satisfacției și a bunăstării generale al pacienților cu LNH. Acest substudiu analitic, observațional în particular s-a efectuat pentru demonstrarea ipotezelor înaintate.

Metodologia cercetării aplicată în decursul studiului a inclus metode generale de cercetare (clinică, de laborator), precum și aplicarea instrumentelor de evaluare a riscului dereglărilor de hemostază, a calității vieții, compleanței la tratament, a bunăstării psihoemoționale globale la pacienții cu LNH.

Metodele de evaluare statistică aplicate au fost esențiale pentru prevenirea greșelilor și erorilor sistematice în cercetare și au facilitat analiza și interpretarea rezultatelor studiului cu formularea ulterioară a concluziilor generale și recomandărilor practice.

3. ANTICORPII aCL, ANTI β 2 GP I, AL LA PACIENȚII CU LIMFOAME NON-HODGKIN

3.1. Determinarea frecvenței anticorpilor aCL, anticorpilor anti β 2GPI, AL la pacienții cu limfoame non-Hodgkin

Cercetarea prospectivă de caracter descriptiv a caracterizat și a analizat frecvența pozitivității anticorpilor aCL, anticorpilor anti β 2GPI, AL prin observații, studii de caz și analiza datelor secundare explorate. Printre caracteristicile utilizate în cadrul soluționării obiectivului nr1 conform designului cercetării, se regăsește prezentarea spațială a anticorpilor aCL IgG și aCL IgM, anticorpii anti β 2GPI IgG și anti β 2GPI IgM și AL la pacienții cu LNH agresive și LNH indolente [302].

În temeiul evaluării și analizei bazei de date, seropozitivitatea s-a constatat la 26 de pacienți în proporție procentuală de 16.2% (Î 95%, 10.8%-23%) cazuri (figura 24) [301].

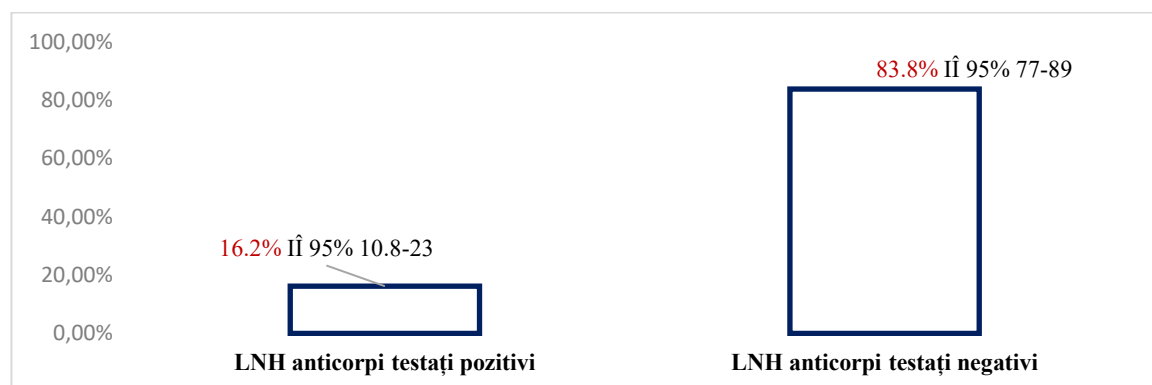


Figura 24. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform testării anticorpilor aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GPI IgG, anti β 2GPI IgM și AL

Printre anticorpii apreciați se regăsesc AL în 80.7% (Î 95%, 60%-93%) cazuri, anticorpul aCL IgM și anti β 2GPI IgM a câte 15.4% (Î 95%, 4.36%-35%) cazuri fiecare, anticorpul anti β 2GPI IgG în 3.8% (Î 95%, 0.1%-19.6%) cazuri [301]. Printre acești 26 (16.2%) (Î 95%, 10.8%-23%) de pacienți s-a apreciat o incidență total neomogenă între constatările:

- unei pozitivități în 88.5% (Î 95%, 70%-97.6%),
- dublei pozitivități în 7.7% (Î 95%, 1%-25%),
- triplei pozitivități în 3.8% (Î 95%, 0.1%-19.6%) cazuri.

În contextul cercetării, dubla pozitivitate s-a exprimat prin asocierea dintre:

- Anticorpii aCL IgM + AL
- Anticorpii aCL IgM + anti β 2GPI IgM.

Prima dubla pozitivitate de anticorpi, aCL IgM + AL, s-a estimat la o pacientă de 27 de ani, LNH agresiv (DLBCL), cu debut ganglionar la nivel de mediastin și în absența comorbidităților.

Deși, gradul de diseminare a bolii a fost unul localizat (stadiul II A) pentru acest subtip de LNH, masa tumorală voluminoasă cu diametrul ≥ 10 cm sau $\geq 1/3$ din diametrul toracic măsurat pe planul transversal de tomografie computerizată exprimă o cantitate mare de celule limfoide B tumorale cu o proliferare celulară înaltă ($Ki67 \geq 50\%$ - marker al vitezei de proliferare/replicare tumorală) cu un impact semnificativ negativ asupra rezultatelor de supraviețuire atât pe termen scurt cât și pe termen lung. Din acest motiv conduita de tratament al DLBCL în stadiile locale, dar cu masa tumorală mare “*Bulky disease*” este echivalentă cu conduita pacienților cu același DLBCL în stadii generalizate (III și IV) [324].

Asocierea anticorpilor aCL IgM + anti $\beta 2$ GPI IgM s-a apreciat la un bărbat de 59 de ani, care a dezvoltat același subtip de LNH agresiv, precum DLBCL stadiul II A, cu debut ganglionar periferic, la care concomitent s-a apreciat o supraponderabilitate (IMC de 27 kg/m^2) și boală hipertensivă.

Tripla pozitivitate caracterizată prin asocierea dintre anticorpii aCL IgM + AL+ anti $\beta 2$ GPI IgG s-a apreciat doar la 1 (3.8%) (Î 95%, 0.1%-19.6%) bărbat de 63 de ani, care a dezvoltat un subtip al limfoamelor maligne agresive-LNH din celulele zonei de manta în stadiul generalizat – IV A, cu debut nodal la nivelul nodulilor limfatici periferici. Boala hipertensivă a fost unica comorbiditate stabilă.

Anticorpii aCL și anti $\beta 2$ GPI de tip IgM au prevalat evident față de anticorpii specifici aCL și anti $\beta 2$ GPI de tip IgG în proporție de 8:1.

Rezultatele cercetării denotă că printre cei 26 (16.2%) (Î 95%, 10.8%-23%) de pacienți estimați cu anticorpi seropozitivi (AL, aCL, anti $\beta 2$ GPI), 20 (76.9%) (Î 95%, 56.3%-91%) din ei se regăsesc cu LNH agresive și doar 6 (23.1%) (Î 95%, 9%-43.7%) pacienți au fost confirmați cu LNH indolente. Conform rezultatelor *testului Fisher exact* utilizat pentru estimarea asocierii dintre 2 variabile binare și util în cazul eșantioanelor de dimensiuni mici, valoarea $p = 0.03$, Riscul relativ (RR) estimat de asociere a sintezei de anticorpi aCL, anti $\beta 2$ GPI, AL este de 1.46 cu Î 95%, 1.07-1.85, iar Odds Ratio (OR) este de 3.01 cu Î 95%, 1.17-7.71.

În cazul LNH agresive riscul relativ (RR) estimat de asociere a sintezei eronate de anticorpi este de 1.03 cu Î 95%, 0.64%-1.88%, iar Odds Ratio (OR) este de 1.06 cu Î 95%, 0.37%-2.79%, spre deosebire de riscurile de asociere în cazul LNH indolente unde riscul relativ (RR) estimat a fost de 1.06 cu Î 95%, 0.60%-2.89%, iar Odds Ratio (OR) este de 1.13 cu Î 95%, 0.25%-5.13%.

Interpretarea rezultatelor analizei celor 76.9% (Î 95%, 56.3%-91%) de cazuri de LNH agresive și seropozitive în funcție de subtipul imunohistochimic constată că, în cadrul studiului

nostru doar în cazul dezvoltării subtipului LNH folicular gradul III au lipsit careva din anticorpii aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GPI IgG, anti β 2GPI IgM și AL, spre deosebire de subtipurile DLBCL, LNH limfoblastic, PMBCL și limfom din celulele zonei de manta.

Lider printre subtipurile LNH agresive cu anticorpi aCL, anti β 2GP1, AL sintetizați este subtipul DLBCL – în 55% (Î 95%, 31.5%-77%) cazuri și respectiv în distribuție procentuală de 12.1% din toate 91 (56.5%) (Î 95%, 49%-64%) de cazuri de LNH agresive.

Din totalul de 65 (40.1%) (Î 95%, 33%-48%) de pacienți cu DLBCL, clasificarea în baza celulei de origine a fost posibilă de efectuat doar la 43 (66%) (Î 95%, 53%-77%) de respondenți, pe motiv că nu toate biopatele tumorale au fost investigate la acești marcheri imunologici. Din cei 43 (66%) (Î 95%, 53%-77%) de pacienți cu DLBCL – tipul *GSB* a fost înregistrat în 15 (35%) (Î 95%, 21%-51%) cazuri, iar DLBCL de tip *ABC/non-GSB* – în 28 (65%) (Î 95%, 49%-79%) de cazuri. Distribuția a 55% (Î 95%, 31.5%-77%) pacienți cu DLBCL asociat cu sinteza eronată de anticorpi aCL, anti β 2GP1, AL în funcție de celula de origine denotă o prevalare a pozitivității aCL, anti β 2GP1, AL în DLBCL tip *ABC/non-GSB* spre deosebire de DLBCL tip *GSB* în raport de 2:1.

LNH din celulele zonei de manta cu seropozitivitate au fost diagnosticați în 4 (20%) (Î 95%, 5.7%-44%) cazuri din cele 20 (76.9%) (Î 95%, 56.3%-91%) cazuri de LNH agresive și 57% (Î 95%, 18.4%-90%) din toți pacienții cu LNH din celulele zonei de manta. În cazul analizei distribuției anticorpilor aCL, anti β 2GP1, AL testați pozitivi la acești pacienți cu subtipul dat de LNH s-a apreciat atât unipozitivitate (AL), cât și triplapozitivitate (aCL IgM+anti β 2GP1 IgG+AL).

În cadrul acestei cercetări, prin datele consemnate a fost apreciat PMBCL la doar 3 (1.9%) (Î 95%, 0.4%-5.3%) respondenți din 161 de pacienți, dar atrage atenția faptul că la 2 din 3 pacienți cu subtipul PMBCL s-au testat pozitivi anticorpii specifici, fapt ce constituie 66.7% (Î 95%, 9.4%-99%) de cazuri.

3 (11.5%) (Î 95%, 0.4%-5.3%) respondenți cu anticorpi testați seropozitivi (aCL IgM și AL) au fost în cazul LNH limfoblastice.

Din 70 (43.5%) (Î 95%, 36%-52%) de pacienți cu LNH indolente s-au înregistrat doar 8.6% (Î 95%, 3.2%-17.7%) cazuri de pozitivitate ale anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL. LLLM în 66.6% (Î 95%, 22%-96%) cazuri asociate cu unipozitivitatea AL și a câte 16.6% (Î 95%, 0.4%-64%) cazuri de LNH marginal și LNH folicular gr. II, identic din conținutul pozitivității AL.

Analiza pacienților cu LNH și anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL specifici sintetizați în funcție de subtipul B sau T celular al LNH a constatat sinteza anticorpilor aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GPI IgG, anti β 2GPI IgM sau AL, independent de unipozitivitate, dubla sau tripla pozitivitate, doar în LNH B celulare în 100% cazuri. Nici un pacient care a dezvoltat LNH T celular nu a fost apreciat

pozitiv pentru sinteza unuia din anticorpii aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GPI IgG, anti β 2GPI IgM sau AL.

Este necesar de remarcat, că atestarea anticorpilor aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GPI IgG, anti β 2GPI IgM  i AL a fost identică în stadiile locale (I-II) – la 13 (23.6%) (   95%, 13.2%-37%) pacienți versus în stadiile generalizate (III-IV) de diseminare – la 13 (12.3%) (   95%, 4.4%-13.4%) pacienți (conform testului *Fisher exact* $p=0.07$, statistic nesemnificativ).

Riscul relativ (RR) de asociere estimate a sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL este de 0.62 cu    95%, 0.41%-1.03%, iar *Odds Ratio (OR)* este de 0.45 cu    95%, 0.19%-1.09%.

Analiza integrată reprezentată în tabelul 3.1. a pacienților cu LNH agresive (conform testului *Fisher exact* $p=0.46$)  i LNH indolente (conform testului *Fisher exact* $p=0.27$) cu anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL apreciați pozitivi în funcție de gradul de diseminare permite să concluzionăm despre lipsa asocierii statistice semnificative în funcție de gradul de diseminare al procesului tumoral limfoproliferativ.

Tabelul 9. Analiza integrată a seropozitivit ii în funcție de tipul  i stadiul LNH

Tipul LNH	Testare	Stadiile locale (I-II) abs (%), �� 95%	Stadiile generalizate (III-IV), abs (%), �� 95%	p
LNH agresive	Pozitiv	11 (20), 10-33	9 (8.5), 4-15.5	0.46
	Negativ	32 (58), 44-71	39 (36.8), 28-47	
LNH indolente	Pozitiv	2 (3.6), 0.4-12.5	4 (3.8), 1-9.4	0.27
	Negativ	10 (18.4), 9-31	54 (50.9), 41-61	
Total 161		55 (100)	106 (100)	

Notă: *n* – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente;    – interval de încredere, LNH – limfoame non-Hodgkin; *p* – semnificația statistică.

Riscul relativ (RR) de asociere al sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL în cazul dezvoltării LNH agresive în funcție de stadiul bolii este de 0.82 cu    95%, 0.54%-1.39%, iar *Odds Ratio (OR)* este de 0.67 cu    95%, 0.26%-1.92%. Interpretarea aceluia i parametri de risc la pacienții cu LNH indolente demonstrează un *Risc relativ (RR)* de asociere de 0.47 cu    95%, 0.17%-1.77%, iar *Odds Ratio (OR)* de 0.37 cu    95%, 0.08%-2.19%.

Ac aCL, anti β 2GPI, AL au fost estimați pozitiv atât în grupul pacienților fără semne de intoxicare generală (A) – 12 (46%) (   95%, 27%-66.6%), c t  i în grupul respondenților cu LNH cu prezența a cel pu in a unui simptom de intoxicare generală (B) – 14 (54%) (   95%, 33%-73%) cazuri (figura 3.2) [326, 327]. Conform testului *Fisher exact* utilizat pentru estimarea asocierii dintre două variabile binare e antioanelor de dimensiuni mici, valoarea $p=0.83$, fiind apreciată ca

statistic nesemnificativă. *Riscul relativ (RR)* de asociere estimată a sintezei de anticorpi aCL, antiβ2GPI, AL este de 1.08 cu ÎÎ 95%, 1.73%-1.77%, iar *Odds Ratio (OR)* este de 1.15 cu ÎÎ 95%, 0.5%-2.62%.

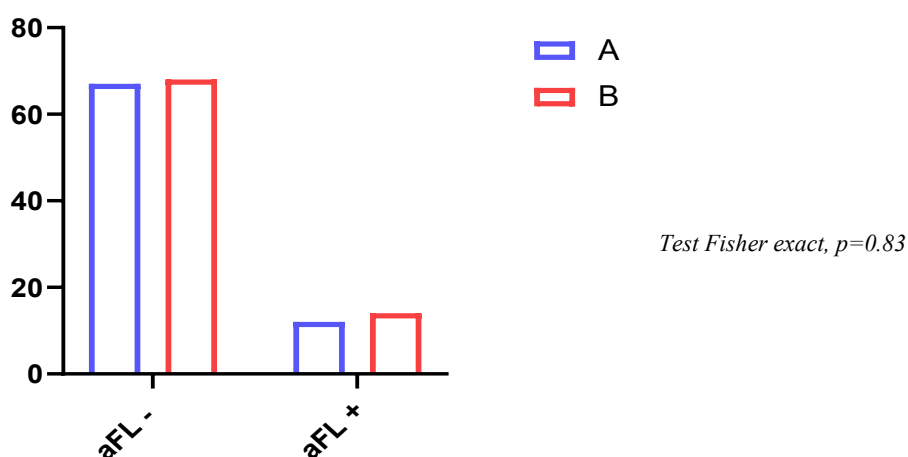


Figura 25. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform prezenței (B) sau absenței (A) și aFL

Prezentarea absolută și procentuală a asocierii sintezei eronate de ac aCL, antiβ2GPI, AL în funcție de subtipul LNH agresive versus LNH indolente și de prezența (B) sau absența (A) simptomelor de intoxicație generală, atrage atenția la o predominare evidentă al lor în cazul LNH agresive cu simptome B în 42.3% (ÎÎ 95%, 23%-63%) cazuri (conform *testului Fisher exact* $p > 0.99$, statistic nesemnificativ), spre deosebire de LNH indolente la fel cu asocierea simptomelor B în 11.5% (ÎÎ 95%, 2.5%-30%) cazuri (conform *testului Fisher exact* $p > 0.99$, statistic nesemnificativ).

Interpretarea rezultatelor cu referire la pacienții cu LNH și Ac aCL, antiβ2GPI, AL apreciați seropozitivi în funcție de localizarea focarului tumoral primar denotă, la fel o frecvență mai înaltă a debutului bolii în ganglionii limfatici în 20 (77%) (ÎÎ 95%, 56.3%-91%) cazuri, ceea ce constituie 12.4% din 91 (56.5%) (ÎÎ 95%, 48%-64%) de cazuri de LNH cu origine ganglionară, independent de subtipul LNH agresive sau indolente. Analiza debuturilor ganglionare ale LNH cu seropozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL în 77% (ÎÎ 95%, 56.3%-91%) cazuri este disproporțională în funcție de frecvență cu predominarea debutului în ganglionii limfatici periferici în 13 (65%) (ÎÎ 95%, 41%-85%) cazuri, urmate de debut în ganglionii limfatici localizați în mediastin în 5 (25%) (ÎÎ 95%, 8.7%-49%) cazuri și extrem de rar, doar în 2 (10%) (ÎÎ 95%, 1.2%-32%) cazuri LNH au debutat în grupul ganglionilor limfatici abdominali. Atenționăm că LNH care au avut origine la nivelul mediastinului exclusiv aparțin categoriei de LNH agresive (n=5): DLBCL (n=3) și PMBCL (n=2).

Este important de subliniat că din 70 de localizări extranodale ale LNH, asocierea de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi s-a estimat în 6 (23%) (Î 95%, 22.3%-96%) cazuri cu specificare înaltă la nivelul sistemului gastrointestinal (stomac, splină, nazofaringe) la 4 (66.6%) (Î 95%, 44%-75%) respondenți și la nivelul sistemului genitourinar (uter, rinichi) la 2 (33.4%) (Î 95%, 4%-77 %) pacienți.

Anticorpii aCL, β 2GPI, AL au fost apreciați pozitiv la 26 (16.2%) (Î 95%, 10.8%-23%) de pacienți cu vârsta cuprinsă între 24 și 71 de ani, iar mediana vârstei acestora a constituit 50.5 de ani ($p=0.0054$, statistic semnificativă), spre deosebire de grupul pacienților cu LNH cu aFL negativi 135 (83.8%) (Î 95%, 77%-89%) cu mediana vârstei înregistrate de 59.5 de ani (figura 26) [301].

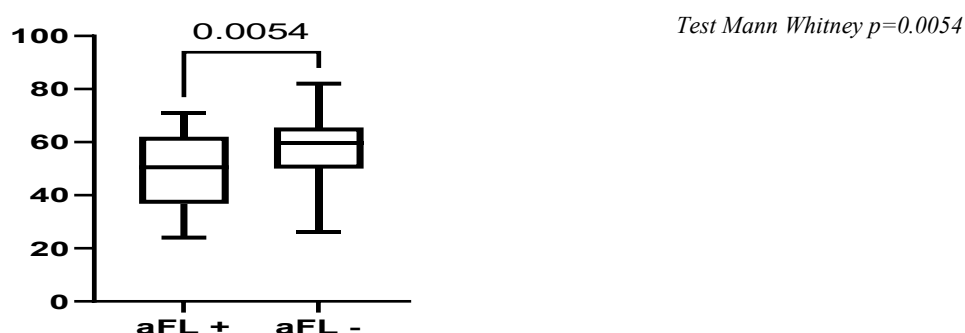


Figura 26. Corelarea dintre categoria de vârstă și asocierea anticorpilor specifici.

Printre pacienții cu LNH din grupul de vârstă de 18-34 de ani în 45.5% (Î 95%, 16.8%-76.6%) au avut anticorpii pozitivi. Persoanele cu LNH din categoria de vârstă de 35-65 de ani au înregistrat seropozitivitate în proporție de 16% (Î 95%, 9.8%-24.2%) cazuri, urmași de vârstnici în 7.9% (Î 95%, 1.7%-21%) cazuri.

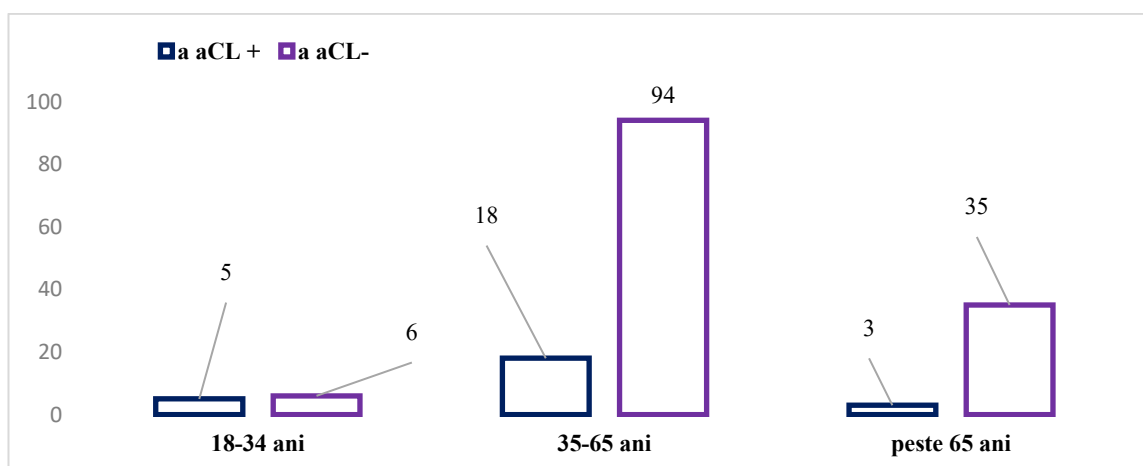


Figura 27. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform vârstei și prezenței anticorpilor

Rezultat, statistic nesemnificativ, s-a obținut la analiza pacienților cu LNH cu anticorpii aCL, antiβ2GPI, AL pozitivi în funcție de sex: 53.8% (ÎI 95%, 33.4%-73.4%) bărbați și 46.2% (ÎI 95%, 27%-66.6%) femei.

Caracterizarea a 26 (16.2%) (ÎI 95%, 10.8%-23%) de respondenți cu LNH testați pozitiv la anticorpii aCL IgG, aCL IgM, antiβ2GPI IgG, antiβ2GPI IgM și AL în raport cu vârsta și sexul lor a scos în evidență faptul că seropozitivitatea a fost înregistrată majoritar la bărbații de peste 65 de ani, apoi cu o frecvență mai mare la bărbații din categoria de vârstă 35-65 de ani – 38.5% (ÎI 95%, 20%-59%) versus 30.7% (ÎI 95%, 14.3%-52%) femei.

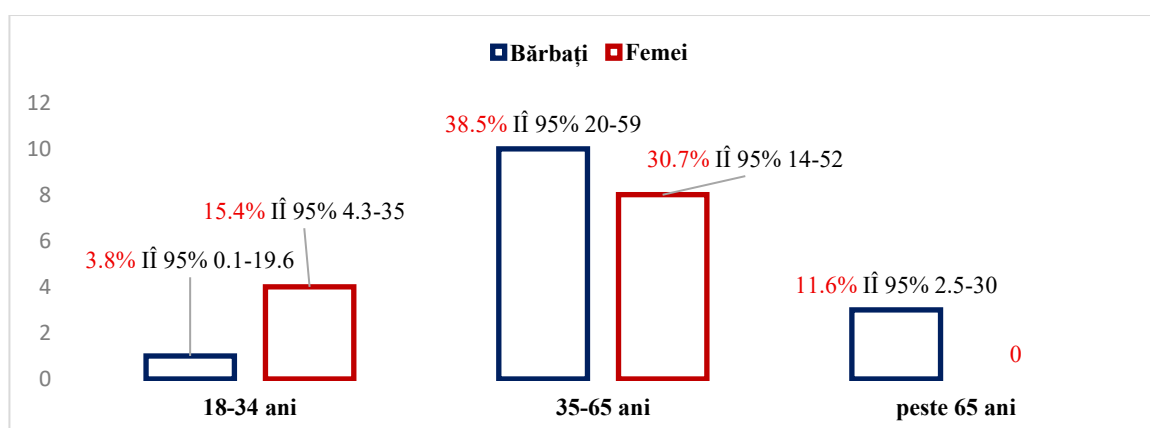


Figura 28. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH și anticorpii pozitivi conform vârstei și sexului.

În analizele univariate și multivariate, sexul feminin a predominat nesemnificativ în 15.4% (ÎI 95%, 4.3%-35%) versus 3.8% (ÎI 95%, în 0.1%-19.6%) bărbații din categoria de vârstă 18-34 de ani (figura 28).

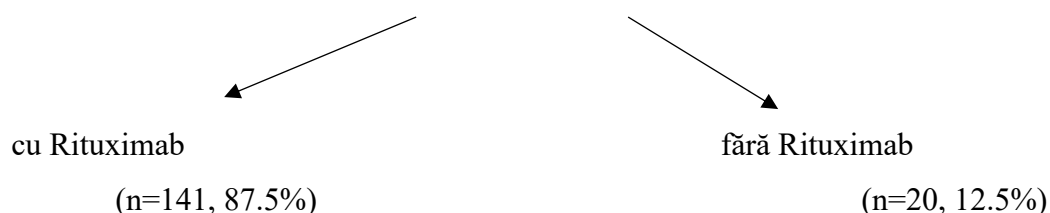
3.2. Cercetarea hemostazei pacienților cu LNH și anticorpii aCL, antiβ2GPI și AL în funcție de criteriile clinico-paraclinice, etapa și eficacitatea tratamentului aplicat

În 92.3% (ÎI 95%, 74.9%-99%) de cazuri din 26 de pacienți, anticorpii au fost prezenți în cadrul primei evaluări la etapa confirmării diagnosticului de LNH. La 2 (7.7%) (ÎI 95%, 0.9%-25%) pacienți anticorpii (aCL IgM și antiβ2GPI IgM, respectiv) au devenit tranzitor pozitivi în perioada celei de-a doua evaluări, peste 12 săptămâni. Este vorba de două paciente de 52 și 47 de ani, cu LNH agresiv de origine B celulară în stadiul IV, dar cu focare tumorale primare diferite (extranodal-uter și ganglionii limfatici periferici, respectiv).

În cadrul evaluării rezultatelor colectării în dinamică ale anticorpilor aCL, antiβ2GP I, AL s-a constatat că pe parcursul aplicării terapiei citostatice a avut loc o tendință de negativitate a anticorpilor. Doar la 2 (8.3%) (ÎI 95%, 1%-27 %) pacienți din 24 de respondenți cu LNH testați

pozitiv până la inițierea tratamentului, la distanța de 6 luni (aproximativ 24 de săptămâni) s-a menținut pozitivitatea [301]. Deși, la examinarea cazului clinic cu tripla pozitivitate inițială a anticorpilor (aCL IgM+AL+antiβ2GPI IgG), pe parcursul tratamentului s-a apreciat tendința certă de reducere a numărului de anticorpi pozitivi determinându-se la colectarea de după 6 luni, doar unipozitivitatea anticorpilor antiβ2GPI IgG, cu negativitatea respectivă a AL+aCL. Doar într-un 1 caz pe parcursul evaluării în dinamică constatnt s-a menținut pozitivitatea antiβ2GPI IgM.

Pentru o mai fidelă raportare a dinamicii rezultatelor testărilor, s-a decis de evaluat pozitivitatea anticorpilor aCL IgG, aCL IgM, antiβ2GPI IgG, antiβ2GPI IgM și AL și în dependență de atitudinea terapeutică adoptată și eficacitatea terapiei specifice de primă linie în funcție de asocierea anticorpului monoclonal anti-CD20 Rituximab [328] (tabelul 10). Toți respondenții (n=161) au fost divizați în 2 grupe în funcție de tratamentul aplicat:



Tabelul 10. Prezentarea pacienților cu LNH în conformitate de administrarea Rituximabului și pozitivitatea anticorpilor specifici

Tratamentul aplicat	Pacienți abs	Pacienți cu ac pozitivi inițial abs (%), ÎÎ 95%	Pacienți cu ac negativi abs (%), ÎÎ 95%	Pacienți cu ac pozitivi peste 6 luni abs (%), ÎÎ 95%	Pacienți cu ac negativi peste 6 luni abs (%), ÎÎ 95%
Cu Rituximab (<i>R-CHOP; R-COP; BR; R-RCVP; R-FC; R-BEACOPP</i>)	141	23 (88.5) 70-97.5	118 (87.4) 80.6-92	2 (100)	139 (87.4) 81-92
Fără Rituximab (<i>CHOP; COP</i>)	20	3 (11.5) 2.4-30	17 (12.6) 7.5-19	-	20 (12.6) 7.9-18.8
Total	161 (100)	26 (100)	135 (100)	2 (100)	159 (100)

Notă: ac – anticorp; *R-CHOP* – Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristin, prednisolon; *R-COP* – Rituximab, ciclofosfamida, vincristin, prednisolon; *BR* – Bendamustin, Rituximab; *R-FC* – Rituximab, fludarabina, ciclofosfamida; *RCVP* – Rituximab, ciclofosfamida, vinblastin, prednisolon; *R-BEACOPP* – Rituximab, bleomocina, etopozid, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristin, procarbazin, prednisolon; ÎÎ – intervalul de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Neasocierea Rituximabului la 20 (12.4%) (Î 95%, 8%-19%) pacienți cu LNH a fost în funcție de unele contraindicații prevăzute de producătorul acestui anticorp monoclonal.

Una din ipotezele înaintate ar fi, seropozitivitatea autoanticorpilor la pacienții cu LNH în raport de eficacitatea și rezultatul tratamentului aplicat. Din acest motiv, toți pacienții incluși în studiu au fost grupați inițial în 2 loturi:

- I. pacienți cu LNH pozitivi la testarea anticorpilor specifici (n=26)
- II. pacienți cu LNH negativi la testarea anticorpilor specifici (n=135).

Eficacitatea regimului de tratament a fost estimat la 151 (94%) (Î 95%, 89%-97%) de pacienți prin constatarea remisiunii complete la 70 (46.4%) (Î 95%, 36%-52%) de respondenți: cu LNH agresive în 59 (84.2%) (Î 95%, 73.6%-92%) de cazuri față de LNH indolente în 18 (15.8%) (Î 95%, 16%-37.6%) cazuri. Remisiunea parțială s-a apreciat la 81 (53.6%) (Î 95%, 42%-58%) de respondenți, preponderent din contul LNH indolente în 50 (61.7%) (Î 95%, 50%-72%) de cazuri, spre deosebire de LNH agresive în 31 (38.3%) (Î 95%, 28%-49.7%) de cazuri. Regretabil, dar 10 (6%) (Î 95%, 3%-11%) pacienți au dezvoltat progresarea bolii pe parcursul tratamentului specific aplicat. Progresarea LNH a fost înregistrată mai frecvent în cazurile LNH agresive – 8 (80%) (Î 95%, 44%-97%) pacienți spre deosebire de LNH indolente la 2 (20%) (Î 95%, 2.5%-55.6%) bolnavi, în raport de 4:1.

Evaluarea răspunsului la tratament în cazul pacienților cu LNH asociate cu sinteza de anticorpi (n=26, 16.2%) (Î 95%, 10.8%-23%) constată o regresie a pozitivității titrului de anticorpi aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GPI IgG, anti β 2GPI IgM și AL în concordanță cu dinamica evolutivă pozitivă al LNH pe fonul tratamentului aplicat, independent de subtipul agresiv sau indolent al LNH. Doar la 1 (7.7%) (Î 95%, 0.2%-36%) pacient care a dezvoltat DLBCL tip *ABC (non-GSB)* conform celulei de origine – LNH agresiv cu anti β 2GPI IgM inițial testat pozitiv, a fost constatată progresarea precoce a bolii la 4 luni de la inițierea regimului terapeutic R-CHOP, manifestată respectiv prin menținerea pozitivității anti β 2GPI IgM la colectarea repetată în dinamică.

Evenimentele trombotice au fost atestate prin Doppler vascular al zonei anatomice respective unde s-a suspectat localizarea trombului (figura 29) și la posibilitate informația s-a completat prin scanarea CT.

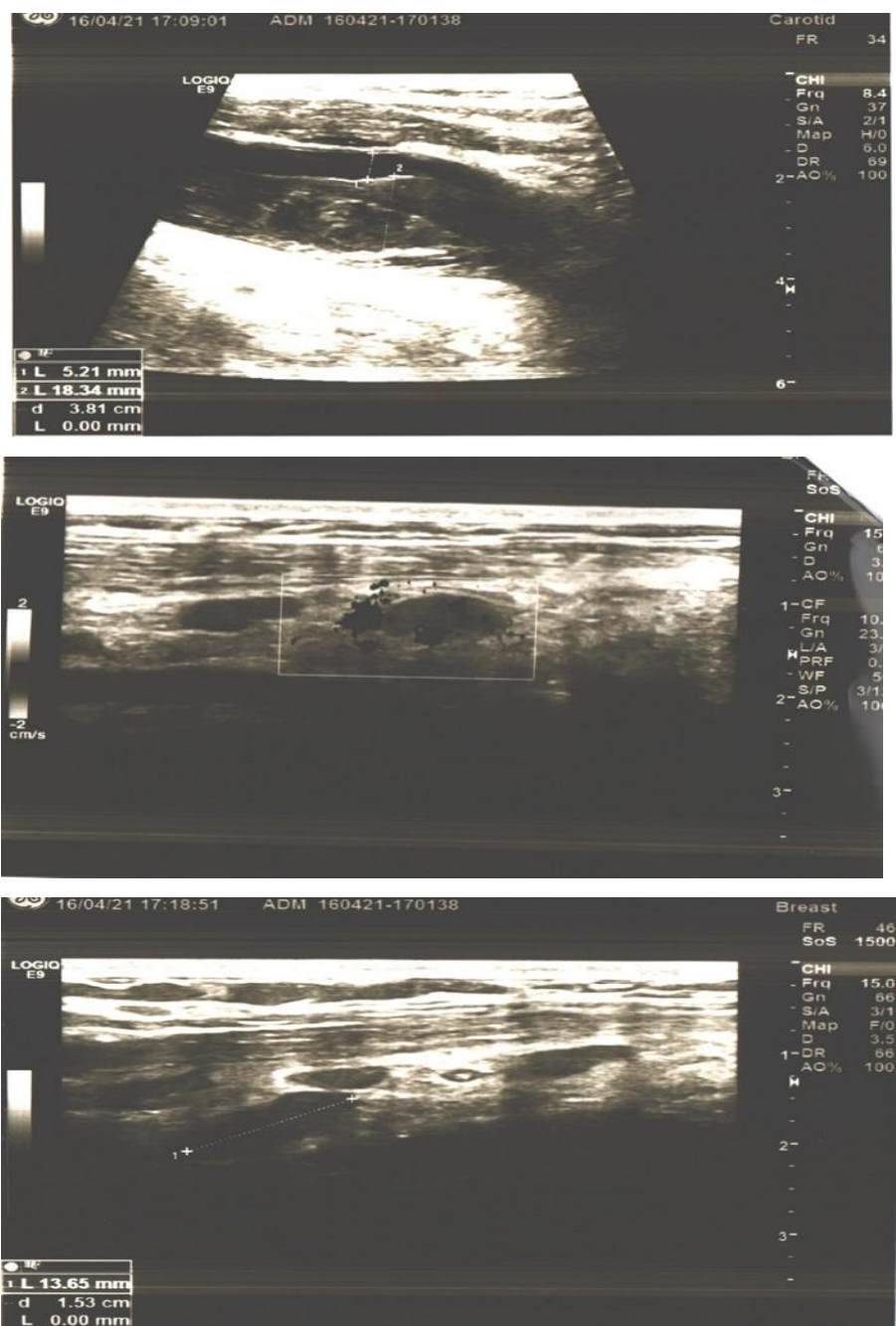


Figura 29. Doppler vascular cu constatarea trombozei (imagini proprii).

Sindromul hemoragic care a fost prezent la pacienții cu LNH din acest studiu a fost confirmat prin fibrogastroscopie (FGDS) și fibrocolonoscopie (FCS) – la prelevarea biopsiei din stomac și intestinul gros, unde s-a vizualizat prezența afectării specifice a mucoasei organului dat cu semne de sângerare.

Deregările de hemostază s-au estimat la 21 (13%) (ÎÎ 95%, 8.3%-19.2%) de pacienți cu o prevalență a cazurilor de tromboză la 18 (85.7%) (ÎÎ 95%, 64%-96.9%) ($p=0.01$) dintre ei spre deosebire de 3 (14.3%) (ÎÎ 95%, 3%-36%) evenimente hemoragice, în proporție de 6:1. Deregări mixte de hemostază (hemoragie și tromboză) la unul și același pacient nu au fost constatate.

Este important de menționat că toate evenimentele trombotice apreciate la pacienții cu LNH incluși în acest studiu, au avut doar localizare venoasă.

Vârsta pacienților cu LNH care au avut complicații trombotice a variat de la 24 de ani până la 77 de ani cu o vârstă medie de 50 de ani, în timp ce vârsta pacienților cu LNH fără tromboze a variat de la 27 de ani până la 79 de ani cu o vârstă medie de 57 de ani ($p=0.34$).

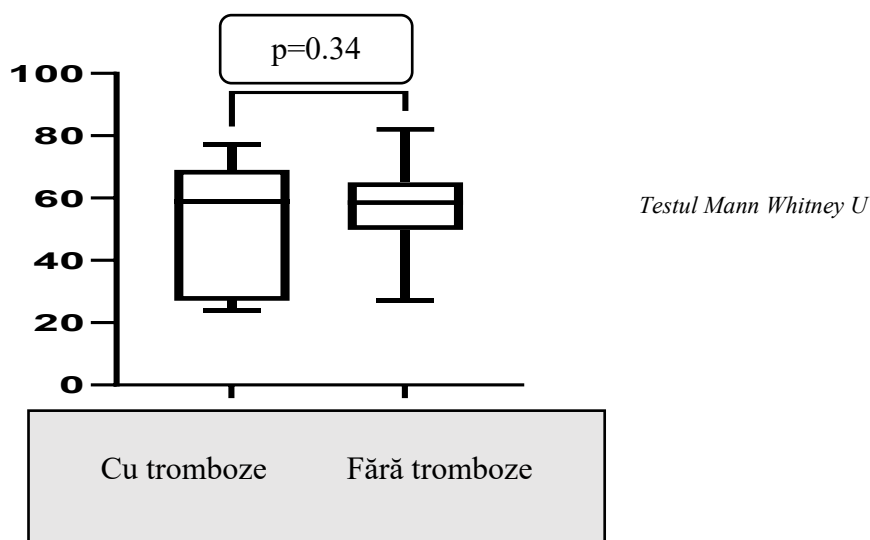


Figura 30. Analiza pacienților cu LNH conform vârstei și prezența sau absența trombozei.

Analiza acestor 18 (11.2%) (Î 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH și tromboze în funcție de vârstă și subtipul LNH, a apreciat că la 13 (72.2%) (Î 95%, 46.5%-90%) respondenți cu vârstă cuprinsă între 24 și 61 de ani au fost afirmate subtipuri agresive ale LNH (DLBCL, LNH din zona gri și LNH din celulele zonei de manta) cu prevalarea lor în categoria de vârstă cuprinsă între 35-65 de ani. LNH indolente (LLLM și LNH din celulele zonei marginale) complicate cu tromboze s-au estimat la 5 (27.8%) (Î 95%, 9.7%-53%) persoanele cu vârstă între 49-77 de ani.

Caracterizarea pacienților cu LNH în funcție de sex denotă că tromboza s-a dezvoltat mai frecvent la bărbați fiind apreciată în 13 (72.2%) (Î 95%, 46.5%-90%) cazuri față de asocierea aceleiași complicații la femei în 5 (27.8%) (Î 95%, 9.7%-53%) cazuri cu o valoare a lui $p = 0.004$ evaluat prin testul Mann-Whitney U. Acest fapt a permis să presupunem că sexul masculin ar putea fi considerat factor de risc pentru tromboze.

Riscul relativ (RR) a fost de 1.5, iar $Odds Ratio (OR) = 3.7$, deși în acest studiu diferența nu a atins semnificația statistică (*Fisher's exact test*, $p = 0.11$).

Diagnosticul de DLBCL cel mai frecvent s-a asociat cu dereglări de hemostază în proporție de 57.1% (Î 95%, 34%-78%) printre care s-au regăsit 83% (Î 95%, 52.6%-98%) de evenimente trombotice și 17% (Î 95%, 2.1%-48%) cazuri de hemoragii. În ambele cazuri clinice cu DLBCL

asociate cu hemoragii au fost LNH cu debut extranodal la nivel de stomac, iar sângerarea a fost cauzată nemijlocit de lezarea integrității vasculare ca rezultat al proliferării și invaziei ulterioare locale tumorale confirmate prin FGDS. Al 3-lea caz clinic asociat cu hemoragie s-a înregistrat la 1 pacient cu LNH de manta, cu debut extranodal la nivelul intestinului fiind cauzată de lezarea integrității vasculare ca rezultat al proliferării locale tumorale.

Conform reprezentării cazurilor de tromboze în funcție de tipul LNH, s-a observat predominarea certă a trombozelor la pacienții cu DLBCL – 54% (ÎÎ 95%, 30%-78%), urmate de LLLM în 22% (ÎÎ 95%, 6.4%-47.6%). Cu aceeași frecvență de 6% (ÎÎ 95%, 0.1%-27%) evenimentele trombotice s-au apreciat în LNH manta, LNH folicular, LNH limfoblastic și LNH din zona gri.

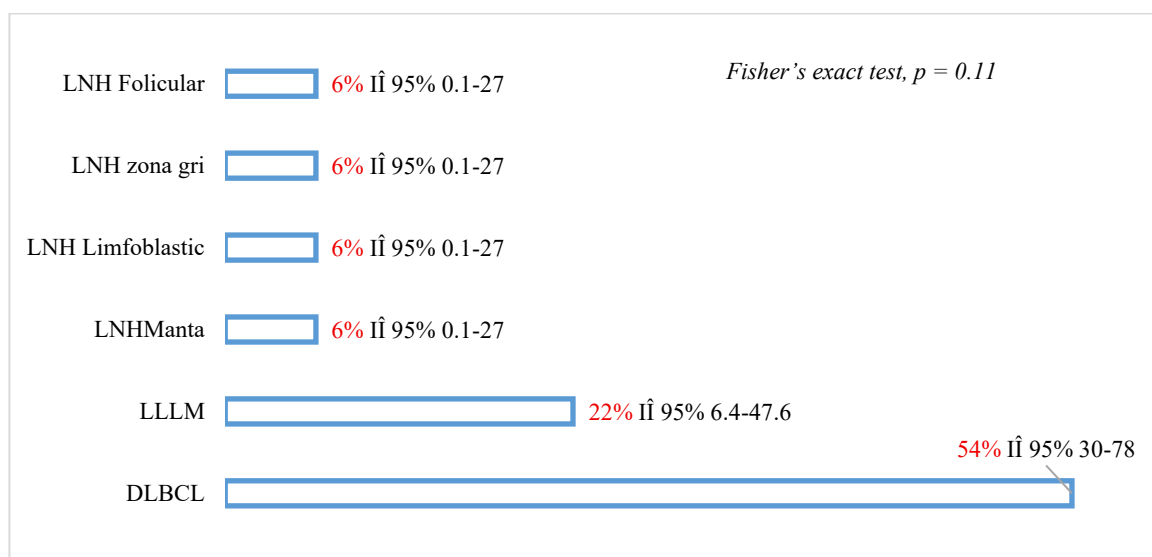


Figura 31. Prezentarea grafică a trombozelor conform tipului LNH

Dereglările de hemostază manifestate prin tromboză s-au dezvoltat mai frecvent în LNH stadiile locale (I-II) în 61% (ÎÎ 95%, 35.8%-83%) cazuri versus stadiile diseminate (III-IV) în 39% (ÎÎ 95, 17%-64.2%), iar în funcție de simptomele B, ele au fost prezente în 66.7% (ÎÎ 95%, 41%-87%) de cazuri versus lipsa lor în 33.3% (ÎÎ 95%, 13.3%-59%).

Pornind de la dezideratul, precum asocierea pozitivității anticorpilor aCL IgG, aCL IgM, antiβ2GPI IgG, antiβ2GPI IgM și AL, independent de uni, dubla sau tripla pozitivitate, amplifică riscul dezvoltării complicațiilor trombotice, s-a propus caracterizarea din punct de vedere statistic aceleași variații la pacienții cu LNH cu dezvoltarea trombozei fără sinteza eronată de anticorpi aCL, antiβ2GPI și AL în raport cu pacienții cu LNH cu tromboze și cu pozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GPI și AL.

Nu toți subiecții cu LNH și anticorpi aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi au dezvoltat tromboze, dar posibil că printre pacienții cu LNH și tromboze există cei care sunt seronegativi pentru acești anticorpi.

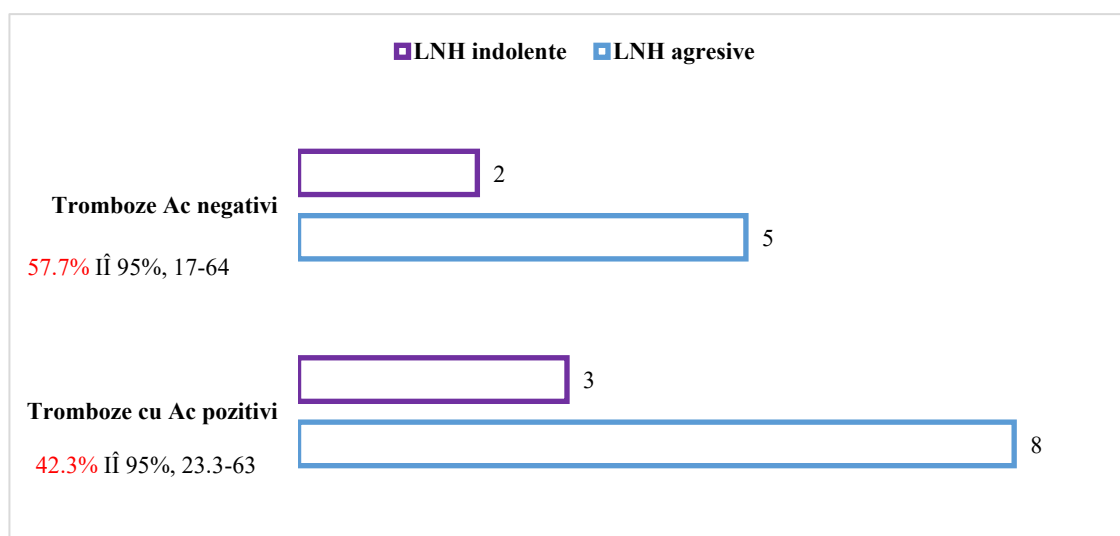


Figura 32. LNH asociate cu tromboze în funcție de pozitivitatea anticorpilor specifici aCL, anti β 2GPI și AL

Întradevăr, din figura 32, s-a observat că la 42.3% (ÎI 95%, 23.3%-63%) din 26 de pacienți apreciați cu anticorpi pozitivi s-au constatat tromboze, iar din numărul total de tromboze acești respondenți au constituit 61.1% (ÎI 95%, 36%-83%). La pacienții cu LNH complicate cu tromboze, cel mai frecvent, în 72% (ÎI 95%, 39%-94%) cazuri s-a estimat unipozitivitatea. Atrage atenția că toate cazurile de dubla și tripla pozitivitate au indus dereglarea de hemostază manifestată prin tromboză.

Printre anticorpii seropozitivi la acest subgrup de pacienți cu tromboze, sau regăsit AL la 8 pacienți, aCL IgM cu anti β 2GPI IgM la 7 respondenți.

Caracteristica pacienților cu tromboze 18 (85.7%) (ÎI 95%, 64%-96.9%) în funcție de pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL și debut ganglionar sau extranodal, a determinat doar afectarea primară a ganglionilor limfatici (tabelul 11).

Tabelul 11. Caracterizarea pacienților cu LNH conform debutului, pozitivității ac aCL, antiβ2GPI și AL și tromboze

Tromboze	Debut	
	Ganglionar abs (%), Î 95%	Extranodal abs (%), Î 95%
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	11 (61), 39-94	-
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	7 (39), 29-96	-
Total	18 (100)	-

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; ac – anticorp; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Ținând cont de faptul, că debutul ganglionar a fost cel mai frecvent constatat atât la pacienții cu tromboze cât și la cei care nu au dezvoltat complicații trombotice, s-a propus analiza impactului nemijlocit al localizărilor primare tumorale ganglionare în funcție de zona anatomică și dimensiuni. Pentru o interpretare și analiză statistică mai comodă, totalitatea grupelor anatomice de ganglioni limfatici s-au divizat în grupul celor periferici, grupul ganglionilor din regiunea mediastinului și grupul ganglionilor din regiunea abdominală. Respectiv, conform repartizării acestor grupe de ganglioni limfatici în funcție de frecvența cazurilor s-a apreciat că din 91 (56.5%) (Î 95%, 49%-64%) de cazuri cu debut ganglionar cel mai frecvent în 65.9% (Î 95%, 55%-75.5%) de cazuri au fost primar afectați ganglionii limfatici periferici, urmați de ganglionii limfatici din regiunea mediastinului în 19.7% (Î 95%, 12%-29%) cazuri și mai rar, LNH a debutat în ganglionii limfatici din regiunea abdomenului în 14.2% (Î 95%, 7.8%-23%) cazuri. Mai mult decât, în baza analizei cazurilor LNH cu debut ganglionar în funcție de asocierea trombozelor, s-a suspectat o cadență mai mare de asociere a trombozei la pacienții cu debut mediastinal. Din acest motiv, s-a considerat rezonabil analiza evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH grupați în 2 subgrupe:

- I. afectare primară ganglionară mediastinală
- II. afectare primară ganglionară non-mediastinală (debut în ganglionii limfatici periferici + ganglionii limfatici din regiunea abdominală).

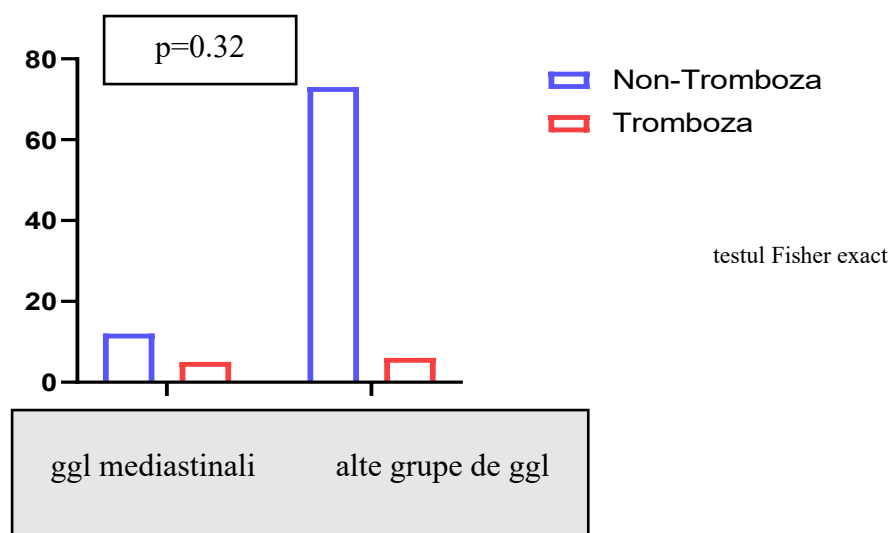


Figura 33. Corelarea LNH conform localizării debutului tumoral și tromboză

Reprezentarea grafică din figura 33. denotă implicarea primară a ganglionilor mediastinali la pacienții care au dezvoltat tromboză constituie 45.5% versus implicarea non-mediastinală în 54.6% cazuri, iar la pacienții cu LNH fără tromboze – 12.5% versus 76%, respectiv. Aceste rezultate s-au demonstrat a fi statistic semnificative cu un $p = 0.02$ apreciat în baza *testului Fisher exact*. Riscul relativ (*RR*) de asociere a trombozei este de 1.3 cu ÎÎ 95%, 1.04%-1.98%, iar *Odds Ratio (OR)* este de 5.07 cu ÎÎ 95%, 0.34%-16.8%.

Pentru o unificare corectă a datelor statice cu referire la dimensiunile conglomeratului tumoral format din ganglionii limfatici afectați de LNH, în baza datelor revizuirii literaturii de specialitate care notează că dimensiunile unui conglomerat de ≥ 7 -7.5 cm prezintă nu doar un factor de prognostic nefavorabil pentru supraviețuire, dar și prezintă un risc trombotic pe motiv de compresie a vaselor sanguine cu crearea condițiilor de turbulență și stază intravasculară [329]. Respectiv, totalitatea cazurilor cu debut nodal s-au divizat în 2 grupuri:

I grup – dimensiunile conglomeratului tumoral ganglionar este < 7 cm: în 61 (67%) (ÎÎ 95%, 56%-76.5%) de cazuri: 52.5% (ÎÎ 95%, 39%-65%) în LNH agresive și 47.5% (ÎÎ 95%, 34.6%-61%) în LNH indolente.

II grup – dimensiunile conglomeratului tumoral ganglionar este ≥ 7 cm: în 30 (33%) (ÎÎ 95%, 23%-44%) de cazuri: 86.7% (ÎÎ 95%, 69%-96%) în LNH agresive și în 13.3% (ÎÎ 95%, 3.8%-31%) în LNH indolente.

Dimensiunile de peste 7 cm s-au apreciat cel mai frecvent în 46.7% (ÎÎ 95%, 28.3%-65.7%) la nivel de mediastin, urmate de 36.7% (19.9%-56%) de cazuri cu debut în ganglionii limfatici periferici și doar în 16.6% (ÎÎ 95%, 5.6%-35%) cazuri focarul tumoral primar s-a localizat în ganglionii limfatici abdominali.

Din toate trombozele estimate, tumori de peste 7 cm s-au înregistrat la 55% (ÎÎ 95%, 31%-78%) de pacienți: debut mediastinal în 60% și în 40% de cazuri cu debut din ganglionii limfatici periferici. Dar, în 45% (ÎÎ 95%, 17.3%-64%) de tromboze s-au constatat și la pacienții cu LNH cu tumori ganglionare < 7 cm: 75% (ÎÎ 95%, 35%-97%) cu debut în ganglionii limfatici periferici și a câte 12.5% (ÎÎ 95%, 0.3%-52.7%) cazuri cu debut în mediastin și ganglionii limfatici din regiunea abdomenului.

În urma celor relatate s-a constatat un risc înalt de dezvoltare a trombozelor în LNH cu debut mediastinal, deoarece în studiul nostru la 7 (39%) (ÎÎ 95%, 17.3%-64.2%) pacienți din 18 cu debut mediastinal s-au dezvoltat complicații trombotice.

Tabelul 12. Caracterizarea LNH conform dimensiunilor conglomeratului ganglionar, tipului LNH și tromboză

Impactul asupra hemostazei	dimensiunile conglomeratului tumoral este < 7cm	dimensiunile conglomeratului tumoral este $\geq$ 7 cm	p
	abs (%), ÎÎ 95%	abs (%), ÎÎ 95%	
Tromboze (n=18)			
ac pozitivi	5 (28) 9.7-53	6 (33) 13-59	
ac negativi	3 (17) 3.5-41	4 (22) 6.4-48	
Absența trombozelor (n=73)			
ac pozitivi	6 (8) 3-17	3 (4) 0.9-11	
ac negativi	47 (64) 52-75	17 (24) 14-35	

Notă: ac – anticorp; ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Conform rezultatelor expuse în tabelul 12, s-a observat că în proporție procentuală de 33 de LNH cu anticorpi seropozitivi în caz de tumori ganglionare $\geq$ 7 cm prezintă risc de asociere a complicațiilor trombotice. Aceste 33% (ÎÎ 95%, 13%-59%) de cazuri de tromboze asociate dimensiunilor ganglionare $\geq$ 7 cm și anticorpi pozitivi s-au constatat categoric în LNH agresive: 83.3% (ÎÎ 95%, 36%-99.6%) – DLBCL și 16.7% (ÎÎ 95%, 0.4%-64%) – LNH limfoblastic.

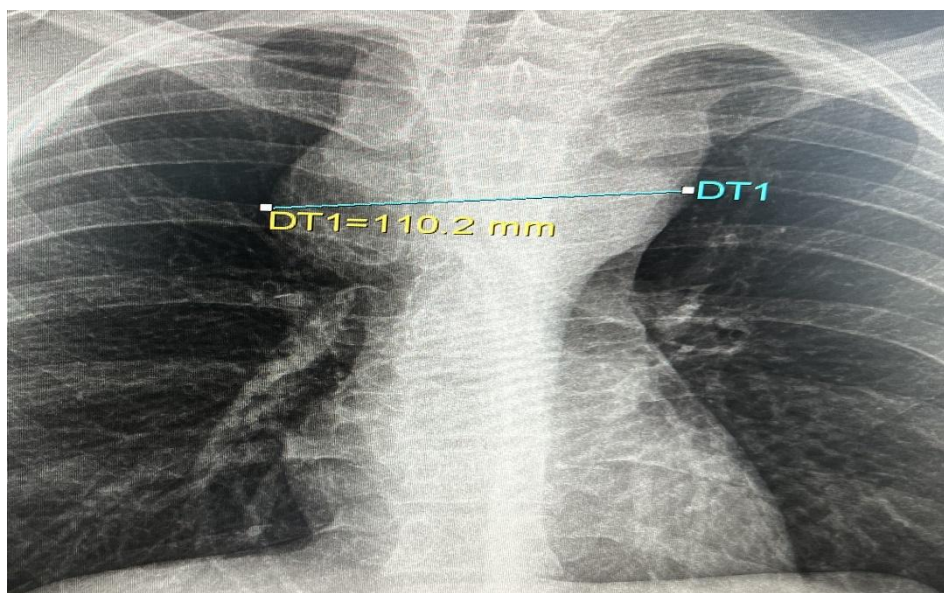


Figura 34. Radiografia pacientului cu LNH cu debut mediastinal cu umbra mediastinului de 11 cm (imagine proprie).

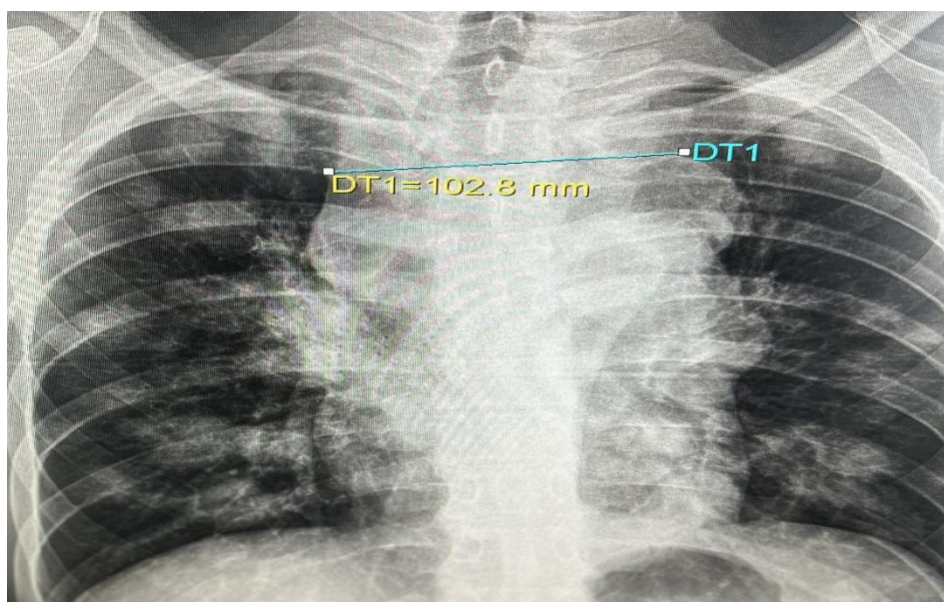


Figura 35. Radiografia pacientului cu LNH cu debut mediastinal cu umbra mediastinului de 10, 28 cm (imagine proprie).

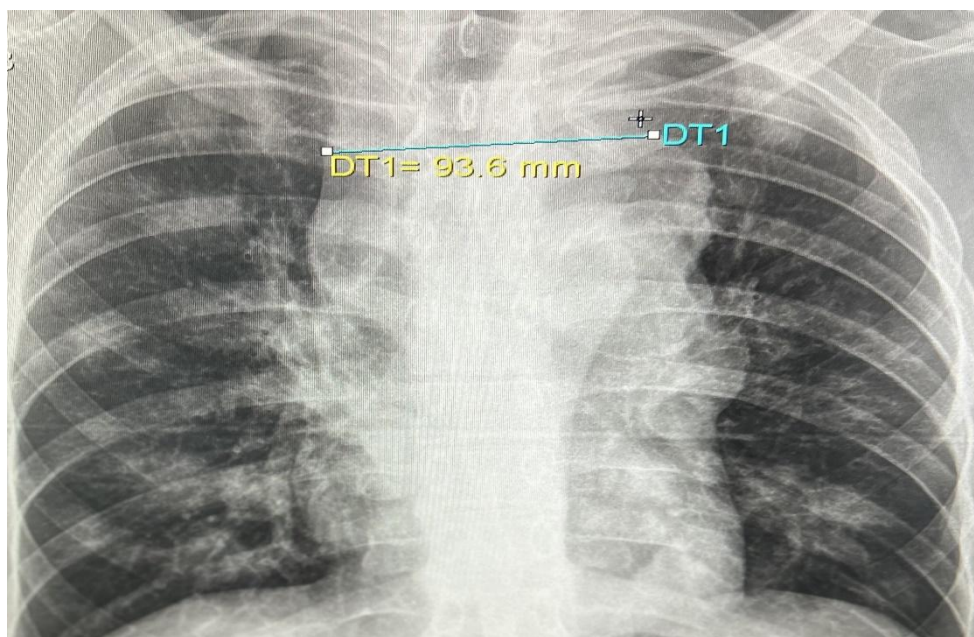


Figura 36. Radiografia pacientului cu LNH cu debut mediastinal cu umbra mediastinului de 9,36 cm (imagine proprie).

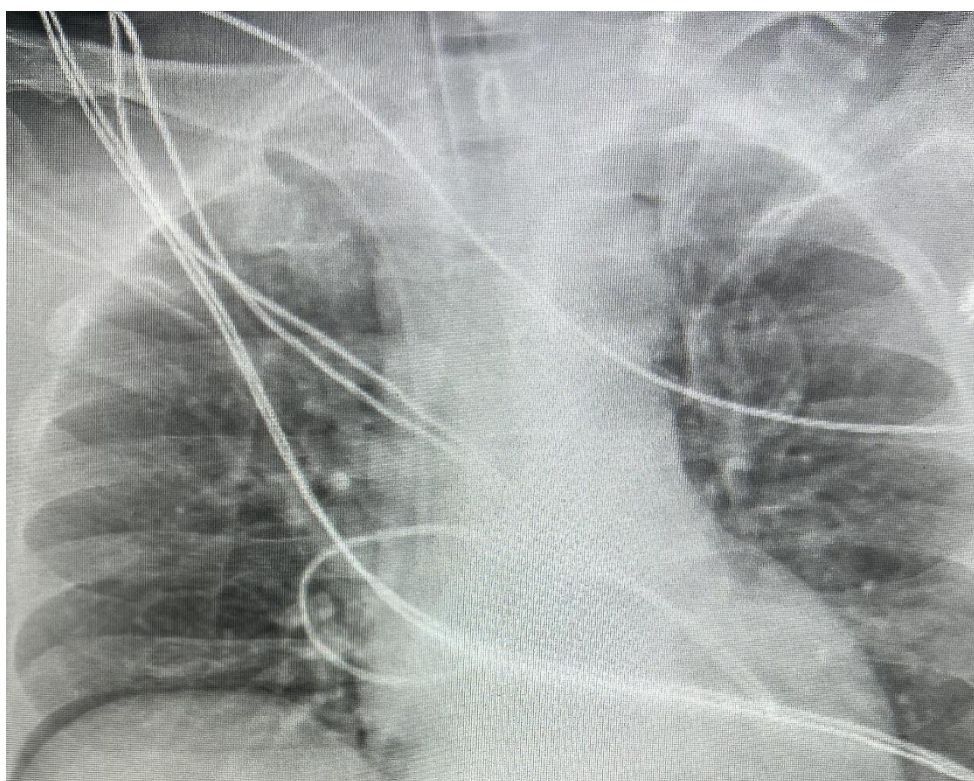


Figura 37. Radiografia pacientului cu LNH cu debut mediastinal cu umbra mediastinului de 15 cm (imagine proprie).

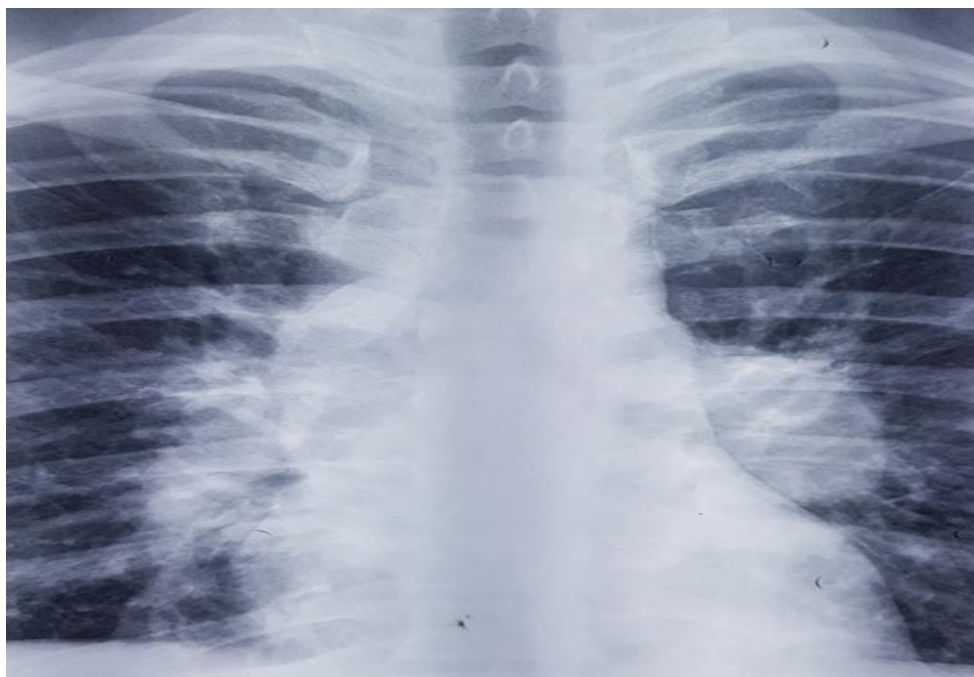


Figura 38. Radiografia pacientului cu LNH cu debut mediastinal cu umbra mediastinului de 20 cm (imagine proprie).

Pe motiv de diversitate de organe extranodale (splină, nazofaringe, stomac, intestin, os ș.a.) care au fost primar afectate și neoformitatea afectării tumorale a lor nu s-a permis o unificare a datelor statice cu referire la dimensiunile tumorii extranodale. Corespunzător, riscul dezvoltării dereglărilor de hemostază la pacienții cu LNH și debut extranodal nu s-a evaluat.

Localizările TEV la cei 18 (11.1%) (ÎÎ 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH au fost:

- tromboza venoasă profundă a extremităților inferioare în 7 (39%) (ÎÎ 95%, 17.3%-64%) cazuri,
- tromboza venoasă jugulară în 6 (33%) (ÎÎ 95%, 13.3%-59%) cazuri,
- tromboza venoasă profundă a extremităților superioare în 2 (11%) (ÎÎ 95%, 1.4%-35%) cazuri,
- tromboza venei porta în 1 (6%) (ÎÎ 95%, 0.02%- 3.4%) caz,
- tromboza venoasă subclavia în 2 (11%) (ÎÎ 95%, 0.1%- 27%) cazuri.

Conform acestei repartiții a localizărilor anatomice ale trombilor putem s-a concluzionat despre o prevalență mai mare de tromboză venoasă localizată „atipic”, în alte zone decât în membrele inferioare în 61% (ÎÎ 95%, 35.7%-82.7%) de cazuri din 18 tromboze totale (figura 39).

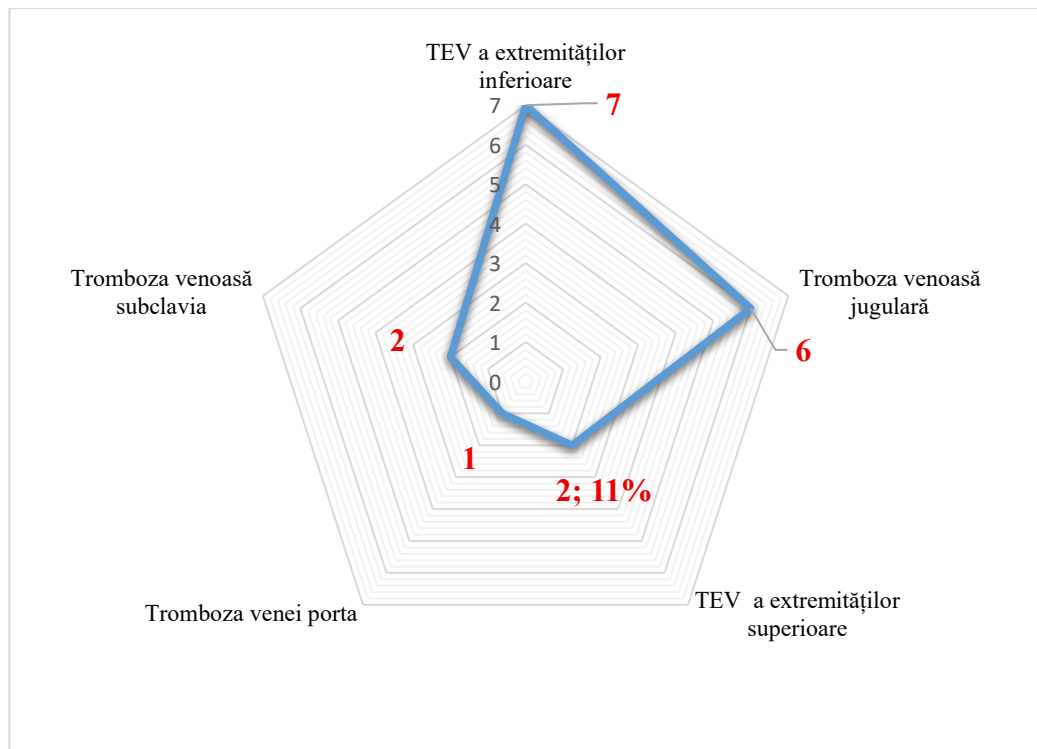


Figura 39. Prezentarea grafică a localizării trombozelor la pacienții cu LNH

Tromboza venoasă profundă a extremităților inferioare și superioare s-au diagnosticat în cazul prezenței conglomeratelor tumorale ganglionare în regiunea iliacă, inghinală și regiunea axilară, respectiv. Localizările maselor trombotice în sistemul venos a extremităților superioare și inferioare s-au apreciat prin intermediul Doppler ultrasonografiei.

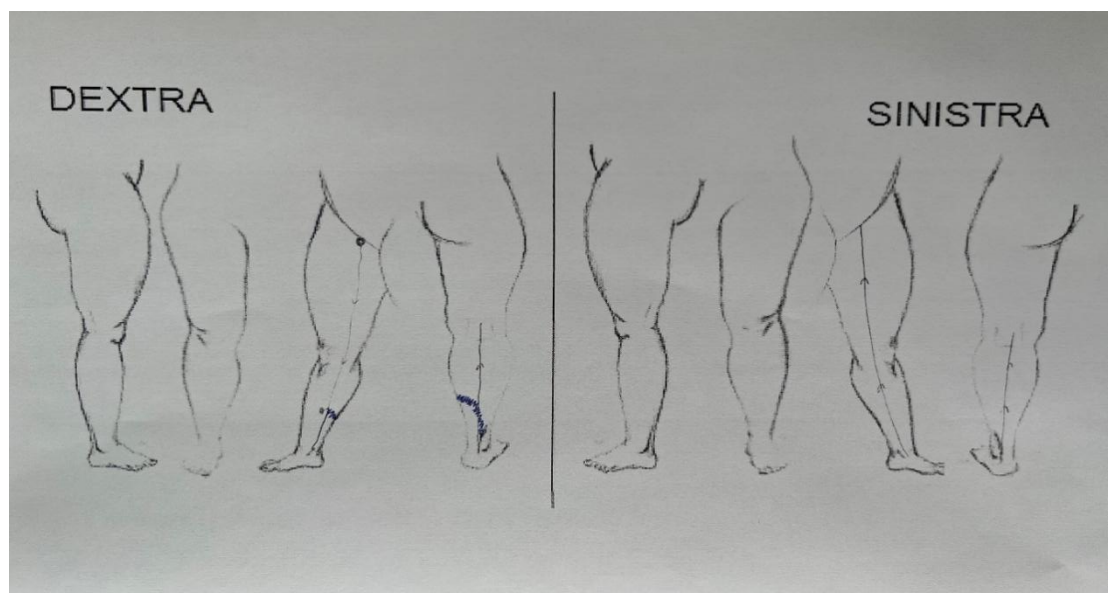


Figura 40. Tromboza venoasă a membrului inferior drept (imagine proprie).

Doppler ultrasonografia vasculară s-a dovedit a fi cu sensibilitate și specificitate înaltă în caz de tromboză la nivel jugular, subclaviar prezente la pacienții cu LNH mediastinale.

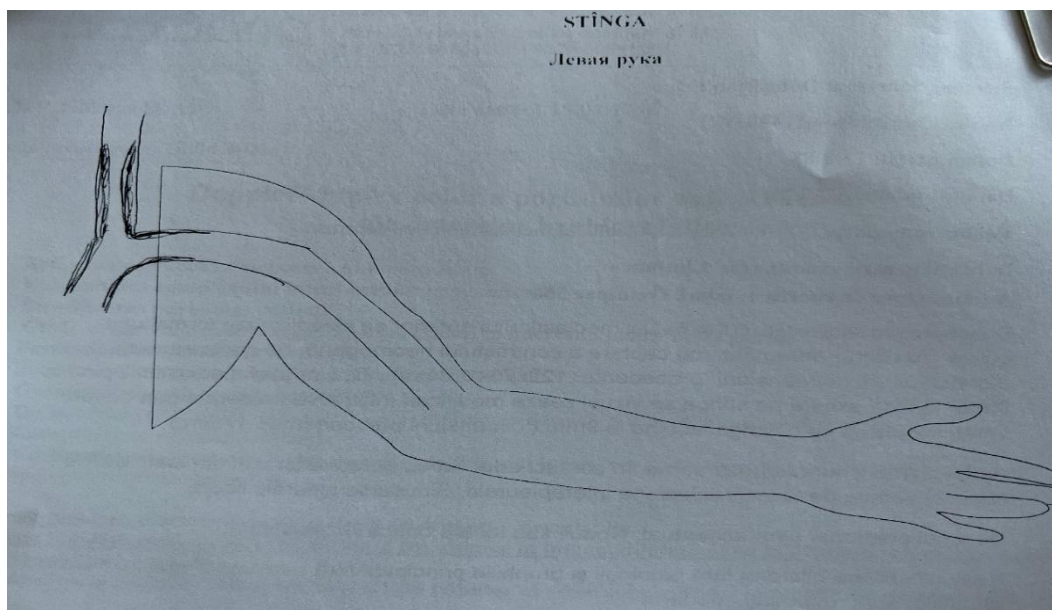


Figura 41. Vena jugulară internă 1/3 inferioară și medie intraluminal mase hiperecogene (trombotice) (imagine proprie)

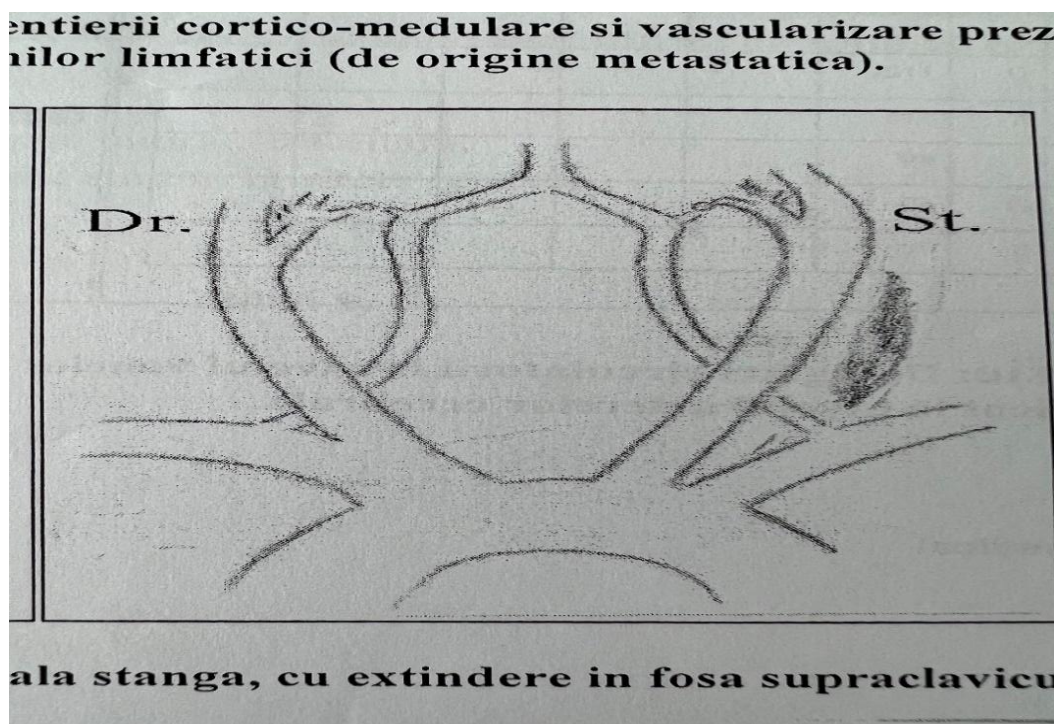


Figura 42. Vena jugulară comună stângă cu mase trombotice în lumen, dilatată până la 22 de mm, cu recanalizare nesemnificativă (imagine proprie)

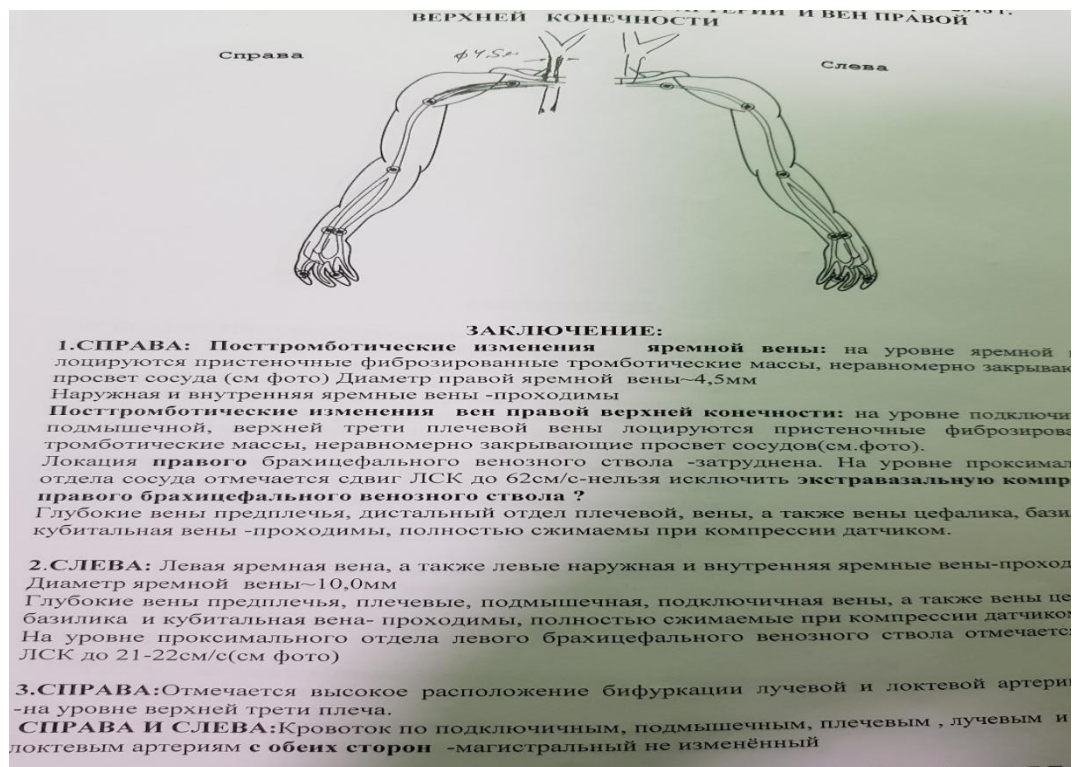


Figura 43. Tromboza venei jugulare de dreapta, venei subclavia de dreapta, venei axilare de dreapta și 1/3 superioare a venei humerale de dreapta (imagine proprie)

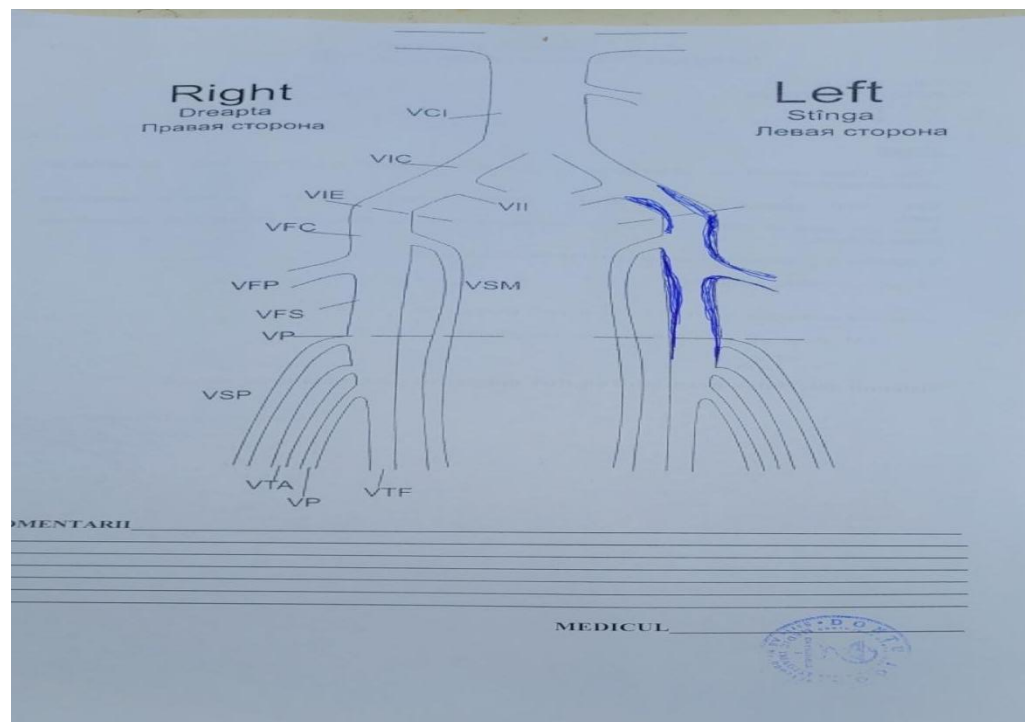


Figura 44. Tromboza venei femurale de stînga (imagine proprie)

Tromboza venei portă s-a apreciat la un pacient cu conglomerate masive de ganglioni limfatici abdominali.

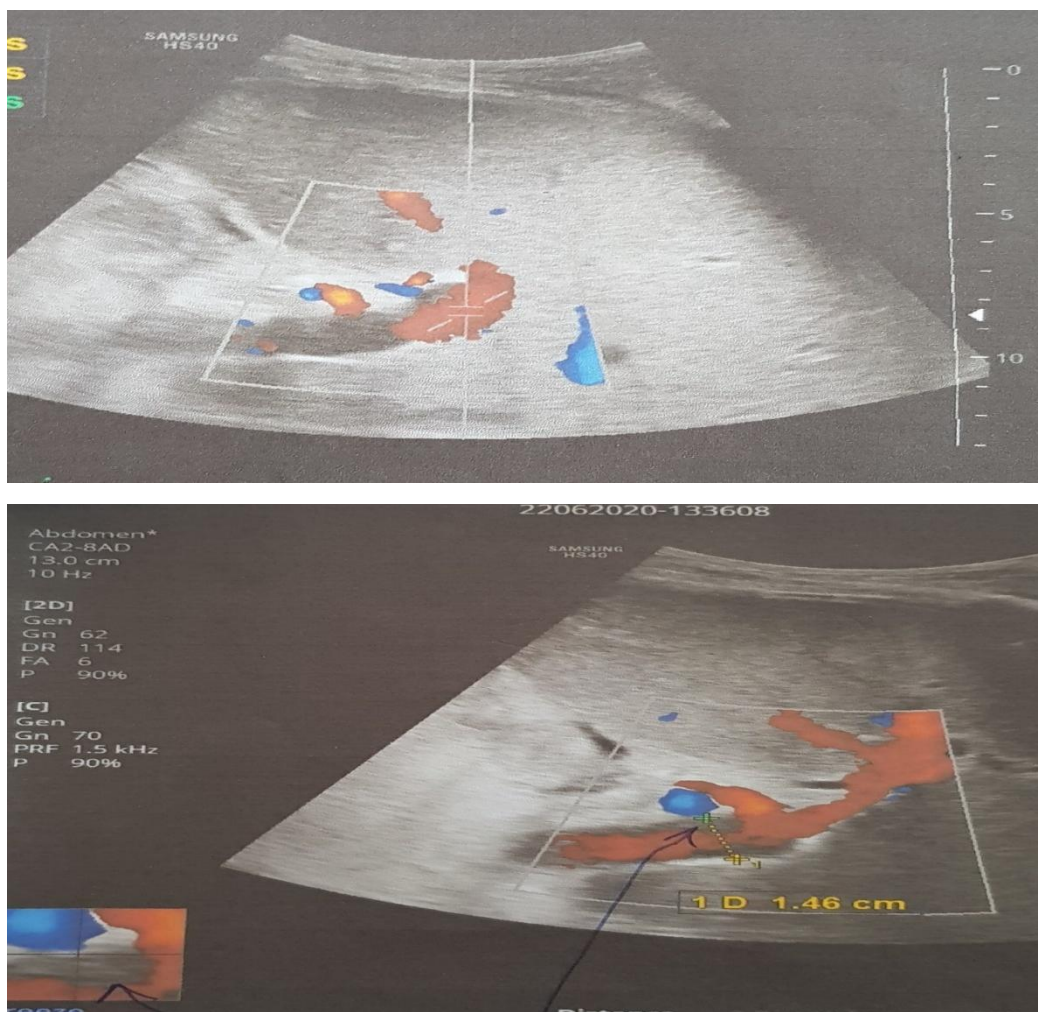


Figura 45. Tromboza venei portă 15 mm cu lumen parțial liber (semne de tromboză), flux monofazic, viteza medie 14.2 cm/secundă, venele hepatice nedilate (imagine proprie)

Trombozele clinic asimptomatice depistate ocazional prin metode imagistice nu s-au înregistrat, la toți pacienții cu LNH instalarea trombozei s-a clasat ca simptomatică fiind asociată cu semne sau simptome clinice specifice zonei anatomice respective.

Mai mult decât, important de menționat, este faptul că perioada de dezvoltare a trombozei la acești pacienți s-a demonstrat a fi diferită. La 61.1% (Î 95%, 35.7%-82.7%) de respondenți tromboza s-a dezvoltat la etapa de stabilirea a diagnosticului de LNH. Intervalul mediu dintre diagnosticul trombozei și diagnosticul de LNH la acești pacienți s-a estimat la 3-4 săptămâni. Restul, 38.9% (Î 95%, 17.3%-64.3%) de pacienți cu LNH evenimentul trombotic s-a instalat în perioada de tratament de primă linie într-un interval de timp de urmărire de până la 6 luni. Deci, în proporție de 1.6:1 trombozele s-au instalat precoce la etapa de stabilire a diagnosticului de hemopatie malignă.

De exemplu, pacient 71 de ani a dezvoltat semne clinice de tromboflebită la membrul inferior cu spitalizare în secția chirurgie generală al SCM „Gheorghe Palade” și la examenul ultrasonografic s-a confirmat prezența trombului, dar concomitent s-au vizualizat majorați

ganglionii limfatici inghinali bilaterali și retroperitoneali cu dimensiuni de 1.5-7 cm. La examenul obiectiv al pacientului s-au constatat majorate de diferite dimensiuni toate grupele de ganglioni limfatici. În hemoleucogramă modificări specifice de tip leucocitoză $73 \times 10^9/l$ din contul a 77% de limfocite. S-a suspectat un proces limfoproliferativ malign, iar pentru confirmarea acestuia s-a prelevat biopsia ganglionului limfatic cu stabilirea imunohistochimică a subtipului de LNH indolent.

Un alt exemplu, este cazul pacientului de 33 de ani, care prezenta acuze la dispnee la efort fizic moderat care creștea în intensitate, palpitații cardiace, edem al regiunii cervicale. S-a adresat la medicul de familie. La radiografia cutiei toracice s-au descris date de tumoare la nivelul mediastinului superior nesuspectându-se eveniment trombotic. La CT a toracelui și mediastinului s-a confirmat date pentru proces de volum la nivelul mediastinului anterior $12.2 \times 7.6 \times 11.8$ cm cu semne de afectare a venei brahiocefalice pe stânga sugestiv pentru Limfom sau Timom, modificări infiltrative prin traseul venei subclavia pe stânga, dilatarea venei jugulare pe stânga cu component neomogen (tromboză). Pentru confirmarea diagnosticului s-a prelevat biopsia ganglionului limfatic cu stabilirea imunohistochimică de DLBCL.

Cazul clinic a pacientei de 27 de ani prezintă interes datorită faptului că tromboza venei jugulare de dreapta s-a dezvoltat în perioada tardivă postoperatorie de toracotomie cu prelevarea biopsiei din tumoare mediastinală. În perioada postoperatorie imediată în condiții de staționar în Departamentul Chirurgie s-au indicat anticoagulante cu scop profilactic, iar la externare la domiciliu până la primirea rezultatelor imunohistochimice ale biopsatului tumoral, pacienta nu a continuat această profilaxie, fapt ce posibil a condiționat dezvoltarea trombozei până la inițierea programului de tratament.

Pentru LNH agresive (DLBCL, PMBCL, LNH din zona gri, LNH folicular gradul III și LNH limfoblastic) care au reprezentat 83 (51.6%) (Î 95%, 44%-60%) de cazuri, cu excepția LNH din celulele zonei de manta 7 (8.4%) (Î 95%, 3.5%-17%) pacienți, s-a apreciat *International Prognostic Index (IPI)* (Anexa 5) versiunea clasică. Un IPI jos, intermediar jos și intermediar a fost apreciat la 43 (51.8%) (Î 95%, 40.5%-63%) de pacienți spre deosebire de 40 (48.2%) (Î 95%, 37%-59%) de pacienți clasați în categoria de prognostic intermediar înalt, înalt și foarte înalt.

Pentru 5 (71.4%) (Î 95%, 29%-96%) pacienți cu LNH din celulele zonei de manta scorul prognostic internațional MIPI (Anexa 5) a fost înalt.

Pentru 4 (57.1%) (Î 95%, 18.4%-90%) din 7 pacienți LNH foliculare indicele prognostic internațional FLIPI (Anexa 4) a fost un indice prognostic înalt.

Pentru LLLM se aplică CLL-IPI în funcție de vârstă, stadiul bolii, nivelul β_2 microglobulinei serice, statutul mutațional IGHV, statutul TP53. Pe motiv de lipsă a posibilității aprecierii variabilelor enunțate nu a fost posibilă calcularea CLL-IPI.

Corelarea *International Prognostic Index (IPI)* versiunea clasică cu pozitivitatea anticorpilor AL, aCL, anti β 2GPI și cu riscul de tromboze în cazul LNH agresive 83 (51.6%) (Î 95%, 44%-60%), cu excepția LNH din celulele zonei de manta, s-a efectuat inițial în baza repartizării pacienților în 2 grupe:

I grup – prognostic intermediar, intermediar înalt, înalt și foarte înalt – 48 (57.8%) (Î 95%, 46%-68.6%) de pacienți,

II grup – prognostic jos, intermediar jos și intermediar – 35 (42.2%) (Î 95%, 31%-53.5%) de pacienți.

Conform rezultatelor expuse în tabelul 13, s-a observat că respondenții cu DLBCL, PMBCL, LNH anaplastic, LNH din zona gri și LNH folicular gradul III în 12 (66.6%) (Î 95%, 41%-87%) cazuri au dezvoltat tromboze și doar 42% (Î 95%, 15%-72%) de bolnavi din ei au avut un IPI risc prognostic jos, intermediar jos în proporție de 2.5:1.

Tabelul 13. LNH agresive conform IPI, pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL și tromboze

Impact asupra hemostazei	IPI intermediar, intermediar înalt, înalt, foarte înalt abs (%), Î 95%	IPI intermediar jos, jos abs (%), Î 95%
Tromboze (n=12)		
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	4 (33), 6.4-48	3 (25), 3.5-41
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	3 (25), 3.5-41	2 (17), 0.7-19
Absența trombozelor (n=71)		
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	5 (7), 3.5-23	6 (8), 6.6-33.6
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	36 (51), 60-86	24 (34), 51-83

Notă: IPI – *Indice de Prognostic Internațional*; LNH – *limfoame non-Hodgkin*; ac – *anticorp*; Î – *interval de încredere*; n – *număr de pacienți (absolut)*; % – *număr de pacienți în procente*.

Analiza a 7 (4.4%) (Î 95%, 1.8%-8.8%) pacienți cu LNH din celulele zonei de manta în funcție de MIPI și seropozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL și cu riscul de tromboze a determinat că deși cel mai frecvent a fost înregistrat un MIPI înalt, doar la 1 pacient cu tripla pozitivitate AL+aCL IgM+anti β 2GPI s-a apreciat tromboză. Nu poate fi negat faptul că riscul de tromboză a fost cauzat mai mult de tripla pozitivitate, decât de un indice prognostic MIPI înalt.

Analiza a 7 (4.4%) (Î 95%, 1.8%-8.8%) pacienți cu LNH foliculare gradul I și II în funcție de FLIPI și corelația lui cu pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL și cu riscul de tromboze a determinat că deși din nou au predominat pacienți cu un FLIPI înalt, nu au fost pacienți cu acest subtip de LNH indolent care a avut tromboză și doar la 1 pacient a fost unipozitivitatea prin detectarea unipozitivității AL.

S-a propus evaluarea potențialului risc al dereglărilor de hemostază prin prisma analizei interacțiunii mai multor factori de risc categorizați în factori individuali, specifici LNH și specifici tratamentului aplicat acestor pacienți.

Vârsta medie a pacienților cu LNH cu anticorpi aCL, antiβ2GP1 și AL detectați pozitivi, dar nu au dezvoltat tromboze la fel s-a apreciat de 50 de ani, minim – 29 de ani și maxim – 69 de ani. Studiarea lor în funcție de vârstă și subtipul LNH, a apreciat că la 80% (ÎI 95%, 52%-95.7%) din ei au fost diagnosticate subtipuri ale LNH agresive, mai frecvent în categoria de vârstă 35-65 de ani și nu se apreciază decalaj statistic în funcție de sex, apreciindu-se o implicare egală în raport de 1:1 (femei și bărbați).

Studiarea pacienților cu LNH în funcție de subtipul lor, starea de performanță ECOG, pozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GP1 și AL și cum s-a manifestat asupra hemostazei prin dezvoltarea trombozei a fost posibil în urma grupării pacienților cu LNH în 2 subgrupe:

I – cu ECOG 0-1

II – cu ECOG 2-4.

S-a apreciat o reducere a stării de performanță ECOG de 2-4 la 58 (36%) (ÎI 95%, 28.6%-44%) de pacienți cu LNH, dintre care au prevalat LNH agresive în 43 (74.1%) (ÎI 95%, 61%-85%) de cazuri versus LNH indolente la 15 (25.8%) (ÎI 95%, 15%-39%) respondenți. Un ECOG 0-1 s-a estimat la 103 (64%) (ÎI 95%, 56%-71%) de bolnavi, mai frecvent fiind înregistrat printre pacienții cu LNH indolente în 55 (53.4%) (ÎI 95%, 43.3%-63%) de cazuri spre deosebire de pacienții cu LNH agresive estimat în 48 (46.6%) (ÎI 95%, 36.7%-56.7%) de cazuri (figura 46).

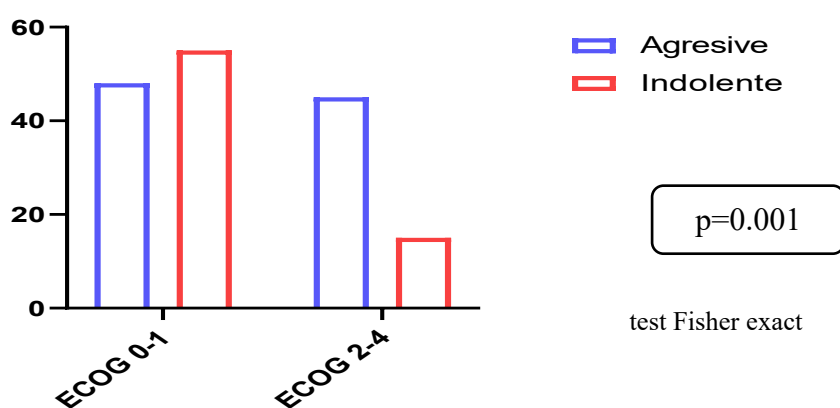


Figura 46. ECOG conform subtipului LNH.

Este important de subliniat că în ambele grupe de pacienți cu LNH în funcție de starea de performanță ECOG (0-1 și 2-4) s-au apreciat pacienți cu LNH independent de subtip agresiv sau indolent și independent de asocierea trombozei (tabelul 14).

Tabelul 14. LNH conform tipului LNH, pozitivității anticorpilor, ECOG și hemostază

Impactul asupra hemostazei	ECOG 0-1	ECOG 2-4
	LNH abs (%), Î 95%	LNH abs (%), Î 95%
Tromboze (n=18)		
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	8 (44), 22-69	3 (17), 3.6-41
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	2 (11), 1.4-35	5 (28), 10-53
Absența trombozelor (n=143)		
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	11 (8), 4- 13	4 (3), 0.8-7
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	82 (57), 49-66	46 (32), 25-41

Notă: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; LNH – limfoame non-Hodgkin; ac – anticorpi; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente; 0* - activitate normală; 1* - sunt simptome, dar bolnavul se deservește ambulator; 2* - mai puțin de 50% de timp îl petrece în pat; 3* - mai mult de 50% de timp îl petrece în pat; 4* - 100% bolnav de pat.

La o analiză minuțioasă a lotului de pacienți s-a apreciat că distribuția pacienților cu LNH în funcție de pozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GPI și AL denotă că printre cei 26 (16.2%) (Î 95%, 10.8%-23%) de respondenți cu LNH și anticorpi aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi nu s-a regăsit nici un pacient cu LNH indolente cu ECOG 2-4.

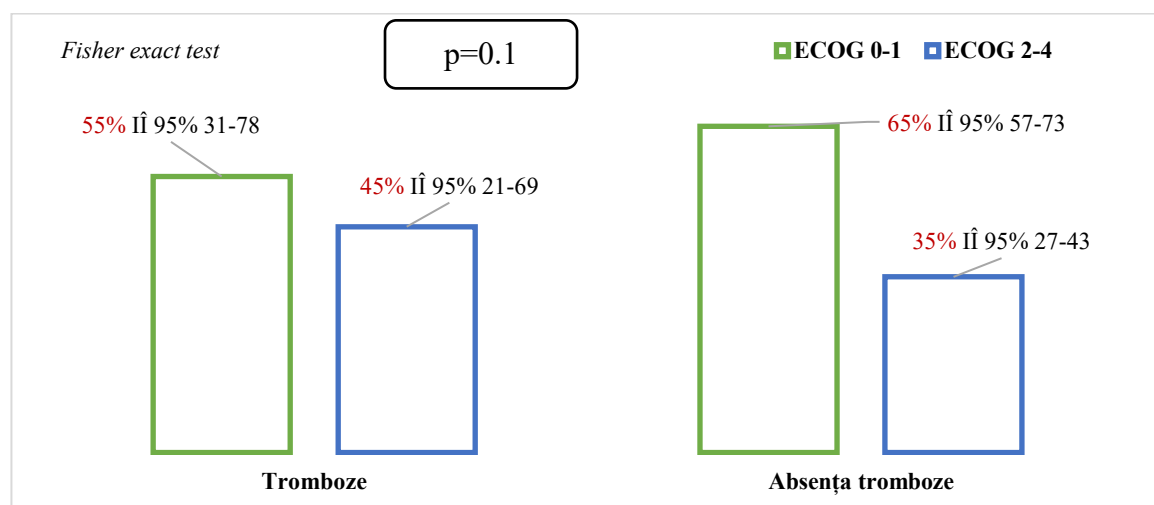


Figura 47. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform ECOG și tromboze.

Analiza pacienților cu tromboze – 18 (11.2%) (Î 95%, 6.8%-17%) cazuri și fără tromboze - 143 (88.8%) (Î 95%, 83%-93%) de cazuri în funcție de starea de performanță ECOG scoate în evidență prevalarea celor non-trombotici cu ECOG 0-1 în 93 (65%) (Î 95%, 57%-73%) de cazuri față de pacienții la fel non-trombotici, dar cu ECOG 2-4 în 50 (35%) (Î 95%, 27%-43%) de cazuri. Repartizarea pacienților cu LNH și complicații trombotice la fel în funcție de ECOG plasează în predominare 55% (Î 95%, 31%-78%) de bolnavi cu ECOG 0-1 versus 45% (Î 95%, 21%-69%)

pacienți cu ECOG 2-4 (fig. 47). Nu s-a atins semnificația statistică, în cazul analizei trombozelor în funcție de ECOG, $p = 0.1$, *testul Fisher exact*.

Au fost evaluate comorbiditățile constatate la pacienții cu LNH incluși în studiu, prin evaluarea posibilității existenței unei corelații între Indicelui de comorbiditate *Charlson* (ICC) și prezența unei dereglări de hemostază.

Comorbiditatea care s-a apreciat la pacientul cu LNH în baza istoricului medical din fișele medicale de ambulator și de staționar, s-a definit prin diagnosticul secundar conform International Classification of Diseases (ICD) - 10:

- Hepatita virală (B15-B19): la 39 de pacienți (HVB -21 și HVC -18)
- Boli endocrine, de nutriție și metabolism (E00-E89)- E06 Tiroidita+ E10 Diabet mellitus tip 1 și E11 Diabet mellitus tip 2+ E66 Obezitate: la 77 pacienți (Tiroidită – 3; Diabet mellitus – 25 și Obezitate – 49)
- Bolile hipertensive (I10-I15) la 46 de pacienți
- Bolile ischemice ale inimii (I20-I25) la 12 pacienți
- Bolile venelor, vaselor limfatice și ganglionilor limfatici, neclasificate altundeva (I80-I89) la 7 pacienți.
- Bolile aparatului respirator (J00-J99) la 15 pacienți
- Bolile aparatului digestiv (K00-K93) la 33 de pacienți
- Bolile aparatului genito-urinar (N00-N99) la 13 pacienți.

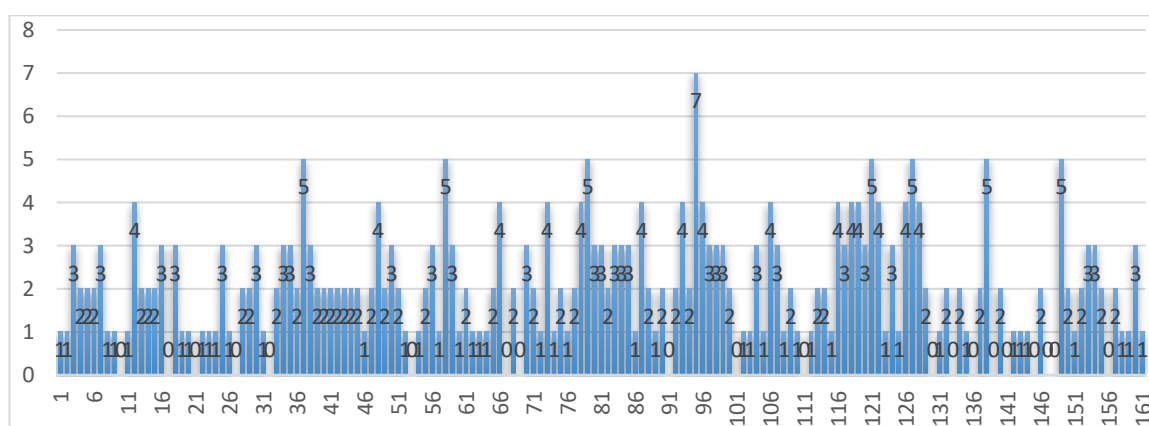


Figura 48. Variabilele Indicelui de comorbiditate Charlson

În funcție de prezența sau absența comorbidităților s-a constatat că la 39 (24.2%) (ÎÎ 95%, 18%-32%) de pacienți cu LNH nu s-a înregistrat nici o comorbiditate. În urma analizei tipului de comorbiditate prezentă la pacienții cu LNH s-a constatat că cel mai frecvent s-au înregistrat patologii endocrine, de nutriție și metabolism (E00-E89) în special din contul obezității (IMC > 30) (E66), urmate de diabetul mellitus (E10+E11). Pe al doilea loc după incidență ca comorbiditate s-au plasat patologii cardiovasculare cu 65 de cazuri determinate de boala

hipertensivă (I10-I15), bolile ischemice ale inimii (I20-I25) și bolile venelor (I80-I89). Mult mai rar, la examenul primar s-au diagnosticat bolile sistemului digestiv (K00-K93), bolile aparatului respirator (J00-J99) și genito-urinar (N00-N99) (figura 48). Rezultatele cercetării au scos în evidență o frecvență mai înaltă al asocierii comorbidităților la pacienții vârstnici cu LNH agresive, cu prevalarea comorbidităților cardiovasculare, pulmonare, diabetice și mult mai rar a altor comorbidități.

Valoarea medie a ICC la 161 (100%) de pacienți cu LNH a fost de 2.01. Valoarea medie a ICC la pacienții cu LNH agresive s-a estimat 1.95, iar la pacienții cu LNH indolente – 2.09. Cel mai mare ICC de 7 s-a estimat la 1 (0.6%) (ÎI 95%, 0.02%-3.4%) respondent cu Limfom limfocitar din limfocite mici (LNH indolent) de 71 de ani cu boală hipertensivă (I10-I15), bolile venelor, vaselor limfatice și ganglionilor limfatici, neclasificate altundeva (I80-I89), bolile aparatului respirator (J00-J99). La acest pacient s-a atestat și tromboza venoasă cu AL pozitiv, anterior stabilirii diagnosticului de LNH.

S-a propus gruparea pacienților cu LNH în 2 grupe, precum ICC - 0-2 și ICC – 3-7 și analiza corelării lor cu dereglările de hemostază. În temeiul rezultatelor expuse în tabelul 3.7, s-a observat prevalarea pacienților cu LNH cu un ICC de 0-2 la 108 (67%) (ÎI 95%, 59%-74%) de respondenți, față de grupul celor cu un ICC de 3-7 înregistrat la 53 (33%) (ÎI 95%, 26%-41%) de pacienți ($p=0.07$).

Tabelul 15. Corelarea pacienților cu LNH conform tipului LNH, ICC, pozitivității anticorpilor și impactul asupra hemostazei

Impactul asupra hemostazei	ICC 0-2	ICC 3-7
	LNH abs (%), ÎI 95%	LNH abs (%), ÎI 95%
Tromboze (n=18)		
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	10 (56), 31- 78	1 (5.5), 0.1- 27
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	5 (28), 10-53	2 (10.5), 1.4-35
Absența trombozelor (n=143)		
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	10 (7), 3.4-12	5 (3), 1.1-8
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	83 (58), 49-66	45 (32), 23-40

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkiniene; ÎI – interval de încredere; ICC – Indicele de comorbiditate Charlson; ac – anticorpi; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Analiza pacienților în funcție de ICC demonstrează 84% (ÎI 95%, 58%-96%) evenimente trombotice cu un ICC de 0-2 versus 16% (ÎI 95%, 3.6%-41%) tromboze la pacienții cu un indice mai mare ICC 3-7. Acest fapt paradoxal ar putea fi explicat de vârsta pacienților cu LNH care au dezvoltat tromboze, ale căror vârstă medie s-a estimat de 50 de ani. Din 18 (11.2%) (ÎI 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH care au dezvoltat tromboze o vârstă de peste 65 de ani au avut doar 3 (16.7%) (ÎI 95%, 3.6%-41%) respondenți.

Din acest motiv s-a propus evaluarea distribuției cazurilor și tipurilor de comorbidități în funcție de vârstă grupând pacienții în 2 categorii de vârstă:

- I. 18-56 de ani – 71 (44.1%) (Î 95%, 36%-52%) de pacienți: LNH agresive – 44 (62%) (Î 95%, 77%-94%) și LNH indolente – 27 (38%) (Î 95%, 27%-50%)
- II. peste 56 de ani – 90 (55.9%) (Î 95%, 48%-64%) de pacienți: LNH agresive – 47 (52.2%) (Î 95%, 41%-63%) și LNH indolente - 43 (47.8%) (Î 95%, 37%-58.5%).

Lipsa comorbidităților în categoria de vârstă de 18-56 de ani s-a estimat la 24 (33.8%) (Î 95%, 23%-46%) de pacienți dintre care 14 (58.3%) (Î 95%, 36.6%-78%) cu LNH agresive și 10 (41.6%) (Î 95%, 22%-63%) cu LNH indolente. În categoria de vârstă de peste 56 de ani lipsa comorbidităților s-a constatat la 14 (15.5%) (Î 95%, 8.8%-25%) pacienți printre care cu LNH agresive - 6 (42.8%) (Î 95%, 18%-71%) cazuri, iar printre LNH indolente – 8 (57.1%) (Î 95%, 29%-82%) cazuri.

Tabelul 16. Analiza pacienților cu LNH în conformitate cu IMC și tipul LNH

IMC	LNH abs	LNH agresive abs (%), Î 95%	LNH indolente abs (%), Î 95%
Subpondere	6	6 (6.8) 2-14	-
Normopondere	72	40 (44) 33.5-55	32 (45.7) 34-58
Suprapondere	26	12 (13) 7-22	14 (20) 11.3-31
Obezitate gr. I	38	18 (19.8) 12-29	20 (28.6) 18-41
Obezitate gr. II	14	11 (12) 6-21	3 (4.3) 0.9-12
Obezitate gr. III	5	4 (4.4) 01.2-10.8	1 (1.4) 0.04-7.7
Total	161	91 (100)	70 (100)

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente; IMC – indicele masei corporale.

Evaluarea cazurilor și tipurilor de comorbidități în funcție de vârstă a constatat un număr mai mare (n=172) printre pacienții cu vârsta de peste 56 de ani din contul patologiilor cardiovasculare, obezitate, diabet zaharat și hepatite virale. În grupul pacienților de 18 și 56 de ani, numărul comorbidităților a fost mai mic (n=71), fiind reprezentat în special de obezitate, bolile sistemului digestiv și mai rar de diabet zaharat, de bolile cardiovasculare.

Valoarea minimă a IMC a fost de 16 kg/m², iar valoarea maximă a IMC a fost de 54 kg/m². Valoarea medie a IMC a constituit 26.4 kg/m². Evaluarea pacienților cu LNH a demonstrat diferit

grad de obezitate cu un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ gr. I, gr. II și gr. III, considerat ca factor de risc cu impact procoagulant la 57 (35.4%) (Î 95%, 28%-43%) de respondenți. Valoarea medie a IMC în acest subgrup de pacienți a fost de 34 kg/m^2 , valoarea minimă – 30 kg/m^2 , iar valoarea maximă de 54 kg/m^2 . La 72 (44.7%) (Î 95%, 37%-53%) de respondenți s-a apreciat normoponderabilitatea și la 26 (16.2%) (Î 95%, 11%-23%) de pacienți – supraponderabilitatea. Mult mai rar, în 6 (3.7%) (Î 95%, 1.4%-8%) cazuri s-a înregistrat subponderabilitatea cu un $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$. $P = 0.11$, conform testului Fisher exact [306].

Tabelul 17. Pacienți cu LNH conform IMC și tromboze

Impactul asupra hemostazei	IMC < 30 kg/m ² abs (%), Î 95%	IMC > 30 kg/m ² abs (%), Î 95%
Tromboze (n=18)		
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	8 (44), 22-69	4 (7), 1.9-17
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	4 (22), 6.4-48	2 (3.5), 0.4-12
Absența trombozelor (n=143)		
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	7 (5), 1.9-10	8 (6), 2.4-11
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	85 (59), 51-68	43 (30), 23-38

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; IMC – indicele masei corporale; ac – anticorp; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

În contextul cercetării ipotezei despre posibilul impact al $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ cu risc trombotic nu s-a adeverit. Deci, IMC nu a fost un factor de risc trombotic în studiul de față. Din 57 de pacienți cu LNH și $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, tromboze s-au dezvoltat doar în 6 (10.5%) (Î 95%, 4%-21.5%) cazuri cu lipsa decalajului evident statistic între trombozele cu sau fără anticorpi în funcție de IMC (tabelul 17).

Din raționamente logice, Ghidul cu referire la diagnostic și management al emboliei pulmonare acute, Societatea Europeană a Cardiologilor (ESC) în colaborare cu Societatea Europeană de Respirologie (ERS) în 2019, a scos în evidență o listă a factorilor de risc dependenți de pacient în special reprezentați de comorbidități sau tratamentul acestora [161]. De la bun început punct de reper a fost că toți pacienții analizați sunt cu diagnosticul oncologic de LNH din lista acestor factori individuali ca comorbiditate, care din start plasa acești respondenți în grupul cu risc mediu (tabelul 18).

Tabelul 18. Pacienți cu LNH în grupe de risc trombotic conform tipului LNH

Grupe de risc	LNH abs	LNH agresive abs (%), ÎÎ 95%	LNH indolente abs (%), ÎÎ 95%	p
				0.3
Risc minor	137	78 (85.7) 77-92	59 (84.3) 73.6-92	
Risc mediu	11	4 (4.4) 1.2-11	7 (10) 4.1-19.5	
Risc major	13	9 (9.9) 4.6-18	4 (5.7) 1.6-14	
Total	161	91 (100)	70 (100)	

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Conform stratificării în grupele de risc, marea majoritate de pacienți cu LNH s-au regăsit în grupul cu risc minor de dezvoltare al trombozei (137 (85.1%) (ÎÎ 95%, 78%-90%) de cazuri) (figura 49).

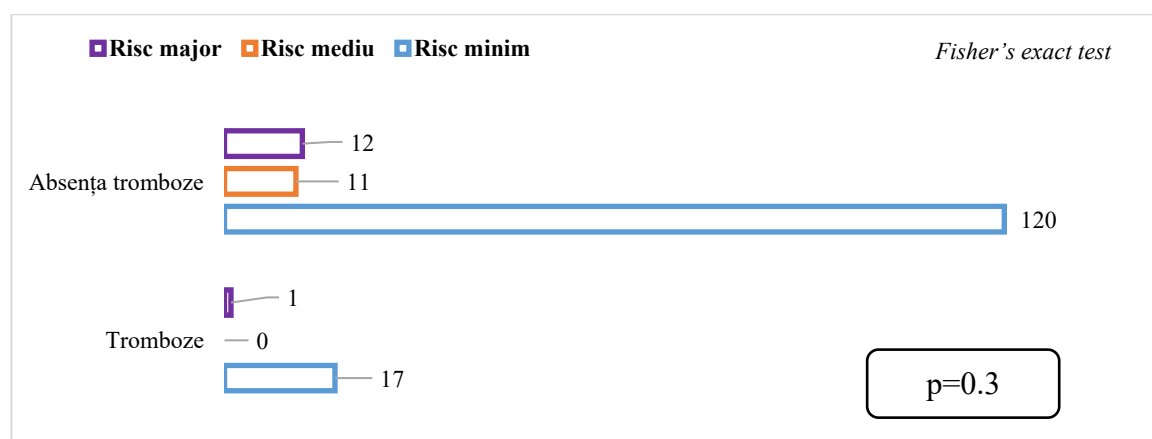


Figura 49. Analiza LNH cu tromboze și fără tromboze conform grupei de risc de dezvoltare a trombozei (Ghidului ESC și ERS)

Analiza pacienților cu tromboze și fără tromboze în funcție de grupa de risc de dezvoltare a trombozei conform Ghidului ESC și ERS denotă că din 18 (11.2%) (ÎÎ 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH complicat cu tromboze se regăsește stratificat în grupul cu risc major doar 1 (5.5%) (ÎÎ 95%, 0.1%-27%) pacient din contul TEV cu 6 ani în urmă.

Sinteza capitolului 3

Seropozitivitatea în LNH s-a constatat în 16.2% (Î 95%, 10.8%-23%) cazuri de LNH B celulare: AL în 80.7% (Î 95%, 60%-93%), anticorpii aCL IgM și anti β 2GPI IgM a câte 15.4% (Î 95%, 4.36%-35%) fiecare, anti β 2GPI IgG în 3.8% (Î 95%, 0.1%-19.6%) cazuri, cu o incidență neomogenă: unipozitivitatea-88.5% (Î 95%, 70%-97.6%), dubla pozitivitate-7.7% (Î 95%, 1%-25%) și tripla pozitivitate de anticorpi-3.8% (Î 95%, 0.1%-19.6%) cazuri și prevalarea tip IgM față de IgG în proporție de 8:1.

Seropozitivitatea a predominat în LNH agresive-76.9% (Î 95%, 56.3%-91%) versus LNH indolente-23.1% (Î 95%, 9%-43.7%) cu un risc relativ (RR) de 1.46 cu Î 95%, 1.07%-1.85%, iar Odds Ratio (OR) de 3.005 cu Î 95%, 1.17%-7.71%.

Riscul relativ (RR) de asociere a anticorpilor aCL, anti β 2GP-1, AL în cazul LNH agresive în funcție de stadiu este de 0.82 cu Î 95%, 0.54%-1.39%, iar Odds Ratio (OR) este de 0.67 cu Î 95%, 0.26%-1.92%. Riscul relativ (RR) de asociere a anticorpilor în LNH indolente-0.47 cu Î 95%, 0.17%-1.77%, iar Odds Ratio (OR)-0.37 cu Î 95%, 0.08%-2.19%.

Statistic nesemnificativă s-a apreciat asocierea seropozitivității în funcție de simptomele de intoxicare generală B ($p=0.83$) cu un Risc relativ (RR) de asociere estimat a sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GP1, AL este de 1.08 cu Î 95%, 1.73%-1.77%, iar Odds Ratio (OR) este de 1.15 cu Î 95%, 0.5%-2.62%.

LNH cu debut în ganglionii limfatici, mai frecvent (77% (Î 95%, 56.3%-91%) cazuri) s-au asociat cu seropozitivitatea anticorpilor, prioritar în ganglionii periferici în 65% (Î 95%, 41%-85%) cazuri, urmate de debut la nivel de ganglioni localizați în mediastin în 25% (Î 95%, 8.7%-49%) cazuri și extrem de rar, doar în 10% (Î 95%, 1.2%-32%) cazuri de debut în grupul ganglionilor abdominali.

Vârsta pacienților cu LNH seropozitive a fost între 24-71 de ani, mediana vârstei de 50.5 de ani ($p=0.0054$), spre deosebire de grupul pacienților cu LNH seronegativi 83.8% (Î 95%, 77%-89%) cu mediana vârstei de 59.5 de ani și statistic nesemnificativ, a fost corelarea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL în funcție de sex: 53.8% (Î 95%, 33.4%-73.4%) bărbați și 46.2% (Î 95%, 27%-66.6%) femei.

În 92.3% (Î 95%, 74.9%-99%) din 26 de pacienți primari, anticorpii au fost pozitivi la etapa de diagnosticare, tranzitor pozitivi peste 12 săptămâni-7.7% (Î 95%, 0.9%-25%) cazuri, iar peste 24 de săptămâni-8.3% (Î 95%, 1%-27 %) cazuri.

Deregările de hemostază s-au estimat în 13% (Î 95%, 8.3%-19.2%) cazuri cu o prevalență a trombozelor-85.7% (Î 95%, 64%-96.9%) spre deosebire de 14.3% (Î 95%, 3%-36%) evenimente hemoragice, în proporție de 6:1 ($p=0.01$).

Trombozele au fost doar în sistemul venos cu localizare „atipică” în 61% (ÎÎ 95%, 35.7%-82.7%) de cazuri în alte zone decât în membrele inferioare: v. jugulară-33% (ÎÎ 95%, 13.3%-59%), membrele superioare-11% (ÎÎ 95%, 1.4%- 35%), v. subclavia-11% (ÎÎ 95%, 0.1%- 27%) și v. portă-6% (ÎÎ 95%, 0.02%- 3.4%).

Trombozele s-au asociat în 61.1% (ÎÎ 95%, 35.7%-82.7%) de cazuri la etapa de diagnostic cu un interval mediu de 3-4 săptămâni, mai frecvent la bărbați 72.2% (ÎÎ 95%, 46.5%-90%) cazuri ($p=0.004$), cu vârsta cuprinsă între 24-77 de ani cu o vârstă medie de 50 de ani, în timp ce vârsta pacienților cu LNH fără tromboze a variat între 27-79 de ani cu o vârstă medie de 57 de ani ($p=0.34$).

Risc mai mare de asociere a complicațiilor trombotice s-a apreciat în LNH agresive -72% (ÎÎ 95%, 46%-90%) de cazuri versus în LNH indolente-28% (ÎÎ 95%, 9.7%-53.5%) de cazuri, în raport de 2.6:1. Riscul relativ (RR) a fost de 1.5, iar Odds Ratio (OR) = 3.7, deși în acest studiu diferența nu a atins semnificația statistică ($p=0.11$).

Trombozele s-au dezvoltat mai frecvent în LNH stadiile locale (I-II) la 61% (ÎÎ 95%, 35.8%-83%) de pacienți și în caz de prezență a simptomelor B în 66.7% (ÎÎ 95%, 41%-87%) de cazuri.

La 42.3% (ÎÎ 95%, 23.3%-63%) din 26 de pacienți seropozitivi s-au constatat tromboze, iar din numărul total de tromboze au constituit 61.1% (ÎÎ 95%, 36%-83%), prin estimarea în 72% (ÎÎ 95%, 39%-94%) de cazuri a unipozitivității. Dubla și tripla pozitivitate a indus dereglarea de hemostază manifestată prin tromboză.

Statistic semnificativ ($p=0.02$) s-a demonstrat implicarea primară a ganglionilor limfatici din mediastin la pacienții cu tromboză (45.5%) versus implicarea non-mediastinală 54.6% de cazuri, iar la pacienții cu LNH fără tromboze – 12.5% versus 76%, respectiv. Riscul relativ (RR) de asociere a trombozei a fost de 1.3 cu ÎÎ 95%, 1.04%-1.98%, iar Odds Ratio (OR) - de 5.07 cu ÎÎ 95%, 0.34%-16.8%. 16. Din toate trombozele estimate, conglomerate ganglionare ≥ 7 cm s-au înregistrat la 55% (ÎÎ 95%, 31%-78%) de pacienți: debut mediastinal în 60% și în 40% de cazuri debut în ganglionii limfatici periferici.

Printre 66.6% (ÎÎ 95%, 41%-87%) de bolnavi de LNH cu tromboze, 58% (ÎÎ 95%, 28%-85%) de respondenți au avut un IPI intermediar, intermediar înalt, înalt și foarte înalt și doar 42% (ÎÎ 95%, 15%-72%) de bolnavi din ei au avut un IPI risc prognostic jos, intermediar jos în proporție de 2.5:1. În LNH de manta cel mai frecvent s-a înregistrat un MIPI înalt, dar doar 1 pacient cu tripla pozitivitate AL+aCL IgM+anti β 2GPI a avut tromboză. Același fapt s-a constatat și în cazul LNH foliculare.

Pacienții cu LNH cu ECOG 0-1 au un risc de asociere al trombozelor mai mare-55% (ÎÎ 95%, 31%-78%) versus cu ECOG 2-4-45% (ÎÎ 95%, 21%-69%) ($p=0.1$).

S-a constatat 84% (Î 95%, 58%-96%) de evenimente trombotice cu un ICC de 0-2 versus 16% (Î 95%, 3.6%-41%) tromboze la pacienții cu un indice mai mare ICC 3-7.

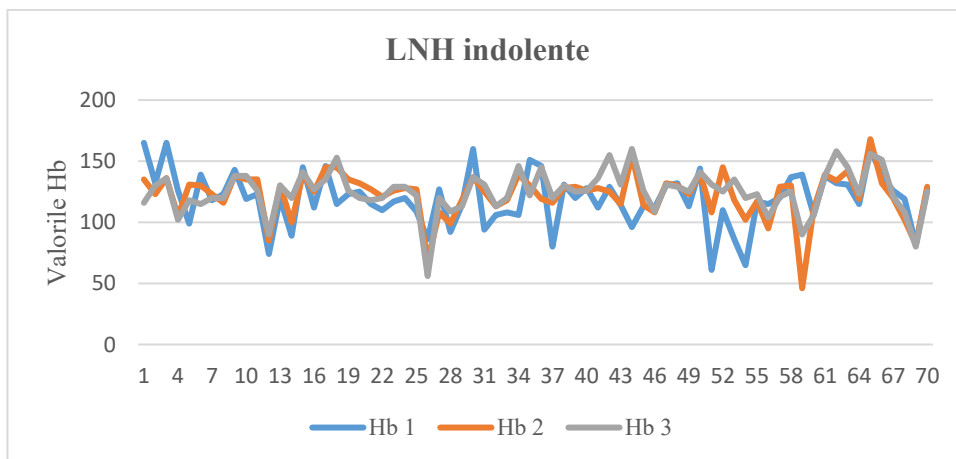
4. RISCUL DEREGLĂRILOR DE HEMOSTAZĂ ÎN LNH

4.1 Aprecierea riscului asocierii dereglărilor de hemostază la pacienții cu limfoame non-Hodgkin în funcție de variabilele de laborator

S-a analizat impactul asupra hemostazei la pacienții cu LNH cu și fără seropozitivitate al anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL, al variabilelor regăsite în hemoleucogramă, precum: nivelul de Hb, cantitatea de trombocite, leucocite, numărului absolut de neutrofile (NAN), numărul absolut de limfocite (NAL) cât și markeri inflamatori estimați în baza variabilelor hemoleucogramei – NLR, PLR.

Valorile Hb $\leq$ de 110 g/L sunt considerate valori cu impact asupra riscului de tromboză stipulate în scorurile de risc validate la nivel național și internațional. Din acest motiv s-a propus studierea variațiilor în timp ale Hb (Hb 1, Hb 2, Hb 3) în funcție de tipul LNH agresive versus indolente, în funcție de tipul anemiei propriu-zise, gradul de anemizare și dereglările de hemostază confirmate la pacienții cu LNH cu și fără testarea pozitivă a anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL incluși în studiu.

Valoarea medie a Hb 1 a fost de 120.1 g/L cu valori minime de 61 g/L și cu valori maxime de 160 g/L. În funcție de subtipul LNH s-au obținut variațiile între 81-151 g/L a valorii Hb 1 la pacienții cu LNH agresive cu media de 120.9 g/L și variațiile între 61-160 g/L a Hb 1 la pacienții cu LNH indolente. Valoarea medie a Hb 2 a fost de 122.5 g/L cu valori minime de 68 g/L și cu valori maxime de 168 g/L. În funcție de subtipul LNH s-au obținut variațiile între 72-149 g/L a valorii Hb 2 la pacienții cu LNH agresive cu media de 122.3 g/L și variațiile între 46-168 g/L a Hb 2 la pacienții cu LNH indolente cu media de 122.6 g/L. Valoarea medie a Hb 3 a fost de 124 g/L cu valori minime de 56 g/L și cu valori maxime de 160 g/L. În funcție de subtipul LNH s-au obținut variațiile între 81-151 g/L ale valorii Hb 3 la pacienții cu LNH agresive cu media de 123.8 g/L și variațiile între 75-152 g/L ale Hb 3 la pacienții cu LNH indolente cu valoarea medie de 125.1 g/L.



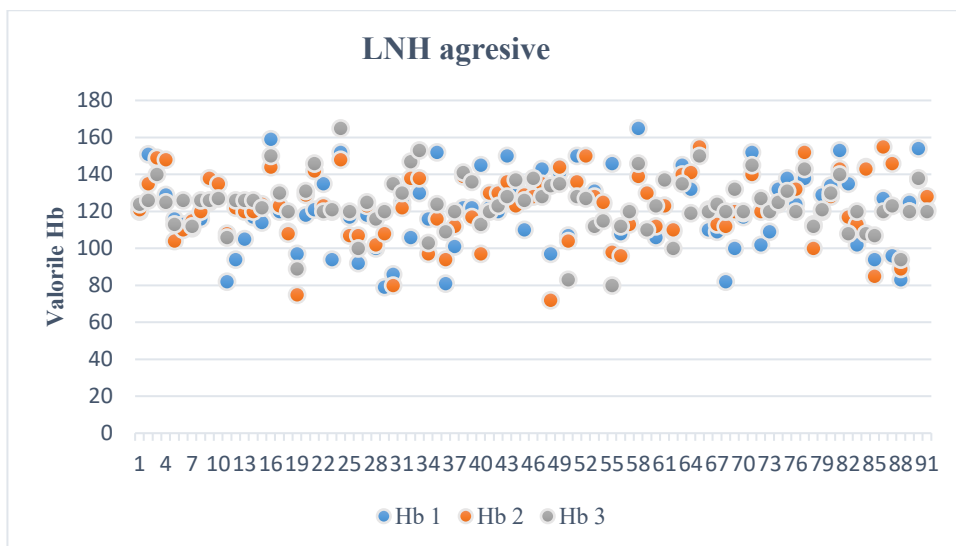


Figura 50. Variații în dinamică a Hb conform tipului LNH.

Conform celor expuse mai sus, precum și reprezentate grafic în figura 50, s-a atestat o tendință progresivă de majorare cu revenire la normă a valorii medii de Hb pe parcursul tratamentului aplicat, preponderent din contul restabilirii valorii medii de Hb la pacienții cu LNH agresive.

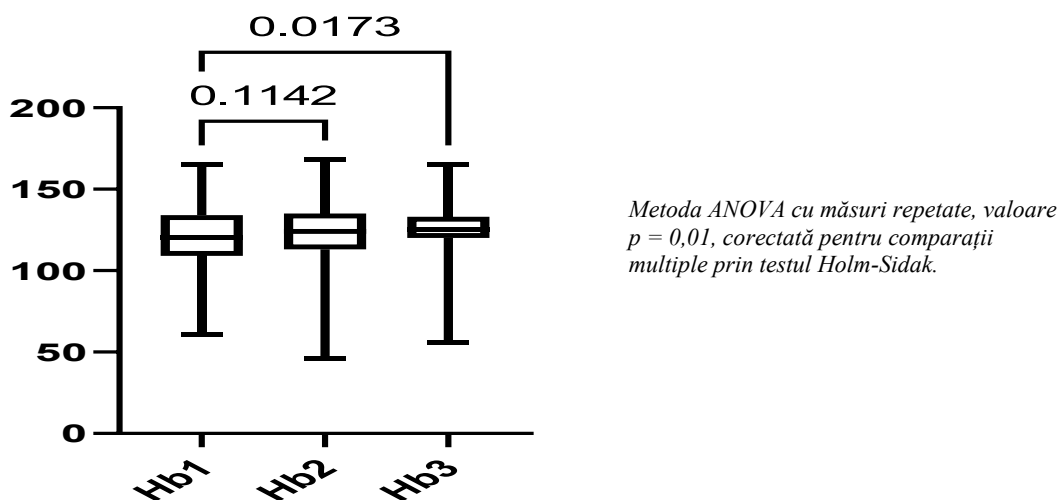


Figura 51. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform Hb estimate în dinamică

Hb1 medie a fost estimată de 120 (ÎÎ 95%, 117%-123%), Hb2 medie – de 123 (ÎÎ 95%, 120%-125%), Hb3 medie de 124 (ÎÎ 95%, 122%-127%) (figura 51).

Tabelul 19. Interrelația dintre tipul LNH, valorile Hb și gradul de anemizare

Hb	Hb ≤ 110, abs (%) Î 95%		Hb = 111-159, abs (%) Î 95%		Hb ≥ 160, abs (%) Î 95%	
161	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
Hb1 abs (%)	30 (33) 23-43.6	19 (27) 17-39	60 (66) 55-75.5	48 (68.6) 56-79	1 (1.1) 0.03-6	3 (4.3) 0.9-12
Hb2 abs (%)	21 (23) 15-33	13 (18.6) 10-30	70 (77) 67-85	57 (81.4) 70-90	-	-
Hb 3 abs (%)	13 (14.3) 7.8-23	10 (14.3) 7-25	77 (84.6) 75.5-91	59 (84.2) 74-92	1 (1.1) 0.03-6	1 (1.4) 0.04-7.7
Pacienți cu anemie, Hb ≤ 110g/L						
Gradul de anemie	Hb1 – 49 (30.4) 23-38		Hb2 – 34 (21.1) 15-28		Hb3 – 23 (14.2) 9-21	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
I	24 (80) 61-92	10 (52.6) 29-75	16 (47) 30-65	9 (76) 38.5-91	10 (77) 46-95	6 (60) 26-88
II	6 (20) 7.7-38.6	6 (31.6) 12.5-56.5	5 (14.7) 5-31	2 (15.4) 1.9-45	3 (23) 5-54	3 (30) 6.7-65
III	-	3 (15.8) 3.4-40	-	2 (15.4) 1.9-45	-	1 (10) 0.2-44.5
Total	30 (100)	19 (100)	21 (100)	13 (100)	13 (100)	10 (100)

Notă: LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive; LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; Hb – hemoglobina; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Pentru comoditatea repartizării pacienților cu LNH în funcție de valorile Hb s-a divizat lotul de 161 de respondenți în 3 grupuri:

I grup – pacienți cu LNH și anemie (valoarea Hb ≤ 110g/L)

II grup – pacienți cu LNH și valorile în limitele de referință a Hb 111-159 g/L

III grup – pacienți cu LNH și cu valori majorate ale Hb ≥ 160 g/L.

Prin datele consemnate s-au apreciat prezența anemiei la pacienții *de novo* cu LNH în 49 (30.4%) (Î 95%, 23%-38%) de cazuri, preponderent din contul gradului I de anemizare la 34 (69%) (Î 95%, 54.6%-81.7%) de pacienți prin înregistrarea valorilor de Hb între 91-110 g/L. Peste 3 luni de la inițierea tratamentului frecvența anemiei s-a redus la 34 (21.1%) (Î 95%, 15%-28%) de cazuri la fel din contul anemiei de gradul I la 25 (73.5%) (Î 95%, 55.6%-87%) de pacienți. Iar la monitorizarea peste 6 luni de la debutul tratamentului specific, anemia rămânea prezentă doar la 23 (14.2%) (Î 95%, 9%-21%) de bolnavi (tabelul 19).

Tipurile de anemii care au fost prezente la pacienții incluși în studiu, au fost anemii hemolitice, anemii metaplastice, anemii din boli cronice și anemii prin carență de fier. La 7 (14.2%) (Î 95%, 6%-27%) pacienți din 49 (30.4%) (Î 95%, 23%-38%) de respondenți au fost înregistrate anemii de geneză mixtă, cel mai frecvent fiind apreciată combinația dintre anemie

hemolitică imună (AHI) și anemie metaplastică (AM). AHI au fost prezente exclusiv la pacienții cu LNH de origine B celulară. Anemie de gradul III cu valori a Hb < 71 g/L au fost prezente în minoritate fiind de genă imună și doar în cazul LNH indolente.

Deoarece riscul evenimentelor trombotice s-a dovedit a fi mai mare în perioada de stabilire a diagnosticului și în primele etape de tratament s-au analizat impactul anemiei la 49 (30.4%) (Î 95%, 23%-38%) de pacienți primari conform subtipului LNH și pozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL.

Tabelul 20. Analiza pacienților cu anemie conform subtipului LNH, pozitivității anticorpilor aCL, β2GP I, AL și tromboze

Impactul asupra hemostazei abs (%), Î 95%	LNH agresive cu anemie abs (%), Î 95%	LNH indolente cu anemie abs (%), Î 95%
Tromboze (n=4)		
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	-	-
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	4 (100)	-
Absența trombozelor (n=45)		
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	4 (9), 2.5-21	1 (2), 0.06-12
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	22 (49), 34-64	18 (40), 26-56

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

De remarcat că, conform tabelului 20, s-a observat lipsa cazurilor de LNH cu tromboze și anticorpi aCL, antiβ2GPI, AL pozitivi testați independent de tipul LNH agresive sau LNH indolente. Doar la 4 pacienți cu LNH agresive și anemie se constată dezvoltarea trombozelor, dar în lipsa sintezei eronate de anticorpi aCL, antiβ2GPI, AL.

Valoarea medie a numărului de trombocite în cadrul evaluării primare PLT 1 a fost de 277.8 mii/L cu valori minime de 54 mii/L și cu valori maxime de 1.360 /L. În funcție de subtipul LNH am obținut variațiile între 54-1.360 g/L ale valorii PLT 1 la pacienții cu LNH agresive cu media de 311.1 mii/L și variațiile între 55-600 mii/L a PLT 1 la pacienții cu LNH indolente (*Mann-Whitney U test, p = 0.01*). În cazul evaluării peste 3 luni de la debutul tratamentului LNH valoarea medie a PLT 2 a constituit 285.4 mii/L cu valori minime de 8.4 mii/L și cu valori maxime de 792 mii/L. În funcție de subtipul LNH s-au obținut variațiile între 81-792 mii/L ale valorii PLT 2 la pacienții cu LNH agresive cu media de 316.2 mii/L și variațiile între 8.4-580 mii/L a PLT 2 la pacienții cu LNH indolente cu media de 245.3 mii/L. Valoarea medie a PLT 3 a fost de 257 mii/L cu valori minime de 73.6 mii/L și cu valori maxime de 451 mii/L (*Mann-Whitney U test, p < 0.001*). În funcție de subtipul LNH s-au obținut variațiile între 95-419 mii/L ale valorii PLT 3 la

pacienții cu LNH agresive cu media de 275 mii/L și variațiile între 73.6-451 mii/L a PLT 3 la pacienții cu LNH indolente cu valoarea medie de 233 mii/L (*Mann-Whitney U test, $p = 0.01$*).

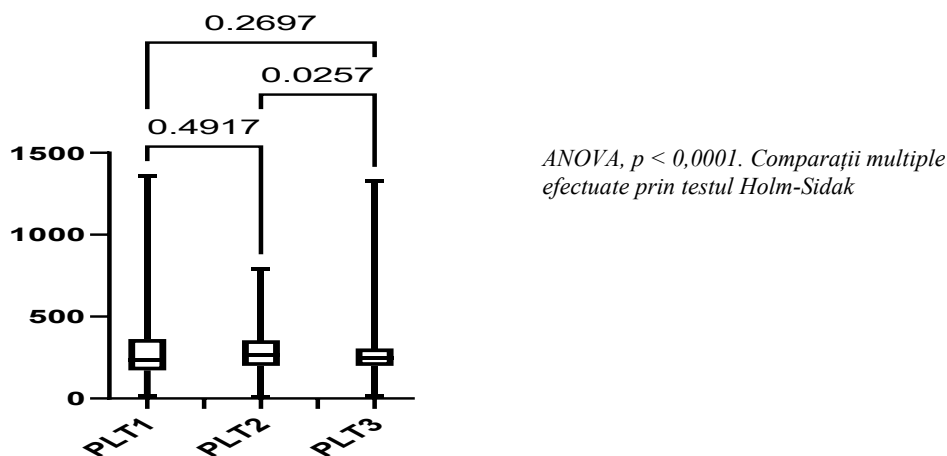


Figura 52. Variația trombocitelor colectate în dinamică

Pentru comoditatea analizei acestor variabile trombocitopeniile au fost clasate în 4 grade: grad ușor – PLT 150-75 mii/L, grad moderat – PLT 75-50 mii/L, grad sever – PLT 50-25 mii/L, grad foarte sever – PLT < 25 mii/L

La fel trombocitozele au fost grupate în funcție de valoarea numerică a plachetelor în: grad ușor PLT 351-700 mii/L, grad moderat PLT 701-900 mii/L, grad sever PLT 901-1.000 mii/L, grad foarte sever PLT > 1.000 mii/L.

Conform rezultatelor expuse în tabelul 4.3. valorile PLT, la evaluarea primară valori în limitele normei al PLT 1 au fost apreciate la 94 (58.4%) (Î 95%, 50%-66%) de pacienți, urmați de 41 (25.4%) (Î 95%, 19%-33%) de pacienți cu valori majorate ale PLT 1 și valori reduse de PLT 1 au fost estimate la 26 (16.2%) (Î 95%, 11%-23%) de respondenți. La monitorizarea peste 3 luni, apoi peste 6 luni pe fonul terapiei specifice de prima linie, se apreciază o tendință vădită de micșorare a cazurilor cu trombocitoză de la 41 (25.4%) (Î 95%, 19%-33%) de cazuri la 8 (5%) (Î 95%, 2%-10%) cazuri, precum și a trombocitopeniilor de la 26 (16.2%) (Î 95%, 11%-23%) de cazuri la 14 (8.7%) (Î 95%, 5%-15 %) cazuri, fapt ce logic a dus la majorarea numărului de pacienți cu LNH cu valori în limitele de referință ale normei ale PLT 3 care au reprezentat 130 (81.3%) (Î 95%, 74%-87%) de pacienți.

Tabelul 21. Caracterizarea pacienților cu LNH conform tipului LNH, PLT, gradului de trombocitoză și trombocitopenie

PLT	Trombocitopenie ≤ 149 mii/L, abs (%) Î 95%		Norma 150-350 mii/L, abs (%) Î 95%		Trombocitoză ≥ 351 mii/L, abs (%) Î 95%	
161	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
PLT 1	8 (8.8) 3.9-17	18 (25.7) 16-37.5	54 (59.3) 48.5-70	40 (57) 44.7-69	29 (32) 22-42	12 (17) 9.2-28
PLT 2	3 (3.3) 0.7-9.3	12 (17) 9.2-28	58 (63.7) 53-74	48 (68.6) 56-79	30 (33) 23-44	10 (14.3) 7-25
PLT 3	3 (3.3) 0.7-9.3	11 (15.7) 8.1-26	80 (87.9) 79-94	50 (71.4) 59-81.6	7 (7.7) 3.1-15	9 (12.8) 6-23
Pacienți cu trombocitoză, PLT ≥ 351 mii/L						
Gradul de trombocitoză	PLT1		PLT2		PLT3	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
I	26 (90) 73-98	11 (91.7) 61-99.8	29 (96.7) 83-99.9	10 (100)	7 (100)	1 (100)
II	2 (6.7) 0.8-23	-	1 (3.3) 0.08-17	-	-	-
III	-	1 (8.3) 0.2-38	-	-	-	-
IV	1 (3.3) 0.09-17.7	-	-	-	-	-
Total	29 (100)	12 (100)	30 (100)	10 (100)	7 (100)	1 (100)
Pacienți cu trombocitopenii, PLT ≤ 149 mii/L						
Gradul de trombocitopenie	PLT 1		PLT 2		PLT 3	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
I	7 (87.5) 47-99.6	12 (66.7) 41-87	3 (100)	8 (66.7) 35-90	2 (66.7) 9.4-99	8 (72.7) 39-94
II	1 (12.5) 0.3-52.6	5 (27.8) 9.7-53	-	2 (16.7) 2-48	1 (33.3) 0.8-90	2 (18) 2.3-51.8
III	-	-	-	1 (8.3) 0.2-38	-	-
IV	-	1 (5.5) 0.14-27	-	1 (8.3) 0.2-38	-	1 (9.3) 0.2-41
Total	8 (100)	18 (100)	3 (100)	12 (100)	3 (100)	11 (100)

Notă: LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive; LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; PLT – plachete; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

În cazul monitorizării în dinamică a trombocitozei (PLT 1, PLT 2 și PLT 3) constatăm prevalarea trombocitozei de gradul I cu valorile PLT până la 700 mii/L: 37 (90.2%) (Î 95%, 17%-97%) de pacienți; 39 (97.5%) (Î 95%, 87%-99%) de pacienți și 8 (100%) (Î 95%, 63%-100%) pacienți, respectiv.

Tabelul 22. Pacienți cu trombocitoză conform pozitivității anticorpilor aCL, β 2GP I, AL și tromboze

Impactul asupra hemostazei	LNH cu trombocitoză abs (%), ÎÎ 95%
Tromboze (n=9)	
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	5 (55.5), 21-86
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	4 (44.5), 14-79
Absența trombozelor (n=32)	
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	6 (19), 7.2-36
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	26 (81), 64-93

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; ac – anticorpi; ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Prin datele consemnate în tabelul 22, cu referire la relaționarea pacienților cu LNH în funcție de pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL, trombocitoza și trombozele instalate am apreciat că 9 (50%) (ÎÎ 95%, 26%-74%) bolnavi din acești 18 pacienți au avut valori majorate ale PLT, iar 10 % (ÎÎ 95%, 3.3%-22%) suplimentar au avut și anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL testați pozitivi. În cazul monitorizării în dinamică a trombocitopeniei (PLT 1, 2 și 3) s-a constatat prevalarea trombocitopeniei de gradul I (150-75 mii/L): 19 (72.9%) (ÎÎ 95%, 52%-88%) pacienți; 11 (73.3%) (ÎÎ 95%, 45%-92%) pacienți și 10 (71.4%) (ÎÎ 95%, 42%-92%) pacienți, respectiv. Doar la 2 (1.3%) (ÎÎ 95%, 0.2%-4.4%) pacienți, ambii cu DLBCL cu debut atât nodal cât și extranodal, din 161 a fost estimată asocierea AL cu trombocitopenia, fără dezvoltarea evenimentelor trombotice. Trombocitopeniile estimate la pacienții cu LNH au fost de geneze multiple, în special au fost de tip autoimun – 20 (12.4%) (ÎÎ 95%, 7.8%-18.5%) cazuri, cu predominare în LNH indolente -70% (ÎÎ 95%, 45.7%-88%) cazuri spre deosebire de LNH agresive estimate la 30% (ÎÎ 95%, 12%-54%) și de tip metaplastic – în 9 (5.6%) (ÎÎ 95%, 3%-10%) cazuri, din nou cu prevalare în LNH indolente apreciate la 78% (ÎÎ 95%, 40%-97%) pacienți. În funcție de celula de origine toate LNH asociate cu trombocitopenii autoimune au fost B celulare.

Pentru comoditatea analizei impactului cantității de leucocite, am clasat leucopeniile în 3 grade: grad ușor – L – 3.9-3 mii/L, grad moderat – L – 2.9-2 mii/L, grad sever – L < 1.9 mii/L

Leucocitozele în funcție de valoarea numerică a leucocitelor au fost grupate în: grad ușor L – 9-15 mii/L, grad moderat L – 15.1-20 mii/L, grad sever L > 20 mii/L.

Tabelul 23. Caracteristica pacienților cu LNH conform tipului LNH, numărului de leucocite estimat în dinamică

Total	Leucopenie ≤ 3.9 mii/L, abs (%) Î 95%		Norma 4-9 mii/L, abs (%) Î 95%		Leucocitoză ≥ 9.1 mii/L, abs (%) Î 95%	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
L1 abs (%) 161	10 (10.9) 5.4-19	7 (10) 4-19.5	56 (61.5) 51-71.5	17 (24.3) 15-36	25 (27.5) 19-38	46 (65.7) 53-77
L2 abs (%) 161	7 (7.7) 3.1-15	7 (10) 4-19.5	75 (82.4) 73-90	39 (55.7) 43-68	9 (9.9) 4.6-18	24 (34.3) 23-46.6
L3 abs (%) 161	4 (4.4) 1.2-11	3 (4.3) 0.9-12	81 (89) 81-95	57 (81.4) 70-90	6 (6.6) 2.5-14	10 (14.3) 7-25
Pacienți cu Leucocitoză, $L \geq 9.1$ mii/L						
Gradul de leucocitoză	L1		L2		L3	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
I	21 (84) 64-95	12 (26) 14.2-41	8 (88.9) 52-99.7	11 (45.8) 25.5-67	4 (66.6) 22-96	6 (60) 26-88
II	2 (8) 1-2.6	6 (13) 4.9-26	1 (11.1) 0.2-48	5 (20.8) 7.1-42	1 (16.7) 0.4-64	2 (20) 2.5-56
III	2 (8) 1-2.6	28 (61) 45-75	-	8 (33.4) 15.6-55	1 (16.7) 0.4-64	2 (20) 2.5-56
Total	25 (100)	46 (100)	9 (100)	24 (100)	6 (100)	10 (100)
Pacienți cu Leucopenie, $L \leq 3.9$ mii/L						
Gradul de leucopenie	L1		L2		L3	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
I	6 (60) 26-88	3 (42.8) 9.9-81	7 (100)	4 (57.2) 18-90	4 (100)	2 (66.7) 9.4-99
II	4 (40) 12-74	4 (57.2) 18-90	-	3 (42.8) 9.9-81	-	1 (33.3) 0.8-90
III	-	-	-	-	-	-
Total	10 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	4 (100)	3 (100)

Notă: LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive; LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; L – leucocite; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Conform rezultatelor expuse în tabelul 23, la evaluarea primară număr în limitele normei a leucocitelor L1 au avut 73 (45.4%) (Î 95%, 37%-53%) de pacienți, urmați de 71 (44.1%) (Î 95%, 36%-52%) de pacienți cu leucocitoză și 17 (10.5%) (Î 95%, 6.2%-16%) bolnavi cu leucopenie. În cazul monitorizărilor în dinamică peste 3 luni, apoi peste 6 luni de la inițierea programului de tratament, s-a apreciat o tendință vădită de micșorare a cazurilor cu leucocitoză de la 71 (44.1%) (Î 95%, 36%-52%) la 16 (10%) (Î 95%, 6%-16%) – L3, precum și a leucopeniilor de la 17 (10.5%) (Î 95%, 6.2%-16%) cazuri la 7 (4.3%) (Î 95%, 1.8%-9%) cazuri – L3, fapt ce logic a dus la majorarea numărului de pacienți cu LNH cu valori în limitele de referință ale normei a leucocitelor care au reprezentat 138 (85.7%) (Î 95%, 79%-91%) de pacienți în cadrul evaluării peste 6 luni – L3.

Monitorizarea în dinamică al L1, L2 și L3, constată prevalarea leucocitozei de gradul I cu valorile până la 15 mii/L: la 33 (36.9%) (ÎÎ 95%, 34.5%-58.7%) de pacienți; la 19 (57.5%) (ÎÎ 95%, 39%-74.5%) pacienți și la 10 (62.5%) (ÎÎ 95%, 35%-84.8%) pacienți, respectiv.

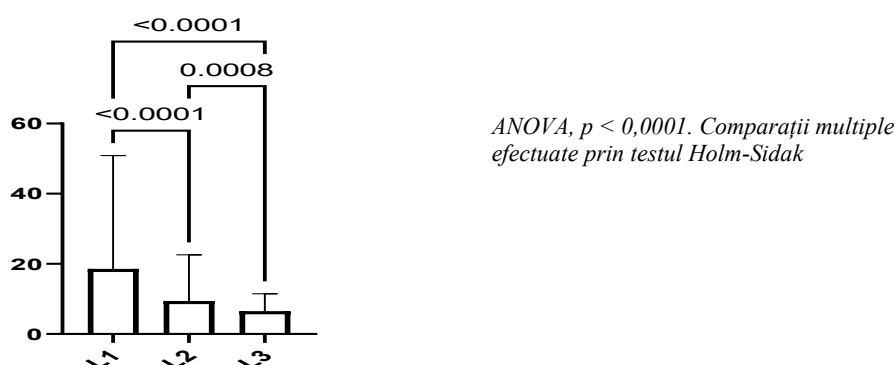


Figura 53. Prezentarea grafică a pacienților conform numărului de leucocite evaluate în dinamică

Leucopenia a fost apreciată mult mai rar cu tendința de redresare a numărului de leucocite la monitorizarea peste 3 luni (L2) și peste 6 luni (L3).

Număr de peste 11 mii/L a fost inclus ca variabilă în scorurile de prognostic ale riscului trombozei. Din acest motiv, ne-am propus să analizăm corelația leucocitozei la etapa inițială de examinare (L1) cu evenimentele trombotice cu și fără anticorpii aCL, antiβ2GPI, AL testați pozitivi.

Tabelul 24. Caracterizarea pacienților cu leucocitoză conform subtipului LNH, pozitivității anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL și tromboze

Impactul asupra hemostazei	LNH cu leucocitoză abs (%), ÎÎ 95%
Tromboze (n=6)	
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	4 (67), 22-96
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	2 (33), 4.3-78
Absența trombozelor (n=65)	
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	4 (6), 1.7-15
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	61 (94), 85-98

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; ac – anticorpi; ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Mediana numărului de leucocite în rândul pacienților cu tromboză la diagnosticarea LNH a fost de 1.4 (valoarea medie de 6.3, ÎÎ 95%, 4.7% – 17.5%), în timp ce mediana pentru pacienții cu LNH fără tromboză a fost de 1.84 (valoarea medie de 12.6 (ÎÎ 95%, 7.7% – 17.5%)), iar diferența nu a fost semnificativă statistic (*testul Mann-Whitney U*, valoarea $p = 0.21$). Printre pacienții care au fost pozitivi pentru anticorpii aCL, β2GP I, AL, număr mediu de leucocite la diagnostic a fost

de 1.57 (valoarea medie de 6.03, Î 95%, 0.4% – 11.6%), în timp ce cei care au fost negativi pentru anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL au avut un număr mediu de leucocite de 1.9 (valoarea medie de 13.2, Î 95%, 7.9%-18.5%). De asemenea, diferența dintre cele două grupuri nu a atins semnificație statistică (*testul Mann-Whitney U*, valoare $p = 0.38$), sugerând că numărul de leucocite la diagnosticarea LNH nu a fost asociat cu riscul de tromboză sau cu pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL în acest studiu.

Prin datele consemnate în tabelul 24 cu referire la relaționarea pacienților cu LNH conform pozitivității anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL, leucocitozei și tromboze s-a apreciat că 4 (67%), (Î 95%, 22%-96%) pacienți au dezvoltat tromboze cu anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi, iar tromboze seronegative pentru anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL în 2 (33%), (Î 95%, 4.3%-78%) cazuri doar la pacienții la fel cu LNH agresive. Dar, este important faptul că din 18 pacienți cu LNH și tromboze, 6 (33.3%) (Î 95%, 13.3%-59%) pacienți au avut factori multipli procoagulanți precum, anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi și leucocitoza.

S-a evaluat nivelul neutrofilelor, pornind de la $NAN = 2 - 8 \times 10^3/\mu L$ ca valoare de referință a normei, apoi au fost corelate datele obținute cu evenimentele trombotice constatate.

În tabelul 25, s-a constatat NAN în limitele de referință ale normei – la 120 (74.5%) (Î 95%, 67%-81%) de pacienți primari cu LNH, o neutrofilie la 27 (16.8%) (Î 95%, 11%-23%) de bolnavi și mai rar, în 14 (8.7%) (Î 95%, 4.8%-14%) cazuri a fost apreciată neutropenia. La monitorizările în dinamică peste 3 luni și peste 6 luni pe fonul tratamentului specific aplicat, s-a atestat o tendință certă de restabilire al NAN fiind apreciat în final (NAN 3) în limitele de referință la 142 (88%) (Î 95%, 82%-93%) de pacienți.

Tabelul 25. Relaționarea pacienților cu LNH conform numărului absolut de neutrofile estimate în dinamică

Total	Neutropenie $\leq 1.9 \times 10^3/\mu L$ abs (%) Î 95%	Norma $2-8 \times 10^3/\mu L$, abs (%) Î 95%	Neutrofilie $\geq 8.1 \times 10^3/L$ abs (%) Î 95%
NAN 1	14 (8.7) 4.8-14	120 (74.5) 67-81	27 (16.8) 11-23
NAN 2	13 (8) 4.3-13	133 (82.6) 76-88	15 (9.4) 5.3-15
NAN 3	13 (8) 4.3-13	142 (88) 82-93	6 (4) 1.4-7.9

Notă: LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive; LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; NAN – număr absolut de neutrofile; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

La toți 161 de pacienți cu LNH, NAN 1 a fost de 4.29 (valoarea medie de 5.32, Î 95%, 4.7%-5.9%), NAN 2- mediana a fost de 3.74 (valoarea medie de 4.3, Î 95%, 3.9% – 4.8%), în timp ce mediana NAN 3 a fost de 3.36 (valoarea medie de 3.7, Î 95%, 3.5%-4%). Datele de mai

sus sugerează o reducere dinamică a NAN pe parcursul tratamentului, probabil ca o consecință a chimio-imunoterapiei (figura 54).

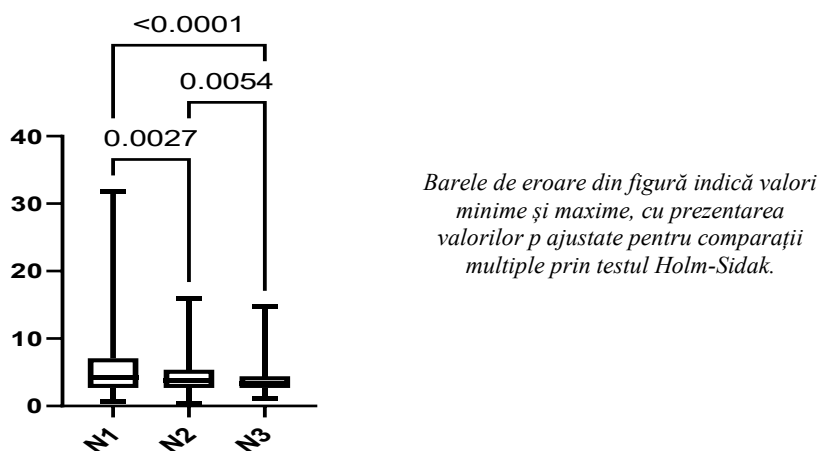


Figura 54. Prezentarea grafică a numărului absolut de neutrofile evaluat în dinamică pe parcursul tratamentului

Corelarea valorilor NAN scăzute cu evenimentele trombotice cu sau fără anticorpul aCL, anti β 2GPI, AL testați pozitivi, la pacienții cu LNH nu a demonstrat o legătură certă între ele. În cadrul acestui studiu nici un pacient cu LNH agresive sau indolente cu neutropenie nu a dezvoltat tromboză. Neutropeniile au fost prezente la pacienții cu LNH în 14 (8.7%) (ÎÎ 95%, 4.8%-14%) cazuri, dar care nu au avut asociată această complicație (tabelul 26).

Tabelul 26. Relaționarea pacienților cu neutrofilie conform pozitivității anticorpilor aCL, β 2GP I, AL și tromboze

Impactul asupra hemostazei	LNH cu neutrofilie abs (%), ÎÎ 95%
Tromboze (n=4)	
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	2 (50), 6.8-93
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	2 (50), 6.8-93
Absența trombozelor (n=23)	
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	1 (4.3), 0.1-22
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	22 (95.7), 78-99

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; Ac – anticorpi; ÎÎ – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente.

Corelarea valorilor NAN majorate cu evenimentele trombotice la pacienții cu LNH a demonstrat asocierea trombozei la 4 (14.8%) (ÎÎ 95%, 4.1%-33.7%) pacienți, dintre care aveau anticorpul aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi în 50% (ÎÎ 95%, 6.8%-93%) de cazuri. Nici un pacient cu LNH indolente cu neutrofilie nu a dezvoltat dereglări de hemostază. În rândul pacienților cu tromboză, NAN 1 a fost de 5.4 (valoarea medie de 7.74, ÎÎ 95%, 2.2%-13.2%) și de 4.28 (valoarea

medie de 5.1, Î 95%, 4.58%-5.68%) pentru cei fără evenimente trombotice. Datele de mai sus indică posibila asociere între un număr mare de neutrofile și riscul de tromboză la pacienții cu LNH, deși această diferență nu a atins semnificație statistică ($p = 0,18$), (figura 55). În special, rezultatele unui *test t* efectuat folosind aceleași date conduc la o valoare p semnificativă de 0.03, făcând aluzie la validitatea diferențelor observate.

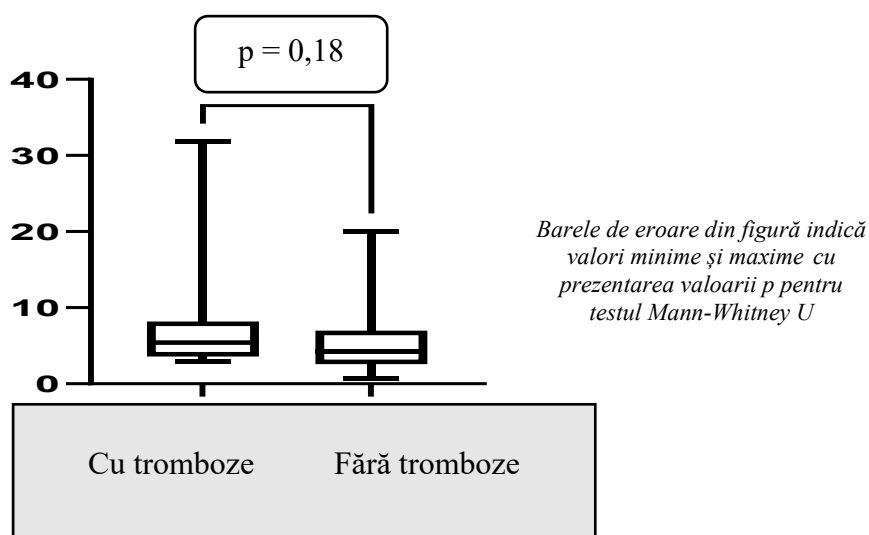


Figura 55. Prezentarea grafică a numărului absolut de neutrofile la diagnosticarea limfomului pentru pacienții cu și fără evenimente trombotice

Pacienții cu prezența confirmată a anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL au avut un număr mediu absolut de neutrofile la diagnostic de 3.1 (valoarea medie de 4.4, Î 95%, 3.1% – 5.7%), în timp ce cei fără anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL au avut un număr de 4.35 (valoarea medie de 5.45, Î 95%, 4.7% -6.1%), fără o diferență semnificativă statistic (*testul Mann-Whitney U*, $p = 0,21$).

Raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR) este un alt marker care surprinde echilibrul dintre neutrofilia considerată pro-tumorală și imunitatea limfocitelor anti-tumorale, care începe să fie interpretate ca un posibil factor de risc protrombogen la pacienții cu maladii oncologice. Din raționamente logice, s-a propus estimarea acestui raport evaluat în dinamică NLR 1, 2, 3 la aceeași periodicitate de 3 luni, la pacienții cu LNH și corelarea lui cu riscul trombotic. În mod normal, NLR se află între 1- 2; valorile $>$ de 3,0 și sub 0,7 la adulți sunt anormale. Valoarea medie al NLR 1 la 161 (100%) de pacienți cu LNH a fost de 3.9, iar în funcție de subtipul LNH s-a apreciat valoarea medie al NLR 1 la LNH agresive de 5.7 și de 1.5 la pacienții cu LNH indolente.

Tabelul 27. Caracterizarea pacienților cu LNH conform raportului dintre neutrofile și limfocite estimat în dinamică

Total	NLR ≤ 1 , abs (%) Î 95%	NLR norma 1.1-2.9, abs (%) Î 95%	NLR ≥ 3 , abs (%) Î 95%
NLR 1	34 (21) 15-28	60 (37.3) 30-45	67 (41.7) 35-51
NLR 2	16 (9.9) 5.8-15.6	54 (33.5) 26-41	91 (56.6) 48-64
NLR 3	8 (5) 2.2-9.6	60 (37.3) 30-45	93 (57.7) 50-65.5

Notă: NLR – raportul dintre neutrofile și limfocite; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Conform rezultatelor expuse s-a observat un NLR majorat la 67 (41.7%) (Î 95%, 35%-51%) de pacienți cu LNH în cadrul evaluării inițiale, ceea ce constituie mai puțin de ½ din respondenții studiului nostru. Dar, în raport de 4:1 un NLR majorat s-a atestat în cadrul LNH agresive spre deosebire în LNH indolente: 55 (82%) (Î 95%, 70%-90%) de pacienți versus 14 (18%) (Î 95%, 12%-33%) bolnavi (figura 56).

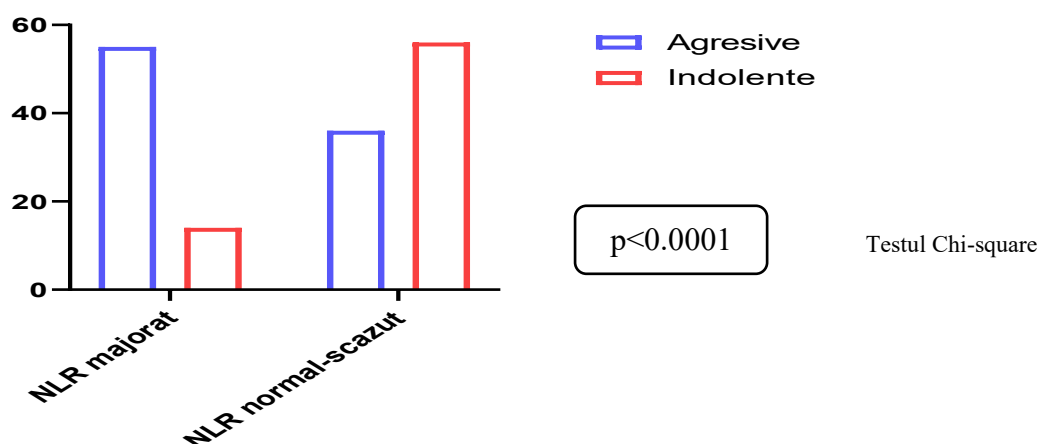


Figura 56. Prezentarea grafică a raportului dintre neutrofile și limfocite conform tipului LNH.

Pe parcursul tratamentului la monitorizarea peste 3 luni (NLR 2) și 6 luni (NLR 3) s-a constatat similar prevalarea pacienților cu un NLR majorat și din nou în LNH agresive. Reiese că un risc trombogen mai mare ar avea pacienții cu LNH agresive. O comparare a raportului inițial NLR 1 între pacientul cu și fără eveniment trombotic a evidențiat o mediană de 3 (valoarea medie de 13.27, Î 95%, 5.1%– 31.7%) în primul grup și o mediană de 2 (valoarea media de 3.2, Î 95%, 2.45% – 4%), semnificând un NLR mai mare în rândul pacienților cu LNH asociat cu evenimente trombotice (figura 57).

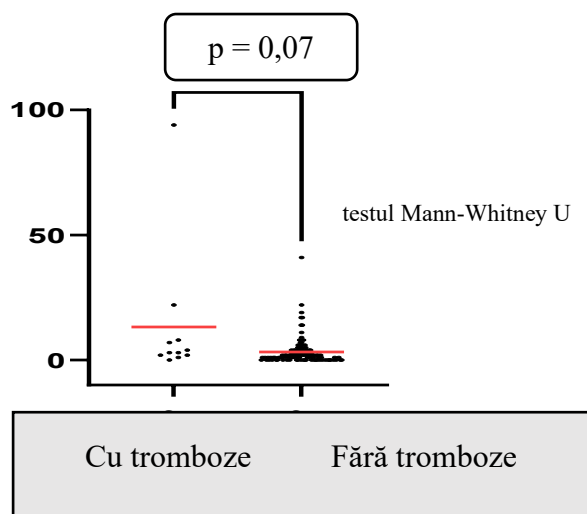


Figura 57. Graficul de dispersie a NLR1 la pacienții cu și fără evenimente trombotice

În cadrul graficului de dispersie al NLR1 la pacienții cu și fără evenimente trombotice linia roșie indică media. Valoarea $p=0.07$. Reiese că un risc trombogen mai mare ar avea pacienții cu LNH agresive.

Tabelul 28. Analizarea pacienților cu LNH în funcție de NLR, pozitivitatea anticorpilor aCL, β 2GPI I, AL și tromboze

Impactul asupra hemostazei	LNH cu NLR majorat abs (%), ÎÎ 95%
Tromboze (n=13)	
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	7 (54), 25-81
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	6 (46), 19-75
Absența trombozelor (n=54)	
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	5 (9), 3-20
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	49 (81), 80-97

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; ac – anticorpi; NLR – raport dintre neutrofile și limfocite; ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Încorporarea rezultatelor relatate în tabelul 28, denotă că la 54% de pacienți cu cel puțin unul din ac aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi au dezvoltat tromboze. Cu regret nu a fost posibil de a face o diferențiere dacă mediul inflamației crescute (un NLR majorat) a fost prezent înainte de debutul LNH și a cauzat tromboza sau dacă a fost un răspuns fiziologic la formarea trombului în venă.

Evenimente trombotice au fost atestate la 3 (8.8%) (ÎÎ 95%, 1.9%-24%) pacienți cu LNH indolente cu un NLR ≤ 1 și nici un pacient cu LNH agresive cu NLR ≤ 1 nu a dezvoltat tromboză. Doar la 1 (2.9%) (ÎÎ 95%, 0.07%-15%) pacient a fost apreciat pozitiv AL.

Printre biomarkeri mai noi ale inflamației asociate replicării maligne celulare este considerat raportul plachete-limfocite (PLR) care este evaluat pe scară largă în hemopatiile maligne inclusiv și ca un potențial predictor al TEV. Valorile de referință ale PLR în normă sunt 90 – 210. Valoarea medie PLR 1 a fost de 210, PLR 2 – de 252 și PLR 3 evaluat peste 6 luni de la inițierea terapiei, a fost de 244. În cadrul tuturor colectărilor o valoare medie mai mare decât norma a fost estimată la pacienții cu LNH agresive: 304, 309.8 și 289 respectiv. În cazul pacienților cu LNH indolente valoarea medie PLR 1 a fost de 87.5, PLR 2 de 177,6 și PLR 3 de 186, deci au fost în limitele de referință ale normei (figura 58).

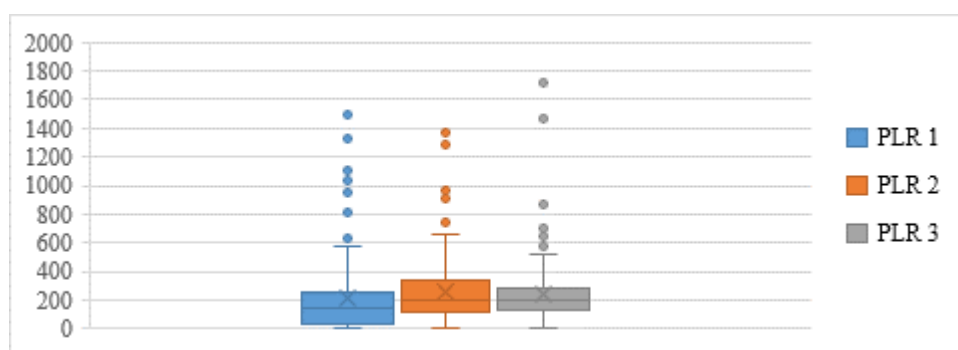


Figura 58. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform PLR apreciat în dinamică

Analiza celor 18 (11.2%) (Î 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH la care a fost confirmată TV în funcție de PLR a scos în evidență un PLR mediu de 183 (minim-105 și max-254) la pacienții cu LNH agresive care au avut tromboze și ac aCL, antiβ2G I, AL pozitivi, pe când valoarea medie a PLR la pacienții cu LNH agresive cu tromboze, dar ac aCL, antiβ2GPI, AL negativi a fost cu mult mai mare atingând valoarea de 877 (minim-112 și maxim-1500). La pacienții cu LNH cu ac aCL, antiβ2GPI, AL pozitivi, dar care nu au dezvoltat complicații trombotice valoarea medie a PLT a fost de 287 (minim-30 și maxim-1100) în LNH agresive și de 137 (minim-7 și maxim-337) în LNH indolente.

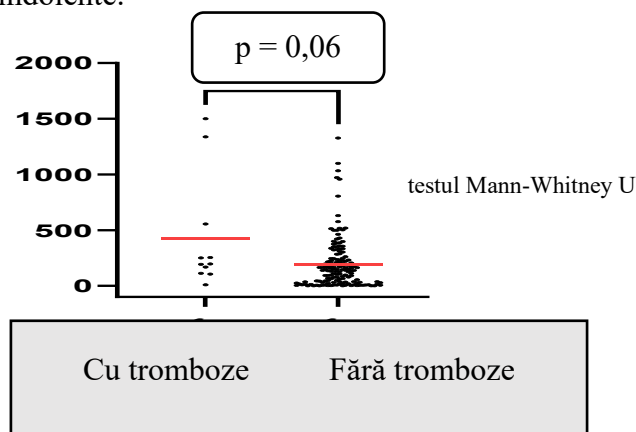


Figura 59. Graficul de dispersie a PLR1 la pacienții cu și fără evenimente trombotice

Cele mai elevate valori ale PLR (900-1338) au fost înregistrate la pacienții cu LNH cu debut ganglionar și extranodal (stomac, rinichi), cu și fără ac aCL, antiβ2GPI, AL pozitivi, de tip DLBCL, PMBCL, LNH din zona gri, LNH limfoblastic.

În cadrul graficului de dispersie al PLR1 la pacienții cu și fără evenimente trombotice linia roșie indică media (figura 59). Valoarea $p=0.06$ apreciată prin *testul Mann-Whitney U*.

Tabelul 29. Pacienții cu LNH conform raportului dintre trombocite și limfocite estimat în dinamică

Total	PLR ≤ 89, abs (%) ÎÎ 95%	PLR norma 90-210, abs (%) ÎÎ 95%	PLR ≥ 211, abs (%) ÎÎ 95%
PLR 1	58 (36) 29-44	50 (31) 24-39	53 (33) 26-41
PLR 2	28 (17.4) 12-24	57 (35.4) 28-43	76 (47.2) 39.3-55
PLR 3	19 (11.8) 7.3-17.8	64 (40) 32-48	78 (48.2) 40-56

Notă: LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive; LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; PLR – raport dintre plachete și limfocite; ÎÎ – interval de încredere; *n* – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

La evaluarea în dinamică a raportului PLR 1, 2 și 3 s-a constatat creșterea numărului de pacienți cu LNH cu $PLR \geq 211$, deci pe parcursul tratamentului de prima linie aplicat s-au creat condiții pentru o stare inflamatorie pro-trombotică. Această tendință de majorare a numărului de pacienți cu un $PLR \geq 211$ s-a apreciat independent de subtipul LNH (tabelul 29).

Pentru a formula o opinie argumentată cu privire la informativitatea testelor screening de cercetare ale hemostazei pacienților cu LNH cu și fără pozitivitatea ac aCL, antiβ2GPI, AL s-a efectuat monitorizarea lor în dinamică: inițial la includerea în studiu, apoi la 3 luni și la 6 luni. Pentru caracterizarea hemostazei primare în particular pentru evaluarea eficienței răspunsului vascular și trombocitar, suplimentar hemoleucogramei s-a apreciat timpul de sângerare (tabelul 30). Valoarea de referință a normei a Ts este de 1-3 minute.

Tabelul 30. Timpul de sângerare estimat în dinamică

Total	Ts ≤ 1 minut, abs (%) ÎÎ 95%	Ts norma 1-3 minute, abs (%) ÎÎ 95%	Ts ≥ 3 minute, abs (%) ÎÎ 95%
Ts1	2 (1.2) 0.1-4.4	153 (95) 90-97.8	6 (3.8), 1.4-7.9
Ts2	-	157 (97.5) 94-99.3	4 (2.5), 0.7-6.2
Ts3	-	161 (100)	-

Notă: Ts – timpul de sângerare; ÎÎ – interval de încredere; *n* – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Conform repartizării rezultatelor estimării Ts 1, 2 și 3 observăm prevalarea evidentă a Ts în limitele de referință a normei la 153 (95%) (ÎÎ 95%, 90%-97.8%) de pacienți primari cu LNH, la 157 (97.5%) (ÎÎ 95%, 94%-99%) de pacienți cu LNH evaluați la 3 luni de la inițierea

tratamentului specific și la toți 161 de respondenți la finele programului de tratament independent de eficacitatea răspunsului obținut.

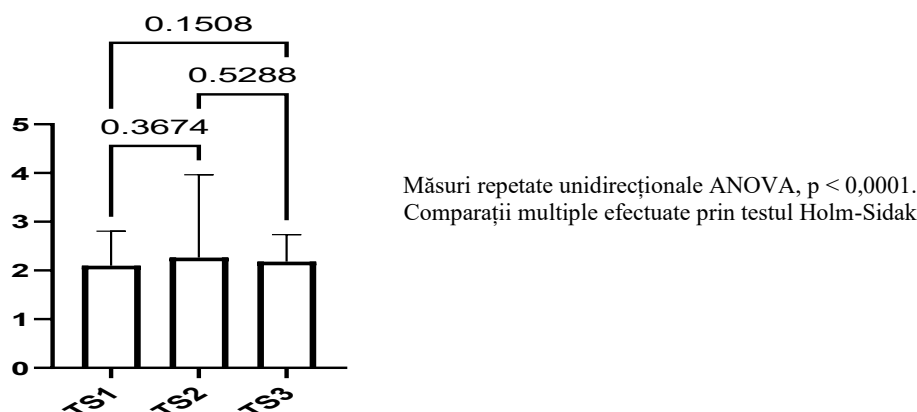


Figura 60. Prezentarea grafică a pacienților în funcție de Ts evaluat în dinamică

Prelungirea Ts s-a atestat la 6 (3.7%) (Î 95%, 1.4%-8%) pacienți primari pe motiv de trombocitopenii severe – 50-25 mii/L și foarte severe < 25 mii/L (gradul III și IV), înregistrând un Ts de 5-6 minute. Nu s-a apreciat nici o modificare a Ts la pacienții cu LNH în funcție de pozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL.

Intervalul de coagulare de 5-10 minute este considerat normal la aprecierea timpului de coagulare (Testul *Lee-White*) – test screening de cercetare a hemostazei secundare utilizat mai puțin fiind înlocuit de TTPa. Dar, având în vedere accesibilitatea și ușurința efectuării lui nemijlocit în cadrul secțiilor s-a decis de al estima la fel în aceleași trei intervale de timp cu periodicitatea de 3 luni.

Tabelul 31. Timpul de coagulare estimat în dinamică

Total	Tc ≤ 5 minute, abs (%) Î 95%	Tc norma 5-10 minute, abs (%) Î 95%	Tc ≥ 10 minute, abs (%) Î 95%
Tc1	7 (4.3) 1.8-8.6	141 (87.7) 81-92	13 (8), 4.4-13
Tc2	4 (2.5), 0.7-6.2	145 (90) 84-94	12 (7.5), 3.9-12.6
Tc3	2 (1.2) 0.1-4.4	147 (90.8) 86-95	13 (8), 4.4-13

Notă: Tc – timpul de coagulare; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Repartizarea rezultatelor denotă prevalarea Tc1 în limitele de referință ale normei la 141 (87.7%) (Î 95%, 81%-92%) de pacienți primari cu LNH, la 145 (90%) (Î 95%, 84%-94%) de pacienți cu LNH evaluați la 3 luni de la inițierea tratamentului specific (Tc2) și la toți 147 (90.6%) (Î 95%, 86%-95%) de respondenți la finele programului de tratament (Tc3) independent de eficacitatea răspunsului obținut (tabelul 31).

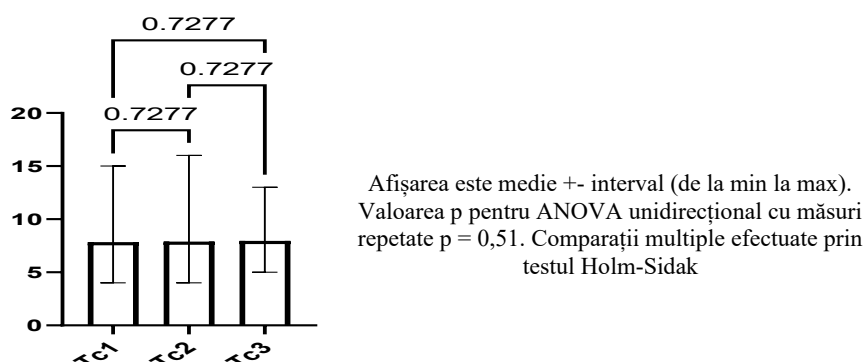


Figura 61. Prezentarea grafică a pacienților în funcție de Tc evaluat în dinamică

Tc1 prelungit s-a înregistrat la 8 (61.5%) (Î 95%, 31.6%-86%) pacienți cu LNH agresive, iar la 3 (37.5%) (Î 95%, 8.5%-75.5%) dintre ei s-a apreciat pozitiv AL. Printre pacienții cu LNH agresive evaluați din start cu Tc1 ≥ 10 minute s-au regăsit și 4 (30.8%) (Î 95%, 9%-61.4%) pacienți care au dezvoltat complicații trombotice cu inițierea terapiei anticoagulante până la confirmarea diagnosticului de LNH. Un Tc1 prelungit s-a înregistrat la doar 5 (38.5%) (Î 95%, 14%-68%) respondenți cu LNH indolente. În 40% (Î 95%, 5.3%-85%) de cazuri s-a confirmat AL seropozitiv, iar în 60% (Î 95%, 15%-95%) de cazuri lipsesc careva din ac aCL, antiβ2GPI, AL.

Un Tc1 prescurtat (≤ 5 minute) s-a apreciat la un număr nesemnificativ de pacienți 7 (4.3%) (Î 95%, 1.8%-8.6%) din 161 de respondenți, independent de instalarea complicației trombotice și independent de pozitivitatea ac aCL, antiβ2GPI, AL.

Rezultatele investigării TTPa sau fost identice cu rezultatele examinării Tc.

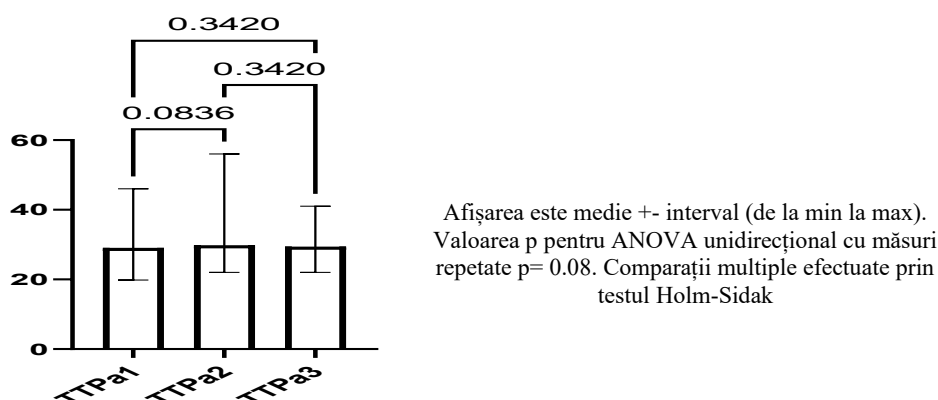


Figura 62. Prezentarea grafică a pacienților în funcție de TTPa evaluat în dinamică

Timpul de protrombină (TP) estimează calea extrinsecă de activare a factorilor VII, X, V și II a cascadei de coagulare și fibrinogenul. Un TP în limitele normei va fi de 9.4-12.5s.

Tabelul 32. Tipul LNH și timpul protrombinei estimat în dinamică

Total	TP ≤ 9.3 secunde, abs (%) ÎÎ 95%	TP norma 9.4-12.5secunde, abs (%) ÎÎ 95%	TP ≥ 12.6 secunde, abs (%) ÎÎ 95%
TP1	4 (2.5), 0.7-6.2	152 (94.4) 89.7-97	5 (3.1) 1-7.1
TP2	2 (1.2) 0.1-4.4	148 (92) 86.6-95.6	11 (6.8), 3.5-12
TP3	4 (2.5), 0.7-6.2	153 (95) 90-98	4 (2.5), 0.7-6.2

Notă: TP – timpul protrombinei; ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

A fost constatată prevalarea TP1 în limitele de referință ale normei la 152 (94.4%) (ÎÎ 95%, 89.7%-97%) de pacienți primari cu LNH, la 148 (91.2%) (ÎÎ 95%, 87%-96%) de pacienți cu LNH evaluați la 3 luni de la inițierea tratamentului specific (TP2) și la 153 (95%) (ÎÎ 95%, 90%-98%) de respondenți la finele programului de tratament (TP3) independent de eficacitatea răspunsului obținut (tabelul 32).

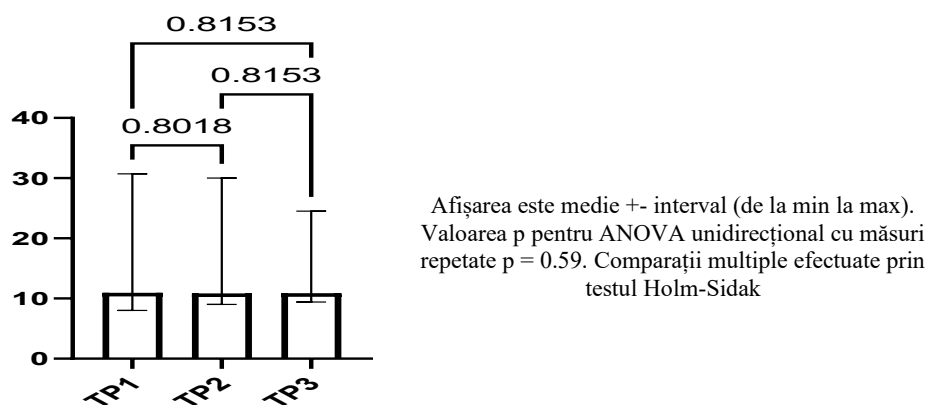


Figura 63. Prezentarea grafică a pacienților în funcție de TP evaluat în dinamică

Un TP1 ≤ 9.3 secunde a fost estimat la 4 (2.5%) (ÎÎ 95%, 0.7%-6.2%) pacienți cu LNH, iar 50% (ÎÎ 95%, 6.7%-93%) din ei au fost evaluați anticorpii AL și aCL IgM seropozitivi. Nici unul din acești pacienți cu LNH nu a dezvoltat tromboză la evaluarea inițială. Un TP1 ≥ 12.6 secunde s-a estimat la pacienții cu LNH agresive și indolente asociate cu comorbidități hepatice fapt probabil condiționat de reducerea sintezei protrombinei.

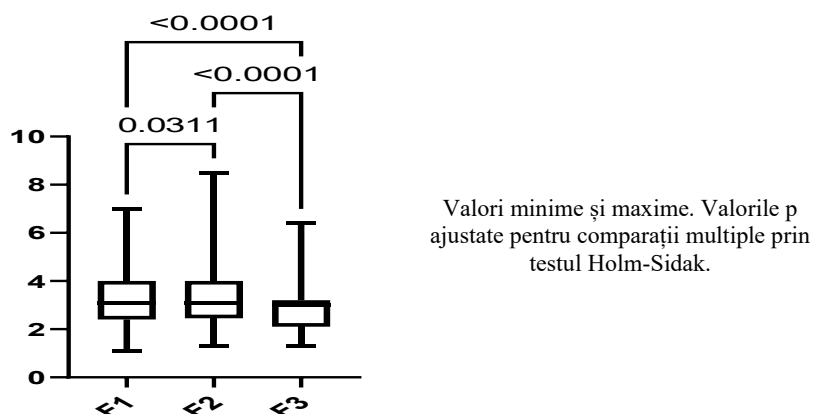
S-a analizat corelarea nivelului de fibrinogen la etapa primară, apoi la fiecare 3 luni (F1, F2, F3) în funcție de subtipul LNH agresive și indolente.

Tabelul 33. Caracterizarea pacienților cu LNH conform fibrinogenului estimat în dinamică

Total	F $\leq$ 1.9 g/l, abs (%) ÎÎ 95%	F norma 2 – 4 g/l, abs (%) ÎÎ 95%	F $\geq$ 4.1 g/l, abs (%) ÎÎ 95%
F1	6 (3.7) 1.4-7.9	116 (72.1) 64-78.8	39 (24.2) 18-31.6
F2	6 (3.7) 1.4-7.9	129 (80.3) 73-86	26 (16) 11-23
F3	5 (3.1) 1-7.1	144 (89.4) 83.6-94	12 (7.5) 3.9-12.7

Notă: F – fibrinogen; ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Analiza informației expuse în tabelul 33, a permis destingerea unui nivel în limitele normei ale fibrinogenului (2–4 g/l) la etapa inițială la 116 (72.1%) (64%-78.8%) de pacienți fără diferențe evidente între cazurile cu LNH agresive–59 (50.8%) (ÎÎ 95%, 41%-60%) de pacienți și cu LNH indolente–57 (49.1%) (ÎÎ 95%, 39.7%-58.6%) de respondenți. La monitorizarea în dinamică a nivelurilor fibrinogenului F2 și F3 s-a observat tendința de majorare cu 17.3% a numărului de pacienți cu LNH din lotul cu nivel normal al fibrinogenului la 144 (89.4%) (ÎÎ 95%, 83.6%-94%) de cazuri, preponderent din contul cazurilor cu LNH agresive - 82 (60%) (ÎÎ 95%, 48%-65%) de pacienți.

**Figura 64. Prezentarea nivelurilor de fibrinogen pe durata tratamentului pacienților cu LNH**

Rar, s-a înregistrat nivel redus de fibrinogen ($\leq$ 1.9 g/l) care s-a menținut și pe parcursul evaluării în dinamică o dată la 3 luni: F1–6 (3.7%) (ÎÎ 95%, 1.4%-7.9%) cazuri, F2–6 (3.7%) (ÎÎ 95%, 1.4%-7.9%) pacienți și F3–5 (3.1%) (ÎÎ 95%, 1%-7.1%) cazuri.

Cel mai mic nivel de fibrinogen a fost de 1.3 g/l la 1 (0.6%) (ÎÎ 95%, 0.02%-3%) pacient cu DLBCL cu debut extranodal lienal cu AL pozitiv. Dar, este important de menționat, că nici la un pacient cu hipofibrinogenemie nu s-a manifestat sindromul hemoragic.

Prezintă interes analiza pacienților cu LNH cu și fără pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL la care a fost estimată hiperfibrinogenemia ($\geq$ 4.1 g/l) și ulterior evaluarea corelării acestor cazuri cu evenimentele trombotice (tabelul 34).

Tabelul 34. Analiza pacienților cu LNH conform fibrinogenului, pozitivității anticorpilor aCL, β 2GP I, AL și tromboze

Impactul asupra hemostazei	LNH cu F înalt abs (%), ÎÎ 95%
Tromboze (n=6)	
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	4 (67), 22-96
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	2 (33), 4.3-78
Absența trombozelor (n=33)	
ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi	7 (21), 9-39
ac aCL, anti β 2GPI și AL negativi	26 (79), 61-91

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; F- fibrinogen; ac – anticorpi; ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Nivel înalt de fibrinogenul F1 s-a constatat la 39 (24.4%) (ÎÎ 95%, 18%-31.6%) de bolnavi cu frecvență net superioară la pacienții cu LNH agresive în 30 (77%) (ÎÎ 95%, 61%-89%) de cazuri față de pacienții cu LNH indolente în 9 (23%) (ÎÎ 95%, 11%-39%) cazuri, în raport de 3.3:1. La evaluarea în dinamică la 3 luni și la 6 luni de la inițierea programului de tratament (F2 și F3) s-a estimat micșorarea numărului de pacienți cu nivel înalt al fibrinogenului, atât cu LNH agresive cât și cu LNH indolente.

Pentru a formula o opinie argumentată cu privire la corelarea nivelului înalt al fibrinogenului cu pozitivitatea testării Ac aCL, anti β 2G I, AL și tromboze s-a analizat lotul de 39 de pacienți diagnosticați *de novo* cu LNH cu un F1 $\geq$ 4.1 g/l (tab. 4.15). Valoarea medie a fibrinogenului estimat înalt a fost de 5.11 g/l (minim – 4.2 g/l și maxim – 7 g/l). Printre 26 (16.2%) (ÎÎ 95%, 10.8%-23%) de respondenți cu LNH și Ac aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi, nivel înalt al fibrinogenului a fost determinat la 11 (42.3%) (ÎÎ 95%, 23%-63%) pacienți, iar 67% (ÎÎ 95%, 22%-96%) bolnavi cu LNH agresive (tip DLBCL) cu (AL; AL + aCL IgM; anti β 2GPI IgM; aCL IgM + anti β 2GPI IgM) au dezvoltat tromboze venoase. Deci, ambele cazuri cu dubla pozitivitate de anticorpi (AL + aCL IgM și aCL IgM + anti β 2GPI Ig M) au fost asociate cu hiperfibrinogenemia.

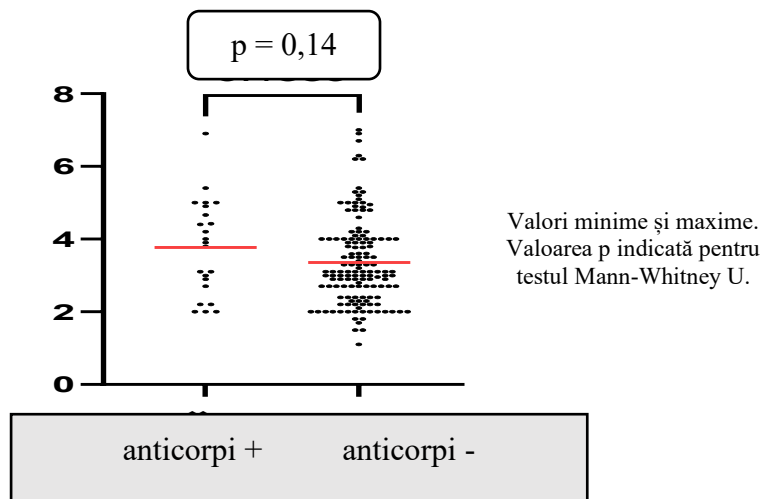


Figura 65. Graficul de dispersie al nivelului fibrinogenului 1 la pacienții cu LNH în funcție de pozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL

Este necesar de menționat că, pacienții cu LNH și eveniment trombotic confirmat au avut un nivel mai mare de fibrinogen la diagnostic (mediana de 4.2, valoarea medie de 4.06, ÎÎ 95%, din medie, 3.4%–4.7%) în comparație cu cei care nu au manifestat evenimente trombotice (mediana de 3.1, valoarea medie de 3.4, ÎÎ 95%, din medie, 3.1%–3.5%), dezvăluind o potențială asociere între nivelurile de fibrinogen la diagnostic și riscul de tromboză la pacienții cu LNH.

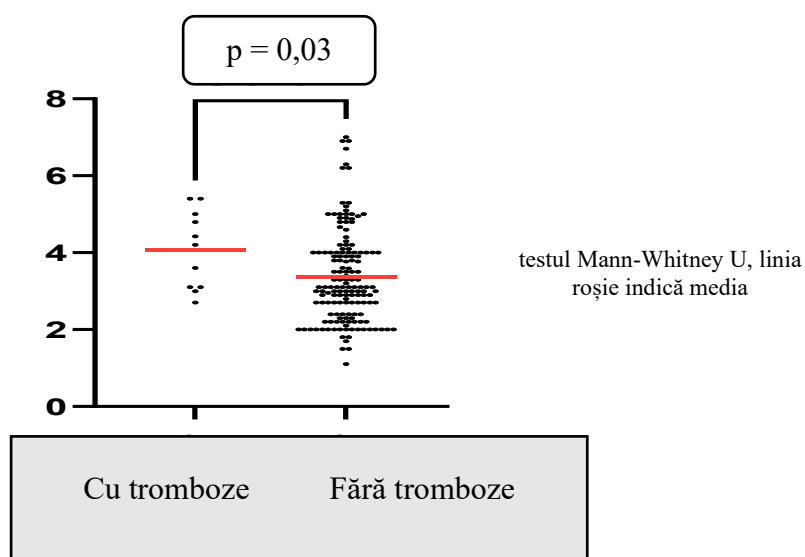


Figura 66. Graficul de dispersie al fibrinogenului 1 la pacienții cu și fără evenimente trombotice

Nivel ridicat de D-dimeri reprezintă biomarker al activării hemostazei și fibrinolizei. Respectiv, s-au estimat dereglările de hemostază corelate cu nivelul Dd-ilor prin gruparea pacienților incluși în lotul de cercetare, în funcție de cantitatea D-dimerilor colectați la consultul primar (Dd1), apoi pe parcursul tratamentului specific la 3 luni și la 6 luni (Dd2 și Dd3). Valoarea medie a cantității D-dimerilor la evaluarea inițială a fost de 616.7 ng/ml, cu valori mai mari ale

mediei în cazul pacienților cu LNH agresive – 736.7 ng/ml, spre deosebire de valori medii ale lor la pacienții cu LNH indolente – 460.7 ng/ml. Cei mai înalți Dd au fost estimați la pacienții cu LNH agresive. Pe parcursul aplicării programului de tratament specific LNH, s-a apreciat o dinamică pozitivă prin reducerea valorii medii ridicate a D-dimerilor (Dd2 și Dd3): 412.7 ng/ml și 334.7, respectiv.

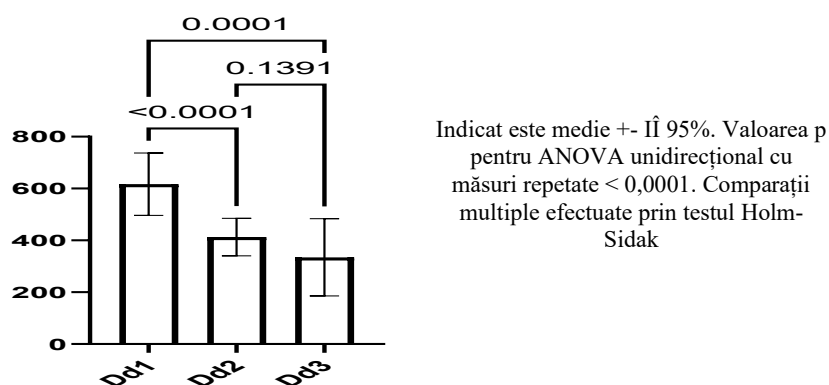


Figura 67. Prezentarea grafică a Ddimerilor evaluați în timp.

Având în vedere că nedectarea Dd intră în limitele de referință, lotul de respondenți eligibili studiului (n=161, 100%) a fost grupat în funcție de subtipul agresiv sau indolent al LNH, iar în funcție de cantitatea Dd a fost divizat în 2 grupe:

I grupă – Dd în limitele normei 0 – 500 ng/ml;

II grupă – Dd $\geq$ 501 ng/ml.

Tabelul 35. Caracterizarea pacienților cu LNH conform tipului LNH, D-dimerilor estimați în timp

Total	Dd norma 0 – 500 ng/ml, abs (%) Î 95%	Dd $\geq$ 501 ng/ml, abs (%) Î 95%
Dd1	116 (72) 64-79	45 (28), 21-35.6
Dd2	126 (78.3) 71-84	35 (21.7), 15.6-29
Dd3	149 (92.5) 87-96	12 (7.5) 3.9-12.6

Notă: Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente; Dd – D-dimeri.

Analiza repartizării pacienților cu LNH conform Dd determină valori ridicate $\geq$ 501 ng/ml la 45 (28%) (Î 95%, 21%-35.6%) de pacienți: 68.8% (Î 95%, 53%-82%) de cazuri LNH agresive și 31.2% (Î 95%, 18%-47%) pacienți cu LNH indolente (figura 68).

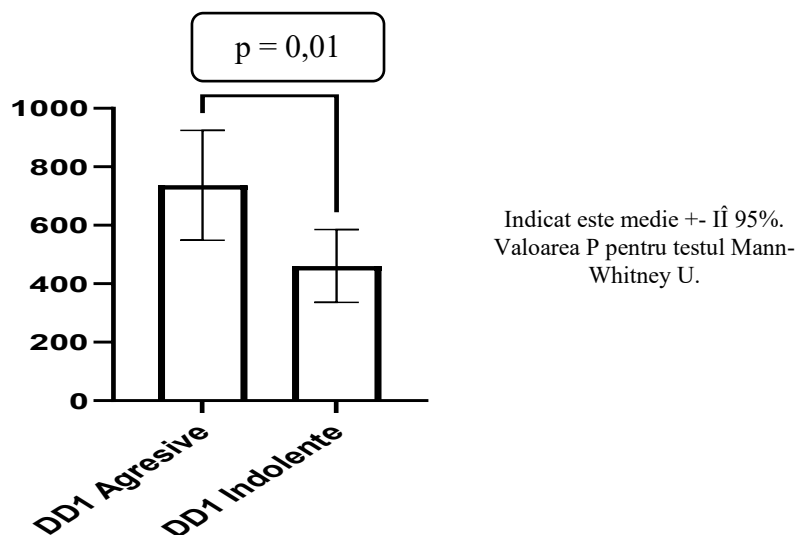


Figura 68. Prezentarea grafică a pacienților conform Dd I și tipului LNH.

S-a constatat aceeași tendință de micșorare a valorii Dd în cadrul estimărilor ulterioare peste 3 luni (Dd2) – 35 (21.8%) (Î 95%, 16%-29%) de pacienți cu LNH și peste 6 luni (Dd3) – 12 (7.5%) (Î 95%, 4%-13%) bolnavi. Independent de perioada monitorizării valori ridicate ale Dd au fost înregistrate preponderent la pacienții cu LNH agresive față de LNH indolente, în raport de 2.2:1; 3.4:1 și 2:1, respectiv.

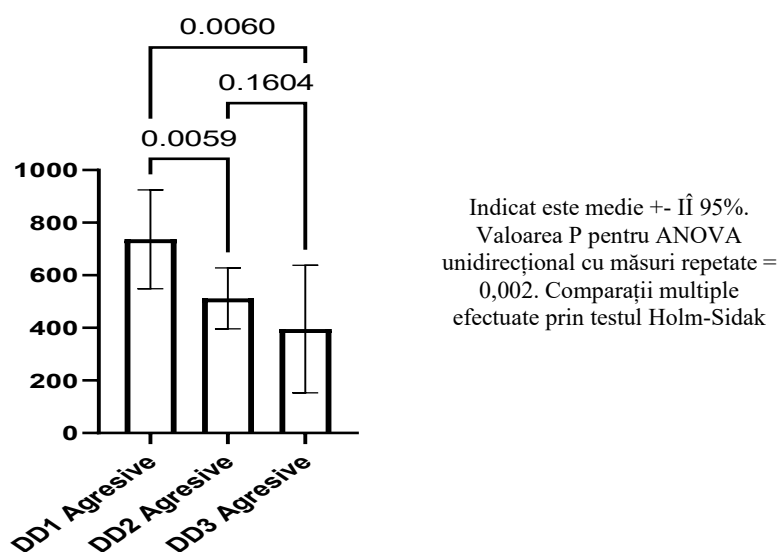


Figura 69. Graficul D dimerilor evaluați în dinamică în LNH agresive

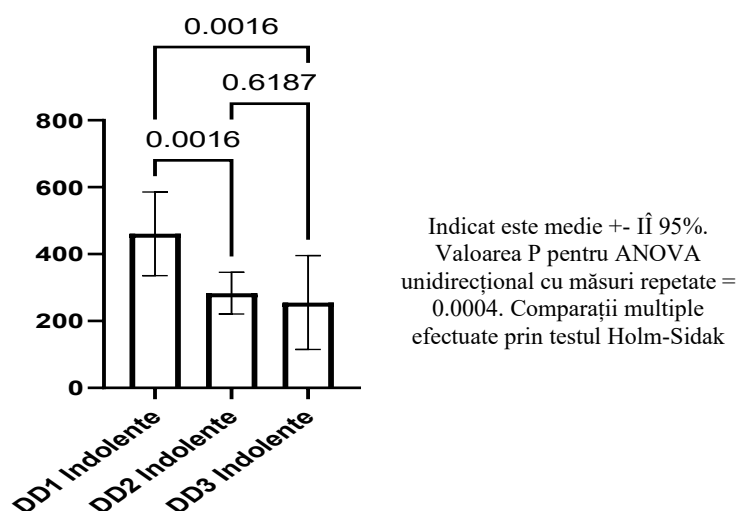


Figura 70. Graficul D dimerilor evaluați în dinamică în LNH indolente

Tabelul 36. Interrelația tipului LNH, D-dimerilor, pozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL și tromboze

Impactul asupra hemostazei	LNH cu Dd majorați abs (%), Î 95%
Tromboze (n=9)	
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	5 (55.5), 21-86
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	4 (44.5), 14-79
Absența trombozelor (n=36)	
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	5 (14), 4.7-30
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	11 (86), 16-48

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; ac – anticorpi; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente; Dd – D-dimeri.

Interpretarea rezultatelor expuse în tabelul 36, scoate în evidență 9 (20%) (Î 95%, 9.6%-34.6%) cazuri de constatare a trombozei printre 45 de pacienți cu LNH cu Dd elevat. Aceste tromboze au fost constatate în 77.8% (Î 95%, 40%-97%) de cazuri la pacienții cu LNH agresive versus 22.2% (Î 95%, 2.8%-60%) la respondenții cu LNH indolente. Respectiv, putem concluziona că fiecare al 4-lea pacient cu LNH cu Dd majorați prezintă un risc protrombotic eminent.

Ac aCL, antiβ2GPI, AL au fost testați pozitiv la 10 (22%) (Î 95%, 11.2%-37%) pacienți cu LNH și D-dimeri majorați și jumătate din ei (50%) au avut complicații trombotice asociate.

Tabelul 37. D-dimerii la evaluarea în dinamică conform trombozei

	Total Mediana, medie (min, max)	Fără tromboză Mediana, medie (min, max)	Tromboză Mediana, medie (min, max)	p
Dd1	420, 617 (40, 4.770)	407, 566 (40, 4.770)	610, 1.304 (220, 2.600)	0.002
Dd2	300, 413 (21, 4.407)	250, 399 (21, 4.407)	560, 594 (158, 1.400)	0.015
Dd3	200, 335 (21, 11.226)	180, 332 (21, 11.226)	308, 376 (100, 1.000)	0.052

Notă: Dd – D-dimeri

Nivelurile serice crescute de LDH sunt un factor de prognostic nefavorabil independent pentru LNH, ba mai mult ca atât este utilizat și ca biomarker la dispensarizarea pacienților cu LNH agressive și indolente. Respectiv, a apărut interesul despre corelația LDH cu pozitivitatea ac aCL, antiβ2GPI, AL și cu evenimentele trombotice în funcție de tipul LNH agresive sau indolente și evoluția lor?

Pentru o unificare corectă a datelor statice cu referire la LDH pacienții au fost clasati în 2 grupe în funcție de limitele de referință ale normei 240-480 U/L a Laboratorului Clinic al IO din RM:

I grup – pacienți cu LNH și nivel LDH în limitele de referință ale normei (240-480 U/L)

II grup – pacienți cu LNH și nivel ridicat al LDH (> 481 U/L)

Pentru evaluarea parametrilor LDH în funcție de timp s-a monitorizat acest parametru la prima etapă când pacientul a fost înrolat în studiu (LDH 1), apoi peste 3 luni (LDH 2) și în final peste încă 3 luni (LDH 3) (tabelul 38).

Tabelul 38. Evoluția în dinamică a LDH conform subtipului LNH

LDH	LDH 1		LDH 2		LDH 3	
	LNH A abs (%), Î 95%	LNH I abs (%), Î 95%	LNH A abs (%), Î 95%	LNH I abs (%), Î 95%	LNH A abs (%), Î 95%	LNH I abs (%), Î 95%
Norma	40 (44) 33-55	47 (67.2) 55-78	61 (67) 56-76	62 (88.6) 78-95	80 (88) 79-94	68 (97) 90-97
Crescut	51 (56) 45-66	23 (32.8) 22-45	30 (33) 23-44	8 (11.4) 5-21	11 (12) 6.2-21	2 (3) 0.3-9.9
Total	91 (100)	70 (100)	91 (100)	70 (100)	91 (100)	70 (100)

Notă: LDH 1 – lactat dehidrogenaza colectată la un pacient primar; LDH 2 – lactat dehidrogenaza colectată peste 3 luni; LDH 3 – lactat dehidrogenaza colectată peste 6 luni; LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive; LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Valoarea medie a LDH 1 a fost apreciată de 533.71 U/L, cu valori minime de 123 U/L și valori maxime de 1669.9 U/L. Valoarea medie a LDH 2 – 414.18 U/L, cu valori minime de 173 U/L și valori maxime de 1940 U/L, iar valoarea medie a LDH 3 – 331.12 U/L, cu valori minime de 119 U/L și valori maxime de 910 U/L.

Analiza repartizării a 161 de pacienți cu LNH în funcție de valoarea LDH și subtipul de LNH a determinat un LDH majorat în 74 (46%) (Î 95%, 38%-54%) de cazuri, dar la repartizarea în funcție de subtipul LNH agresive versus indolente, s-a observat prevalarea LDH 1 majorat la pacienții cu LNH agresive în 51 (69%) (Î 95%, 57%-79%) de cazuri spre deosebire de 23 (31%) (Î 95%, 21%-43%) de pacienți cu LNH indolente. Mediana LDH 1 în LNH agresive a fost de 497, iar media de 580 (Î 95%, 512%-649%). În cazul LNH indolente mediana a constituit 413, iar media 472 (Î 95%, 409%-536%) (figura 71).

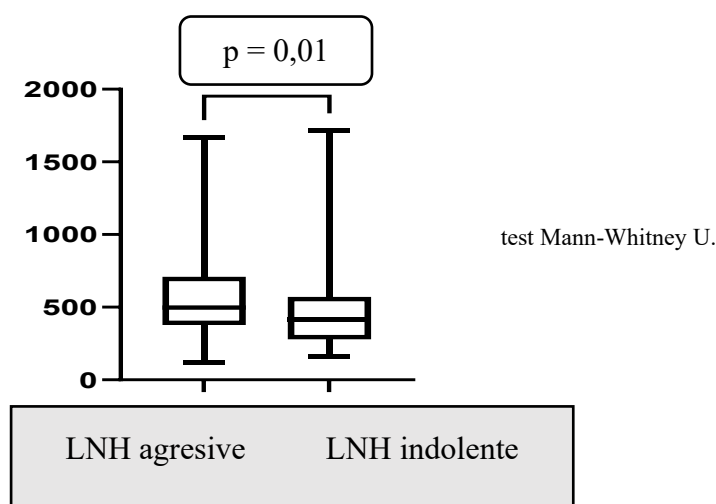


Figura 71. Corelarea LDH conform subtipului LNH

Evaluarea LDH la 3 luni și la 6 luni de la inițierea tratamentului (LDH 2 și LDH 3) denotă micșorarea valorilor cu normalizarea treptată la 148 (91.9%) (Î 95%, 87%-96%) de pacienți. În baza celor expuse s-a atestat o corelare dintre evoluția favorabilă a LNH și normalizarea LDH.

Tabelul 39. LNH conform LDH, pozitivității anticorpilor aCL, antiβ2GP-1 și AL și tromboze

Impactul asupra hemostazei abs (%), Î 95%	LDH majorat abs (%), Î 95%
Tromboze (n=11)	
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	9 (82), 48-98
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	2 (18), 2.3-52
Absența trombozelor (n=63)	
ac aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi	9 (14), 6.7-25
ac aCL, antiβ2GPI și AL negativi	54 (86), 75-93

Notă: LDH – lactat dehidrogenaza; Î – interval de încredere; ac – anticorpi; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

În urma analizei valorilor LDH s-a apreciat lipsa diferenței statistice între cazurile cu tromboze și fără tromboze (tabelul 39 și figura 72).

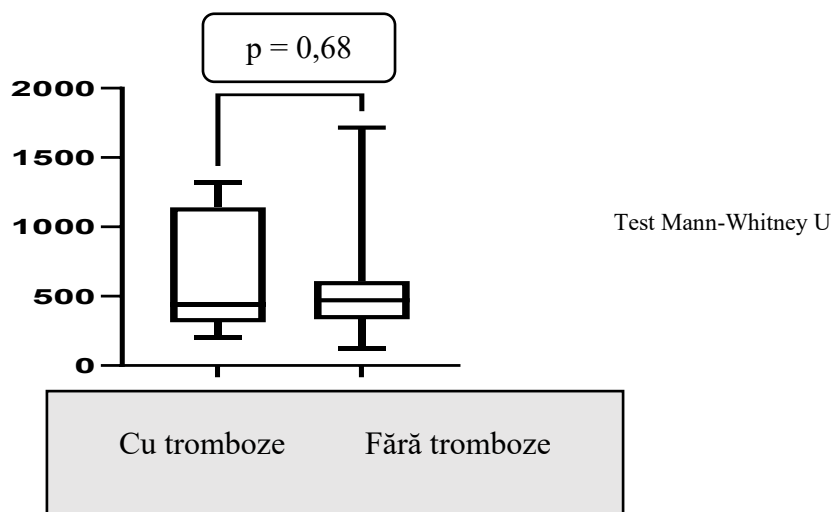


Figura 72. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform LDH și tromboze

În urma celor expuse mai sus, s-a evidențiat corelarea mai multor parametri de laborator asocierea căroră prezintă un potențial risc protrombotic la un pacient cu LNH. Hemoglobina corelează pozitiv cu numărul de trombocite ($\rho \approx 0,28$) și invers corelează negativ cu VSH-ul ($\rho \approx -0,32$), indicând faptul că un nivel mai scăzut de hemoglobină ar putea fi asociat cu o activitate inflamatorie mai mare.

În domeniul coagulării, timpul de coagulare corelează pozitiv cu TTPa ($\rho \approx 0,14$), iar TTPa cu TP ($\rho \approx 0,26$), reflectând perturbări ale căii comune de coagulare. Fibrinogenul se comportă ca un reactant de fază acută, corelând pozitiv cu trombocitele ($\rho \approx 0,23$) și VSH ($\rho \approx 0,41$), precum și cu D-dimerii ($\rho \approx 0,19$). LDH corelează pozitiv cu fibrinogenul și D-dimerii ($\rho \approx 0,26-0,27$), sugerând că o creștere a turnover-ului tisular sau a încărcăturii tumorale este asociată cu o stare de coagulare-fibrinoliză mai activată (figura 73).

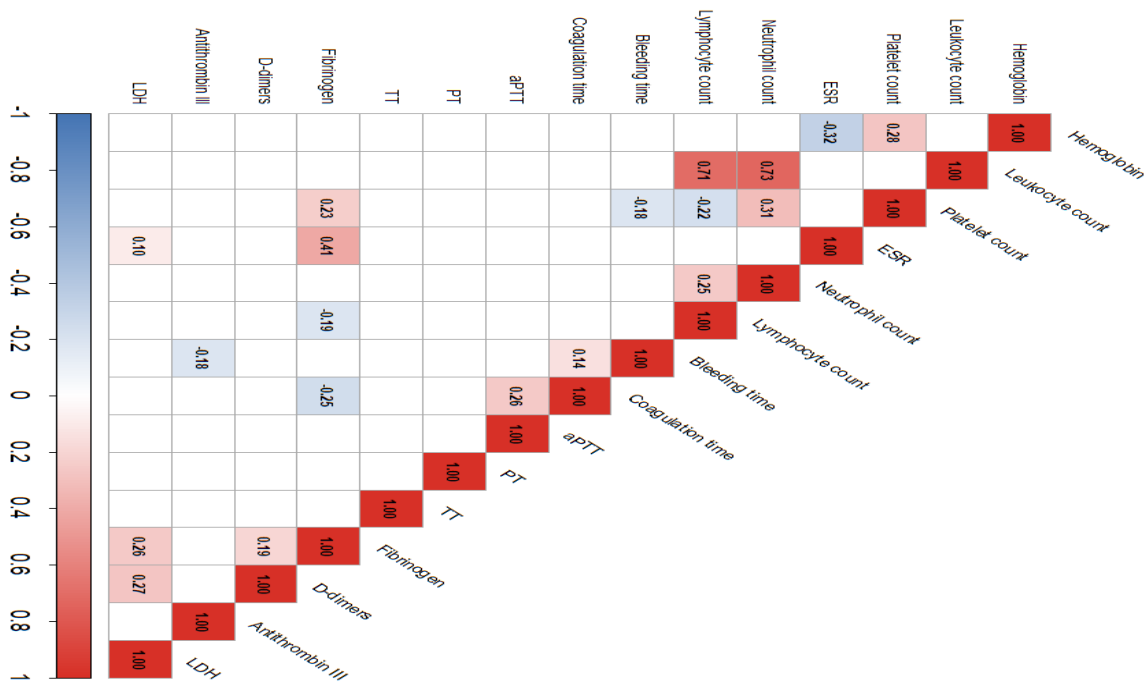
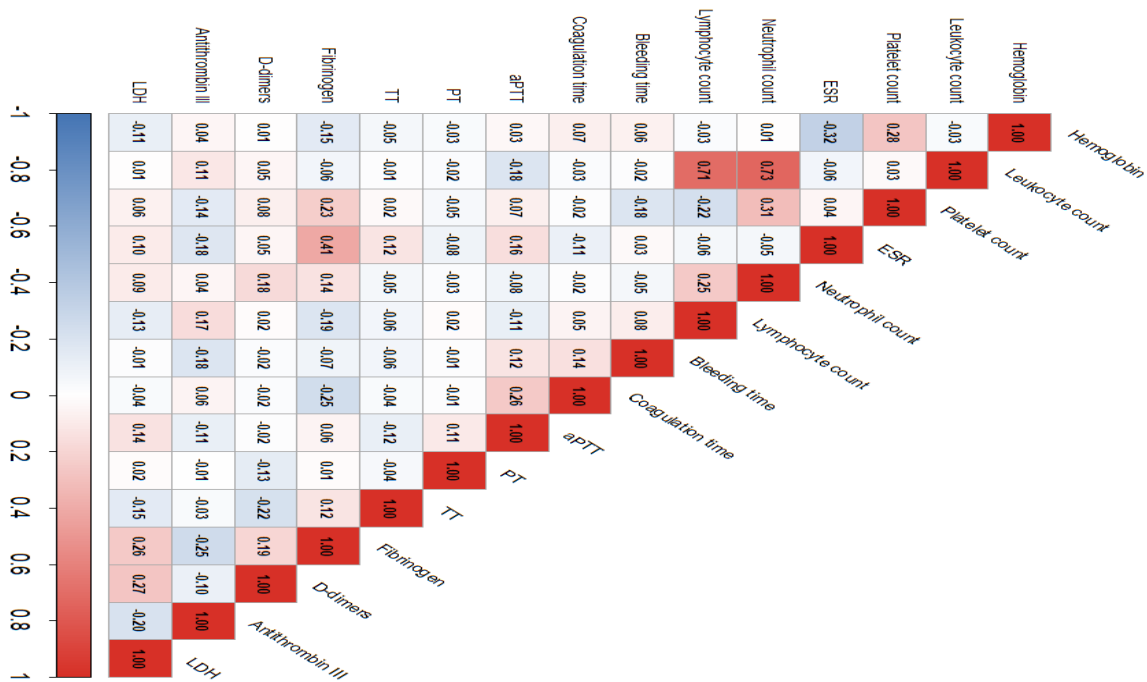


Figura 73. Hartă termică a corelației între diverși parametri de laborator. Coeficientul de corelație Spearman (ρ) este prezentat pentru toate valorile (stânga) și numai pentru valorile semnificative ($p < 0,05$, dreapta)

4.2 Evaluarea riscului complicațiilor trombotice prin aplicarea Scorului Khorana, Scorului Carpini, Scorului ThroLy

Scorul Khorana

Scorul Khorana a fost apreciat în dinamică: inițial la diagnosticare, apoi la 3 (Khorana 2) și 6 (Khorana 3) luni (figura 74).

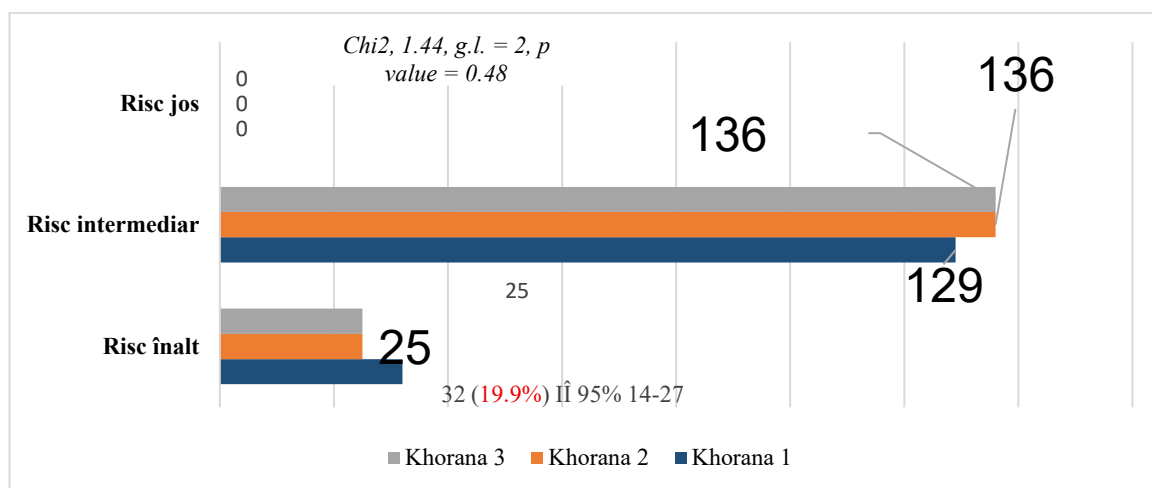


Figura 74. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform scorului Khorana la evaluarea în dinamică

Cuantificarea variabilelor cu impact asupra scorului Khorana denotă că inițial toți pacienții cu LNH optin 1 punct poziționându-se în grupa de risc intermediar, iar la acei pacienți la care a fost constatată prezența suplimentară altei variabile cu impact asupra prognosticului precum, anemie, leucocitoză, trombocitoză, obezitate cu un IMC > 35 kg/m² sunt plasați în grupul cu risc înalt de asociere al complicațiilor trombotice. Reiterând cele menționate anterior, nici un pacient cu LNH nu poate fi stratificat cu risc jos de dezvoltare a trombozelor.

La evaluarea în dinamică a acestui scor la același lot de pacienți cu LNH nu s-au apreciat diferențe semnificative înregistrând un număr practic constant de pacienți cu LNH din grupul cu risc înalt 32 (19.9%) (Î 95%, 14%-27%); 25 (15.5%) (Î 95%, 10%-22%) și 25 (15.5%) (Î 95%, 10%-22%), respectiv. Același tablou s-a apreciat și la subgrupul pacienților cu LNH cu risc intermediar de dezvoltare al trombozei 129 (80%) (Î 95%, 73%-86%); 136 (84.5%) (Î 95%, 78%-90%) și 136 (84.5%) (Î 95%, 78%-90%), respectiv (Chi^2 , 1.44, g.l. = 2, $p = 0.48$).

Tabelul 40. Interrelația riscului conform Scorului Khorana cu evenimentele trombotice în LNH

Tromboza	Risc jos abs, %, ÎÎ 95%		Risc intermediar abs, %, ÎÎ 95%		Risc înalt abs, %, ÎÎ 95%	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
Prezentă	-	-	10 (13.8) 6.9-24	3 (5.3) 1.1-15	3 (15.8) 3.4-39	2 (7.7) 0.2-36
Absentă	-	-	62 (86.2) 76-93	54 (94.7) 85-98	16 (84.2) 60-97	11 (92.3) 54.5-98
Total	161	0	72	57	19	13

Notă: LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive; LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; ÎÎ – interval de încredere; abs – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Conform tabelului 40, s-a apreciat o distribuție neuniformă a celor 18 (11.2%) (ÎÎ 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH care au dezvoltat tromboze în funcție de nivelul de risc conform scorului Khorana. Marea majoritate – 13 (72.2%) (ÎÎ 95%, 46.5%-90%) bolnavi s-au regăsit în grupul cu risc intermediar, iar 5 (27.8%) (ÎÎ 95%, 9.7%-53%) din ei s-au regăsit în grupul cu risc înalt.

Scorul Carpini

Conform reviuului literaturii de specialitate, riscul evenimentului trombotic în baza scorului Carpini a fost aplicat pacienților oncologici chirurgicali și nonchirurgicali. S-a decis de evaluat nivelele de risc la pacienții cu LNH, pe motiv că printre variabilele utilizate în stratificare s-au regăsit mai mulți factori protrombotici cu tentă de trombofilie inclusiv Ac aCL, antiβ2GPI și AL.

Analiza informației expuse în figura 75, denotă că din start toți pacienții cu diagnosticul de LNH optin 2 puncte poziționându-i în grupa de risc intermediar, iar la acei pacienți la care a fost constatată prezența suplimentară a altei variabile cu impact asupra scorului sunt grupați cu risc înalt și foarte înalt de asociere a complicațiilor trombotice.

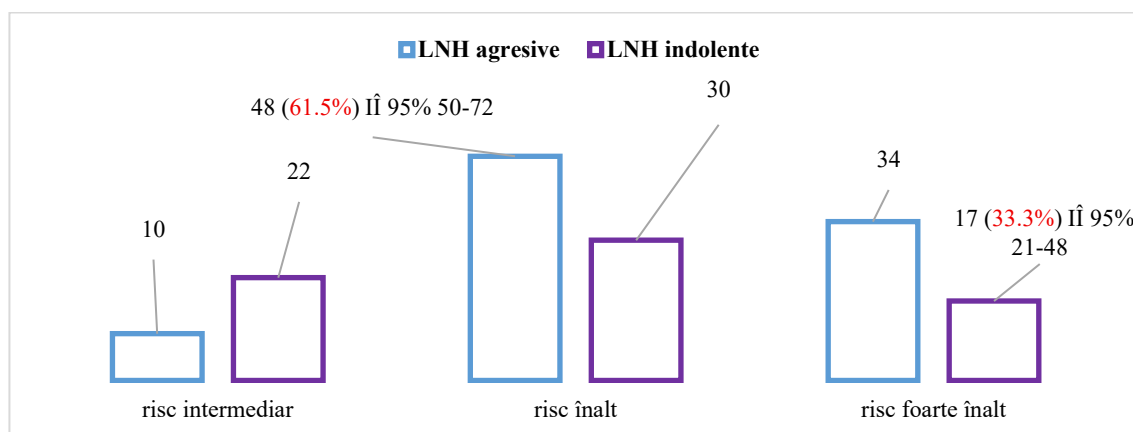


Figura 75. Presentarea grafică a Scorul Carpini

Distribuția procentuală a lotului de cercetare a scos în prioritate pacienții cu risc înalt și foarte înalt de asociere a complicațiilor trombotice, constituind 129 (80.1%) (ÎÎ 95%, 73%-86%) de bolnavi, din contul grupului de pacienți cu risc înalt 78 (60.4%) (ÎÎ 95%, 51.4%-69%) de pacienți, prioritar cu LNH agresive: 61.5% (ÎÎ 95%, 50%-72%) și 66.7% (ÎÎ 95%, 52%-79%), respectiv. LNH agresive versus LNH indolente, risc Carpini intermediar versus risc Carpini înalt-foarte înalt (figura 76).

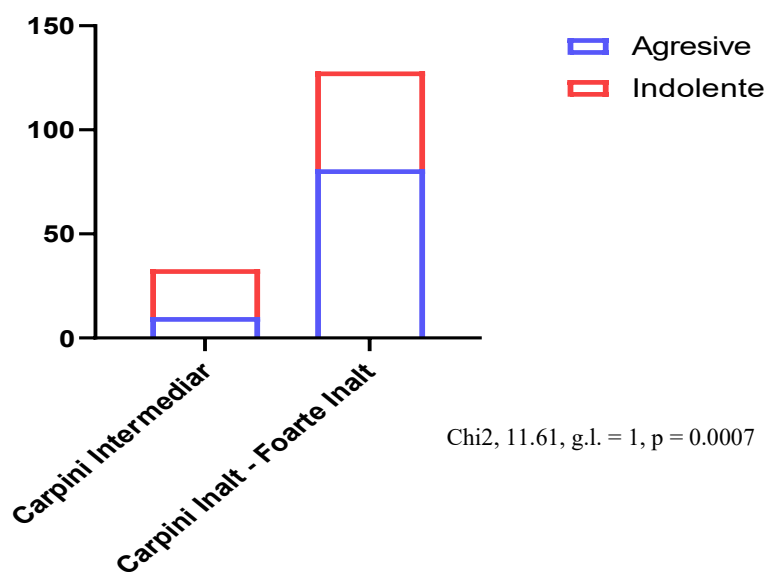


Figura 76. Prezentarea grafică a pacienților conform tipului LNH și scorului de risc Carpini

Acest fapt a permis evidențierea pacienților cu LNH agresive ca persoane cu risc mai mare de dezvoltare a complicațiilor trombotice conform scorului Carpini.

Tabelul 41. Interrelația riscului de tromboză conform Scorului Carpini în LNH

Tromboza	Risc intermediar abs, %, ÎÎ 95%		Risc înalt abs, %, ÎÎ 95%		Risc foarte înalt abs, %, ÎÎ 95%	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
Prezentă	-	-	5 (6.4), 2.1-14	1 (1.3), 0.03-6.9	8 (15.7), 7-29	4 (7.8), 2.2-19
Absentă	10 (31.3), 13.7-46	22 (68.7), 50-83.9	42 (53.8), 46-69	30 (38.5), 28-50	27 (53), 38-67	12 (23.5), 12.8-37
Total	32 (100)		78 (100)		51 (100)	

Notă: LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive; LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; ÎÎ – interval de încredere; abs – număr de pacienți; % – număr de pacienți în procente.

Conform tabelului 41, s-a apreciat o distribuție neuniformă a celor 18 (11.2%) (ÎÎ 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH care au dezvoltat tromboze în funcție de nivelul de risc conform scorului Carpini. Marea majoritate a lor, 66.7% (ÎÎ 95%, 41%-87%) de respondenți, s-au regăsit în grupul cu risc foarte înalt, iar 33.37% (ÎÎ 95%, 1.8%-8.8%) de pacienți au fost apreciați în grupul de risc înalt. Printre 32 (19.9%) (ÎÎ 95%, 14%-27%) de respondenți estimați conform scorului Carpini în grupul de risc intermediar nu au dezvoltat dereglări de hemostază de tip trombotic.

Scorul ThroLy

Scorul ThroLy este considerat a fi cu specificitate mai mare pentru aprecierea riscului trombotic la pacienții care dezvoltă unul din limfoamele maligne: LH sau LNH. Ca rezultat al estimării acestui scor la 161 de pacienți cu LNH s-a apreciat stratificarea riscului protrombotic în scăzut, intermediar și înalt. Mai mult ca atât, novativ s-a propus nu doar stratificarea riscului inițial la pacientul primar, dar și evaluarea acestui risc de tromboză în dinamică.

Ca rezultat al estimării riscului de tromboză în baza Scorului ThroLy în cadrul evaluării inițiale (ThroLy 1) s-a apreciat prevalarea riscului intermediar la 76 (47.2%) (ÎÎ 95%, 39.3%-55%) de pacienți, urmat de riscul scăzut la 66 (41%) (ÎÎ 95%, 33%-49%) de respondenți. Risc înalt de tromboză din start s-a apreciat la 19 (11.8%) (ÎÎ 95%, 7.3%-18%) de pacienți.

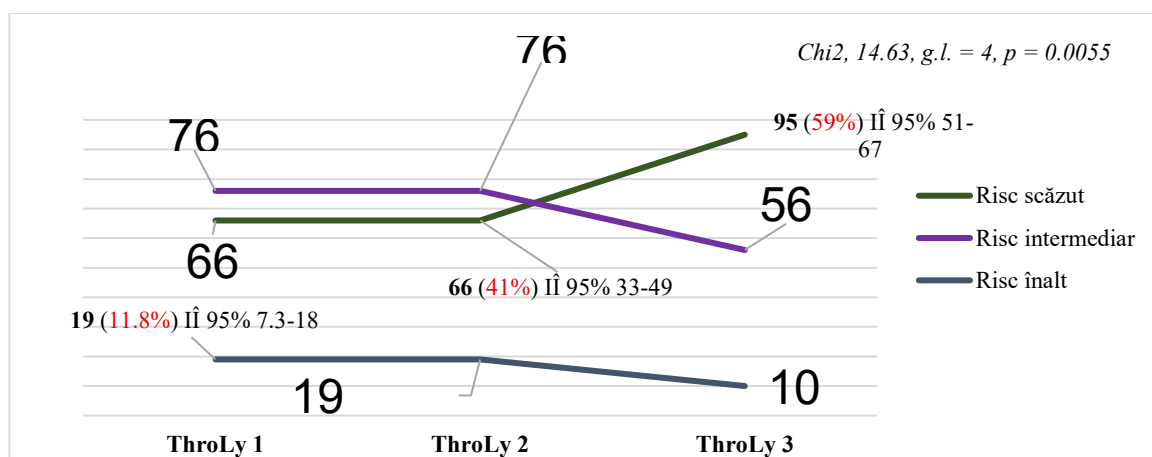


Figura 77. Prezentarea grafică a Scorului ThroLy evaluat în dinamică

Conform figurii 77, se constată că la evaluarea peste 3 luni de la inițierea tratamentului (ThroLy 2) riscul de tromboză nu s-a modificat, fiind apreciat în aceeași proporție procentuală de 47.2% (ÎÎ 95%, 39.3%-55%), 41% (ÎÎ 95%, 33%-49%) și 11.8% (ÎÎ 95%, 7.3%-18%), respectiv. Important de menționat este faptul că, la evaluarea la 6 luni de la inițierea terapiei de prima linie (ThroLy 3) s-a apreciat o dinamică pozitivă a riscului de dezvoltare a trombozei prin majorarea cu 29 (18%) (ÎÎ 95%, 12.4%-25%) a numărului de pacienți cu risc scăzut constituind per final 95 (59%) (ÎÎ 95%, 51%-67%) de pacienți (Chi^2 , 14.63, g.l. = 4, $p = 0.0055$). În cadrul aceleași evaluări

în dinamică s-a constatat o evoluție favorabilă cu referire la riscul asocierii complicațiilor trombotice prin descreșterea cu 48.7% (ÎÎ 95%, 32.8%-64.8%) de cazuri cu risc intermediar și cu 52.6% (ÎÎ 95%, 29%-75.5%) de cazuri cu risc înalt. Pentru a explica acest fapt s-a propus analiza căror variabile din scorul ThroLy au fost modificate în timp. Printre ele s-a regăsit anemia care a fost corijată în 72% (ÎÎ 95%, 50.6%-88%) de cazuri din 25 de anemii inițial confirmate. Lipsa neutropeniei severe la monitorizarea în dinamică, iar la 11.8% (7.3%-18%) respondenți a fost constatată îmbunătățirea gradului de autodeservire exprimat prin starea de performanță ECOG 0-1 la 142 (88.2%) (ÎÎ 95%, 82%-93%) de pacienți cu LNH evaluați peste 6 luni de la inițierea tratamentului de prima linie.

În cadrul analizei minuțioase a variabilelor incluse în calculul acestui scor s-a constatat un impact diferit al lor în funcție de tipul LNH agresive versus indolente. Astfel, o stare de performanță ECOG mai mare de 2, a fost cu 16 % (ÎÎ 95%, 11%-23%) mai frecvent apreciată la pacienții cu LNH agresive versus cele indolente (Chi^2 , 10.58, g.l. = 1, $p = 0.001$). Localizarea focarului tumoral primar la nivel de mediastin s-a estimat categoric doar în cazul LNH agresive și vice versa neutropenia severă a fost prezentă în hemoleucograma pacienților cu LNH indolente. Celelalte valori precum, istoric medical de evenimente trombotice, IMC >30 kg/m² (Chi^2 , 0.39, g.l. = 1, $p = 0.53$), localizare extranodală (Chi^2 , 4.43, g.l. = 1, $p = 0.03$) și anemia cu valorile Hb < 100g/l (Chi^2 , 0.24, g.l. = 1, $p = 0.62$) nu au înregistrat diferențe semnificative în funcție de tipul LNH (tabelul 42).

Tabelul 42. Valorile Scorului ThroLy conform tipului LNH

Variabila	LNH agresive (n=91) abs (%), ÎÎ 95%	LNH indolente (n=70) abs (%), ÎÎ 95%
Istoric medical de tromboze	-	-
ECOG (2-4)	42 (46), 35.6-57	15 (21.4), 12.5-32.8
Obezitate (IMC>30 kg/m ²)	27 (30), 20.5-40	24 (34.2), 23-46.6
Localizare extranodală	33 (36.2), 26.4-47	37 (52.8), 40.5-65
Localizare mediastinală	16 (17.6), 10-27	-
Hb < 100g/l	13 (14.3), 7.8-23	12 (17), 9.2-28
Neutrofilele < 1x10 ⁹ /L	-	3 (4.3), 0.9-5.12

Notă: LNH – limfoame non-Hodgkin; ÎÎ – interval de încredere; abs – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente, IMC – indicele masei corporale, Hb – hemoglobina, ECOG – indice de performanță.

Reieșind din cele expuse anterior, s-a constatat că în cadrul studiului nostru, riscul evenimentelor trombotice ar fi mai mare la pacienți care au dezvoltat LNH agresive.

Tabelul 43. Interrelația Scorului Throly cu evenimentele trombotice în LNH

Tromboza	Risc jos abs, %, ÎÎ 95%		Risc intermediar abs, %, ÎÎ 95%		Risc înalt abs, %, ÎÎ 95%	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
Prezentă	3 (4.5) 0.9-12.7	2 (3), 0.4-10.5	7 (9.2) 3.8-18	3 (3.9) 0.8-11.1	3 (15.8) 3.4-39	-
Absentă	28 (42.5) 13.5-26	33 (50) 37-62.5	39 (51.4) 40-63	27 (35.5) 25-47	10 (52.6) 29-75.5	6 (31.6) 12.6-56.5
Total	66 (100)		76 (100)		19 (100)	

Notă: LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive; LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente; ÎÎ – interval de încredere; abs – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

Conform tabelului 43, s-a apreciat o neuniformitate a celor 18 (11.2%) (ÎÎ 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH care au dezvoltat tromboze în funcție de nivelul de risc conform scorului ThroLy. Marea majoritatea din ei, 55.6% (ÎÎ 95%, 31%-78%) de bolnavi s-au regăsit în grupul cu risc intermediar, în special în caz de confirmare al LNH agresive în 70% (ÎÎ 95%, 34.6%-93%) versus 30% (ÎÎ 95%, 6.7%-65%). Din 19 (11.8%) (ÎÎ 95%, 7.3%-18%) respondenți din grupul cu risc înalt, tromboza s-a dezvoltat doar la 3 (15.8%) (ÎÎ 95%, 3.4%-39%) din ei izolat cu LNH agresive. Iar în cazul celor 66 (41%) (ÎÎ 95%, 33%-49%) de pacienți cu risc jos, eveniment trombotic a fost apreciat în 7.5% (ÎÎ 95%, 2.5%-16.8%) din ei [330].

Pentru a compara capacitatea celor trei scoruri clinice de a prezice tromboza, s-a utilizat regresia logistică simplă pentru a analiza relația dintre fiecare scor și evenimentele trombotice. Rezultatele au fost rezumate în tabelul 44.

Tabelul 44. Expunerea comparativă a scorurilor Khorana, Carpini, ThroLy

Scorul	$\beta 1$ (ÎÎ 95%)	p	Odds Ratio (OR, ÎÎ 95%)
Khorana	0.36 (-0.4 – 1.1)	0.33	1.4 (0.67 – 3.0)
ThroLy	0.88 (-0.01 – 1.83)	0.05	2.4 (0.99 – 6.2)
Carpini	1.044 (0.09 – 2.18)	0.04	2.8 (1.1 – 8.9)

Notă: ÎÎ – interval de încredere.

Dintre cele trei scoruri, scorul Carpini pare a fi cel mai puternic predictor, arătând o asocieră semnificativă cu tromboza ($p = 0,04$) și un OR de 2.8, indicând faptul că fiecare creștere a categoriei de scor este asociată cu o creștere de aproape trei ori a riscului de tromboză. Scorul ThroLy a arătat o asocieră semnificativă la limită ($p = 0,05$) și un OR de 2.4, sugerând că poate avea o anumită valoare predictivă, în timp ce scorul Khorana nu pare a fi un predictor puternic în

acest set de date, așa cum este indicat de ne semnificativitatea sa prin valoarea $p = 0.33$ și raportul de cote (1.4) sugerând doar o relație slabă.

Pentru a compara în continuare modelele, au fost generate curbele caracteristice de operare ale receptorului (ROC) pentru fiecare sistem de notare (figura 78, tabelul 45).

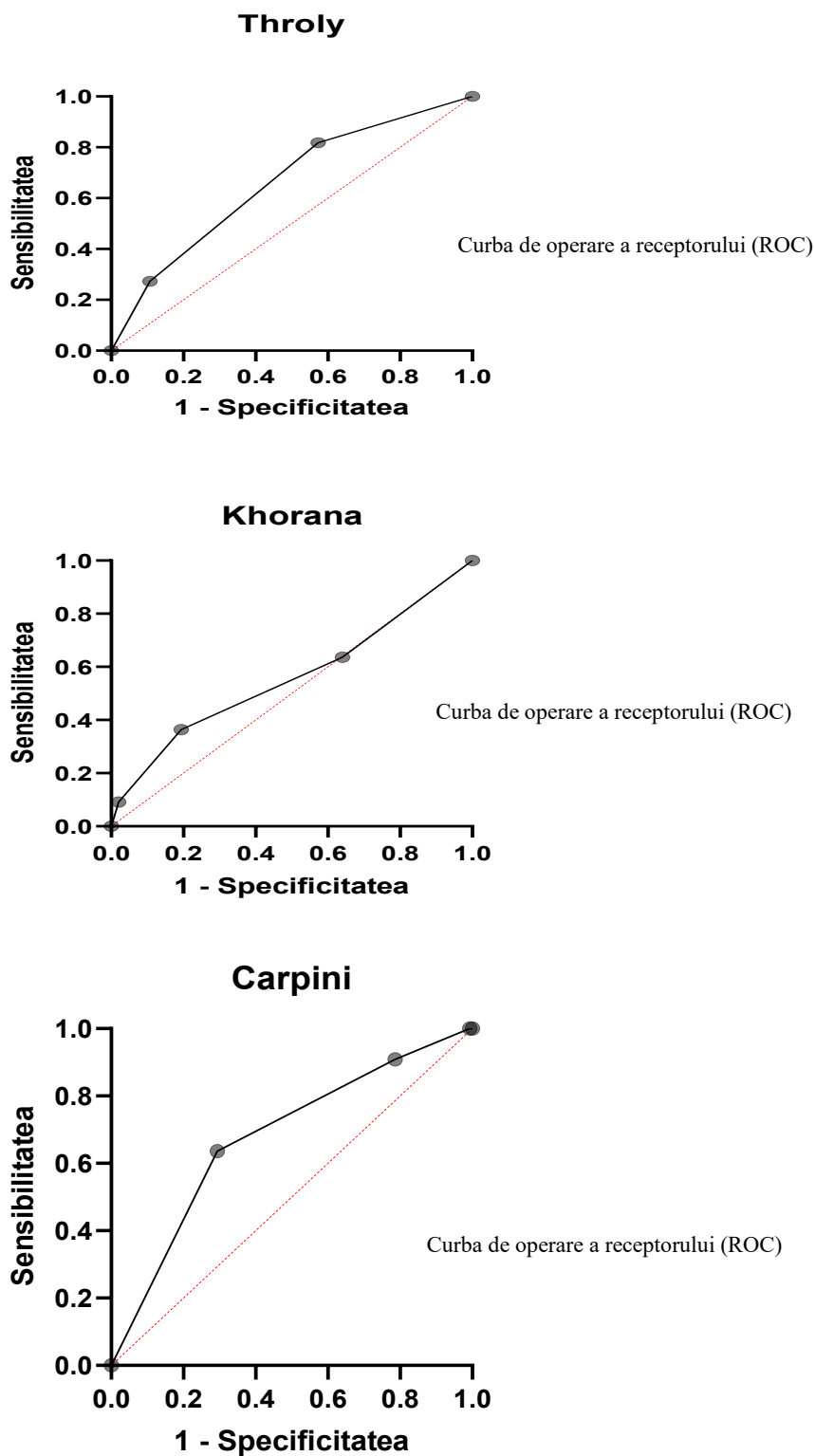


Figura 78. Receptorul (ROC) pentru scorul ThroLy, Khorana, Carpini.

Tabelul 45. Curbele de operare ROC conform scorului de risc de tromboză

Scorul	Zona sub curba ROC (AUC)	Î 95%	<i>p</i>
Khorana	0.55	0.36 – 0.75	0.52
ThroLy	0.66	0.49 – 0.82	0.08
Carpini	0.68	0.51 – 0.84	0.048

Notă: Î – interval de încredere; ROC - caracteristice de operare a receptorului.

Scorul Khorana a demonstrat cea mai slabă capacitate de discriminare ($AUC = 0.55$, $p = 0.52$), sugerând că nu distinge în mod fiabil pacienții trombotici în studiul nostru. Scorul ThroLy a arătat o capacitate discriminatorie moderată ($AUC = 0.66$), dar cu toate acestea, nu a atins semnificație statistică ($p = 0.08$). În general, scorul Carpini a avut cele mai bune rezultate ($AUC = 0.68$, $p = 0.05$), aparent a fi cel mai fiabil predictor din acest set de date, cu cel mai mare coeficient de șanse, asociere semnificativă cu tromboză și cea mai bună AUC. Cu toate acestea, setul de date actual este limitat în dimensiunea eșantionului, ceea ce poate afecta generalizarea rezultatelor și performanța sistemelor de scor.

Corespunzător constatărilor anterioare, scorurile Khorana și ThroLy în LNH nu au demonstrat performanțe satisfăcătoare de predicție trombotică. O explicație plauzibilă ar putea fi rata ridicată de profilaxie antitrombotică la pacienții noștri.

4.3. Elaborarea modelului de apreciere a riscului evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH și anticorpii aCL, antiβ2GPI, AL

Un model de apreciere a riscului de tromboză implică de obicei evaluarea factorilor clinici, de laborator, individuali ai unui pacient. Ca rezultat al analizei minuțioase a materialului reprezentativ obținut în cadrul realizării cercetării date și încorporate s-a reușit de evidențiat factorii de risc în calitate de variabile similare cu rapoarte de risc comparabile, acolo unde a fost posibil, care ar prezenta un impact protrombogen la pacienții cu LNH și anticorpi aCL pozitivi. De la bun început s-a exclus grupul de risc protrombogen minor, pe motiv că dezvoltarea unei malignități (LNH) sau seropozitivitatea anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL, conform multiplelor instrumente internaționale, validate deja plasează pacientul în grupul de risc minor.

Pe baza datelor de mai sus, s-a decis de dezvoltat un model de predicție a riscului de tromboză la pacienții cu limfom, validat intern, utilizând variabile clinice și de laborator disponibile în mod curent, măsurate la momentul diagnosticului, inclusiv pozitivitatea anticorpilor aFL. Pe baza datelor din literatura de specialitate, precum și a propriilor noastre descoperiri, următorii predictorii au fost incluși în model:

- Sex

- IMC
- Tip de LNH (agresiv/indolent)
- Simptome B
- Scor IPI
- Număr de trombocite
- Fibrinogen
- NLR (raport neutrofile-limfocite)
- seropozitivitatea (pozitiv pentru ≥ 1 anticorpi)

Unii predictorii potențiali au fost excluși deoarece erau corelați sau redundanți, în special variabilele care sunt componente ale IPI (de exemplu, vârsta, stadiul, LDH, statusul performanțial, situsurile extranodale).

Având în vedere numărul limitat de evenimente trombotice din cohorta noastră, estimarea modelului s-a efectuat utilizând regresia logistică penalizată de tip ridge pentru a reduce supraadaptarea și a stabiliza estimările coeficienților. Validarea internă s-a efectuat utilizând reeșantionarea bootstrap ($B = 1000$) pentru a estima măsurile corectate cu optimism ale calibrării și discriminării.

Calibrarea (figura 79) a fost rezumată folosind intersecția cu originea calibrării (ideal 0) și panta calibrării (ideal 1), iar discriminarea a fost rezumată folosind Dxy-ul lui Somers, cu conversie în aria de sub curba caracteristică de funcționare a receptorului (AUC) ca $AUC = 0,5 + D_{xy}/2$.

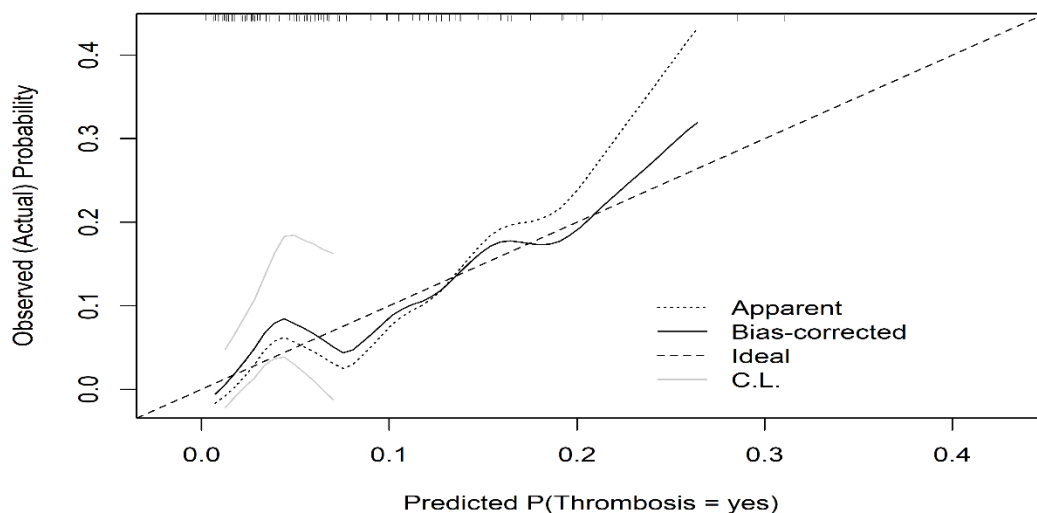


Figura 79. Calibrarea modelului de regresie logistică penalizată pentru tromboză. Diagonala întreruptă indică calibrarea ideală. Linia punctată arată calibrarea aparentă în cohorta de dezvoltare. Linia continuă arată calibrarea corectată cu optimism bootstrap ($B = 1000$). Semnele de bifare reprezintă distribuția probabilităților prezise ($n = 161$)

Modelul final (cu o penalizare aleasă = 2) a demonstrat o calibrare internă acceptabilă (intersecția cu originea calibrării corectată pentru optimism 0,1; panta 1,03) și o discriminare moderată (AUC corectată pentru optimism de aproximativ 0,75).

Tabelul 46. Parametrii de validare internă (corecții prin optimismul bootstrap) a modelului de apreciere a riscului evenimentelor trombotice

Metric	Estimat	Mai mic 95	Mai mare 95
Interceptarea calibrării	0.101774072	-1.191288102	1.783738847
Panta de calibrare	1.030829831	0.502503694	1.622231756
AUC (de la Dxy)	0.752763647	0.581335388	0.874828925

Pentru interpretabilitatea clinică, probabilitățile de tromboză prezise din modelul final au fost suplimentar sintetizate folosind o schemă de stratificare a riscului pe două nivele (figura 80 și tabelul 47). Pacienții cu LNH au fost clasificați ca având risc prezis mai mic (probabilitate prezisă ≤ 0.15) sau risc prezis mai mare (probabilitate prezisă > 0.15). În această cohortă de respondenți, grupul cu risc crescut a cuprins 19/161 pacienți (11.8%) și a prezentat o rată de tromboză observată de 31.6% (6/19), în timp ce grupul cu risc scăzut a cuprins 142/161 pacienți (88.2%) cu o rată de tromboză observată de 3.5% (5/142).

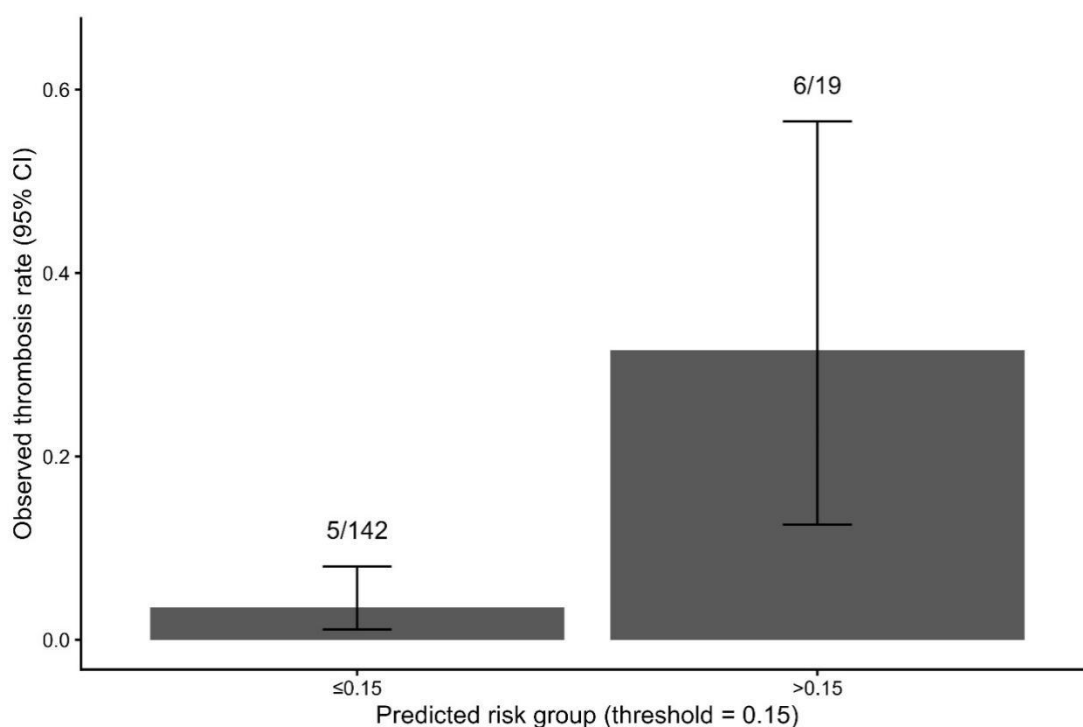


Figura 80. Ratele de tromboză observate în două grupe de risc bazate pe model.
*Pacienții au fost stratificați în funcție de probabilitatea prezisă de tromboză ($\leq 0,15$ vs $> 0,15$).
 Barele arată ratele de evenimente observate cu intervale de încredere exacte de 95%; etichetele indică evenimente/total*

Tabelul 47. Stratificarea riscului bazată pe model pentru predicția trombozei pe baza unui prag de probabilitate de 0,15.

Probabilitatea	Total	Evenimente	Rata_observată	Risc mediu prevăzut
< 0.15	142	5	0.035211	0.044786562
> 0.15	19	6	0.315789	0.244226751

O limitare cheie a acestui model este numărul mic de evenimente trombotice din cohorta studiată. Deși penalizarea creștelor și validarea internă bootstrap s-au utilizat pentru a atenua supraadaptările și a estima performanța corectată în funcție de optimism, modelul rămâne validat doar intern, iar transportabilitatea sa în alte contexte este necunoscută. Prin urmare, validarea externă (în mod ideal într-o cohortă independentă) este necesară înainte de implementarea clinică.

Valoarea modelului de apreciere a riscului de tromboză la pacienții cu LNH și anticorpi aCL nu este una „universală” și nu poate niciodată depăși judecata clinică. Acest model de predicție a evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH și anticorpi aCL, antiβ2GPI, AL este o provocare și este orientat pentru tromboprofilaxie, dar nu ia în considerare riscul hemoragic. De asemenea, precum că s-a dezvoltat acest model de predicție într-o cohortă de pacienți cu aceeași hemopatie malignă, respectiv reprezintă grupul de pacienți care pot fi luați în considerare pentru măsuri preventive. Acest model ar avea punct de aplicare pentru stratificarea și recunoașterea pacienților cu cel mai mare risc de TEV și pe cei care ar putea beneficia cel mai mult de intervenție tromboprofilactică (medicamentoasă, mecanică ș.a.).

Studiul a fost orientat spre dezvoltarea și validarea formală a modelului de apreciere a riscului de tromboză la pacienții cu LNH și anticorpi aCL, dar în același timp ar putea fi utilizat în special pentru:

1. a identifica pacienții cu LNH și anticorpi aCL, cu risc crescut de TEV anterior posibilei complicații
2. a selecta grupul de pacienți cu LNH pentru teste suplimentare, monitorizare mai atentă sau tratament tromboprofilactic.

Sinteza capitolului 4

Anemia nu prezintă risc trombotic, doar 13.3% (Î 95%, 3.8%-31%) pacienți cu LNH agresive și anemie au dezvoltat tromboze, dar în lipsa sintezei eronate de anticorpi aCL. Trombocitoza a fost prezentă la 50% (Î 95%, 26%-74%) bolnavi cu tromboze, iar 10 % (Î 95%, 3.3%-22%) din ei au fost seropozitivi. Numărul de leucocite la diagnosticarea LNH nu a fost asociat cu riscul de tromboză sau cu pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL în acest studiu ($p=0.38$). Din 18 pacienți cu LNH și tromboze, 33.3% (Î 95%, 13.3%-59%) au avut factori multipli procoagulanți precum, anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi și leucocitoza.

Asocierea NAN majorat cu tromboza a fost prezentă în 14.8% (Î 95%, 4.1%-33.7%) cazuri, iar 50% (Î 95%, 6.8%-93%) din ele aveau anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi, deși această diferență nu a atins semnificație statistică ($p=0.18$). În 72.2% (Î 95%, 46.5%-90.3%) cazuri de LNH cu un NLR majorat au dezvoltat tromboze, printre care se regăsesc 53.8% de pacienți seropozitivi. Un risc trombogen mai mare ar avea pacienții cu LNH agresive ($p=0.07$). Un PLR mediu de 183 (105-254) a fost în LNH agresive seropozitive și tromboze, pe când valoarea medie al PLR în LNH agresive seronegative și tromboze, a fost evident mai mare-877 (112-1500). La pacienții cu LNH seropozitive, dar fără tromboze valoarea medie a PLR a fost de 287 (30-1100) în LNH agresive și de 137 (7-337) în LNH indolente ($p=0.06$).

În LNH seropozitive, hiperfibrinogenemia a fost prezentă în 42.3% (Î 95%, 23%-63%) cazuri asociindu-se cu tromboze în 36.4% (Î 95%, 11%-69%) LNH agresive ($p=0.14$), cu o potențială asociere între nivelurile de fibrinogen și riscul de tromboză în LNH ($p=0.02$). Fiecare al 4-lea pacient cu LNH și Dd majorați prezintă un risc protrombotic eminent. Seropozitivitatea a fost asociată în 22% (Î 95%, 11.2%-37%) cazuri de LNH și D-dimeri majorați, 50% dintre care au dezvoltat complicații trombotice asociate, dintre care 77.8% (Î 95%, 40%-97%) LNH agresive versus 22.2% (Î 95%, 2.8%-60%) LNH indolente ($p=0.002$).

Ts, Tc, TTPa, TP oferă o evaluare a coagulării, dar nu reușesc să descrie pe deplin modificările hemostatice asociate LNH și nu corelează cu pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL.

Modelul de prezicere a riscului trombotic în LNH și anticorpi aCL a inclus variabile predictoare demonstrate cu impact protrombogen, ceea ce nu exclude posibilitatea unor erori și neajunsuri reziduale, ceea ce reprezintă o barieră suplimentară în comparații definitive ale variabilelor de risc între terapiile individuale. Scorul Carpini pare a fi cel mai puternic predictor, cu o asociere semnificativă cu tromboza ($p=0,04$) și un OR de 2.8, deci fiecare creștere a categoriei de scor a fost asociată cu o creștere de 3 ori a riscului de tromboză. Scorul ThroLy a arătat o asociere semnificativă ($p=0,05$) și un OR de 2.4, cu o valoare predictivă, în timp ce scorul Khorana nu pare a fi un predictor puternic ($p=0,33$) și raportul de cote (1.4) sugerând o relație slabă.

5. INSTRUMENTELE EVALUĂRII CALITĂȚII VIEȚII, COMPLEANȚEI LA TRATAMENT A PACIENȚILOR CU LIMFOAME NON-HODGKIN

5.1. Estimarea calității vieții pacienților cu LNH și fiabilitatea instrumentelor de evaluare a lor

Calitatea vieții pacienților cu LNH s-a estimat prin intermediul utilizării mai multor scoruri, precum: EORTC QLQ-C30 (Versiunea 3) – scor validat la nivel național și internațional pentru pacienții cu maladie oncologică, GWB – scor orientat spre evaluarea bunăstării psihologice generale, SF-8 – instrument generic utilizat pentru măsurarea calității vieții legate de sănătate.

EORTC QLQ-C30 (VERSIUNEA 3)

S-au analizat scala globală a stării de sănătate (QLQ), scalele funcționale (SF), scalele de simptome (SS) și itemii individuali apreciați la fiecare pacient cu LNH prin prisma unor variabile importante în caracterizarea pacienților cu LNH, printre care se regăsesc vârsta, sexul, stadiul bolii, prezența sau absența simptomelor de intoxicare generală B, Indici de Prognostic Internaționali, ICC, LDH ș.a.

Scala globală a stării de sănătate (QLQ)

Sistematizarea pacienților cu LNH pentru caracterizarea scării globale QLQ a fost în funcție de scorul acumulat în baza formulei de calcul $S = (SB/interval) \times 100$: 70-100 nivel ridicat al stării globale de sănătate; 50-69 nivel mediu al stării globale de sănătate; < 50 nivel scăzut al stării globale de sănătate.

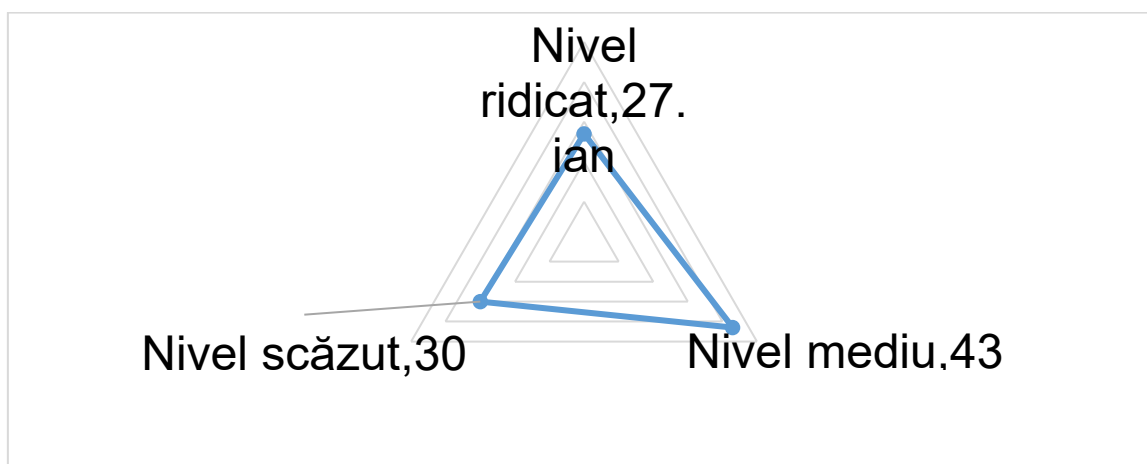


Figura 81. Prezentarea grafică a Scălii globale a stării de sănătate în LNH

Un scor mai mare a reflectat o calitate mai ridicată a vieții. Scorul QLQ a înregistrat un scor median de 67, cu interval de la 17 la 100, medie de 61 (ÎÎ 95%, 58% – 64%), corespunzător unui nivel mediu global. În 69 (43%) (ÎÎ 95%, 35%-51%) de cazuri a fost estimat un nivel mediu al QLQ (50-69 de puncte), urmate de 49 (30%) (ÎÎ 95%, 24% -38%) de cazuri de un nivel scăzut

al QLQ (< 50 de puncte) și 43 (27%) (ÎÎ 95%, 20%-34%) de cazuri de un nivel ridicat al QLQ (70-100 de puncte) (figura 81).

Analiza impactului unor variabile precum vârsta, sexul, stadiul bolii, prezența sau absența simptomelor de intoxicare B, IPI, debutul bolii asupra QLQ a demonstrat rezultate provocatoare [340, 341]. În acest studiu, vârsta nu a avut o influență semnificativă asupra nivelurilor QLQ ale pacienților primari cu LNH. Bolnavii mai tineri de 65 de ani – 120 (74.5%) (ÎÎ 95%, 67%-81%) respondenți au prezentat un nivel de QLQ cu mediană de 67, în interval de 17-100.

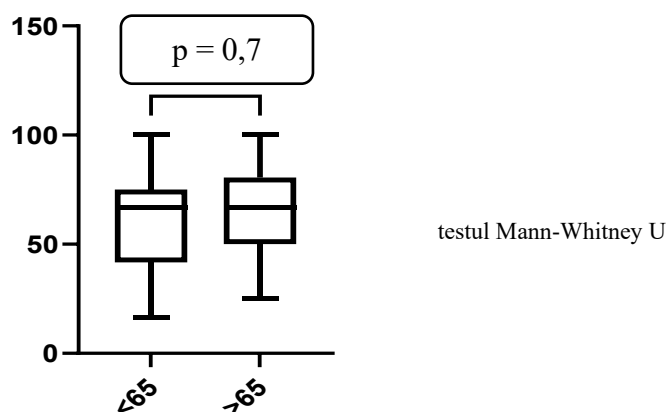


Figura 82. Intervalul de distribuție al QLQ conform vârstei la pacienții cu LNH.

Rezultate estimativ similare au fost apreciate și la 41 (25.5%) (ÎÎ 95%, 19%-33%) de pacienți cu vârsta de peste 65 de ani la care mediana a fost de 67, în limitele intervalului 25-100 (*testul Mann-Whitney U*, $p = 0.7$) (figura 82).

În mod similar, nici indicele de comorbiditate (ICC) al pacienților cu LNH (în baza testului sumei de rang *Kruskal-Wallis*, $p > 0.9$).

Tabelul 48. Interrelația ICC și QLQ din cadrul EORTC QLQ-C30 în LNH

Criteriul	0, n = 20 abs, %, ÎÎ 95%	1, n = 43 abs, %, ÎÎ 95%	2, n = 46 abs, %, ÎÎ 95%	3, n = 29 abs, %, ÎÎ 95%	4, n = 15 abs, %, ÎÎ 95%	5, n = 7 abs, %, ÎÎ 95%	7, n = 1 abs, %, ÎÎ 95%	p-value ²
QLQ	50, (58) 33- 100	67, (63) 33- 100	67, (60) 17- 100	67, (62) 17- 100	50, (59) 25- 89	67, (67) 44- 100	67, (67) 67- 67	>0.9

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente.

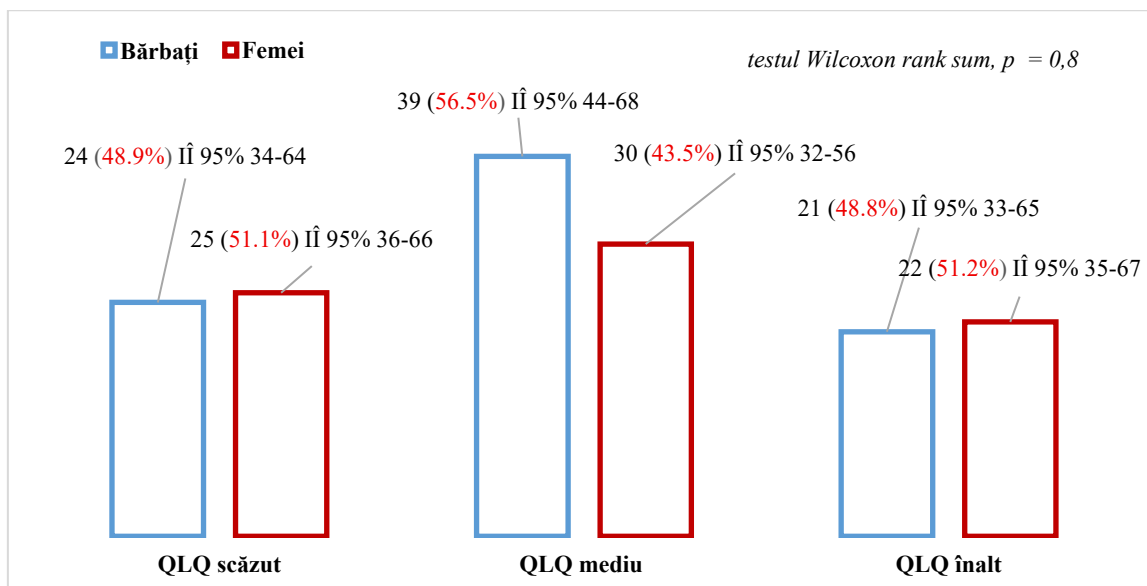


Figura 83. Prezentarea grafică a QLQ conform sexului pacienților.

Caracterizarea pacienților cu LNH conform sexului și QLQ demonstrează lipsa unor diferențe semnificative ale calității vieții în funcție de sex, atât în cazul unui QLQ scăzut 24 (48.9%) (Î 95%, 34%-64%) de bărbați versus 25 (51.1%) (Î 95%, 36%-66%) de femei, cât și în cazul unui QLQ înalt 21 (48.8%) (Î 95%, 33%-65%) de bărbați versus 22 (51.2%) (Î 95%, 35%-67%) de femei. Mediana scorului QLQ la bărbați și la femei a fost identică de 67, cu interval de la 17 la 100, medie de 61 (Î 95%, 58% – 64%). Sexul pacienților cu LNH (*Wilcoxon rank sum test*, $p = 0,8$) n-a avut un impact semnificativ asupra nivelurilor QLQ (figura 83).

S-a constatat că nici ICC al pacientului cu LNH (testul sumei de rang Kruskal-Wallis, $p > 0,9$), nici sexul pacientului (Mann-Whitney U, $p = 0,8$) nu au avut un impact semnificativ asupra nivelurilor QLQ, sugerând că alți factori ar putea determina diferitele niveluri de scor la diferiți pacienți.

Analiza pacienților cu LNH în funcție de stadiul bolii și QLQ denotă că atât pacienți cu stadii locale (I-II) cât și cei cu stadii generalizate (III-IV) s-au regăsit în toate categoriile de QLQ. Ipotetic putem presupune că un proces tumoral mai diseminat ar trebui să prezinte un impact mai mare asupra QLQ, deci majoritatea pacienților cu stadiile generalizate III-IV ar avea un QLQ scăzut. În cadrul cercetării date un QLQ scăzut au dezvoltat doar 49 (30.4%) (Î 95%, 23%-38%) de pacienți cu LNH, dintre care doar 69.3% (Î 95%, 55%-82%) de bolnavi au avut LNH în stadiile III și IV. Mediana QLQ la 55 (34.2%) (Î 95%, 27%-42%) de pacienți cu stadiile locale I-II a fost de 67, media de 61 (intervalele 33-100) (Î 95%, 56%-66%). Mediana QLQ la 106 (65.8%) (Î 95%, 58%-73%) de pacienți cu stadiile generalizate III-IV a fost de 67, media de 61 (intervalele 17-100) (Î 95%, 57%-65%) (figura 84).

Acceași ipoteză cu impact negativ asupra QLQ ar putea fi înaintată către pacienții cu LNH la care ar fi constatate simptomele de intoxicare B. Rezultatele analitice denotă prezența simptomelor de intoxicare B la 53% (ÎÎ 95%, 38%-67%) de pacienți cu LNH cu un QLQ scăzut. Mediana QLQ la 81 (50.3%) (ÎÎ 95%, 42%-58%) de pacienți cu simptomele B a fost de 67, media de 60 (intervalele 17-100) (ÎÎ 95%, 56%-65%) spre deosebire de mediana QLQ la 80 (49.7%) (ÎÎ 95%, 42%-58%) pacienți fără simptomele de intoxicare generale (A) a fost de 67, media de 62 (intervalele 17-100) (ÎÎ 95%, 58%-66%).

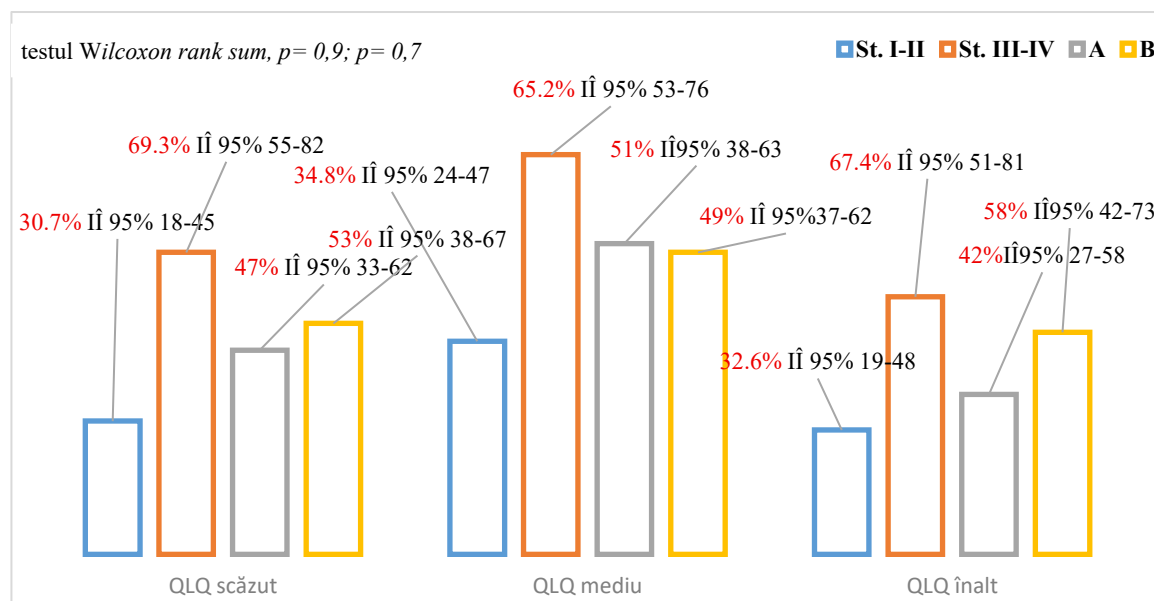


Figura 84. Prezentarea grafică a QLQ conform stadiului bolii, simptomelor B

Respectiv, s-a constatat că nici stadiul LNH (localizat I-II sau generalizat III-IV) (test *Wilcoxon rank sum*, $p = 0,9$), nici prezența simptomelor de intoxicare generală B versus lipsa lor – A (testul *Wilcoxon rank sum*, $p = 0,7$), nu influențează nivelurile QLQ.

Analiza pacienților cu LNH în funcție de tipul LNH agresive versus LNH indolente și nivelul QLQ, a determinat un nivel de scor global mai ridicat la pacienții diagnosticați cu LNH indolente, spre deosebire de QLQ la pacienții cu LNH agresive: media de 65 (ÎÎ 95%, 60%-70%) versus media de 58, (ÎÎ 95%, 54%-62%) respectiv, deși diferența obținută nu a atins semnificație statistică cu un test neparametric (test *Wilcoxon rank sum*, $p = 0,05$) (figura 85).

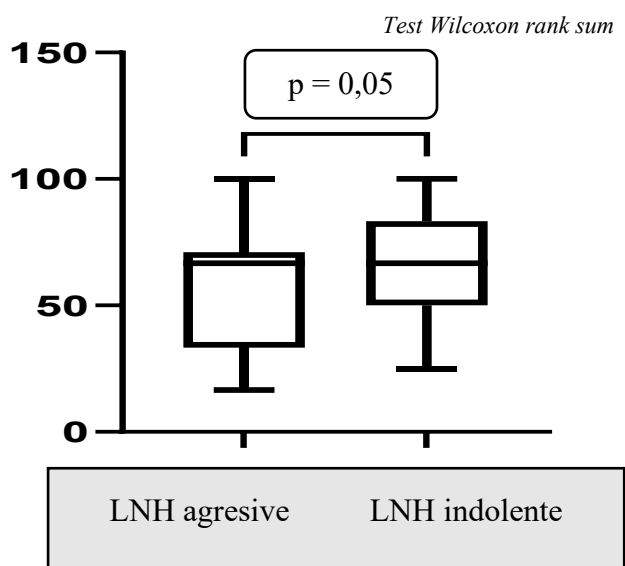


Figura 85. QLQ în LNH conform tipului LNH.

La 68 (42.2%) (ÎÎ 95%, 34.5%-50%) de pacienți cu un IPI scăzut (0-1) cu mediana de 66.7, media de 65.7, (ÎÎ 95%, 61%-71%) a QLQ versus scor global la 93 (57.8%) (ÎÎ 95%, 50%-65.5%) de pacienți un IPI intermediar și ridicat (2-5), cu mediana de 58.3, media de 57.7, (ÎÎ 95%, 54%-62%) au arătat niveluri semnificativ mai scăzute ale scorului QLQ (*Mann-whitney U*, $p = 0,02$), indicând rolul și impactul progresiei LNH în determinarea QOL a pacientului (figura 86).

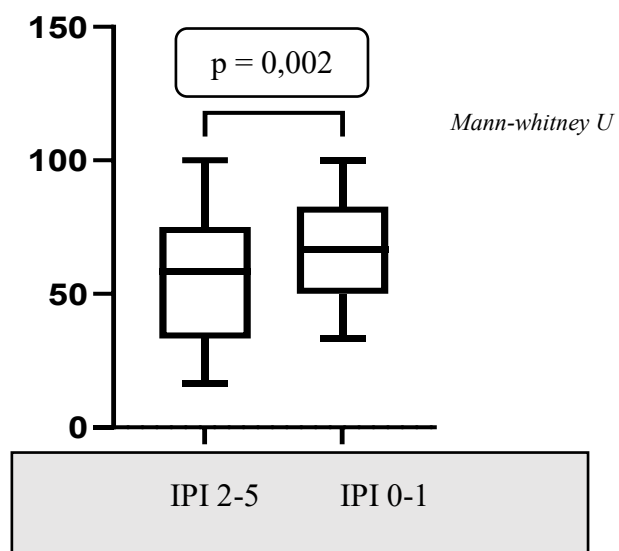


Figura 86. QLQ la pacienții cu LNH conform IPI.

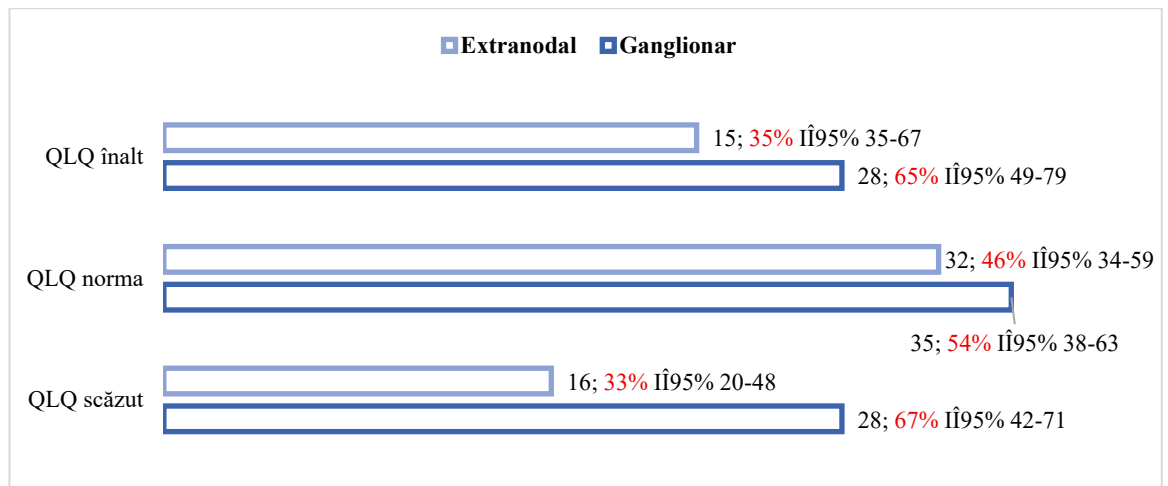


Figura 87. QLQ la pacienții cu LNH conform focarului tumoral primar.

Analiza repartizării pacienților cu LNH în funcție de debutul ganglionar versus extranodal și scorul global a scos în evidență o distribuire uniformă a pacienților cu un QLQ scăzut și înalt cu debut ganglionar a câte 28 (49%) (Î 95%, 21%-41%) de pacienți fiecare. În toate 3 variații ale QLQ au prevalat pacienții cu LNH cu debut ganglionar versus cei cu debut extranodal. Un decalaj mai evident s-a estimat printre respondenții cu un scor QLQ scăzut: 28 (67%) (Î 95%, 42%-71%) de pacienți cu LNH cu debut ganglionar versus 16 (33%) (Î 95%, 20%-48%) pacienți cu LNH cu localizare extranodală a focarului tumoral primar, în raport de 2:1 (figura 87).

Scala funcțională (SF) a stării de sănătate

SF s-a investigat la 161 de pacienți cu LNH anterior inițierii tratamentului, cu un scor mediu de 80 (interval, 3 – 10, medie, 72, Î 95%, 69% – 76%). Vârsta pacienților cu LNH nu a avut o influență semnificativă asupra valorilor SF, cei mai tineri de 65 de ani (n = 120) prezentând niveluri de scor general similare (mediană, 80, interval, 13,3-100) în comparație cu cei de peste 65 de ani (mediană, 80, interval, 3,3-100, testul *Mann-Whitney U*, $p = 0,48$) (figura 88).

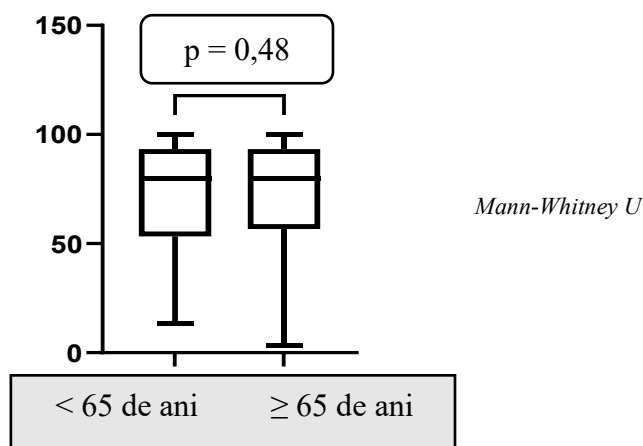


Figura 88. Barele de eroare cu intervalul de distribuție

Interpretarea rezultatelor expuse în figura 89, a demonstrat o distribuție estimativ uniformă a nivelului SF în funcție de sex. SF scăzută (< 50 puncte) a fost estimată la 35 (21.8%) (ÎÎ 95%, 16%-29%) de pacienți cu LNH printre care s-au regăsit 54.2% (ÎÎ 95%, 37%-71%) de bărbați și 45.8% (ÎÎ 95%, 29%-63%) de femei. În 37 (23%) (ÎÎ 95%, 17%-30%) de cazuri a fost estimat nivel mediu al scării funcționale (50-69 puncte) printre care 54% (ÎÎ 95%, 37%-70.5%) erau femei și 46% (ÎÎ 95%, 30%-63%) erau bărbați.

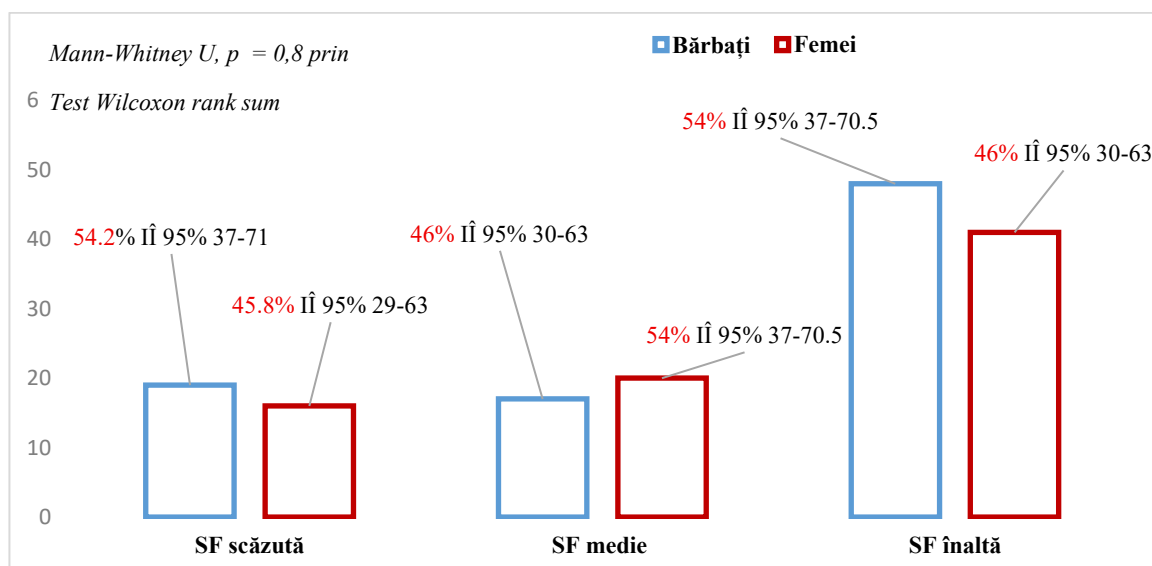


Figura 89. Interrelația dintre sexul pacienților și scala funcțională a EORT în LNH

Nu a existat o asocierie semnificativă a SF cu sexul, pe motiv că atât bărbații (mediana, 80) cât și femeile (mediana, 80) au înregistrat valori similare (testul *Mann-Whitney U*, $p = 0,8$ prin testul *Wilcoxon rank sum*).

Cel mai frecvent a fost înregistrat un nivel înalt al scării funcționale (70-100 puncte) fiind estimat la 89 (55.2%) (ÎÎ 95%, 47%-63%) de pacienți: 54% (ÎÎ 95%, 43%-64.6%) de bărbați și 46% (ÎÎ 95%, 19%-33%) de femei.

Analiza pacienților cu LNH în funcție de tipul LNH agresive versus LNH indolente și nivelul SF, a determinat lipsa asocierii acestor valori (figura 90).

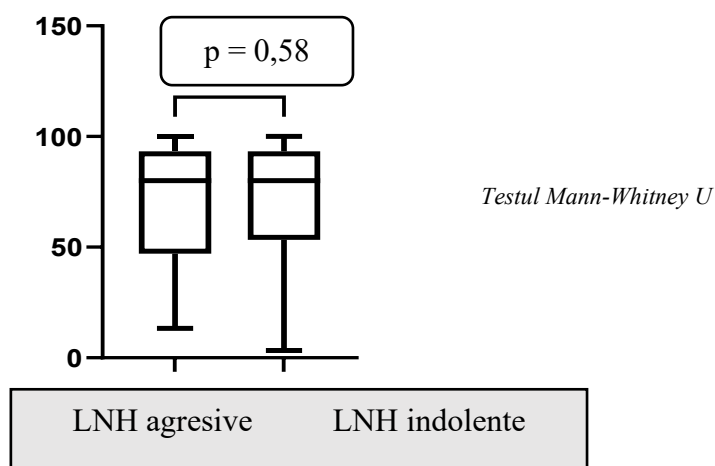


Figura 90. Barele de eroare cu intervalul de distribuție.

Un nivel nesemnificativ mai ridicat al SF a fost înregistrat la pacienții cu LNH indolente, spre deosebire pacienții cu LNH agresive: media de 72.5 versus media de 70, respectiv, iar un nivel mai redus conform SF s-a estimat la pacienții cu LNH agresive versus LNH indolente, 24 (26.5%) (Î 95%, 18%-36.6%) de cazuri și 11 (15.8%) (Î 95%, 8%-26%), respectiv (tabelul 49).

Tabelul 49. Nivelul funcțional conform tipului LNH

SF	LNH agresive abs, %, Î 95%	LNH indolente abs, %, Î 95%
Nivel ridicat (70-100 puncte)	48 (52.7), 42-63	44 (62.8), 50.5-74
Nivel mediu (50-69 puncte)	19 (20.8), 13-31	15 (21.4), 12.5-33
Nivel scăzut (< 50 puncte)	24 (26.5), 18-36.6	11 (15.8), 8-26
Total	91 (100)	70 (100)

Notă: Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente, SF- scala funcțională.

Analiza pacienților cu LNH în funcție de tipul LNH agresive versus indolente, stadiul bolii (localizat I-II versus generalizat III-IV) și nivelul SF, a determinat o frecvență mai înaltă a nivelului ridicat SF la 92 (57.2%) (Î 95%, 49%-65%) de pacienți cu o distribuție evident diferită în funcție de stadiile LNH. Se apreciază un nivel ridicat al SF preponderent la pacienții cu stadiile generalizate (III și IV) în 65.2% (Î 95%, 54.6%-74.8%) de cazuri versus 34.8% (Î 95%, 25%-45%) de cazuri, dar fără o diferență semnificativă în funcție de subtipul agresiv sau indolent al LNH (tabelul 50).

Tabelul 50. Nivelul funcțional conform tipului și stadiului LNH

Scala funcțională	Stadii localizate (I-II), abs (%) ÎÎ 95%		Stadii generalizate (III-IV), abs (%) ÎÎ 95%	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
p > 0,9				
Nivel ridicat (70-100 puncte)	22 (24.2) 16-34	10 (14.3) 7-25	26 (28.6), 20-39	34 (48.6) 36-61
Nivel mediu (50-69 puncte)	12 (13) 7-22	2 (2.9) 0.3-9.9	7 (7.7), 3.1-15	13 (18.6) 10-30
Nivel scăzut (< 50 puncte)	9 (9.9) 4.6-18	1 (1.4) 0.04-7.7	15 (16.5) 9.5-26	10 (14.3) 7-25

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente, LNH A – Limfom non-Hodgkin agresiv, LNH I – limfom non-Hodgkin indolent.

SF cu nivel mai ridicat (70-100 puncte) indică o mai bună calitate a vieții și a fost apreciată prin autoevaluare la 93 (57.8%) (ÎÎ 95%, 50%-66%) de pacienți, iar estimarea acestui nivel în funcție de prezența sau absența semnelor de intoxicare generală B, a scos în evidență lipsa diferenței statistice fiind apreciate în proporție egală de cazuri: 47 (50.5%) (ÎÎ 95%, 40%-61%) de pacienți fără simptome de intoxicare generală (A) și 46 (49.5%) (ÎÎ 95%, 39%-60%) de respondenți cu simptome de intoxicare generală (B) ($p\text{ value} = 0,5$). În aceeași măsură s-au autoevaluat SF prin nivel mediu și scăzut, a câte 34 (21.1%) (ÎÎ 95%, 15%-28%) de cazuri, respectiv. Dar, un nivel redus al SF (< 50 puncte) cu o reducere evidentă a calității vieții, a fost înregistrat mai frecvent printre pacienții la care au fost prezente unul sau mai multe simptome B – 22 (64.7%) (ÎÎ 95%, 46.5%-80%) de bolnavi versus 12 (35.3%) (ÎÎ 95%, 20%-53.5%) pacienți cu același nivel scăzut a SF în lipsa simptomelor de intoxicare generală (A). Un nivel mediu al calității vieții pacienților prin prisma SF s-a estimat la 34 de respondenți printre care se regăsesc 13 (38.2%) (ÎÎ 95%, 22%-56%) bolnavi cu simptome generale de intoxicare B.

Nu a fost apreciată o corelare statistic semnificativă între localizările focarului tumoral primar (figura 91), fie ganglionar sau extranodal fiind apreciat un $p = 0,8$.

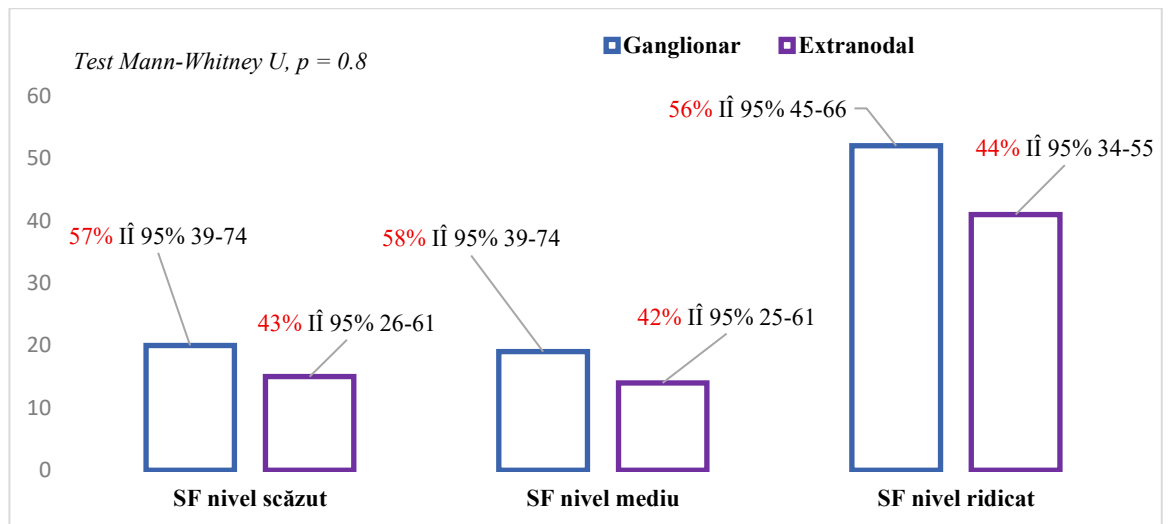


Figura 91. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform SF și focarului tumoral primar.

Interpretarea rezultatelor obținute în urma analizei impactului valorii IPI denotă lipsa relației statistic semnificative (*Mann-Whitney U*, $p = 0.2$) (figura 92).

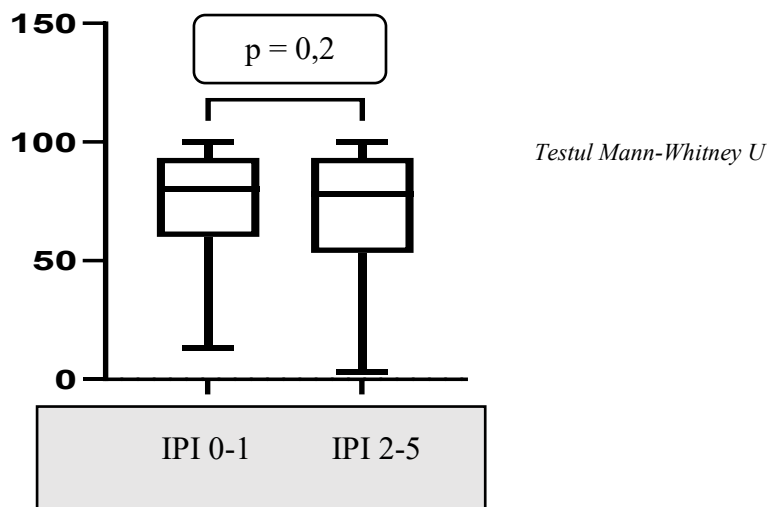


Figura 92. Barele de eroare cu intervalul de distribuție.

În mod similar, nu s-a observat o asociere semnificativă a SF cu ICC (testul *Kruskal-Wallis*, $p = 0.2$), în pofida prezenței unei tendințe aparente de SF mai mare la pacienții cu un ICC mai mare (tabelul 51).

Tabelul 51. Caracterizarea pacienților cu LNH conform SF și ICC

ICC	1, N = 20 ¹	2, N = 43 ¹	3, N = 46 ¹	4, N = 29 ¹	5, N = 15 ¹	6, N = 7 ¹	7, N = 1 ¹	p ²
SF_n	65, 65 (19, 100)	80, 75 (13, 100)	80, 74 (19, 100)	80, 73 (19, 100)	60, 61 (3, 93)	82, 77 (60, 87)	93, 93 (93, 93)	0.2

¹ Median, Mean (Range)

² test Kruskal-Wallis rank sum

Interesant este că subtipul LNH (agresiv vs indolent, *Mann-Whitney U*, $p = 0,6$), debutul (nodal vs extranodal, *Mann-Whitney U* $p = 0,8$), stadiul bolii (local vs avansat, *Mann-Whitney U*, $p > 0,9$), IPI (0-1 vs 2-5, *Mann-Whitney U* $p = 0,2$) și simptomele de intoxicare generală B (A vs B, *Mann-Whitney U* $p = 0,5$) nu a fost asociat cu distribuția SF în rândul respondenților, sugerând prezența altor factori de risc.

Scala de simptome (SS) a stării de sănătate

SS a fost investigată la 161 de pacienți cu LNH anterior inițierii tratamentului, cu un scor mediu de 26 (interval, 3 – 85, medie, 31, ÎI 95%, 28%– 33%). Un scor mai mare pentru SS reprezintă un nivel ridicat de simptomatologie, deci indică o povară mai proastă a simptomelor ca astenie, greață/vomă, durerea, dispneea, insomnia, inapetență, constipație, diareie și dificultăți financiare. În studiul dat, vârsta nu a avut o influență semnificativă asupra SS a stării de sănătate ale pacienților primari cu LNH (*Mann-Whitney U* $p = 0,5$). Bolnavii cu vârsta mai tânără de 65 de ani – 124 (77%) (ÎI 95%, 70%-83%) de respondenți au prezentat niveluri a SS cu mediană de 31, în intervalul de 3-85. Rezultate practic similare au fost apreciate și la 37 (23%) (ÎI 95%, 17%-30%) de pacienți cu vârsta de peste 65 de ani la care mediana a fost de 28.4, în limitele intervalului 12-64. În ambele categorii de vârstă mai frecvent a fost apreciat un nivel scăzut a SS a stării de sănătate cu punctajul acumulat în limitele de 50-0.

O distribuție neuniformă a nivelului scării de simptome în funcție de sex a fost apreciată (test *Wilcoxon rank sum*, $p = 0,4$). SS scăzută (< 50 puncte) a fost estimată la 138 (85.7%) (ÎI 95%, 79%-91%) de pacienți printre care 52.9% (ÎI 95%, 44%-61%) de bărbați și 47.1% (ÎI 95%, 38.5%-55.8%) de femei. În 20 (12.4%) (ÎI 95%, 7.8%-18.5%) cazuri a fost estimat un nivel mediu (50-69 puncte) printre care s-au regăsit 60% (ÎI 95%, 36%-81%) femei și 40% (ÎI 95%, 19%-64%) bărbați. Un nivel înalt a SS (70-100 puncte) a fost înregistrat doar la bărbați.

Analiza pacienților cu LNH în funcție de tipul LNH agresive versus LNH indolente și nivelul SS, a determinat un nivel ridicat de simptomatologie doar la pacienții diagnosticați cu LNH agresive.

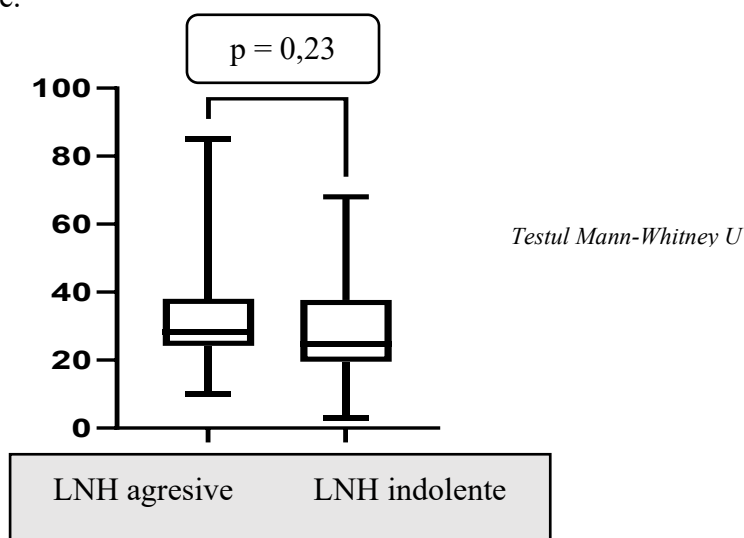


Figura 93. Barele de eroare cu intervalul de distribuție.

În ciuda tendinței către un scor mai mare pe SS la pacienții cu LNH agresive, nu s-a observat nici-o asociere semnificativă statistic ($p = 0.2$) (figura 93).

Tabelul 52. Scala de simptome a stării de sănătate conform tipului LNH

SS	LNH agresive abs, %, ÎÎ 95%	LNH indolente abs, %, ÎÎ 95%
Nivel ridicat (70-100 puncte)	3 (3.3), 0.7-9.3	-
Nivel mediu (50-69 puncte)	10 (11), 5.4-19.3	10 (14.3), 7-24.7
Nivel scăzut (< 50 puncte)	78 (85.7), 77-92	60 (85.7), 75.3-93
Total	91 (100)	70 (100)

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente, SS- scala de simptome a stării de sănătate.

Analiza pacienților conform tipului și stadiului LNH a scos în evidență exacerbarea stării psihoemoționale (70-100 puncte) doar la 3 (3.3%) (ÎÎ 95%, 0.7%-9.3%) cu LNH agresive în stadii localizate (I-II). Nivelul mediu de exprimare emoțională a fost estimat cu prevalență la 13 (8.3%) (ÎÎ 95%, 4.4%-13.4%) pacienți cu LNH în stadii generalizate (III și IV) spre deosebire de 7 (4.3%) (ÎÎ 95%, 1.8%-8.8%) respondenți cu stadii localizate (I și II) ale LNH (tabelul 52).

Tabelul 53. Scala de simptome a stării de sănătate conform tipul și stadiului LNH

Scala de simptome	Stadii localizate (I-II), abs (%) Î 95%		Stadii generalizate (III-IV), abs (%) Î 95%	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
<i>p value = 0.9</i>				
Nivel ridicat (70-100 puncte)	3 (3.3) 0.7-9.3	-	-	-
Nivel mediu (50-69 puncte)	6 (6.6) 2.5-13.8	1 (1.4) 0.04-7.7	4 (4.4), 1.2-11	9 (12.9) 6-23
Nivel scăzut (< 50 puncte)	34 (37.4) 27.4-48	11 (15.7) 8.1-26	44 (48.4) 42-63.3	49 (70) 58-80

Notă: Î – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente, LNH A – Limfom non-Hodgkin agresiv, LNH I – limfom non-Hodgkin indolent.

Interpretarea prezentării grafice a respondenților cu LNH conform focarului tumoral primar, ganglionar versus extranodal, nu a demonstrat asocierea cu SS (*Mann-Whitney U p value > 0,9*) (figura 94).

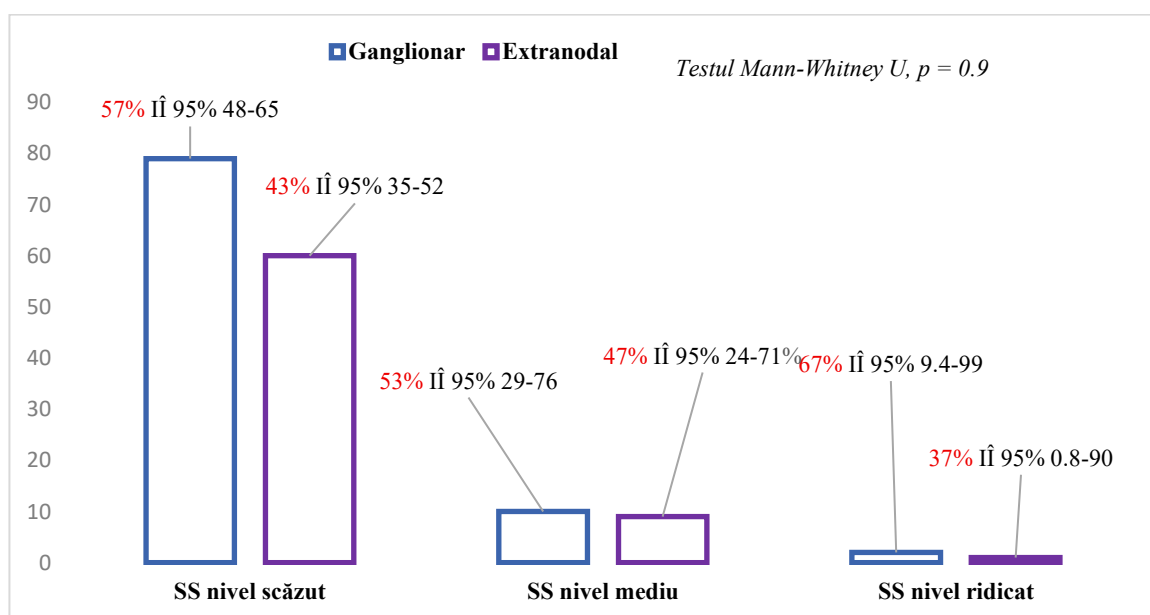


Figura 94. Prezentarea grafică a pacienților cu LNH conform SS și focarului tumoral primar

Interpretarea analizei respondenților cu LNH în funcție de IPI (0-1 versus 2-5) nu a demonstrat asocierea cu SS (*Mann-Whitney U, $p > 0,16$*) (figura 95).

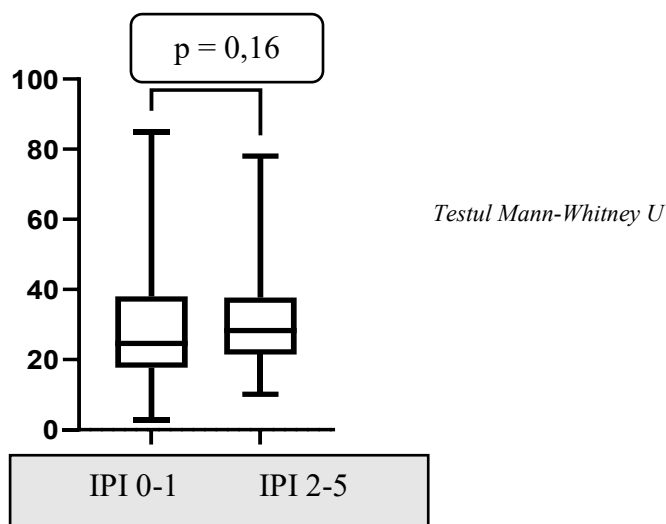


Figura 95. Barele de eroare cu intervalul de distribuție.

BUNĂSTARE PSIHOLOGICĂ GENERALĂ (GWB)

Evaluarea bunăstării psihologice generale a pacientului cu LNH a fost efectuată cu ajutorul instrumentului care a permis să apreciem scorul GWB la 161 de pacienți anterior inițierii tratamentului (GWB1), deci la confirmarea imunohistochimică a diagnosticului de LNH, cu un scor mediu de 56 (interval între 32 – 101, medie-59, ÎÎ 95%, 57% – 62%), ce corespunde unui nivel mediu general ridicat de stres în populația de studiu. Cel mai frecvent a fost înregistrat nivel înalt de stres la 95 (59%) (ÎÎ 95%, 51%-67%) de pacienți, ulterior în 40 (25%) (ÎÎ 95%, 19%-32%) de cazuri a fost stabilit un nivel scăzut de stres cu o bunăstare pozitivă și mai rar, 26 (16%) (ÎÎ 95%, 11%-23%) de pacienți au înregistrat niveluri medii de stres.

La evaluarea în dinamică peste 3 luni a scorului GWB2 la același lot de pacienți (n=161) s-a obținut un scor mediu mai înalt decât a constituit 70, cu intervalul între 28-100, mediana de 71, ÎÎ 95%, 69%-73%. Atrage atenția distribuția uniformă a pacienților care au dezvoltat stres sever și distres mediu prin prezentarea a câte 44 (27.3%) (ÎÎ 95%, 21%-35%) de cazuri, respectiv. Bunăstarea psihoemoțională s-a apreciat la un număr semnificativ mai mare de pacienți – 73 (45.4%) (ÎÎ 95%, 38-53) comparativ cu numărul de cazuri cu stres minor apreciat la etapa inițială.

În cadrul evaluării prin auto-raportare a scorului GWB3 peste 6 luni de la inițierea programului de tratament la aceiași 161 de pacienți cu LNH, s-a înregistrat un scor mediu de 81 cu intervalul cuprins între 24-102, cu mediana 81, (ÎÎ 95%, 78%-83%). Îmbucurător este faptul că bunăstarea psihoemoțională generală a prevalat deja la 115 (71.4%) (ÎÎ 95%, 64%-78%) pacienți. În același timp la 25 (15.5%) (ÎÎ 95%, 10%-22%) de bolnavi regretabil s-a menținut starea de stres înalt, iar la 21 (13.1%) (ÎÎ 95%, 8.4%-19%) dintre ei s-a apreciat un distres moderat (figura 96).

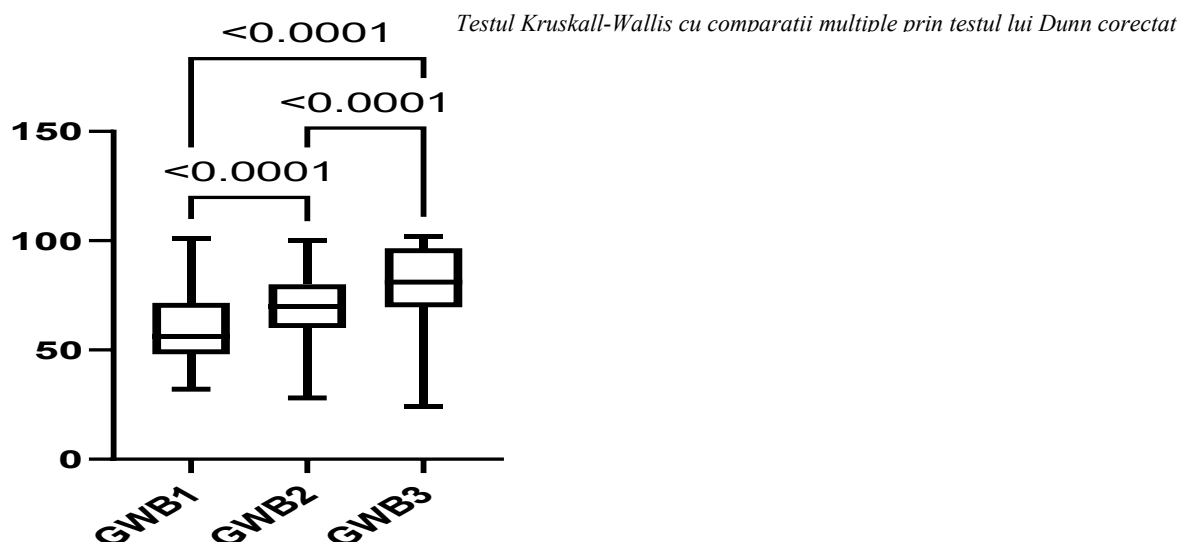


Figura 96. Bunăstărea psihologică a pacientului cu LNH în dinamică

Deloc surprinzător, nivelurile de stres au fost reduse semnificativ pe parcursul tratamentului și au fost mai ridicate la finalizarea tratamentului.

Tabelul 54. Interrelația dintre bunăstarea psihologică generală evaluată în dinamică și mediul de proveniență

Bunăstarea psihologică	GWB1		GWB3	
	Urban abs, %, ÎÎ 95%	Rural abs, %, ÎÎ 95%	Urban abs, %, ÎÎ 95%	Rural abs, %, ÎÎ 95%
Stres înalt	51 (56.6) 45.8-67	44 (62) 50-73	18 (20) 12.3-30	7 (9.9) 4-19.3
Distres mediu	17 (18.9) 11.4-28.5	9 (12.7) 6-23	11 (12.2) 6.3-21	10 (14.1) 7-24
Bunăstare	22 (24.5) 16-35	18 (25.3) 16-37	61 (67.8) 30-46	54 (76) 64-85
Total	90 (100)	71 (100)	90 (100)	71 (100)

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente, GWB1- starea psihoemoțională la evaluarea inițială; GWB3 – starea psihoemoțională la evaluarea peste 6 luni de la inițierea tratamentului de I linie.

Se stipulează precum că printre populația din mediul rural diagnosticul de boală oncologică ar fi însoțit de un stres psihoemoțional mai înalt pe motiv de mai mari prejudicii, frustrări. Din acest motiv s-a propus estimarea bunăstării psihologice generale și în funcție de mediul de proveniență a 161 de respondenți cu LNH, dintre care 90 (60%) (ÎÎ 95%, 48%-64%) de pacienți s-au dovedit a fi din mediul urban versus 71 (40%) (ÎÎ 95%, 36%-52%) de bolnavi din mediul rural (tabelul 54).

Analiza pacienților cu LNH conform mediului de proveniență și starea psihoemoțională a demonstrat că independent de mediul de proveniență, a fost net superior estimat un nivel înalt de stres psihoemoțional la 95 (59%) (Î 95%, 51%-67%) de pacienți, printre care se regăsesc 53.7% (Î 95%, 43%-64%) de locuitori urbani și 46.3% (Î 95%, 36%-57%) de locuitori rurali. Nu s-au constatat nici diferențe evidente în funcție de mediul de trai la evaluarea ulterioară în timp a stării psihoemoționale, căci nivel redus de stres manifestat prin bunăstare psihoemoțională generală a atins valori satisfăcătoare la 115 (71.4%) (Î 95%, 64%-78%) de respondenți printre care se regăsesc 53% (Î 95%, 43.5%-62%) de locuitori urbani și 47% (Î 95%, 37.6%-56%) de locuitori din mediul rural. O diferență în funcție de mediul de proveniență, în raport de 3.8:1 s-a apreciat în cazul analizei repartizării pacienților cu LNH cu nivel înalt de stres evaluat în timp. La pacienții din mediul urban s-a apreciat un număr mai mare de cazuri cu stres înalt restant versus pacienții din mediul rural: 18 (20%) (Î 95%, 12.3%-30%) și 7 (9.9%) (Î 95%, 4%-19.3%), respectiv.

Evaluarea și compararea scorului GWB1 inițial în cadrul primului interviu și ulterior GWB3 peste 6 luni și la finalizarea programului de tratament, conform sexului pacientului a scos în evidență că un nivel înalt de stres la etapa de stabilire a diagnosticului dezvoltă toți pacienții independent de sex cu o ușoară prevalare la 55.8% (Î 95%, 45.2%-66%) de femei versus 44.2% (Î 95%, 34%-55%) de bărbați. Bunăstarea psihoemoțională generală în cadrul evaluării primare s-a înregistrat mai înaltă la bărbați în 67.5% (Î 95%, 51%-81%) de cazuri spre deosebire de aceeași bunăstare la femei în 32.5% (Î 95%, 18.6%-49%) de cazuri.

Aprecierea aceluiași stări psihoemoționale peste 6 luni de la inițierea terapiei, scoate în evidență o dinamică pozitivă prin reducerea drastică la doar 25 (15.5%) (Î 95%, 10%-22%) al cazurilor de stres psihoemoțional înalt: 64% (Î 95%, 42.5%-82%) femei și 36% (Î 95%, 18%-57%) bărbați, dar și o creștere esențială a respondenților cu bunăstare psihoemoțională la 115 (71.4%) (Î 95%, 64%-78%) de pacienți dintre care s-au regăsit 59.1% (Î 95%, 49.6%-68%) de bărbați și 29.2% (Î 95%, 32%-50%) de femei (figura 97).

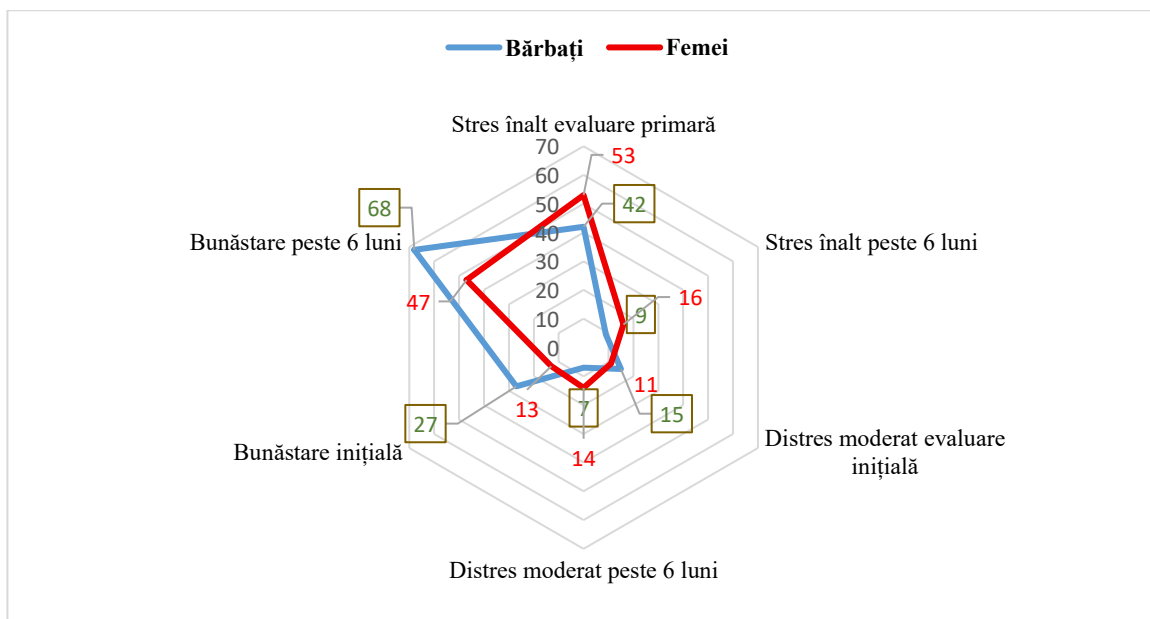


Figura 97. Prezentarea grafică a bunăstării psihoemoționale evaluate în dinamică conform sexului.

Analiza pacienților cu LNH (n=161) conform categoriei de vârstă și stării psihoemoționale a demonstrat o incidență majoră a stresului înalt la respondenții care se regăsesc în categoria de vârstă de peste 65 de ani și de 35-65 de ani, fiind stabilit în 66% (ÎÎ 95%, 50%-80%) și 56% (ÎÎ 95%, 46%-66%) de cazuri, respectiv. Toți pacienții tineri de 18-34 de ani s-au apreciat în urma autoevaluării ca dezvoltând un nivel înalt de stres (figura 98).

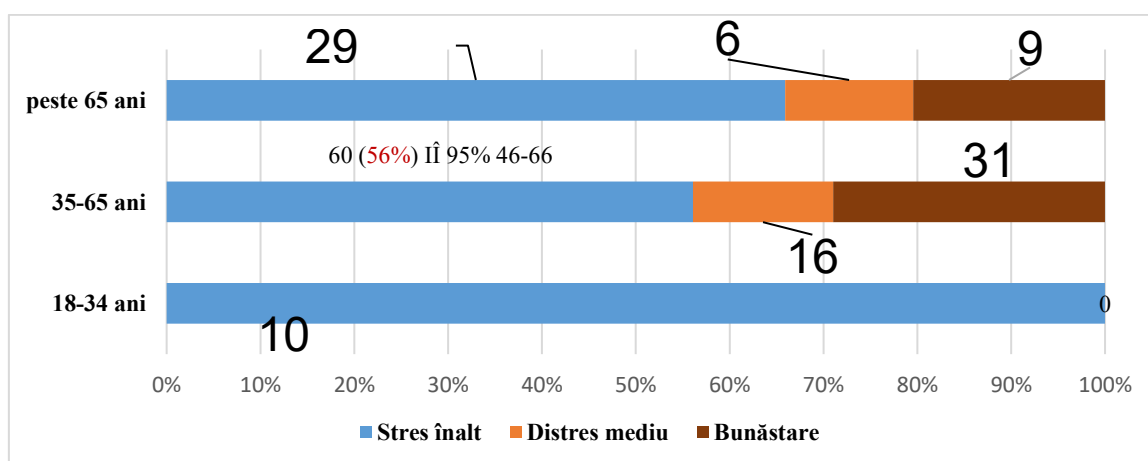


Figura 98. Prezentarea grafică a GWB conform vârstei în LNH.

Prezentarea grafică a pacienților conform tipului LNH și GWB a înregistrat un număr evident de pacienți cu LNH agresive cu stres înalt în cazul autoevaluării inițiale până la includerea în programul de tratament (GWB1). Dovadă fiind, 59 (64.8%) (ÎÎ 95%, 54%-74.6%) de pacienți cu LNH agresive cu nivel de stres înalt în comparație cu 36 (36.2%) (ÎÎ 95%, 39%-63.5%) de

pacienți cu LNH indolente cu aceeași stare psihoemoțională. În cazul distresului mediu evaluat inițial s-au apreciat 16 (17.6%) (ÎÎ 95%, 10.4%-27%) pacienți cu LNH agresive versus 10 (14.3%) (ÎÎ 95%, 7%-25%) pacienți cu LNH indolente. Analogic s-au observat predominări ale cazurilor cu LNH agresive cu stres înalt și distres mediu la evaluarea în timp peste 6 luni de la inițierea tratamentului specific. Dar, îmbucurător este faptul că scade numărul pacienților la 25 (15.5%) (ÎÎ 95%, 10%-22%) cu LNH agresive și LNH indolente cu astfel de dereglări psihoemoționale: 80% (ÎÎ 95%, 59.3%-93%) respondenți cu LNH agresive cu stres înalt versus 20% (ÎÎ 95%, 6.8%-40.7%) respondenți cu LNH indolente.

Dar, autoevaluarea GWB1 a condiționat o dispersare inversă celei descrise mai sus în funcție de tipul LNH. S-a apreciat o frecvență mai superioară printre pacienții cu LNH indolente în 23 (14.3%) (ÎÎ 95%, 9.3%-21%) de cazuri comparativ cu 17 (10.6%) (ÎÎ 95%, 6.3%-16.4%) cazuri cu LNH agresive la evaluarea primară. Rezultate deopotrivă a nivelului de GWB s-a autoevaluat de către 58 (36%) (ÎÎ 95%, 28.6%-44%) de pacienți cu LNH indolente și 57 (35.4%) (ÎÎ 95%, 28%-43%) de pacienți cu LNH agresive (figura 99).

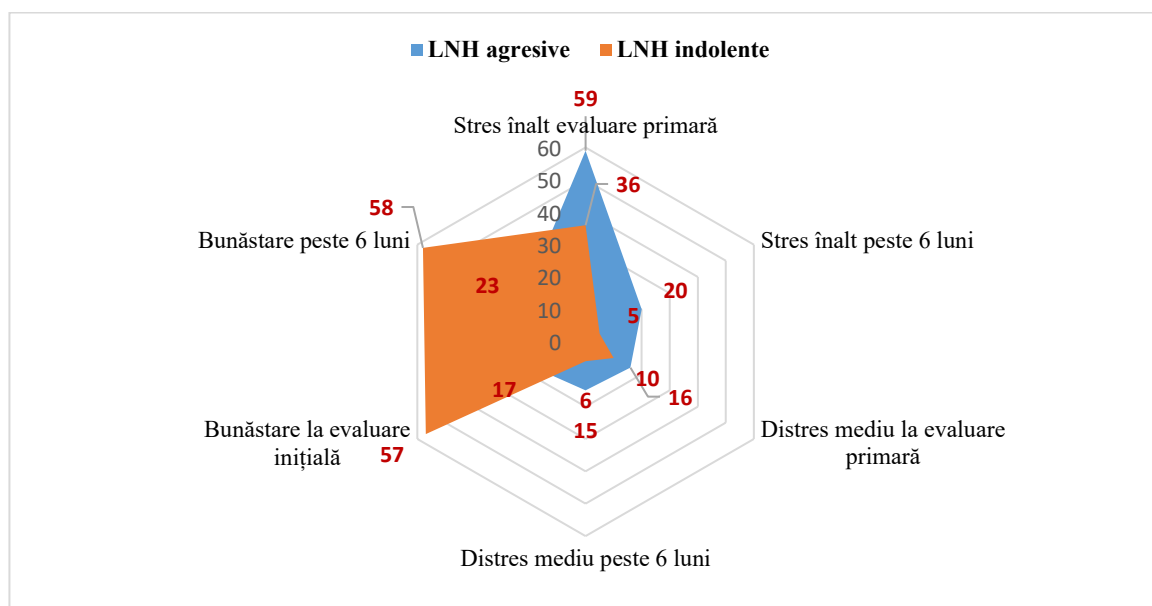


Figura 99. Prezentarea grafică a Scorului GWB evaluat în dinamică conform tipului LNH

Analiza pacienților în cazul autoevaluării primare a demonstrat că independent de stadiul bolii, localizat (I-II) sau generalizat (III-IV), pacienții înregistrează nivel înalt de stres psihoemoțional în 97 (60.2%) (ÎÎ 95%, 52%-68%) de cazuri, urmat de o frecvență mai mică a cazurilor de bunăstare psihoemoțională la 33 (24.3%) (ÎÎ 95%, 14.6%-27.6%) de pacienți și mult

mai rar în ambele loturi de pacienți a fost înregistrat distres mediu la 25 (15.5%) (Î 95%, 10%-22%) de respondenți (tabelul 55).

Tabelul 55. Starea psihoemoțională evaluată în dinamică conform stadiului LNH

Bunăstarea psihoemoțională	GWB1		GWB3	
	Stadiile I-II abs, %, Î 95%	Stadiile III-IV abs, %, Î 95%	Stadiile I-II abs, %, Î 95%	Stadiile III-IV abs, %, Î 95%
Stres înalt	29 (52.7) 39-66	68 (64) 54-73	9 (16.3) 3-10	17 (16) 9.6-24
Distres mediu	11 (20) 10.4-33	14 (13.2) 7.4-21	7 (12.7) 5.2-24	14 (13.2) 7.4-21
Bunăstare	15 (27.3) 16-41	18 (22.8) 10-25	39 (71) 57-82	75 (70.8) 61-79
Total	55 (100)	106 (100)	55 (100)	106 (100)

Notă: Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente; GWB1 – bunăstare psihoemoțională la evaluarea primară; GWB3 – bunăstare psihoemoțională la evaluarea peste 6 luni de la inițierea tratamentului de I linie.

În cadrul evaluării în dinamică s-a observat situația inversă prin aprecierea a 114 (70.7%) (Î 95%, 63%-78%) de pacienți cu o bunăstare psihoemoțională generală, urmată de 26 (16.2%) (Î 95%, 11%-23%) de bolnavi la care s-a menținut nivel înalt de stres și din nou cel mai rar au fost înregistrate distrese medii la 21 (13.1%) (8.3%-19%) de respondenți cu LNH.

SHORT FORM (SF-8)

Scorul SF-8 este un instrument generic utilizat pentru măsurarea calității vieții legate de sănătate. Scara de sănătate fizică (domeniul fizic – DF) a fost investigat la 161 (100%) de pacienți cu LNH în cadrul primului interviu, cu un scor mediu de 63.8 (interval, 20-100, medie, 56, Î 95%, 51%-62%). Scara de sănătate mintală (domeniul mintal – DM) la același grup de respondenți eligibili studiului a avut un scor mediu 55.3 (interval, 15-100, medie, 47, Î 95%, 41%-54%). Având în vedere că, scorurile > 50 indică o stare de sănătate mai bună, iar scorurile < 50 reprezintă o calitate a vieții joasă, putem constata că în ambele domenii (DF și DM) în mediu se apreciază o stare de sănătate bună.

Tabelul 56. Valoarea scorurilor DF și DM (< 50 sau > 50) conform tipului LNH

SF-8	Total pacienți	LNH A		LNH I	
		Scor < 50 abs, %, Î 95%	Scor > 50 abs, %, Î 95%	Scor < 50 abs, %, Î 95%	Scor > 50 abs, %, Î 95%
DF	161	11 (12) 6.2-21	80 (88) 79.4-94	8 (11.4) 5-21	62 (88.6) 79-95
DM		23 (25.3) 17-35	68 (74.7) 64-83	14 (20) 11-31	56 (80) 69-88

Notă: DF – domeniu fizic, DM – domeniu mintal, LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive, LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente, Î – interval de încredere, % - frecvența.

Conform tabelului 56 s-a constatat că independent de domeniul cercetat, fizic sau mintal, la pacienții cu LNH au prevalat scorurile > 50, fapt ce indică o stare de sănătate bună. Independent

de tipul LNH agresiv sau indolent, s-a constatat o alterare a calității vieții pacienților cercetați cu scor < 50 preponderent din contul DM față de DF în raport de 2:1 – 37 (23%) (Î 95%, 17%-30%) versus 19 (11.8%) (Î 95%, 7.3%-18%) cazuri.

Evaluarea acestor scoruri în funcție de tipurile LNH nu denotă o diferență statistică (test *Wilcoxon rank sum*, $p = 0,9$), dar totuși scorurile cele mai mici în ambele domenii au fost estimate la pacienții cu LNH agresive.

Tabelul 57. Scorurile DF și DM conform tipului LNH

SF-8	DF		DM	
	LNH A	LNH I	LNH A	LNH I
Scorul mediu	64.5	63	56.3	54
Scor minim	20	25	15	25
Scor maxim	100	90	90	100

Notă: DF – domeniu fizic, DM – domeniu mintal, LNH A – limfoame non-Hodgkin agresive, LNH I – limfoame non-Hodgkin indolente.

5.2. Estimarea complianței la tratament a pacienților cu LNH

Obiectivizarea complianței la tratament a fost estimată în dinamică prin autoevaluare cu completarea Chestionarului de aderență la tratament *MORISKY-8*. Conform rezultatelor obținute complianța la tratament a fost grupată în 3 categorii: joasă, medie și înaltă. În cadrul evaluării primare (EvI) la 73 (45.4%) (Î 95%, 37.5%-53.4%) de pacienți a fost notată o complianță medie, urmată de o complianță înaltă în 59 (36.6%) (Î 95%, 29%-44.6%) de cazuri. Mai rar, la 29 (18%) (Î 95%, 12.4%-24.8%) de respondenți s-a constatat o complianță joasă la tratament. La evaluarea în dinamică pe parcursul tratamentului (Ev II) și ulterior la finele primei linii de tratament (Ev III) gradul de complianță practic nu a înregistrat modificări evidente (figura 100; *Testul Chi²*, 0.8 (g.l. = 4), $p = 0.93$).

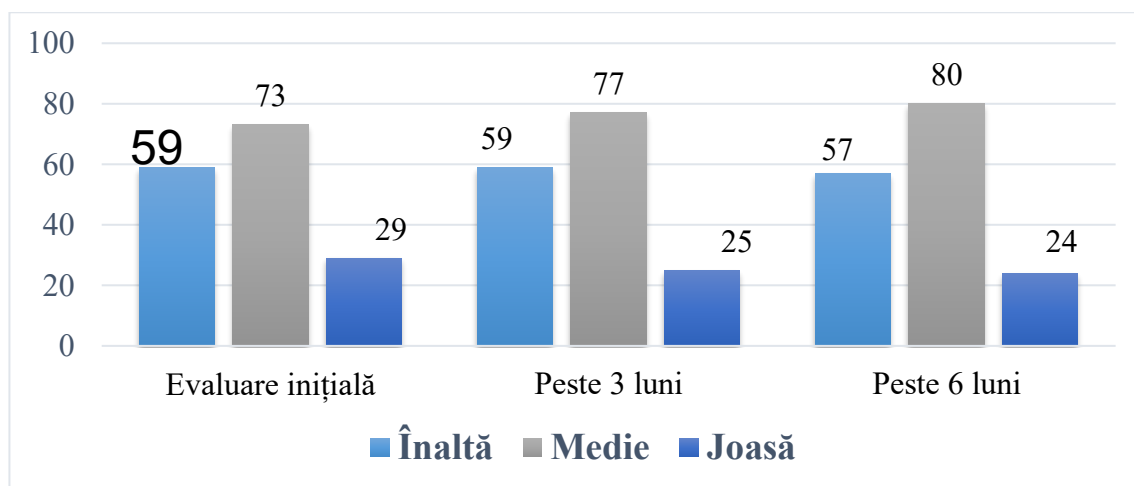


Figura 100. Prezentarea grafică a complianței la tratament în dinamică

Complianța medie la tratamentul citostatic a înregistrat o creștere la 77 (47.8%) (Î 95%, 40%-56%) (Ev II) și apoi la 80 (49.7%) (Î 95%, 41.7%-57.7%) de respondenți, respectiv (Ev III). Nivelul scăzut de complianță a avut tendința de reducere spre 25 (15.6%) (Î 95%, 10.3%-22%) de bolnavi (Ev II), iar apoi 24 (14.9%) (Î 95%, 9.8%-21.4%) de cazuri (Ev III). Neesențial a înregistrat devieri numărul de pacienți cu LNH cu grad înalt de complianță, înregistrându-se cu aceeași frecvență de 59 (36.6%) (Î 95%, 29%-44.6%) de pacienți la Ev II, iar apoi s-a redus doar cu 2 la 57 (35.4%) (Î 95%, 28%-43.3%) de pacienți în cazurile de evaluare la finisarea primei linii de tratament (Ev III).

Tabelul 58. Nivelul de complianță estimat în dinamică conform sexului

Nivel de complianță	Femei n (%), Î 95%			Bărbați n (%), Î 95%		
	Ev. I	Ev. II	Ev. III	Ev. I	Ev. II	Ev. III
Înalt	24 (31), 21-43	24 (31), 21-43	22 (28.6), 19-40	34 (40.5), 30-52	35 (41.7), 31-53	35 (41.7), 31-53
Mediu	41 (52.2), 41.5-65	42 (54.5), 43-66	44 (57.1), 45-68	33 (40), 28.8-50.5	35 (41.7), 31-53	36 (42.9), 32-54
Jos	13 (16.8), 9.3-27	11 (14.5), 7.3-24	11 (14.3), 7.3-24	16 (19.5), 11-29	14 (16.6), 9.4-26	13 (15.4), 8.5-25
Total	77 (100)	77 (100)	77 (100)	84 (100)	84 (100)	84 (100)

Notă: Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente, Ev. – evaluare.

Repartizarea pacienților cu LNH conform sexului și nivelului de complianță la tratament evaluată în dinamică determină menținerea prioritară a două extreme de nivele (înalt și jos) la bărbați cu o distribuție procentuală de 40.5%-41.7% pentru nivel înalt și de 15.4%-19.5% pentru nivel jos de complianță, spre deosebire de aceleași nivele (înalt și jos) înregistrate la femei 28.6%-31% și 14.3%-16.8%, respectiv. În cazul evaluării în dinamică, nivelul mediu de complianță a predominat la ambele sexe, dar într-o proporție mai înaltă s-a menținut la femei variind între 52.2%-57.1%, spre deosebire de frecvența nivelului mediu la bărbați care a înregistrat 40%-42.9% (*Testul Chi²*, 9.94 (g.l. = 10), $p = 0.45$) (tabelul 58).

Tabelul 59. Nivelul de complianță estimat în dinamică conform vârstei

Nivel de complianță	Vârsta < 65 de ani n (%), Î 95%			Vârsta > 65 de ani n (%), Î 95%		
	Ev. I	Ev. II	Ev. III	Ev. I	Ev. II	Ev. III
Înalt	47 (38.8), 30-48	50 (41.3), 32-51	47 (38.8), 30-48	12 (30), 16.6-46.5	9 (22.5), 10.8-38	10 (25), 13-41
Mediu	54 (44.6), 36-54	55 (45.5), 36-55	59 (48.8), 39.6-58	19 (47.5), 31.5-64	22 (55), 38.5-71	21 (52.5), 36-68
Jos	20 (16.6), 10.4-24	16 (13.2), 7.8-20.5	15 (12.4), 7-19.6	9 (22.5), 10.8-38	9 (22.5), 10.8-38	9 (22.5), 10.8-38
Total	121 (100)	121 (100)	121 (100)	40 (100)	40 (100)	40 (100)

Notă: Î – interval de încredere; n – număr de pacienți (absolut); % – număr de pacienți în procente, Ev. – evaluare.

Analiza impactului vârstei asupra nivelului de complianță a demonstrat rezultate provocatoare (*Testul Chi²*, 10.97 (g.l. = 10), $p = 0.36$). Independent de vârstă la evaluarea în dinamică mai frecvent s-a apreciat o complianță medie la tratament, urmată de numărul pacienților la care s-a înregistrat complianță înaltă la tratament (tabelul 59).

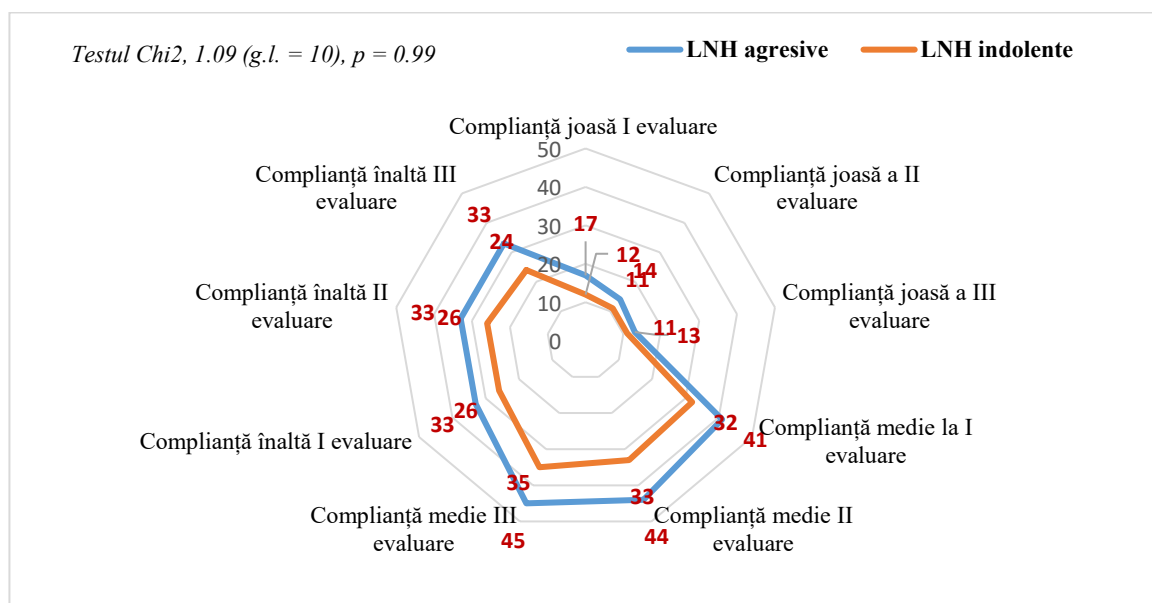


Figura 101. Prezentarea grafică a complianței estimate în dinamică conform tipului LNH

Conform rezultatelor din figura 101, s-a constatat că pacienții cu LNH nu înregistrează diferențe semnificative (*Testul Chi²*, 1.09 (g.l. = 10), $p = 0.99$) ale nivelului de complianță. Independent de tipul LNH, de perioada de evaluare, predomină pacienții cu LNH cu nivel mediu de complianță, urmat de nivelul înalt. Constant nivel înalt de complianță s-a menținut la 33 (36.7%) (Î 95%, 26.4%-47%) de pacienți cu LNH agresive.

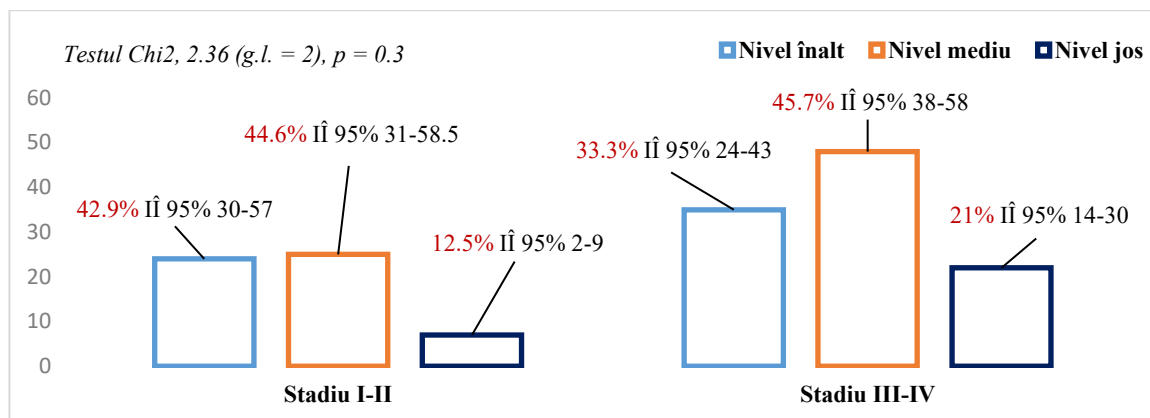


Figura 102. Prezentarea grafică a nivelului de complianță conform stadiului LNH

Conform figurii 102, se constată că printre cei 56 (34.8%) (Î 95%, 27.5%-42.7%) de pacienți cu stadii locale (I-II) ale LNH, nivelul înalt și mediu de complianță au predominat estimativ în aceeași distribuție procentuală de 42.9 % (Î 95%, 30%-57%) și 44.6% (Î 95%, 31%-58.5%), respectiv. La același subgrup de pacienți cu LNH cu stadii locale (I-II), nivelul jos de complianță a fost doar în 12.5% (Î 95%, 2%-9%) cazuri. Este important de subliniat o caracterizare neuniformă a pacienților cu LNH în stadii generalizate (III-IV) în funcție de nivelul de complianță, cu creșterea ponderii procentuale a subiecților cu complianță joasă – 21% (Î 95%, 13.6%-30%) (Chi^2 , 2.36, g.l. = 2, $p = 0.3$).

În contextul cercetării la analiza răspunsurilor din Chestionarul *MORISKY-8* care au condiționat nivelul mediu de complianță în detrimentul celui înalt s-au evidențiat 2 întrebări precum:

1. „Au fost cazuri când ați redus doza sau ați stopat medicația deoarece v-ați simțit rău după administrarea lui, fără a preîntâmpina medicul?”
2. „Atunci când considerați că simptomele bolii sunt controlate, vi se întâmplă să stopați medicația?”.

Această constatare ar servi ca recomandare pentru medici și personalul medical de a școlariza, explica și atenționa mai mult pacienții primari cu LNH importanța nivelului înalt de complianță la tratament.

Sinteza capitolului 5

Vârsta ($p=0.7$), sexul ($p=0.8$), ICC ($p>0.9$), stadiul LNH ($p=0.9$), simptomele de intoxicare generală B ($p=0.7$) nu au avut un impact semnificativ asupra nivelurilor QLQ din EORTC scor, sugerând că alți factori ar putea determina diferite niveluri de scor. Un QLQ mai ridicat a fost estimat la pacienții cu LNH indolente versus cu LNH agresive, deși diferența nu a atins semnificație statistică ($p=0.051$).

Evaluarea IPI a demonstrat că la 68 (42.2%) (ÎI 95%, 34.5%-50%) de pacienți cu un IPI scăzut cu mediana de 66.7, media de 65.7, (ÎI 95%, 61%-71%) al QLQ versus scor global la 93 (57.8%) (ÎI 95%, 50%-65.5%) de pacienți un IPI intermediar și ridicat, cu mediana de 58.3, media de 57.7, (ÎI 95%, 54%-62%) au arătat niveluri semnificativ mai scăzute ale scorului QLQ ($p=0.02$), indicând rolul și impactul progresiei LNH în determinarea QLQ EORTC a pacientului.

Un QLQ EORTC mai înalt la debut ganglionar a câte 28 (67%) (ÎI 95%, 49%-79%) de pacienți fiecare. Tipul LNH ($p=0.6$), debutul ($p=0.8$), stadiul bolii ($p>0.9$), IPI ($p=0.2$) și simptomele B ($p=0.5$) nu au fost asociate cu distribuția SF al EORTC în rândul respondenților, sugerând prezența altor factori de risc. În acest studiu, vârsta nu a avut o influență semnificativă asupra SS EORTC ($p=0.5$), independent de sex ($p=0.4$), de tipul LNH ($p=0.2$), localizarea focarului tumoral și stadiu ($p>0.9$), IPI ($p>0.16$).

Scorul GWB mediu de 56 (interval între 32 – 101, medie-59, ÎI 95%, 57% – 62%), a corespuns unui nivel ridicat de stres independent de mediul de proveniență, de sex, stadiu, dar a fost în funcție de vârstă fiind estimat majoritar în categoria de vârstă de peste 65 de ani 66% (ÎI 95%, 50%-80%) și de 35-65 de ani 56% (ÎI 95%, 46%-66%) de cazuri. Nivelurile de stres au fost reduse semnificativ în urma programului de tratament și au fost mai ridicate la finalizarea tratamentului.

Independent de tipul LNH, la evaluarea SF-8 se constată o alterare a calității vieții pacienților cercetați cu scor mai mic de 50 preponderent din contul DM față de DF în raport de 2:1 – 37 (23%) (ÎI 95%, 17%-30%) versus 19 (11.8%) (ÎI 95%, 7.3%-18%) cazuri ($p=0.9$).

Gradul de complianță pe parcursul tratamentului nu a înregistrat modificări evidente (Testul χ^2 , 0.8 (g.l. = 4), $p=0.93$), cu prevalarea gradul înalt și mediu și nu a fost în funcție de sex (Testul χ^2 , 9.94 (g.l. = 10), $p=0.45$), de vârstă (Testul χ^2 , 10.97 (g.l. = 10), $p=0.36$), tipul LNH (Testul χ^2 , 1.09 (g.l. = 10), $p=0.99$), dar cu o creștere a ponderii procentuale cu complianță joasă a pacienților în stadiile III-IV cu LNH indolente – 13.7% (ÎI 95%, 8.8%-20%) (χ^2 , 2.36, g.l. = 2, $p=0.3$).

Acceași dinamică pozitivă evolutivă a scalelor pentru încărcătura simptomelor (deși nu semnificative statistic), condiția fizică, oboseala și impactul emoțional au fost apreciate peste 3 luni.

Toate cele expuse și concluzionate au fost promovate și au stat la baza pilotării cu suportul Organizației Mondiale a Sănătății, colegilor IMSP Institutul Oncologic a Școlii pacientului oncologic dedicată pacienților, supraviețuitorilor și îngrijitorilor în cadrul Congresului Național de Oncologie 2025. Inițiativa a fost concentrată pe o abordare holistică, oferind sesiuni despre: suport psihologic pentru a gestiona impactul emoțional al diagnosticului, nutriția pacientului oncologic, reabilitarea medicală, importanța complianței la tratament.

Activitatea a promovat conceptul de îngrijire centrată pe pacient, care plasează persoana în centrul actului medical și al procesului de recuperare. „Școala pacientului oncologic” a oferit pacienților și îngrijitorilor informații practice, consiliere specializată și sprijin multidisciplinar, contribuind la o mai bună adaptare pe parcursul tratamentului și după finalizarea acestuia.



Figura 103. Imagini proprii din cadrul Școlii pacientului Oncologic



Figura 104. Imagini proprii din cadrul Școlii pacientului oncologic

DISCUȚII

Tratamentul modern al LNH permite prelungirea duratei de viață, vindecarea, dar în același timp, complicațiile asociate bolii și tratamentului propriu-zis, prezintă impact asupra calității vieții [6]. Dereglările de hemostază asociate LNH, dezvoltă complicații severe, limitează opțiunile de tratament și rezultatele acestuia, alterând calitatea vieții lor [8, 9], inclusiv influențează mortalitatea [10]. Riscul complicațiilor trombotice este de patru ori mai mare la pacienții cu malignitate versus la populația generală [11].

Starea de hipercoagulabilitate sangvină este indusă multifactorial printr-o interacțiune complexă și sinergică a diverșilor factori, inclusiv componentul inflamator, dereglare hemostatică, deficit fibrinolitic și disfuncții celulare, vasculare cu flux sanguin anormal și angiogeneză tumorală patologică [28-30, 96]. Probabilitatea TEV crește în funcție de totalitatea factorilor de risc evaluați nemijlocit la fiecare pacient în parte care pot fi grupați în factori de risc individuali, specifici LNH și secundari tratamentului antitumoral.

Prezența anticorpilor aCL poate contribui la majorarea riscului complicațiilor trombotice la pacienții cu hemopatii maligne. Studiul dat a urmărit să evidențieze aspectele de frecvență, particularitățile clinice și impactul asupra hemostazei al sintezei de anticorpi aCL la pacienții cu LNH.

Cercetarea în cauză a pus în evidență prevalența la pacienții primari diagnosticați cu LNH un nivel ridicat (repartizat în proporție de 16.2% (Î 95%, 10.8%-23%)) de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL versus populația generală (5%-8%), indicând faptul că dezvoltarea LNH ar avea un rol ipotetic declanșator în sinteza eronată a unuia sau mai multor anticorpi aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GPI IgG, anti β 2GPI IgM și AL. Revizuirea analitică internațională a rezultatelor studiilor publicate cu referire la incidența, frecvența și tipul predominant de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL testați pozitiv la pacienții cu LNH, demonstrează rezultate distincte. Datele noastre se conjugă cu cele identificate în cadrul studiului Departamentului de Medicină Internă, Chandigarh, India cu constatarea anticorpilor enumerați în proporție de 22.8% (Î 95%, 15%-32%) printre pacienții primari cu LNH [61], iar studiul de cohortă cu caracter prospectiv realizat de echipa tailandeză condusă de Kansuttiwivat (2023) susține o prevalență cu 9.4% (18.2% vs 8.8%) mai mare al anticorpilor aCL la pacienții cu afecțiuni maligne, în comparație cu pacienții din populația generală [56]. Un nivel considerabil mai mare (37.5% Î 95%, 30%-46%) al anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL a fost apreciat printre 154 de pacienți primari cu LNH de către cercetătorii Spitalului Siriraj, Universitatea Mahidol, Bangkok, Thailanda [25].

În cadrul studiului retrospectiv al 120 de respondenți cu tumori maligne condus de Gebhart (2014) s-a concluzionat, că limfoamele maligne (LNH și LH) ar fi cele mai frecvente procese tumorale asociate cu sinteza de anticorpi [116].

Rezultatele cercetării date evocă o sinteză eronată de anticorpi aCL la pacienții cu LNH cu vârsta cuprinsă între 24 și 71 de ani, cu predominarea în 45.5% (ÎI 95%, 16.8%-76.6%) de cazuri în categoria de vârstă 18-34 de ani. În același context, este necesar de menționat că pozitivitatea anticorpilor aCL, β 2GPI, AL a fost prezentă la pacienții cu LNH cu mediana vârstei de 50.5 de ani ($p=0.005$), spre deosebire de grupul pacienților cu LNH seronegative cu mediana vârstei de 59.5 de ani. Date similare prezintă studiul de cohortă retrospectiv al Departamentului de Hematologie, Institutul Mexican del Seguro Social (2017-2019), cu aprecierea vârstei mediane a lotului de pacienți cu LNH și autoanticorpi (anticorpi antifosfolipidici, anticorpi anti-neutrofile citoplasmice, anticorpi antinucleari) de 52 de ani, cu un interval de la 18 la 85 de ani [333].

Rezultat, statistic nesemnificativ, s-a obținut în cazul interpretării interrelației pacienților cu LNH și anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi în funcție de sex: 53.8% (ÎI 95%, 33.4%-73.4%) bărbați și 46.2% (ÎI 95%, 27%-66.6%) femei. Important de consemnat că, în SAFL primar, dar și alte citopenii mediate imun (de exemplu, trombocitopenie imună sau anemie hemolitică autoimună) sexul feminin a fi predominant datorită unei strânse corelații cu bolile autoimune și complicațiile imune, care afectează mai frecvent populația feminină [330, 331]. Rezultate heterogene prezintă studiul thailandez prospectiv, de cohortă (2017-2018) care a constatat o probabilitate mai mare de pozitivitate a anticorpilor aCL de 61,8% ($p=0,03$) pentru sexul masculin în LNH [25].

Este cert demonstrat faptul că LB sunt responsabile de sinteza fiziologică de anticorpi prin activarea sistemului imun [332] cu o probabilitate mai mare al acelorași LB devenite tumorale să inițieze sinteza eronată de anticorpi într-o cantitate mai mare. Datele noastre sugerează că, riscul asocierii sintezei eronate de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL în timpul răspunsului imun la proliferarea tumorală în LNH a fost evident mai mare în cazul originii B celulare (100%) versus T celulare. O predominare procentuală înaltă de 92.2% al LNH B celulare asociate cu anticorpi aCL versus 5.8% LNH T celulare și 2.6% de LNH NK/T celulare a fost înregistrată în cadrul studiului echipei Kungwankiattichai [25].

Cercetarea noastră a consemnat, precum că anticorpilor aCL și anti β 2GPI de tip IgM au prevalat evident față de anticorpilor aCL și anti β 2GPI de tip IgG în proporție de 8:1. Conform datelor studiului multicentric a lui Kelchtermans (2016), corelații mai semnificative cu tromboză au avut IgG decât a IgM, dar au fost găsite asocieri semnificative cu tromboza pentru anticorpilor de tip IgM, dar nu și pentru anticorpilor tip IgG [77]. Deși subtipul IgG este manifest la majoritatea persoanelor cu SAFL, primar sau secundar, care au dezvoltat eveniment trombotic, alte modele de anticorpi aFL pot fi, de fapt, asociate cu tromboză, anticorpilor aCL fiind al doilea cei mai frecvent asociați cu rolul ambelor IgG [78, 79].

Rezultatele cercetării curente denotă că printre cei 26 (16.2%) (ÎI 95%, 10.8%-23%) de pacienți estimați cu anticorpi seropozitivi (AL, aCL, anti β 2GPI), 76.9% (ÎI 95%, 56.3%-91%) se

regăsesc cu LNH agresive și doar 23.1% (Î 95%, 9%-43.7%) pacienți au fost confirmați cu LNH indolente în raport de 3,3:1 ($p=0.03$). Riscul relativ (RR) de asociere a sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GP1, AL este de 1.46 cu Î 95%, 1.066-1.85, iar Odds Ratio (OR) este de 3.01 cu Î 95%, 1.17-7.71. Constatările cercetării în cauză sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate, care confirmă o prevalență per general a LNH agresive cât și o asociere mai frecventă a componentului autoimun [55]. Dar, Rimesh și colegii săi (2020) din cadrul Departamentului de Medicină Internă, Institutul de Educație și Cercetare Medicală Postuniversitară din Chandigarh, India nu au concluzionat despre o asociere statistic semnificativă a seropozitivității în funcție de tipul histologic a LNH [61].

Ulterior s-a analizat același obiectiv, dar în funcție de subtipurile nemijlocite ale LNH agresive și indolente care s-au dovedit a fi seropozitive. O poziție de lider printre subtipurile agresive ale LNH cu anticorpi aCL, anti β 2GP1, AL sintetizați s-a adeverit a fi DLBCL – în 55% (Î 95%, 31.5%-77%) de cazuri cu o distribuție procentuală de 12.1% din toate 91 (56.5%) (Î 95%, 49%-64%) de cazuri de LNH agresive analizate în studiu. În funcție de proliferarea expresiei genice, printre DLBCL tip ABC/non-GSB versus tip GSB în raport de 2:1 a fost asociat cu sinteza eronată de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL.

Din 70 (43.5%) (Î 95%, 36%-52%) de pacienți cu LNH indolente au fost înregistrate doar 8.6% (Î 95%, 3.2%-17.7%) cazuri de pozitivitate ale anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL. LLLM în 66.6% (Î 95%, 22%-96%) de cazuri asociate cu unipozitivitatea AL și a câte 16.6% (Î 95%, 0.4%-64%) cazuri de LNH marginal și LNH folicular gr. II, similar din contul pozitivității AL.

Apoi, s-a propus de evaluat dacă seropozitivitatea anticorpilor ar corela cu localizarea focarului tumoral primar a LNH. Rezultatele studiului în cauză expun o frecvență mai înaltă a asocierii sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL în LNH cu debutul în ganglionii limfatici 77% (Î 95%, 56.3%-91%) de cazuri, versus debut extranodal - 23% (Î 95%, 22.3%-96%) de cazuri. Debut extranodal cu asocierea de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi a fost estimat preeminent la nivelul organelor sistemului gastrointestinal (2.5%), urmat de sistemul genitourinar (1.2%). Această repartizare în favoarea debutului ganglionar ar putea fi datorat unei frecvențe mai înalte a debutului la nivel de ganglioni limfatici per total în LNH din studiul nostru, independent de asocierea anticorpilor. Aceste rezultate se conjugă cu raportările cazului clinic ale Spitalului Universitar Rijeka, Croația (2019) cu referire la testare pozitivă în ser a anticorpilor mai sus enumerați preponderent în LNH cu debut la nivelul ganglionilor limfatici din diferite zone anatomice care au indus anomalii ale testelor de coagulare [62] și cu publicațiile spaniole de caz de LNH limfocitar primar cu celule mici al glandelor lacrimale și de recidivă de limfom extranodal al zonei marginale (MALT) complicată cu tromboza în artera cerebrală și vasele pulmonare și renale indusă de sindromul catastrofal de anticorpi antifosfolipidici [63, 64].

S-a apreciat lipsa asocierii statistice al LNH cu anticorpi seropozitivi în funcție de stadiile locale (I-II) sau generalizate (III-IV) ($p=0.07$). Rezultate similare, precum prezența unuia din anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL nu au fost semnificativ statistic asociată cu stadiul LNH, prezintă studiul observațional prospectiv al Institutului Postuniversitar de Educație și Cercetare Medicală, Chandigarh, India (2020) [61] și studiul Universității de Guadalajara, Mexic condus de Barreno-Rocha și echipa sa (2023) [333].

Analiza integrată a pacienților cu LNH agresive ($p=0.46$) și LNH indolente ($p=0.27$) cu anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL apreciați pozitivi în funcție de gradul de diseminare al LNH, permite de-a concluziona despre lipsa asocierii statistice semnificative în funcție de gradul de diseminare al procesului tumoral limfoproliferativ. *Riscul relativ (RR)* de asociere a sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL în cazul dezvoltării LNH agresive în funcție de stadiu este de 0.82 cu Î 95%, 0.54%-1.39%, iar *Odds Ratio (OR)* este de 0.67 cu Î 95%, 0.26%-1.92%. Interpretarea acelorași parametri de risc la pacienții cu LNH indolente demonstrează un *Risc relativ (RR)* de asociere de 0.47 cu Î 95%, 0.17%-1.77%, iar *Odds Ratio (OR)* de 0.37 cu Î 95%, 0.08%-2.19%.

Pe parcursul studiului s-a analizat interrelația dintre riscul sintezei de anticorpi și prezența unuia dintre simptomele de intoxicare generală B și s-a obținut un rezultat statistic nesemnificativ ($p=0.83$). Riscul relativ (RR) de asociere a sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL este de 1.08 cu Î 95%, 1.73%-1.77%, iar Odds Ratio (OR) este de 1.15 cu Î 95%, 0.5%-2.62%.

Prezentarea absolută și procentuală a asocierii sintezei eronate de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL în funcție de subtipul LNH agresive versus LNH indolente și de prezența (B) sau absența (A) simptomelor de intoxicare generală, atrage atenția la o predominare evidentă al lor în cazul LNH agresive cu simptome B în 42.3% (Î 95%, 23%-63%) de cazuri ($p>0.99$), spre deosebire de LNH indolente la fel cu asocierea simptomelor B în 11.5% (Î 95%, 2.5%-30%) cazuri ($p>0.99$).

Dimensiunile conceptului de pozitivitate tranzitorie a anticorpilor aCL, AL și anti β 2GPI pe parcursul maladiilor infecțioase, oncologice ș.a. au fost expuse pe parcursul ultimilor două decenii [57]. În temeiul celor expuse, s-a considerat binevenită monitorizarea în dinamică prin testarea repetată al acestor anticorpi pentru a demonstra că anticorpii aCL, anti β 2GPI și AL sunt legați de o comorbiditate, dar nu este prezent SAFL clasic. Evaluarea răspunsului la tratament în cazul pacienților cu LNH asociate cu sinteza de anticorpi ($n=26$, 16.2%) (Î 95%, 10.8%-23%) a constatat o regresie progresivă a pozitivității titrului de anticorpi aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GPI IgG, anti β 2GPI IgM și AL în stricta concordanță cu dinamica evolutivă pozitivă al LNH pe fondalul tratamentului aplicat (R-CHOP și scheme analoage), independent de subtipul LNH agresive sau indolente. Realizări similare au fost expuse în concluziile cercetării lui Rimesh și colegii săi (2020), precum 24 (22.8%) (Î 95%, 15.2%-32%) de pacienți cu pozitivitate inițială al

anticorpilor aCL, au fost ulterior în dinamică testați seronegativi la finalizarea programului de tratament, independent de răspunsul obținut la tratamentul specific pentru LNH [61].

S-a propus de analizat critic dovezile disponibile privind dereglările de hemostază, care au fost estimate la 21 (13%) (ÎÎ 95%, 8.3%-19.2%) de pacienți cu o prevalență a cazurilor de tromboză la 18 (85.7%) (ÎÎ 95%, 64%-96.9%) ($p=0.01$) dintre ei spre deosebire de 3 (14.3%) (ÎÎ 95%, 3%-36%) evenimente hemoragice, în proporție de 6:1. Rezultate cu o proporție procentuală mai mică de 5.19% (ÎÎ 95%, 2.3%-10%) tromboze au fost confirmate imagistic printre 154 de pacienți cu LNH în cadrul studiului prospectiv de cohortă din 2017-2018 [25]. Similar cercetării în cauză, TEV a fost raportat la 13.77% (ÎÎ 95%, 11.4%-16.4%) din 777 pacienți cu LNH incluși în studiul retrospectiv (2009-2021) diagnosticați și tratați în Centrul Oncologic al Universității Mansoura, Egipt [337].

Trasând o paralelă între rezultatele cercetării noastre cu referire la localizarea trombozelor în funcție de sistem venos sau arterial, am estimat o prevalență absolută de determinare în sistemul venos, independent de pozitivitatea sau negativitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL. Kungwankiattichai și colegii au concluzionat despre 87.5% (ÎÎ 95%, 47.3%-99.7%) de evenimente trombotice venoase și doar în 12.5% (ÎÎ 95%, 0.3%-52.6%) tromboze arteriale [25]. Rezultate similare de localizare a trombozelor dominant în sistemul venos – 72.7% (ÎÎ 95%, 64%-80%), a publicat echipa Clinicii de Hematologie a Centrului Clinic Universitar din Serbia [111].

Reieșind din repartizarea cazurilor de tromboză în funcție de perioada evoluției LNH, a fost scos în evidență că la 61.1% (ÎÎ 95%, 35.7%-82.7%) de respondenți tromboza s-a dezvoltat la etapa de confirmare a diagnosticului cu un interval mediu de 3-4 săptămâni, iar la 38.9% (ÎÎ 95%, 17.3%-64.3%) de pacienți cu LNH evenimentul trombotic s-a instalat în perioada de inducere a remisiunii complete într-un interval de timp de urmărire de până la 9 luni ($p=0.01$). Deci, în proporție de 1,6:1 trombozele au fost instalate precoce la etapa de stabilire a diagnosticului. Conform datelor publicate de Prieto (2024) din cadrul studiului spaniol longitudinal și prospectiv (februarie 2020 – ianuarie 2021), o tromboză activă asociată LNH și mielomului multiplu în 6 (9.5%) (ÎÎ 95%, 3.6%-20%) cazuri a fost estimată până la 90 de zile de la stabilirea diagnosticului de LNH [112]. Rezultate similare au fost prezentate de către Hohaus și colegii săi (2020), pentru LNH agresive cu 10-15% cazuri de TEV deja în primul an de la diagnostic [113]. În opinia lui Prieto (2024), incidența complicațiilor trombotice la pacienții cu malignitate constituie aproximativ 8% și se dezvoltă preponderent în primele 12 luni de la stabilirea diagnosticului. Părerea aceleiași echipe de cercetători a Departamentului de Hematologie, Spitalului Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, Spania, în 80% de cazuri riscul TEV la pacienții cu LNH este mai mare în primele 2 luni de la stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului specific (chirurgie, chimioterapie, radioterapie) cu descreștere lentă ulterioară [112]. Durata medie de la diagnosticul

de LNH până la dezvoltarea trombozei expus în concluziile studiului retrospectiv egiptean a fost de 8 luni [337].

Aceste constatări ar putea fi catalogate prin faptul, că inițial se constată o activitate crescută a tumorii, iar apoi se asociază chimioterapia, care este un factor de risc important ce amplifică șansele dezvoltării dereglărilor de hemostază.

Este important de stipulat că, în populația generală vârsta înaintată este un factor de risc puternic pentru dezvoltarea unui LNH, iar majoritatea cazurilor primare sunt apreciate în categoria de vârstă de 60 de ani sau mai mult [101]. În cadrul acestui studiu, vârsta pacienților cu LNH care au dezvoltat complicații trombotice a variat de la 24 de ani până la 77 de ani cu o vârstă medie de 50 de ani, în timp ce vârsta pacienților cu LNH fără tromboze a variat de la 27 de ani până la 79 de ani cu o vârstă medie de 57 de ani ($p=0.34$). S-au analizat aceleași variabile, dar în funcție de pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GP1 și AL și s-au constatat că vârsta pacienților cu LNH fără tromboze la fel a fost la 50 de ani, minim – 29 de ani și maxim – 69 de ani. Studiarea lor conform vârstei și subtipului LNH, a constatat la 80% (ÎI 95%, 52%-95.7%) din ei a LNH agresive, mai frecvent în categoria de vârstă 35-65 de ani. Aceste date sunt în corespundere cu rezultatele și concluziile obținute de către Mahajan și colaboratorii (2022), în studiul populației statului California, SUA, care a analizat datele 16755 de pacienți cu LNH agresive și LNH indolente și a reliefat faptul că pacienții cu LNH cu vârsta de peste 45 de ani au prezentat deja factor de risc pentru TEV [102]. În același context, este relevant de notat că, în cadrul studiului retrospectiv realizat în Asia și Italia a fost remarcată vârsta pacienților cu LNH de peste 60-65 de ani precum un risc mai mare de TEV [99].

S-a continuat analiza localizărilor trombozelor cu suportul investigațiilor paraclinice. Ca rezultat, s-a apreciat o prevalență înaltă - 67% (ÎI 95%, 35.7%-82.7%) de tromboză venoasă localizată „atipică”, cu alte cuvinte în alte zone decât în membrele inferioare. În proporție procentuală mai mare față de rezultatele noastre - 87.5% (ÎI 47.4%-99.7%) de cazuri de localizări atipice ale trombozelor la pacienții cu LNH în sistemul venos precum în vena jugulară, subclaviculară, ischemie intestinală, sinus venos cerebral ș.a. au fost expuse în rezultatele cercetării științifice a echipei lui Kungwankiattichai [25].

Caracterizarea pacienților cu LNH conform sexului și dezvoltării trombozei denotă o frecvență mai înaltă la bărbați în 72.2% (ÎI 95%, 46.5%-90%) de cazuri față de femei în 27.8% (ÎI 95%, 9.7%-53%) de cazuri ($p=0.04$). Acest fapt ne permite să presupunem că sexul masculin ar putea fi considerat factor de risc pentru tromboze. Cu toate acestea, rezultatele sunt pe departe de a fi concludente cu concluziile altor studii. Date contrare au expus Santi și colaboratorii (2017) în metaanaliza [103] rezultatelor extrase din baza de date a 12 studii clinice petrecute în cadrul clinicilor italiene, relevând sexul feminin ca factor potențial de risc pentru gradul 3 de TEV sever.

Studiile cu caracter retrospectiv analizate și descrise de către Razak (2018), demonstrează, că femeile au prezentat un risc mai mare de TEV, în timp ce bărbații au fost mai susceptibili să dezvolte tromboembolism arterial [95]. În cadrul altei cercetări, evenimentele trombotice printre 46 de pacienți cu hemopatii maligne limfoproliferative, nu au fost apreciate diferențe statistice semnificative în funcție de sex: 29.2% de bărbați versus 22.7% de femei cu LNH și tromboze [65]. Lipsa corelării statistice semnificative conform sexului a fost estimată la pacienții cu LNH trombotici și atrombotici în cadrul cercetării retrospective 2009-2024 ($p=0.54$) [337].

În cadrul studiului dat s-a constatat un risc mai mare de asociere al complicațiilor trombotice la pacienții cu LNH agresive în 72%, (Î 95%, 46%-90%) de cazuri versus subiecții cu LNH indolente în 28%, (Î 95%, 9.7%-53.5%) de cazuri, în raport de 4.5:1. Riscul relativ (RR) a fost de 1.5, iar Odds Ratio (OR) = 3.7, deși în acest studiu diferența nu a atins semnificația statistică ($p=0.11$). Conform rezultatelor cercetării lui Hohaus și colegilor săi (2020), LNH agresive sunt asociate în 10-15% cazuri cu TEV deja în primul an de diagnostic [113]. Concluziile ale 12 trialuri clinice prospective ale Fundației Limfomului din Italia (2017) cu includerea a 1717 de respondenți, exprimă precum tipul DLBCL deja constituie un factor independent, major de risc pentru dezvoltarea complicațiilor TEV și necesită o profilaxie imediată cu anticoagulate [103]. Studiul original din Danemarca elaborat de Lund (2015) în decada anilor 2000-2010, a demonstrat la fel că incidența TEV a prevalat procentual în subtipurile agresive de LNH (DLBCL și limfomul cu celule T periferice) versus numărul de tromboze estimate la pacienții cu subtipurile LNH indolente și cu celule de manta [158]. Departmentul Hematologie/Oncologie din cadrul spitalului universitar Tokai din Tokyo, Japonia în cadrul studiului de investigare a riscului complicațiilor trombotice la 686 de pacienți primari cu LH și LNH, a demonstrat o rată de incidență globală a TEV la pacienții cu DLBCL de 9.7% (Î 95%, 7.5%-12%) [159]. Rezultatele studiului de origine sârb condus de Antic și echipa sa, denotă identificarea trombozelor la 14.3% dintre pacienții cu limfom (18/127), predominant la pacienții cu LNH agresive (18.3%) vis-à-vis de LNH indolente (6.8%). În același timp, studiul realizat de Mahajan și colab. [187], denotă TEV acut cel mai frecvent în 4.8% de LNH intermediar/agresive, urmat de LNH de grad înalt în 4.5% și mai rar în LNH de grad scăzut – 2.1%.

A fost studiată și corelația dintre dimensiunile formațiunii tumorale și riscul evenimentelor trombotice în baza aprecierii acestor variabile la respondenții studiului cu afectări ganglionare. În urma analizei cazurilor LNH cu debut ganglionar în funcție de tromboze s-a apreciat o cadență mai mare de asociere a trombozei la pacienții cu debut la nivel de ganglioni mediastinali. Implicarea primară a ganglionilor mediastinali la pacienții care au dezvoltat tromboză constituie 45.5% versus implicarea ganglionară non-mediastinală în 54.6% de cazuri, iar la pacienții cu LNH fără tromboze – 12.5% versus 76% ($p=0.02$). Din toate trombozele estimate, conglomerate

tumorale de peste 7 cm au fost prezente la 55.5% (Î 95%, 31%-78%) pacienți: debut mediastinal în 60% și în 40% de cazuri debut din ganglionii limfatici periferici. Dar, în 44.5% (Î 95%, 17.3%-64%) de tromboze au fost constatate și la pacienții cu LNH cu tumori ganglionare <7 cm: 75% (Î 95%, 35%-97%) cu debut în ganglionii limfatici periferici și a câte 12.5% (Î 95%, 0.3%-52.7%) cazuri cu debut în mediastin și ganglionii limfatici din regiunea abdomenului.

În urma celor anterior relatate, s-a constatat un risc înalt de dezvoltare al trombozelor în LNH cu debut mediastinal, deoarece în studiul nostru 38.8% (Î 95%, 17.3%-64.2%) de pacienți din 18 cu debut mediastinal au dezvoltat complicații trombotice.

Atât la pacienții cu LNH cu tromboze și anticorpi pozitivi – 61% (Î 95%, 35.8%-82.7%) de pacienți, cât și la cei cu tromboze dar seronegativi – 39% (Î 95%, 17.3%-64%) de bolnavi, predomină dimensiunile tumorale ≥ 7 cm cu atestarea lor în 61% (Î 95%, 35.8%-82.7%) de cazuri din 18 pacienți cu LNH cu tromboze, deși diferența nu a atins semnificația statistică ($p=0.1$). Notăm astfel, că în baza rezultatelor noastre cu referire la impactul dimensiunilor și localizării anatomice a focarului primar tumoral ganglionar se poate de concluzionat că pacienții cu conglomerate tumorale ≥ 7 cm independent de pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL, dar cu localizare ganglionară mediastinală prezintă cel mai mare risc de dezvoltare al complicațiilor trombotice. Studiul australian a scos în evidență asocierea focarului tumoral primar în ganglionii limfatici al mediastinului cu un risc de 8 ori mai mare de TEV [118]. În opinia lui Yuen (2020), un factor de risc valoros pentru inducerea fenomenului de stază și turbulență în sistemul venos, este considerată dimensiunea mai mare de 10 cm a formațiunii tumorale [118]. Cercetătorii din Belgrad, Antic și colab. (2023) au constatat localizarea mediastinală și extranodală - factori de risc majori pentru dezvoltarea evenimentelor trombembolice [111].

Nu toți subiecții cu LNH și anticorpi aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi au dezvoltat tromboze, dar posibil că printre pacienții cu LNH și tromboze există cei care sunt seronegativi pentru acești anticorpi. Din 26 (16.2%) (Î 95%, 10.8%-23%) de respondenți cu LNH și anticorpi aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi, evenimente trombotice au fost estimate la 42.3% (Î 95%, 23.3%-63%) de respondenți, iar din numărul total de tromboze acești respondenți constituie 61.1% (Î 95%, 36%-83%). Printre anticorpii seropozitivi la acest subgrup de pacienți cu tromboze, se regăsesc AL la 8 pacienți, aCL IgM cu anti β 2GPI IgM la 7 respondenți. Rezultat contradictoriu este prezentat în concluziile studiului de origine egiptean (2020-2022) al Departamentului Hematologie Kasr Alainy University Hospitals care constată că pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL investigați nu a corelat cu tromboza la pacienții cu hemopatii maligne limfoproliferative [65].

La pacienții cu LNH complicate cu tromboze, în 72% (Î 95%, 39%-94%) de cazuri a fost estimată unipozitivitatea. Atrage atenția că toate cazurile de dubla și tripla pozitivitate au indus dereglarea de hemostază manifestată prin tromboză. Aceste concluzii reflectă opinia echipei lui

Chayoua din Centrul Medical Universitar Maastricht, or. Maastricht, Olanda, precum risc major pentru tromboză este prezent la asocierea mai multor anticorpi la un pacient, iar tripla pozitivitate s-a dovedit a fi puternic asociată cu tromboza, și anume cu magnitudine în asocierea anticorpilor tip IgM cu anticorpi tip IgG [80]. O situație particulară de triplă pozitivitate, dar fără inducere de complicații trombotice a fost publicată de către colaboratorii Universității Mahidol, Bangkok, Thailanda [25].

Respondenții cu DLBCL, PMBCL, LNH anaplastic, LNH din zona gri și LNH folicular gradul III care au dezvoltat tromboze - 4.1% (Î 95%, 1.8%-8.8%), independent pozitivității serologice a anticorpilor testați (AL, aCL, anti β 2GPI), majoritatea din ei – 2.9% (Î 95%, 1%-7%) se regăsesc printre pacienții cu IPI intermediar, intermediar înalt, înalt și foarte înalt. Această ipoteză a fost susținută și de Пойтман, care a concluzionat în baza studierii mecanismelor patofiziologice a trombogenezei în procesele limfoproliferative, că în cazul LNH agresive aceste mecanisme procoagulante sunt mai evidente în comparație cu LNH indolente, fapt explicat prin alterarea mai pronunțată a endoteliului vascular de către mediatorii inflamatori în urma activării sistemului imun, de către substanțele procoagulante și fibrinolitice produse de celulele tumorale [90]. Dar, Rimesh și colegii săi (2020) din cadrul Departamentului de Medicină Internă, Institutul de Educație și Cercetare Medicală Postuniversitară din Chandigarh, India nu au concluzionat despre asociere statistic semnificativă a seropozitivității în funcție de IPI a LNH [61].

Nivel seric crescut de LDH este un factor de prognostic nefavorabil independent pentru LNH. Respectiv, a apărut interesul despre care ar fi corelația LDH cu pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL și cu evenimentele trombotice în funcție de tipul LNH agresive sau indolente și evoluția lor? Analiza pacienților conform valorii LDH și subtipului de LNH determină valori elevate în 46% (Î 95%, 38%-54%) de cazuri, cu prevalarea LDH majorat la pacienții cu LNH agresive în 69% (Î 95%, 57%-79%) de cazuri spre deosebire de 31% (Î 95%, 21%-43%) de pacienți cu LNH indolente ($p=0.01$). S-a apreciat lipsa diferenței statistice între cazurile cu tromboze și fără tromboze ($p=0.69$). Contrarii sunt concluziile studiului retrospectiv (2010-2019) cu înrolarea respondenților cu limfoame care a apreciat un IPI > 1 (grupul cu risc intermediar/înalt) mai frecvent la cei cu TEV ($p=0.03$) [127].

Pacienți cu LNH și tromboze cu ECOG 2-4 au dominat versus cei cu tromboze în 13.8% (Î 95%, 6.2%-25%) și ECOG 0-1 în 9.7% (Î 95%, 4.8%-17%) cazuri, deși nu a fost atinsă semnificația statistică ($p=0.01$). Similitudini concluzionale pot fi regăsite cu studiul de origine spaniol al echipei lui Prieto (2024), precum o stare de performanță alterată ECOG ≥ 2 , a fost asociată cu TEV în 30% de cazuri versus un ECOG < 2 în 5.7% cazuri ($p=0,046$) [112]. Aceeași poziție a exprimat-o Hohaus (2020), precum o reducere a stării de performanță ECOG la gradul 2 sau mai mare, a fost asociată cu o localizare a TEV mai mare, în special la nivelul membrelor

inferioare, demonstrând o asociere a trombozelor în sistemul venos al membrilor inferioare cu un $\text{ECOG} \geq 2$ [113]. Dar, țin să stipulez că aceeași corelare nu a fost relatată în cazul interrelației dintre ECOG și tromboze în funcție de prezența anticorpilor aCL, AL, $\beta 2\text{GPI}$ prin predominarea trombozelor în 7.8% (ÎI 95%, 3.4%-14.7%) la pacienții cu anticorpi pozitivi, dar cu un ECOG 0-1 versus 5.2% (ÎI 95%, 1%-14%) respondenți cu LNH complicate cu tromboze cu un $\text{ECOG} \geq 2$.

Este bine cunoscut că, comorbiditățile frecvente constatate la vârstnici, precum: insuficiența cardiacă congestivă, boala pulmonară obstructivă cronică (BPCO), diabetul zaharat (DZ), boala varicoasă prezintă un risc suplimentar de tromboză venoasă și arterială [104]. Rezultatele cercetării noastre au scos în evidență o frecvență mai înaltă a asocierii comorbidităților la pacienții vârstnici cu LNH agresive, cu prevalarea comorbidităților cardiovasculare, pulmonare, diabetice și mult mai rar al altor comorbidități. Analiza pacienților în cadrul studiului în cauză în funcție de ICC demonstrează 83.3% (ÎI 95%, 58%-96%) de evenimente trombotice la un ICC de 0-2 versus 16.7% (ÎI 95%, 3.6%-41%) tromboze la pacienții cu un indice ICC 3-7. Acest fapt paradoxal ar putea fi explicat de vârsta pacienților cu LNH care au dezvoltat tromboze, ale căror vârstă medie a fost estimată de 50 de ani. Printre 11.2% (ÎI 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH care au dezvoltat tromboze o vârstă de peste 65 de ani se regăsesc doar 3 (16.7%) (ÎI 95%, 3.6%-41%) respondenți. Mahajan și colaboratorii (2019) au constatat, că pacienții cu una sau două comorbidități, asociate LNH, au avut de două ori, iar pacienții cu trei sau mai multe comorbidități au avut de patru ori mai mare riscul să dezvolte complicații trombotice [105].

În contextul cercetării ipotezei despre posibilul impact al $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ cu risc trombotic nu s-a adevărit. Din 57 de pacienți cu LNH cu un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$, tromboze s-au dezvoltat doar în 10.5% (ÎI 95%, 4%-21.5%) cazuri. Analiza cazurilor LNH cu tromboze, dar în funcție de pozitivitatea aCL, anti $\beta 2\text{GPI}$ și AL a demonstrat lipsa decalajului evident statistic între trombozele cu sau fără anticorpi în funcție de IMC ($p=0.11$). Deci, IMC nu a fost un factor de risc trombotic în studiul de față. Datele despre asocierea dintre IMC și riscul de TEV și impactul asupra pacienților cu LNH au fost evaluate în cadrul studiului multicentric Maskarinec (2023) cu includerea a 215.000 de participanți cu vârsta cuprinsă între 45 și 75 de ani, eligibili din Hawaii și Los Angeles [108]. Variabilele ICC ($p=0.32$), IMC ($p=0.43$) ale pacienților aCL-pozitivi și aCL-negativi nu au fost semnificativ diferite la evaluarea a 154 de pacienți primari cu LNH în cadrul altei cercetări [25]. Dar, în același timp, rezultate similare studiului nostru prezentate de Rupa-Matysek (2017), Li (2021) ș.a. efectuate în perioada anilor 2000-2019, la fel nu au evidențiat corelarea strictă a valorilor IMC cu riscul de dezvoltare a complicațiilor trombotice [109, 110]. Cercetătorii sârbi, Antic și colab. (2023) au demonstrat, că un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$, poate fi considerat factor de risc redutabil, atât în analiza univariată, cât și în cea multivariată a 1820 de pacienți cu limfoame maligne ($OR\ 10,7$) [111].

În cadrul cercetării Departamentului Hematologie al Spitalului Universitar Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, Spania (2024) la 47 (74.6%) (Î 95%, 62%-75%) de pacienți cu LNH din 63 de respondenți cu hemopatii maligne variabila clinică precum $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ a arătat o tendință spre creștere al riscului trombotic fiind estimat în 33.3% printre pacienții cu asociere de tromboză versus 17.5% de pacienți cu LNH nontrombotici [112].

Conform Ghidului ESC și ERS, din 18 (11.2%) (Î 95%, 6.8%-17%) pacienți cu LNH complicat cu tromboze se regăsește stratificat în grupul cu risc major doar 5.5% (Î 95%, 0.1%-27%) pacient din contul TEV cu 6 ani în urmă. Conform reviuului de specialitate nu au fost identificate publicații de utilizare a acestui instrument clinic la pacienții cu LNH, din care motiv rezultatele studiului nostru cu referire la estimarea riscului protrombotic în baza Ghidului ESC și ERS nu pot fi comparabile.

S-au obiectivizat markerii biologici demonstrați de a fi procoagulanți desinestătător sau asociați unor stări care ar amplifica și mai mult riscul dereglărilor hemostatice. În acest context s-a analizat impactul asupra hemostazei la pacienții cu LNH cu și fără anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL, precum Hb, trombocite, leucocite, numărului absolut de neutrofile (NAN), numărul absolut de limfocite (NAL) cât și markeri inflamatori estimați în baza variabilelor hemoleucogramei – NLR, PLR.

Deoarece riscul evenimentelor trombotice s-a dovedit a fi mai mare în perioada de stabilire a diagnosticului și în primele luni de tratament s-a analizat impactul anemiei prezente la 30.4% (Î 95%, 23%-38%) de pacienți primari conform subtipului LNH și pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL. Nu s-a constatat o corelație între tromboze și anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi independent de subtipul LNH agresive sau indolente și prezența anemiei. Doar la 13.3% (Î 95%, 3.8%-31%) pacienți cu LNH agresive și anemie se constată dezvoltarea trombozelor, dar în lipsa sintezei eronate de anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL. Faptul că o anemie cu valoarea hemoglobinei sub 10 g/dL prezintă un factor notabil de risc protrombotic demonstrează prezența ei ca parte componentă a scorurilor internaționale validate inclusiv și pentru LNH [154, 155].

Relaționarea pacienților cu LNH conform subtipului LNH, pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL, trombocitozei și tromboze s-a apreciat că la 50% (Î 95%, 26%-74%) de pacienți din 18 LNH cu tromboze s-au înregistrat trombocite majorate, iar 10% (Î 95%, 3.3%-22%) suplimentar au avut și anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL testați pozitivi.

Valorile de peste 11 mii/L au fost incluse variabile în scorurile de prognostic ale riscului trombozei. Din acest motiv, s-a propus de analizat corelația leucocitozei la etapa inițială de examinare cu evenimentele trombotice cu și fără anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL testați pozitivi. S-a evidențiat lipsa diferenței statistice între mediana numărului de leucocite în rândul pacienților cu tromboză la diagnosticare a LNH de 1.4 (valoarea medie de 6.3, Î 95%, 4.7% – 17.5%), în timp

ce mediana pentru pacienții cu LNH fără tromboză a fost de 1.84 (valoarea medie de 12.6 (Î 95%, 7.7% – 17.5%)), ($p=0.21$). Aceeași lipsă a diferenței statistice a fost prezentă printre pacienții care au fost pozitivi pentru anticorpii aCL, $\beta 2\text{GPI}$ I, AL, numărul mediu de leucocite la diagnostic a fost de 1.57 (valoarea medie de 6.03, Î 95%, 0.4% – 11.6%), în timp ce cei care au fost negativi pentru anticorpii aCL, anti $\beta 2\text{GPI}$, AL au avut un număr mediu de 1.9 (valoarea medie de 13.2, Î 95%, 7.9%-18.5%) ($p=0.38$), sugerând că numărul de leucocite la diagnosticarea LNH nu a fost asociat cu riscul de tromboză sau cu pozitivitatea anticorpilor aCL, anti $\beta 2\text{GPI}$, AL în acest studiu.

Limfoamele maligne, în opinia lui Otasevic (2022) se caracterizează prin sinteza crescută de mediatori considerați pro-inflamatori care ar putea declanșa dezvoltarea în particular a TEV [127]. Corelarea valorilor NAN scăzute cu evenimentele trombotice cu sau fără anticorpii aCL, anti $\beta 2\text{GPI}$, AL testați pozitivi, la pacienții cu LNH nu a demonstrat o legătură certă între ele. În cadrul studiului nostru nici un pacient cu LNH agresive sau indolente cu neutropenie nu a dezvoltat tromboză. Neutropeniile au fost prezente la pacienții cu LNH în 14 (8.7%) (Î 95%, 4.8%-14%) cazuri, dar care nu au avut asociată această complicație. Posibilă este asocierea între un NAN mare și riscul de tromboză la pacienții cu LNH, deși această diferență nu a atins semnificație statistică ($p=0.18$). Pacienții cu anticorpii aCL, anti $\beta 2\text{GPI}$, AL au avut un număr mediu absolut de neutrofile la diagnostic de 3.1 (valoarea medie de 4.4, Î 95%, 3.1% – 5.7%), în timp ce cei fără anticorpi aCL, anti $\beta 2\text{GPI}$, AL au avut un număr de 4.35 (valoarea medie de 5.45, Î 95%, 4.7% -6.1%), fără o diferență semnificativă statistic ($p=0.21$).

Reieșind din contextul, că raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR) este un alt marker care surprinde echilibrul dintre neutrofilia considerată pro-tumorală și imunitatea limfocitelor anti-tumorală, începe să fie interpretate ca un posibil factor de risc protrombogen la pacienții cu maladii oncologice. Conform rezultatelor expuse s-a observat un NLR majorat la 80.4% de pacienți primari luați la evidență cu LNH, ceea ce a constituit mai puțin de ½ din respondenții studiului. Dar, în raport de 4:1 un NLR majorat s-a apreciat în cadrul LNH agresive spre deosebire de LNH indolente: 60.4% (Î 95%, 50%-70.5%) de pacienți versus 20% (Î 95%, 11%-31%) bolnavi, ($p<0.0001$). O comparare a raportului inițial NLR 1 între pacientul cu și fără eveniment trombotic a evidențiat o mediană de 3 (valoarea medie de 13.27, Î 95%, 5.1%– 31.7%) în primul grup și o mediană de 2 (valoarea media de 3.2, Î 95%, 2.45% – 4%), semnificând un NLR mai mare în rândul pacienților cu LNH asociat cu evenimente trombotice ($p=0.07$). În 72.2% (Î 95%, 46.5%-90.3%) de cazuri de LNH cu un NLR majorat au dezvoltat tromboze, printre care s-au regăsit 53.8% de pacienți și cu cel puțin unul din anticorpii aCL, anti $\beta 2\text{GPI}$, AL pozitivi. Rezultate similare precum un NLR semnificativ mai mare a fost estimat la pacienții cu LNH trombotici în comparație cu pacienții cu LNH atrombotici ($p<0.001$) [343]. În studiul realizat de Clinica de Hematologie, Centrul Clinic Universitar din Serbia cu analiza retrospectivă a 706 de pacienți

primari cu limfoame nou diagnosticate sau recidivate a fost constatată o valoare NLR, semnificativ mai mare la pacienții cu TEV versus fără TEV ($p=0.001$) [127].

Analiza pacienților cu LNH la care a fost confirmată tromboza venoasă în funcție de PLR a scos în evidență un PLR mediu de 183 (minim-105 și max-254) la pacienții cu LNH agresive care au avut tromboze și anticorpii aCL, anti β 2G I, AL pozitivi, pe când valoarea medie a PLR la pacienții cu LNH agresive cu tromboze, dar anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL negativi a fost cu mult mai mare atingând valoarea de 877 (minim-112 și maxim-1500). La pacienții cu LNH cu anticorpii aCL, anti β 2GPI, AL seropozitivi, dar care nu au dezvoltat complicații trombotice valoarea medie a PLR a fost de 287 (minim-30 și maxim-1100) în LNH agresive și de 137 (minim-7 și maxim-337) în LNH indolente ($p=0.06$). Un PLR mai mare a fost semnificativ mai mare la pacienții cu limfom cu TEV decât la cei fără TEV ($p=0.001$) în cadrul cercetării sârbe cu colectarea bazelor de date în perioada anilor 2010-2019 [127]. Analiza statistică univariată, multivariată și a curbei ROC a concluzionat că NLR și PLR ar putea servi factori predictori ai trombozei în LNH [337]. Acestea sunt similare cu constatările detectate într-un studiu recent; curba lor ROC a concluzionat că NLR și PLR au fost predictori ai TEV la pacienții cu limfom, iar NLR a fost considerat un factor de risc independent pentru TEV în limfom prin analiza lor multivariată

Prin datele consemnate s-a stabilit că Ts, Tc, TTPa, TP oferă o evaluare a coagulării, dar nu reușesc să descrie pe deplin modificările hemostatice asociate LNH și nu corelează cu pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL. TTPa, TP și TT nu au constituit marcheri predictivi a dereglărilor de hemostază. În opinia lui Hartman (SUA) testele screening de coagulare nu reușesc să descrie pe deplin riscul asocierii dereglărilor de hemostază pe fon de tumoare malignă [334].

Pentru a formula o opinie argumentată cu privire la corelarea nivelului înalt al fibrinogenului cu pozitivitatea testării anticorpilor aCL, anti β 2G I, AL și tromboze s-a analizat lotul de 39 de pacienți primari cu LNH cu un fibrinogen ≥ 4.1 g/l. Valoarea medie a fibrinogenului înalt a fost de 5.11 g/l (minim-4.2 g/l și maxim-7 g/l). Printre 26 (16.2%) (Î 95%, 10.8%-23%) de pacienți cu LNH și anticorpi aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi, hiperfibrinogenemia a fost determinată în 42.3% (Î 95%, 23%-63%) de cazuri dintre care 36.4% (Î 95%, 11%-69%) de bolnavi cu LNH agresive (tip DLBCL) cu (AL; AL + aCL IgM; anti β 2GPI IgM; aCL IgM + anti β 2GPI IgM) au dezvoltat tromboze venoase ($p=0.1359$). Deci, ambele cazuri cu dubla pozitivitate de anticorpi (AL + aCL IgM și aCL IgM + anti β 2GPI Ig M) au fost asociate cu hiperfibrinogenemia. Pacienții cu LNH și eveniment trombotic confirmat au avut un nivel mai mare de fibrinogen la diagnostic (mediana de 4.2, valoarea medie de 4.06, Î 95%, din medie, 3.4% – 4.7%) în comparație cu cei care nu au manifestat tromboze (mediana de 3.1, valoarea medie de 3.4, Î 95%, din medie, 3.1% – 3.5%), dezvăluind o potențială asociere între nivelurile de fibrinogen la diagnostic și riscul de tromboză la pacienții cu LNH ($p=0.02$). Fibrinogenul este unul

dintre cei mai substanțiali marcheri de fază acută, prezentând un rol important în echilibrul sistemului de hemostază, în răspunsul inflamator și progresie tumorală [335]. În ceea ce privește rezultatele cercetării desfășurate de Prieto (2024), nivelurile de fibrinogen au fost la fel ușor mai mari în LNH cu TEV (mediană 473 mg/dl; IQR 317–556) comparativ cu grupul LNH atrombogene (mediană 371 mg/dl; IQR 324–471); ($p=0.33$) [112].

Pornind de la dizediratul precum, un nivel elevat de D-dimeri reprezintă biomarker al activării a hemostazei și a fibrinolizei cu risc de dereglările hemostatice tip tromboză, s-a apreciat interrelația dintre nivelul D-dimerilor la pacienții cu și fără tromboze. Printre 45 (28%) (Î 95%, 21%-36%) de pacienți cu LNH cu nivel înalt de D-dimeri se regăsesc 68.8% (Î 95%, 53%-82%) de cazuri LNH agresive și 31.2% (Î 95%, 18%-47%) de cazuri LNH indolente cu dinamica evidentă de micșorare pe parcursul aplicării tratamentului specific LNH. În 19.9% (Î 95%, 9.6%-34.6%) cazuri de LNH complicate cu tromboză a fost un D-dimer majorat. Aceste tromboze au fost apreciate în 77.8% (Î 95%, 40%-97%) la pacienții cu LNH agresive și în 22.2% (Î 95%, 2.8%-60%) la respondenții cu LNH indolente. Respectiv, fiecare al 4-lea pacient cu LNH cu D-dimeri majorați prezintă un risc protrombotic eminent. Rezultate similare au fost enunțate de echipa lui Prieto (2024) care a constatat un nivel median de D-dimeri mai mare la pacienții cu TEV (1.96 mg/l; IQR 1.16–3.72) comparativ cu cei fără tromboză (0.65 mg/l; IQR 0.39–2.03) ($p=0.139$) [112]. În opinia lui Linkins (2017), D-dimerii sunt utilizați nu doar în algoritm pentru a exclude tromboza acută, ci și pentru a prezice care pacienți prezintă un risc mai mare de tromboză recurentă atunci când anticoagulantele sunt oprite [138]. În baza dovezilor obținute în cadrul studiului prospectiv, observațional, cu includerea a 100 de respondenți primari, Schorling și colegii (2020) au evaluat markerii predictivi din cadrul modelelor existente de evaluare a riscului și a demonstrat o valoare predictivă mai mare a scorurilor de evaluare a riscului TEV pe baza includerii nivelului majorat al D-dimerilor [140]. Echipa de cercetători a Spitalul Universitar din Leipzig, Germania în cadrul studiului prospectiv, observațional, multicentrica ONKOTEV 2, a estimat nivel inițial de D-dimeri semnificativ mai mare la pacienții cu TEV (mediană 2.8 $\mu\text{g/ml}$) versus fără TEV (mediană 1.15 $\mu\text{g/ml}$) ($p=0.03$) [140]. Niimi și colegii săi (2024) și-au propus aprecierea utilității clinice a creșterii valorii limită a D-dimerului evaluând acest parametru la 556 de pacienți cu 208 de malignități, printre care s-au regăsit și bolnavi cu LNH. Rezultatele studiului a scos în evidență valoarea optimă de limită a D-dimerului pentru diagnosticul TVP la pacienții cu malignitate de 4.0 $\mu\text{g/mL}$. De asemenea, Niimi a sugerat că rezultatele scorului Khorana în asociere cu nivelul D-dimerului a fost mai exactă în diagnosticarea TVP decât scorul Khorana desinestător [141]. În urma studierii relației dintre nivelul D-dimerului la etapa de diagnostic și ulterior pe termen lung la 2852 de pacienți cu prelevarea datelor din Registrul COMMAND VTE, Oi și colab. (2024) au constatat că nivelurile ridicate de D-dimeri la diagnosticarea TEV au fost asociate cu un risc

crescut de mortalitate pe termen scurt și pe termen lung și cu TEV recurent pe termen lung, în special la pacienții cu malignitate activă [142].

Scorul Carpini pare a fi cel mai puternic predictor, cu o asociere semnificativă cu tromboza ($p=0.04$) și un OR de 2.8, indicând faptul că fiecare creștere a categoriei de scor este asociată cu o creștere de aproape trei ori a riscului de tromboză. Scorul ThroLy arată o asociere semnificativă la limită ($p=0.05$) și un OR de 2.4, sugerând că poate avea o anumită valoare predictivă, în timp ce scorul Khorana nu pare a fi un predictor puternic în acest set de date, așa cum este indicat de nesemnificativitatea sa prin $p=0.33$ și raportul de cote (1.4) sugerând doar o relație slabă. Cu toate acestea, setul de date actual a fost limitat în dimensiunea eșantionului, ceea ce poate afecta generalizarea rezultatelor și performanța sistemelor de scor.

Distribuția procentuală a lotului de cercetare conform scorului Carpini, scoate în prioritate pacienții cu risc înalt și foarte înalt de tromboze, constituind 80.1% (ÎI 95%, 73%-86%) de bolnavi, preponderent din contul grupului cu risc înalt 60.4% (ÎI 95%, 51.4%-69%) de pacienți. Din aceste categorii de risc fac parte prioritar pacienții cu LNH agresive: 61.5% (ÎI 95%, 50%-72%) și 34 (66.7%) (ÎI 95%, 52%-79%), respectiv. LNH agresive vs. LNH indolente, risc Carpini intermediar vs. risc Carpini înalt-foarte înalt; χ^2 , 11.61, g.l.=1, $p=0.0007$. Acest fapt a permis să scoatem în evidență pacienții cu LNH agresive ca persoane cu risc mai mare de dezvoltare al complicațiilor trombotice conform scorului Carpini. Rezultatele cercetării noastre cu referire la corelarea grupei de risc protrombotic conform scorului Carpini al pacienților cu LNH și tromboze confirmate denotă 66.7% (ÎI 95%, 41%-87%) de respondenți se regăseau în grupul cu risc foarte înalt, iar 33.37% (ÎI 95%, 1.8%-8.8%) de pacienți - în grupul de risc înalt. Scorul Carpini în cadrul studiului chinez retrospectiv caz-control (2015-2016), a avut o sensibilitate mai mare în identificarea pacienților cu risc crescut de tromboză comparativ cu scorul Khorana la pacienții cu tumori maligne printre care se regăsesc și cei cu LNH (82,4% vs 35,3%). Echipa de cercetare au constatat că ambele instrumente, Carpini și Khorana, au prezentat o curbă de calibrare excelentă (0.61 vs 0.14, $p>0,05$), dar totuși riscul de tromboză prezis de Caprini părea mai apropiat de riscul real de evenimente TEV [343].

Corespunzător mai multor studii cu tentă de validare a instrumentelor de prezicere a riscului de tromboză [113, 156], scorul Khorana nu a demonstrat o performanță de predicție trombotică la pacienții cu limfom. De menționat că studiul originar din Egipt care a avut ca obiectiv estimarea riscului de tromboză prin aplicarea scorului Khorana, a constatat că nu s-au regăsit pacienți cu LNH în grupul de risc minor, dar în 84.2% de cazuri a prevalat lotul de pacienți în grupul de risc intermediar și doar 15.8% au întrunit criteriile pentru risc ridicat [337]. Rezultate

similare exprimă și cercetarea noastră, căci la fel nici-un pacient nu s-a regăsit cu risc jos, cu prevalarea respondenților în grupul de risc intermediar, urmat de risc înalt.

În cadrul cercetării scorul ThroLy a scos în evidență 47.2% (ÎÎ 95%, 39.3%-55%) de pacienți cu risc intermediar de tromboză, urmate de 41% (ÎÎ 95%, 33%-49%) de respondenți risc scăzut și doar la 11.8% (ÎÎ 95%, 7.3%-18%) din ei a fost apreciat un risc înalt. Inovativ s-a propus evaluarea în dinamică pe parcursul tratamentului a riscului trombotic la același lot de pacienți și s-a constatat o descreștere cu 48.7% (ÎÎ 95%, 32.8%-64.8%) de cazuri a riscului intermediar și cu 52.6% (ÎÎ 95%, 29%-75.5%) de cazuri cu risc înalt (χ^2 , 14.63, g.l.=4, $p=0.0055$) din contul corijării anemiei în 72% (ÎÎ 95%, 50.6%-88%) de cazuri și a ameliorării stării de performanță ECOG în 11.8% (7.3%-18%) cazuri.

Următorul pas a constatat în caracterizarea pacienților cu LNH cu tromboze conform grupei de risc a scorului ThroLy și s-a obținut că 55.6% (ÎÎ 95%, 31%-78%) de bolnavi se regăseau în grupul cu risc intermediar, deliberat în caz de LNH agresive în 70% (ÎÎ 95%, 34.6%-93%) versus 30% (ÎÎ 95%, 6.7%-65%) în indolente. Din 11.8% (ÎÎ 95%, 7.3%-18%) respondenți din grupul cu risc înalt, tromboza s-a dezvoltat doar în 15.8% (ÎÎ 95%, 3.4%-39%) din ei izolat cu LNH agresive. Iar în cazul celor 41% (ÎÎ 95%, 33%-49%) de pacienți cu risc jos, eveniment trombotic a fost apreciat în 7.5% (ÎÎ 95%, 2.5%-16.8%) cazuri. În cele din urmă, scorul ThroLy a fost un model inexact pentru predicția TEV în cohorta pacienților cu LNH din cadrul studiului retrospectiv bazat pe colectarea datelor din fișele medicale arhivate 2009-2024 [343]. Rupa-Matysek și colab. (2018) a concluzionat prin analiza retrospectivă a riscului de tromboză la 428 de respondenți precum că scorul ThroLy nu a fost modelul absolut perfect la respondenții din grupul cu risc ridicat [156]. Rezultate similare cu ale noastre au fost obținute de cercetătorii Clinicii Universitare din Edirne, Turcia, conform cărora majoritatea pacienților cu tromboze s-au regăsit în grupul de risc scăzut al scorului ThroLy [157].

Vârsta ($p=0.7$), sexul pacientului ($p=0.8$), ICC ($p>0.9$), stadiul LNH (localizate I-II, generalizate III-IV) ($p=0.9$), prezența simptomelor de intoxicare generală B versus lipsa lor – A ($p=0.7$) nu au avut un efect semnificativ asupra nivelurilor QLQ, sugerând că alți factori ar putea determina diferitele niveluri de scor la diferiți pacienți.

Un QLQ mai ridicat a fost estimat la pacienții diagnosticați cu LNH indolente, spre deosebire de QLQ la pacienții cu LNH agresive: media de 65 (ÎÎ 95%, 60%-70%) versus media de 58, (ÎÎ 95%, 54%-62%) respectiv, deși diferența obținută nu a atins semnificație statistică cu un test neparametric ($p=0.051$).

Riscul și progresia LNH prin evaluarea IPI a scos în evidență că la 42.2% (ÎÎ 95%, 34.5%-50%) de pacienți cu un IPI scăzut (0-1) cu mediana de 66.7, media de 65.7, (ÎÎ 95%, 61%-71%) al QLQ versus scor global în 57.8% (ÎÎ 95%, 50%-65.5%) de pacienți un IPI intermediar și ridicat

(2-5), cu mediana de 58.3, media de 57.7, (Î 95%, 54%-62%) au arătat niveluri semnificativ mai scăzute ale scorului QLQ ($p=0.02$), indicând rolul și impactul progresiei LNH în determinarea QOL a pacientului.

Analiza repartizării pacienților cu LNH în funcție de debutul ganglionar versus cel extranodal și scor global a scos în evidență o distribuție concordantă a pacienților cu un QLQ scăzut și înalt cu debut la nivel de ganglioni limfatici a câte 17.4% (Î 95%, 12%-24%) pacienți fiecare.

Este necesar de menionat că, subtipul LNH ($p=0.6$), debutul ($p=0.8$), stadiul bolii ($p>0.9$), IPI ($p=0.2$) și simptomele de intoxicare generală B ($p=0.5$) nu au fost asociate cu distribuția SF în rândul respondenților, sugerând prezența altor factori de risc.

În acest studiu, vârsta nu a avut o influență semnificativă asupra scării de simptome a stării de sănătate ale pacienților primari cu LNH ($p=0.5$). O distribuție neuniformă a nivelului SS în funcție de sex a fost apreciată ($p=0.4$). În ciuda tendinței către un scor mai mare pe scara SS la pacienții cu LNH agresive, nu a fost observată nici-o asociere statistic semnificativă ($p=0.2$). Interpretarea distribuirii respondenților cu LNH în funcție de localizarea focarului tumoral, stadii localizate versus diseminate nu a demonstrat asocierea cu SS ($p>0.9$). Vârsta înaintată în cadrul studiului din Universitatea din Minnesota, SUA a fost un factor protector în ceea ce privește emoțiile ($p<0.01$) [345]. Interpretarea distribuirii respondenților cu LNH în funcție de IPI (0-1 versus 2-5) nu a demonstrat asocierea cu SS ($p>0.16$).

Evaluarea bunăstării psihologice generale a pacientului cu LNH în baza scorului GWB a permis aprecierea unui scor mediu de 56 (interval între 32 – 101, medie-59, Î 95%, 57% – 62%), ce corespunde nivelului mediu general ridicat de stres în populația de studiu independent de mediul de proveniență, de sex, stadiul LNH. Nivel ridicat de stres psihoemoțional a fost apreciat în funcție de vârstă fiind estimat în 21.1% (Î 95%, 15%-28%) de cazuri printre respondenții cu vârsta de 18-40 de ani și de peste 70 de ani, și în LNH agresive. Analiza sistemică a 65 de studii identificate prin intermediul MEDLINE, EMBASE, PsychINFO și RURAL și derulate în perioada anilor 2010-2021, nu au raportat diferențe semnificative în cu referire la nevoile psihosociale, calitatea vieții. Au fost raportate rezultate psihosociale mai slabe (funcționare socială și emoțională) la supraviețuitorii din mediul urban și rezultate mai slabe (funcționare fizică, funcționarea rolului și rezultatele auto-raportate ale sănătății mintale) în grupul rural [346].

Deloc surprinzător, nivelul de stres a fost redus semnificativ în urma programului de tratament și a fost mai ridicat la finalizarea tratamentului. Rezultate similare au fost înaintate de cercetătorii studiului olandez pe un eșantion populațional de 456 de pacienți cu limfom, selectat din Registrul Olandez de Cancer [344]. Rezultatele analizei studiilor observaționale longitudinale de către echipa Centrului Medical Universitar Hamburg-Eppendorf, indică o calitate a vieții redusă

anterior debutului tulburării, subliniind relevanța măsurilor preventive timpurii în grupurile estimate ca vulnerabile [347].

Cercetătorii au relevat că pacienții mai tineri au experimentat mai mult stres psihologic.

Pacienții cu LNH sunt supuși nivelurilor ridicate de suferință psihologică în timpul diagnosticării și tratamentului intensiv și de durată [236, 237].

Independent de tipul LNH, agresiv sau indolent, la evaluarea SF-8 se constată o alterare a calității vieții pacienților cercetați cu scor < 50 preponderent din contul DM față de DF în raport de 2:1 – 37 (23%) (ÎÎ 95%, 17%-30%) versus 19 (11.8%) (ÎÎ 95%, 7.3%-18%) cazuri. Evaluarea acestor scoruri în funcție de tipurile LNH nu denotă o diferență statistică ($p=0.9$), dar totuși scorurile cele mai mici în ambele domenii au fost estimate la pacienții cu LNH agresive.

S-au recunoscut limitările studiului dat fiind un studiu pilot în RM cu un număr mic de 161 de respondenți, dar este important de subliniat faptul că puterea statistică a lotului de cercetare a fost calculată respectând metodologia studiilor biomedicale, datelor literaturii de specialitate, precum și faptul că numărul restrâns de subiecți este un fenomen comun pentru cercetările în domeniul sintezei eronate a anticorpilor aFL și maladie oncologică, în particular LNH (Zuckerman și colab., 1995 - 126 de subiecți; Gomez și colab., 2006 – 120 de subiecți; Vassalo și colab., 2014 – 95 de subiecți; Kansuttiviwat și colab. 2023 – 137 de respondenți, Rimesh și colab., 2020 – 105 de respondenți; Morad și colab., 2022 – 46 de pacienți) [51, 52, 54, 56, 61, 65]. În acest aspect, s-a considerat această limitare ca una relativă, iar creșterea numărului de respondenți înrolați cât ar putea aduce date suplimentare în cercetarea impactului anticorpilor aFL în LNH și crește puterea științifică a cercetării.

În plus, o mare parte de biomarkeri hemostatici au limitări importante pentru implementarea clinică datorită specificității lor scăzute.

În același timp, datorită implementării pe larg a profilaxiei evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH a fost constatat un număr mic de episoade trombotice.

CONCLUZII GENERALE

1. Anticorpul aCL, anti β 2GPI, AL au fost detectați în proporție de 16.2% cu o distribuție neomogenă între unipozitivitate-88.5% cazuri; dublă pozitivitate-7.7% și triplă pozitivitate-3.8%, cu prevalarea IgM vs IgG (8:1), în LNH B celulare, agresive 76.9% (p=0.03) (RR de 1.46), cu debut ganglionar 77%, cu mediana vârstei 50.5 de ani (p=0.0054), independent de stadiu (p=0.07), simptome B (p=0.83) (RR de 1.08).
2. Dereglările de hemostază au fost apreciate în 13% cazuri: hemoragii (14.3%) și tromboză (85.7%) (p=0.01), cu localizare atipică (61%), doar în sistemul venos, la vârsta medie de 50.5 de ani (p=0.34), mai frecvent la bărbați (72%, p=0.0041), în LNH B celulare, agresive 72% RR 1.5 (p=0.11), ganglionare mediastinale (RR de 1.3, OR de 5.07, p=0.02), cu dimensiuni ≥ 7 cm (p=0.1), în stadii locale 39% (p=0.07) și simptome B 66.7% (p>0.99), în primele 4-6 luni de debut a bolii (100%).
3. Tromboze în LNH seropozitive au fost înregistrate în 42.3%, ce reprezintă 61.1% din toate trombozele, cu unipozitivitate în 72%, predominant cu debut ganglionar 61%, ≥ 7 cm (p=0.1), LNH agresive 83.3%, ECOG 2-4 în 61% (p=0.1), ICC 0-2 în 55.5%, IMC < 30 kg/m² în 44.4%.
4. Pe parcursul tratamentului anticorpul aCL, anti β 2GPI și AL au regresat în concordanță cu răspunsul la tratament, independent de subtipul agresiv sau indolent (92.3%/7.7%/8.3%).
5. Trombocitoza, NAN majorat, PLR mediu de 183, hiperfibrinogenemia, Ddimeri și LDH majorați asociați cu anticorpul aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi prezintă un potențial mai mare de tromboze.
6. Scorul Khorana a avut cea mai slabă capacitate de discriminare (AUC=0.55, p=0.52), sugerând că nu distinge în mod fiabil pacienții trombotici, iar scorul ThroLy a arătat o capacitate discriminatorie moderată (AUC = 0.66), dar cu toate acestea, nu a atins semnificație statistică (p=0.08). Scorul Carpini a avut cele mai bune rezultate (AUC=0.68, p=0.048), aparent a fi cel mai fiabil predictor cu cel mai mare coeficient de șanse, asociere semnificativă cu tromboză și cea mai bună AUC.
7. Vârsta (p=0.7; 0.48; 0.5), sexul (p=0.8, 0.8; 0.4), ICC (p>0.9; 0.2; 0.3), stadiul LNH (p=0.9; > 0.9; 0.9), simptomele B (p=0.7; 0.5; 0.5) nu au avut impact asupra QLQ, SF, SS al EORTC sugerând că alți factori ar putea determina diferitele niveluri de scor. Conform GWB stresul psihoemoțional s-a redus pe fond de tratament (p<0.0001), independent de mediul de proveniență, sex, stadiul bolii. Stres înalt s-a regăsit mai des la 18-40 de ani și >70 de ani (câte 21.1%), în LNH agresive (36.7%). Conform SF-8 a predominat o stare de sănătate bună, dar scoruri mai mici - în LNH agresive (p=0.9). Gradul de complianță la

tratament la evaluarea în dinamică nu a înregistrat modificări evidente predominând complianța medie, urmată de o complianță înaltă și joasă (Testul χ^2 , 0.8 (g.l.=4), $p=0.93$), independent de sex (Testul χ^2 , 9.94 (g.l.=10), $p=0.45$), de vârstă (Testul χ^2 , 10.97 (g.l.=10), $p=0.36$), tipul LNH (Testul χ^2 , 1.09 (g.l.=10), $p=0.99$).

8. Fiabilitatea instrumentelor de evaluare a calității vieții, complianței la tratament, satisfacției și bunăstării generale în LNH stabilită anterior cercetării a coincis cu cea efectivă determinată prin autoevaluare în condiții reale prin supravegherea în dinamică a respondenților în aceeași unitate de timp și nu presupune resurse suplimentare deficitare.
9. Modelul de apreciere a riscului trombozei la pacienții cu LNH și anticorpi aCL prezintă valoare pentru stratificarea pacienților cu cel mai mare risc de TEV și pentru selectarea celor care necesită teste suplimentare, monitorizare mai atentă sau tratament tromboprolifactic.

RECOMANDĂRI PENTRU HEMATOLOGI

1. Integrarea determinării aCL la pacienții primari cu LNH pentru stratificarea individualizată a pacienților în grupe de risc pentru complicații trombotice precoce și tardive.
2. Implementarea modelului de apreciere a riscului evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH și anticorpi aCL.
3. Monitorizarea profilului variabilelor clinice cu risc protrombotic demonstrat precum, LNH agresive, B celulare, IPI intermediar, intermediar înalt, înalt și foarte înalt cu conglomerat ganglionar în particular mediastinal, în primele 9 luni de la debutul bolii prin prisma obligatorie a variabilelor de laborator .
4. Elaborarea și implementarea strategiilor profilactice personalizate (medicamentoase, mecanice ș.a.) pentru reducerea riscului acțiunii factorilor cu impact asupra hemostazei.
5. Evaluarea periodică, individuală a rezultatelor profilaxiei deja aplicate cu ajustarea strategiilor în funcție de evoluția LNH: remisiune completă, remisiune parțială sau progresia bolii.

RECOMANDĂRI PENTRU HEMATOLOGI CU REFERIRE LA ASIGURAREA COMPLIANȚEI LA TRATAMENT

1. Implementarea strategiilor educaționale cu adaptate la grupa de vârstă, nivelul de educație a pacientului cu LNH privind gestionarea optimă a simptomelor, profilului de reacții adverse asociate prin furnizarea de informații cu referire la rolul tratamentului și evoluția bolii în funcție de prezența/absența tratamentului.
2. Dezvoltarea strategiilor comportamentale cu aplicarea prin școlarizare a pacienților cu LNH cu referire la importanța nivelului înalt de compliance la tratament.
3. Individualizarea terapiei astfel încât să aducă schimbări minime acceptabile din partea pacientului cu LNH asupra stilului de viață printr-o decizie comună medic-pacient.
4. Implementarea programelor de auto-gestionare ale aderenței (în grup, online etc.) în scopul susținerii persistenței la tratament.
5. Aplicarea unui „instrument” de sprijin suplimentar (calendar al pacientului, mesagerie cu reamintire în vederea vizitelor la medic, administrării ambulatorie a medicamentului ș.a.) pentru o aderență bună la tratament și un control al bolii pe termen lung.

RECOMANDĂRI PENTRU PSIHOLOGI CLINICIENI

1. Extindea serviciilor de consiliere psihologică precoce (on-line sau fizic) acordate pacientului cu LNH, îngrijitorilor acestora, familiilor pentru acceptarea naturii maligne a LNH în cadrul Școlii pacientului oncologic .
2. Ajustarea din perspectiva pacientului cu LNH în comunitate, cum ar fi problemele personale, abilități de adaptare la noile cerințe asociate cu cerințele crescute de îngrijire, incapacitatea de a reveni la muncă, constrângeri financiare, stres conjugal ș.a.
3. Elaborarea planului coordonat de îngrijire de ordin fiziologic, cognitiv, comportamental, emoțional, relațional a supraviețuitorilor maxim personalizat cu suport și asistență psiho-socială incluse.

BIBLIOGRAFIE

1. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor, et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. 2019 May; 30(5):489-499. Available from: doi: 10.1007/s10552-019-01155-5. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30895415.
2. Chu Y, Liu Y, Fang X. et al. The epidemiological patterns of non-Hodgkin lymphoma: global estimates of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Front. Oncol., Sec. Cancer Epidemiology and Prevention*. 2023; Volume 13, Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1059914>.
3. Huang J, Chan SC, Lok V, et al. Global burden, risk factors, and trends of non-Hodgkin lymphoma: A worldwide analysis of cancer registries. *Cancer Med*. 2024 Mar; 13(5):e7056. Available from: doi: 10.1002/cam4.7056. PMID: 38477498; PMCID: PMC10935876.
4. Musteață V. Actualități în managementul limfoamelor non-hodgkin: profilul epidemiologic și socioeconomic. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021; 2(89):29–30. Available from: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.4.10>.
5. Tan JY, Yeo YH, Patel A. Non-Hodgkin lymphoma mortality disparities across different sexes, races, and geographic locations. *Journal of Investigative Medicine*. 2024 Oct; 72(7):723-729. Available from: doi: 10.1177/10815589241262003. Epub 2024 Jul 24. PMID: 38869155.
6. **Buruiană S.**, Robu M., Mazur-Nicorici L. Assessing the quality of life in patients with Non-Hodgkin Lymphoma is a burden or an advantage? *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020; 3 (55):418-424. ISSN 2558-815X.
7. Esser P, Kuba K, Mehnert A, et al. Quality of life in survivors of hematological malignancies stratified by cancer type, time since diagnosis, and stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2018 Sep; 101(3):340-348. Available from: doi: 10.1111/ejh.13104. Epub 2018 Jul 20. PMID: 29858505.
8. Bønløkke S, Fenger-Eriksen C, Ommen H. Impaired fibrinolysis and increased clot strength are potential risk factors for thrombosis in lymphoma. *Blood advances*. 2023 Nov 28; 7(22):7056-7066. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2023011379. PMID: 37756519; PMCID: PMC10694522.
9. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022 Feb 17; 8(1):11. Available from: doi: 10.1038/s41572-022-00336-y. PMID: 35177631.
10. Turpie A., Farjat A., Haas S. Et al. 36-month clinical outcomes of patients with venous thromboembolism: GARFIELD-VTE. *Thrombosis Research*. 2023 Feb; 222:31-39. Available from: doi: 10.1016/j.thromres.2022.11.016. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36565677.
11. Islam M.A. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in cancer: Uninvited guests in troubled times. *Semin. Cancer Biol*. 2020 Aug; 64:108-113. Available from: doi: 10.1016/j.semcancer.2019.07.019. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351197.
12. Challener DW, Prokop LJ, Abu-Saleh O. The Proliferation of Reports on Clinical Scoring Systems: Issues About Uptake and Clinical Utility. *JAMA*. 2019 Jun 25; 321(24):2405-2406. Available from: doi: 10.1001/jama.2019.5284. PMID: 31125046.
13. Verzeroli C., Gianccerini C., Russo L. et al. Utility of the Khorana and the new-Vienna CATS prediction scores in cancer patients of the HYPERCAN cohort. *Journal of thrombosis and hemostasis*. 2023 Jul; 21(7):1869-1881. Available from: doi: 10.1016/j.jtha.2023.03.037. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37054917.
14. Harder H., Desai O., Marshall P. *Clinics in Chest Medicine*, 2018; 39(3):473-482. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0272523118300352?scrollTo=%23hl0000503>

15. Anunciacion-Llunell A., Marques-Soares J., Ockova M. et al. The absence of standardization in antiphospholipid antibody testing may favor the use of 99th percentile cutoffs in antiphospholipid syndrome classification. *Res Pract Thromb Haemost.* 2025; 9:e102967. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102967>.
16. Song A., Leaf R. New definitions for antiphospholipid syndrome: ready for clinical use? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024 Dec 6; 2024(1):222-226. Available from: doi: 10.1182/hematology.2024000673. PMID: 39643991; PMCID: PMC11665713.
17. Aguirre del-Pino R., Monahan R., Huizinga T. et al. Risk Factors for Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2024 Sep; 50(6):817-828. Available from: doi: 10.1055/s-0043-1776910. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38228166.
18. Li T., Yip P.L., Chan H.Y. et al. Lupus anticoagulant associated with low grade B-cell lymphoma and IgM paraproteinaemia with lupus cofactor phenomenon on DRVVT and SCT assays - a possible novel association. *Thrombosis J.* 2024 Dec 5; 22(1):109. Available from: doi: 10.1186/s12959-024-00680-x. PMID: 39639308; PMCID: PMC11622673.
19. Grygiel-Górniak B, Mazurkiewicz Ł. Positive antiphospholipid antibodies: Observation or treatment? *J. Thromb. Thrombolysis.* 2023 Aug; 56(2):301-314. Available from: doi: 10.1007/s11239-023-02834-6. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37264223; PMCID: PMC10234248.
20. Wasse S, Mounier M, Assogba E, et al. Factors Affecting Health-Related Quality of Life among Survivors of Non-Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Study. *Cancers.* 2023 Jul 30; 15(15):3885. Available from: doi: 10.3390/cancers15153885. PMID: 37568701; PMCID: PMC10417301.
21. Planul european de combatere a cancerului. [Internet]. Disponibil la: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_ro. [accesat 5 august 2022].
22. Mojs E., Warchol-Biedermann K., Samborski W. What do we know about psychological outcomes of lymphoma in adults? *European Psychologist.* 2017; 22(2): 121- 131. Available from: <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000285>.
23. Singh R, Shaik S, Negi BS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *J Family Med PrimCare.* 2020 Apr 30; 9(4):1834-1840. Available from: doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1037_19. PMID: 32670927; PMCID: PMC7346945.
24. Hotărâre de Guvern a RM. Nr. 1291 din 02-12-2016 cu privire la Programul național de control al cancerului pentru anii 2016-2025 Disponibil la: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=96628&lang=ro. [accesat 5 august 2022].
25. Kungwankiatichai S, Nakkinkun Y, Owattanapanich W. et. al. High Incidence of Antiphospholipid antibodies in Newly Diagnosed Patients With Lymphoma and a Proposed aPL Predictive Score. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec; 26:1076029620928392. Available from: doi: 10.1177/1076029620928392. PMID: 32633133; PMCID: PMC7495517.
26. Soumerai JD, Yousif Z, Gift T, et al. IgG testing, immunoglobulin replacement therapy, and infection outcomes in patients with CLL or NHL: real-world evidence. *Blood Adv.* 2024 Aug 27; 8(16):4239-4249. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2024013073. PMID: 38904477; PMCID: PMC11372570.
27. Farge D, Frere C, Connors JM et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019 Oct; 20(10):e566-e581. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492632.
28. Solinas C, Saba L, Sganzerla P. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Thrombosis Research.* 2020 Dec; 196:444-453. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.038. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33065409.

29. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *Journal of Cardiology*. 2018 Aug; 72(2):89-93. Available from: doi: 10.1016/j.jjcc.2018.02.011. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29588087.
30. Liu M, Griffin K, Nair K. Antiphospholipid Syndrome and Antibodies Associated With Malignancy and Older Age: A Retrospective Study. *Cureus*. 2024 May 8; 16(5):e59891. Available from: doi: 10.7759/cureus.59891. PMID: 38854238; PMCID: PMC11160447.
31. Dzis I, Tomashevska O, Dzis Y. et.al. Prediction of survival in non-Hodgkin lymphoma based on markers of systemic inflammation, anemia, hypercoagulability, dyslipidemia, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status. *Acta Haematologica Polonica*. 2020; 51(1):34-41. Available from: doi: 10.2478/ahp-2020-0008.
32. Carpintieri S, Uyar E, Anand C. Cancer History, Antiphospholipid Syndrome, and Lupus Anticoagulant: A Perfect Storm for Thrombosis. *Cureus*. 2024 Dec 27; 16(12):e76481. Available from: doi: 10.7759/cureus.76481. PMID: 39866992; PMCID: PMC11769576.
33. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017 Mar; 151 Suppl 1:S43-S47. Available from: doi: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X. PMID: 28262233.
34. Chayoua W, Kelchtermans H, Gris J, et al. The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jan; 18(1):169-179. Available from: doi: 10.1111/jth.14633. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31519058.
35. Favaloro EJ, Pasalic L. Lupus Anticoagulant Testing for Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: A Perspective Informed by Local Practice. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(14):4812. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm14144812>.
36. Patriarcheas V, Tsamos G, Vasdeki D, et al. Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. *J. Clin. Med*. 2025 Jan 23; 14(3):733. Available from: doi: 10.3390/jcm14030733. PMID: 39941405; PMCID: PMC11818257.
37. Devreese, K.M.J. 2023 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for antiphospholipid syndrome: Good for patients or good for papers? *Res. Pract. Thromb. Haemost*. 2025; Mar 19;9(2):102735. Available from: doi: 10.1016/j.rpth.2025.102735. PMID: 40242190; PMCID: PMC12002647.
38. Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid Antibody Assays in 2021: Looking for a Predictive Value in Addition to a Diagnostic One. *Front Immunol*. 2021 Sep 21; 12:726820. Available from: doi: 10.3389/fimmu.2021.726820. PMID: 34621272; PMCID: PMC8490700.
39. Barouqa M, Wolgast L, Gil M, Chapter 178 - Laboratory Diagnosis of Lupus Anticoagulant and Antiphospholipid Antibodies, Editor(s): Beth H. Shaz, Christopher D. Hillyer, Joseph Schwartz, Morayma Reyes Gil, *Transfusion Medicine and Hemostasis (Fourth Edition)*, Elsevier, 2025, Pages 783-788.
40. Tohidi-Esfahani I, Mittal P, Isenberg D. et al. Platelets and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med*. 2024 Jan 27; 13(3):741. Available from: doi: 10.3390/jcm13030741. PMID: 38337435; PMCID: PMC10856779.
41. Dasgupta SK, Gollamudi J, Rivera S. et al. β 2-glycoprotein I promotes the clearance of circulating mitochondria. *PLoS One*. 2024 Jan 25; 19(1):e0293304. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0293304. PMID: 38271349; PMCID: PMC10810532.
42. Tang K, Chen Y, Chen T. et al. Inhibiting Tyrosine Kinase 2 Ameliorates Antiphospholipid Syndrome Nephropathy. *Mediators of Inflammation*. 2024, 2024 Dec 24; 2024:5568822. Available from: doi: 10.1155/mi/5568822. PMID: 39742289; PMCID: PMC11688129.
43. Feng W, Qiao J. Interaction of antiphospholipid antibodies with endothelial cells in antiphospholipid syndrome. *Front. Immunol. Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders: Autoimmune Disorders*. 2024 Jul 9; 15:1361519. Available from: doi: 10.3389/fimmu.2024.1361519. PMID: 39044818; PMCID: PMC11263079.

44. Usta A, Yayla M, Uslu E, et al. The performance of 2023 american college of rheumatology (ACR) / european alliance of associations for rheumatology (EULAR) antiphospholipid syndrome classification criteria in a real-world rheumatology department. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2024 Nov 1; 16(1):e2024074. Available from: doi: 10.4084/MJHID.2024.074. PMID: 39534708; PMCID: PMC11556423.
45. Wang D, Lv W, Zhang S. et.al. Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody. *Journal of Immunology Research.* 2019 Dec 1; 2019:8380214. Available from: doi: 10.1155/2019/8380214. PMID: 31886311; PMCID: PMC6914984.
46. Abdel-Wahab N, Tayar J.H, Fa'ak F, et al. Systematic review of observational studies reporting antiphospholipid antibodies in patients with solid tumors. *Blood Adv.* 2020 Apr 28; 4(8):1746-1755. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2020001557. Erratum in: *Blood Adv.* 2020 Oct 13;4(19):4605. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003350. PMID: 32337583; PMCID: PMC7189282.
47. Schreiber PW, Sax H, Wolfensberger A, et al. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005-2016: Systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018 Nov; 39(11):1277-1295. Available from: doi: 10.1017/ice.2018.183. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30234463.
48. Aguirre del-Pino R., Monahan R., Huizinga T. et al. Risk Factors for Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2024 Sep; 50(6):817-828. Available from: doi: 10.1055/s-0043-1776910. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38228166.
49. Bertin D, Camoin-Jau L, Veit V. et al. Single or triple positivity for antiphospholipid antibodies in “carriers” or symptomatic patients: Untangling the knot. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(12): 3018-3030. ISSN 1538-7836, Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.15518>.
50. Manukyan D, Muller-Calleja S, Luchmann R. et. al. Cofactor-independent human antiphospholipid antibodies induce venous thrombosis in mice. *J of Thromb and Haemost.* 2016 May; 14(5):1011-20. Available from: doi: 10.1111/jth.13263. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26786324.
51. Zuckerman E, Toubi E, Golan T. et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer.* 1995 Aug; 72(2):447-51. Available from: doi: 10.1038/bjc.1995.353. PMID: 7640230; PMCID: PMC2034001.
52. Gomez-Puerta J, Espinoza G, Cervera R. et al. Antiphospholipid antibodies in associated with malignancies. Clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin. Arthritis Reum.* 2006 Apr; 35(5):322-32. Available from: doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.07.003. PMID: 16616155.
53. Teke U, Gulbas Z, Bal C. Serum levels of cytokines and prevalence of autoantibodies in lymphoma patients and their prognostic value. *JBUON.* 2014 Jan-Mar; 19(1):191-7. PMID: 24659663.
54. Vassallo J, Spector N, de Meis E. et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care.* 2014 Aug; 29(4):533-8. Available from: doi: 10.1016/j.jcrc.2014.02.005. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24629573.
55. Barreno-Rocha S.G, Guzmán-Silahua S, Rodríguez-Dávila S.D, et al. Antiphospholipid Antibodies and Lipids in Hematological Malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Apr 8; 23(8):4151. Available from: doi: 10.3390/ijms23084151. PMID: 35456969; PMCID: PMC9025841.
56. Kansuttiwivat C, Niprapan P, Tantiworawit A, et al. Impact of antiphospholipid antibodies on thrombotic events in ambulatory cancer patients. *PLoS ONE.* 2023 Jan 20; 18(1):e0279450. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0279450. PMID: 36662720; PMCID: PMC9858372.
57. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep.*

- 2018 Aug 20; 20(10):62. Available from: doi: 10.1007/s11926-018-0773-x. PMID: 30123926.
58. Sciascia S, Willis R, Pengo V, et al. Comparison of real-world and baseline laboratory antiphospholipid antibody ELISA results from the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Network (APS ACTION) Clinical Database and Repository Analysis. *Thromb Res.* 2019 Mar; 175:32-36. Available from: doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.010. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30685523.
 59. Majdan A, Majdan M, Dryglewska M, et al. The presence of particular criteria and non-criteria antiphospholipid antibodies in patients with uterine malignancies. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2020 Dec 22; 130(12):1037-1042. Available from: doi: 10.20452/pamw.15624. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32975920.
 60. Nipu M, Kundu S, Alam S et al. Anticardiolipin Antibodies in Patients with Cancer: A Case–Control Study. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 31; 15(7):2087. Available from: doi: 10.3390/cancers15072087. PMID: 37046748; PMCID: PMC10093391.
 61. Rimesh P, Subhash V, Ahluwalia J. et al. Antiphospholipid Antibodies Are Not Associated with Clinical Parameters or Prognostic Outcomes in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hamostaseologie.* 2020 Dec; 40(5):662-670. Available from: doi: 10.1055/a-1223-3367. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32932545.
 62. Belančić A, Vranić L, Ševeljević I. et al. Antiphospholipid antibodies associated with nodal marginal zone lymphoma and its progression to diffuse large B-cell lymphoma—A case report, *Pathology - Research and Practice.* 2019 Jan; 215(1):222-228. Available from: doi: 10.1016/j.prp.2018.10.020. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30385086.
 63. Romero-Caballero M.D, Lozano-Garcia I, Gomez-Molina C. et al. Primary lymphocytic lymphoma of lacrimal gland. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2017 Feb; 92(2):82-85. English, Spanish. Available from: doi: 10.1016/j.ofal.2016.04.007. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27268701.
 64. Oka S, Ono K., Nohgawa M. Successful Treatment of Catastrophic Antiphospholipid Antibody Syndrome Associated with MALT Lymphoma by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Intern. Med.* 2017; 56(10):1207-1212. Available from: doi: 10.2169/internalmedicine.56.7806. Epub 2017 May 15. PMID: 28502938; PMCID: PMC5491818.
 65. Morad M, Alnaggar A, Abdelaziz E. et al. The Relationship between Antiphospholipid Antibodies and Silent Thrombosis Detected by Duplex in Patients with Lymphoproliferative Neoplasms. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2023; 90(1): 1109-1114. Available from: doi: 10.21608/ejhm.2023.280266.
 66. Miesbach W, Asmelash G, Puetz B. et.al. Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome in Patients with Malignancies. *Blood.* 2004; 104(11):4039. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.4039.4039>.
 67. Islam M.A Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in cancer: Uninvited guests in troubled times. *Semin. Cancer Biol.* 2020 Aug; 64:108-113. Available from: doi: 10.1016/j.semcancer.2019.07.019. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351197.
 68. Vetrilă S. Sindromul antifosfolipidic seronegativ. *Compendiu Sindromul Antifosfolipidic.* Impressum. Chişinău. 2021, 322 p.
 69. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct; 82(10):1258-1270. Available from: doi: 10.1136/ard-2023-224609. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37640450.
 70. Bonisoli GL, Argentino G, Friso S, et al. Extracellular Vesicles Analysis as Possible Signatures of Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *International Journal of Molecular Sciences.* 2025; 26(7):2834. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms26072834>.

71. Devreese K. 2023 ACR/EULAR classification criteria for antiphospholipid syndrome: good for patients or good for papers? *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*; 2025; 102735. Available from: doi: 10.1016/j.rpth.2025.102735.
72. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, et al. Seronegative Antiphospholipid Syndrome: Refining the Value of “Non-Criteria” Antibodies for Diagnosis and Clinical Management. *Haematologica*. 2020 Mar; 105(3):562-572. Available from: doi: 10.3324/haematol.2019.221945. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32001534; PMCID: PMC7049333.
73. Subahi E, Aboukhalaf S, Mohammedain S. et al. Seronegative Antiphospholipid Syndrome: A Challenging Case Report. *Clinical Case Reports*. 2024 Nov 17; 12(11):e9585. Available from: doi: 10.1002/ccr3.9585. PMID: 39559286; PMCID: PMC11570415.
74. Algahim K, Alrayes H, Aljurbua R. Seronegative Obstetric Antiphospholipid Syndrome: Finally Treated Successfully. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2022 Dec 5; 9(12):003686. Available from: doi: 10.12890/2022_003686. PMID: 36632543; PMCID: PMC9829023.
75. Koumati E, Palassopoulou M, Matsouka P. et.al. Multiple Autoimmune Propensity and B-Non-Hodgkin Lymphoma: Cause or Effect? *Autoimmune Diseases*. 2011, Article ID 841325, 5 pages. Available from: <https://doi.org/10.4061/2011/841325>.
76. Shahideh K, Rezaieyazdi Z, Khodashahi M. Non-Criteria Antiphospholipid in Seronegative Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review. *J Iran Med Counc*. 2023; 6(3):409-22.
77. Kelchtermans, P., de Laat B, Devreese K.M. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016; 14:1530-1548.
78. Shaikhomar OA, Ali ST. A comparative analysis of anticardiolipin, anti-B2-glycoprotein-1, and lupus anticoagulants in Saudi women with recurrent spontaneous abortions. *J Pers Med*. 2022; 13:2. Available from: <http://dx.doi.org/10.18502/jimc.v6i3.12844>
79. Dakil A, Saeed I, Jasim M. The Association between Antiphospholipid and Coagulation in Pregnant Women with Blood Clotting. *Medical Journal of Babylon*. 2024; 21(Suppl 2):p S272-S275. Available from: doi https://doi.org/10.4103/MJBL.MJBL_926_23.
80. Chayoua W, Kelchtermans H, Moore G.W, et al. Identification of high thrombotic risk triple-positive antiphospholipid syndrome patients is dependent on anti-cardiolipin and anti-β2glycoprotein I antibody detection assays. *J Thromb Haemost*. 2018 Oct; 16(10):2016-2023. Available from: doi: 10.1111/jth.14261. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30079628.
81. Chayoua W, Yin DM, Kelchtermans H, et al. Is there an additional value in detecting anticardiolipin and anti-β2 glycoprotein I IgA antibodies in the antiphospholipid syndrome? *Thromb Haemost*. 2020 Nov; 120(11):1557-1568. Available from: doi: 10.1055/s-0040-1714653. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32696448.
82. Aslanova Z.D, Khizroeva J.Kh, Solopova A.G, et al. Antiphospholipid antibodies as a potential factor of tumor progression. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024; 18(1):8-22. Available from: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.473>.
83. Marsch W.C. Disorders of Hemostasis. In: Plewig, G., French, L., Ruzicka, T., Kaufmann, R., Hertl, M. (eds) *Braun-Falco's Dermatology*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2022. ISBN 978-3-662-49544-5 (eBook). Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-49544-51>.
84. Qiongle P, Zhu J, Zhang Y. et al. Blood hypercoagulability and thrombosis mechanisms in cancer patients -A brief review. *Heliyon*. 2024 Oct 1; 10(19):e38831. Available from: doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e38831. PMID: 39435109; PMCID: PMC11492250.
85. Abbas Z, Green L. et al. Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2022; 26 (1): 41- 47. <https://qmro.qmul.ac.uk/xmlui/handle/123456789/61906>.

86. Steven K. Austin. Haemostasis, Medicine. March 2017 Medicine 45(4). Available from: doi:10.1016/j.mpmed.2017.01.013.
87. Achey MA, Nag UP, Robinson VL, et al. The Developing Balance of Thrombosis and Hemorrhage in Pediatric Surgery: Clinical Implications of Age-Related Changes in Hemostasis. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec; 26:1076029620929092. Available from: doi: 10.1177/1076029620929092. PMID: 32584601; PMCID: PMC7427005.
88. Girardi L, Wang T, Ageno W, et al. Updates in the Incidence, Pathogenesis, and Management of Cancer and Venous Thromboembolism. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2023 Jun; 43(6):824-831. Available from: doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318779. Epub 2023 May 4. PMID: 37139840.
89. Pavlovic D, Niciforovic D, Markovic M, et al. Tromboza asociată cancerului: epidemiologie, mecanisme fiziopatologice, tratament și evaluare a riscurilor. Clinical Medicine Insights: Oncologie. 2023; 17. Available from: doi: 10.1177/11795549231220297.
90. Ройтман Е. Патофизиологические особенности рак-ассоциированного тромбоза, определяющие возможности терапии прямыми оральными антикоагулянтами. Тромбоз, Гемостаз и Реология. 2019; 2(78): Available from: <https://doi.org/10.25555/>.
91. Nasser NJ, Fox J, Agbarya A. Potențiale mecanisme de hipercoagulabilitate legată de cancer. Cancer (Basel). 2020 Feb 29; 12(3):566. Available from: doi: 10.3390/cancers12030566. PMID: 32121387; PMCID: PMC7139427.
92. **Buruiană S.** Managementul riscului complicațiilor tromboembolice în oncologie. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2021; 1 (88):57-62. ISSN 1729-8687.
93. Antic D, Ajtić O, Djikić D. et al. P1653: Inflammation mediated thrombus formation in lymphomas. HemaSphere. 2023 Aug 8; 7(Suppl):e541657a. Available from: doi: 10.1097/01.HS9.0000973484.54165.7a. PMCID: PMC10429875.
94. Martens KL, Li A, La J, et al. Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism in Patients With Solid and Hematologic Neoplasms in the Veterans Affairs Health Care System. JAMA Netw Open. 2023 Jun 1; 6(6):e2317945. Available from: doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.17945. PMID: 37306999; PMCID: PMC10261992.
95. Razak N.B., Jones G., Bhandari M. et al. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. Cancers. 2018 Oct 11; 10(10):380. Available from: doi: 10.3390/cancers10100380. PMID: 30314362; PMCID: PMC6209883.
96. Siddiqui F, Antic D, Tafur A, et al. Thrombin Generation Profile in Various Lymphoma Sub-Groups and Its Augmentation by Andexanet Alfa. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2020 Jan-Dec; 26:1076029620983466. Available from: doi: 10.1177/1076029620983466. PMID: 33372544; PMCID: PMC7783880.
97. Elyamany G, Alzahrani A.M, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. Clin Med Insights Oncol. 2014 Dec 4; 8:129-37. Available from: doi: 10.4137/CMO.S18991. PMID: 25520567; PMCID: PMC4259501.
98. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. Thromb Haemost. 2017 Jan 5; 117(1):57-65. Available from: doi: 10.1160/TH15-08-0686. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27709226.
99. Josephs S, Ichim T, Prince S. et al. TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. Journal of Translational Medicine. 2018 Aug 31; 16(1):242. Available from: doi: 10.1186/s12967-018-1611-7. PMID: 30170620; PMCID: PMC6119315.
100. Bauersachs RM, Herold J. Oral anticoagulation in the elderly and frail. Hamostaseologie. 2020 Feb; 40(1):74-83. Available from: doi: 10.1055/s-0040-1701476. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32000266.

101. American Cancer Society. Non-Hodgkin Lymphoma Risk Factors. [Internet]. Disponibil la: <https://www.cancer.org/cancer/types/non-hodgkin-lymphoma/causes-risks-prevention/risk-factors.html> [accesat 5 august 2022].
102. Mahajan A, Brunson A, Adesina O, et al. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Adv.* 2022 Jan 11; 6(1):307-320. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2021005590. PMID: 34649273; PMCID: PMC8753193.
103. Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas: a pooled-data analysis of 12 clinical trials of fondazione italiana linfomi (FIL). *Thromb Haemost.* 2017 Apr 27. Available from: doi: 10.1160/TH16-11-0895. PMID: 28447710.
104. Kravtsov PF, Katorkin SE, Melnicov MA. Klinicheskiĭ opyt primeneniia rivaroksabana v lechenii patsientov s ostrymi venoznymi trombozami na fone onkopatologii [Clinical experience with the use of rivaroxaban in the treatment of cancer patients with venous thrombosis]. *Khirurgiia (Mosk).* 2018; (1):57-63. Russian. Available from: doi: 10.17116/hirurgia2018157-63. PMID: 29376959.
105. Mahajan A, Brunson A, White R. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Semin Thromb Hemost.* 2019 Jun; 45(4):321-325. Available from: doi: 10.1055/s-0039-1688494. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31041801.
106. Hosseinzadegan H, Tafti DK. Prediction of Thrombus Growth: Effect of Stenosis and Reynolds Number. *Cardiovasc Eng Technol.* 2017 Jun; 8(2):164-181. Available from: doi: 10.1007/s13239-017-0304-3. Epub 2017 May 3. PMID: 28470538.
107. Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, et al. Obesity in adults. *Lancet.* 2024 Sep 7; 404(10456):972-987. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39159652.
108. Maskarinec G, Brown S, Lee J. et al. Association of Obesity and Type 2 Diabetes with Non-Hodgkin Lymphoma: The Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023 Oct 2; 32(10):1348-1355. Available from: doi: 10.1158/1055-9965.EPI-23-0565. PMID: 37555836; PMCID: PMC10592150.
109. Rupa-Matysek J, Gil L, Baranska M. et al. Mean platelet volume as a predictive marker for venous thromboembolism and mortality in patients treated for diffuse large B cell Lymphoma. *Hematol Oncol.* 2017 Dec; 35(4):456-464. Available from: doi: 10.1002/hon.2321. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27377517.
110. Li X, Hou S-L, Li X, et al. Risk Factors of Thromboembolism in Lymphoma Patients Undergoing Chemotherapy and its Clinical Significance. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2021 Jan-Dec; 27:10760296211037923. Available from: doi: 10.1177/10760296211037923. PMID: 34498533; PMCID: PMC8580488.
111. Antic D, Otasevic V, Mitrovic-Ajtic O. et al. Identifying Novel Coagulation Biomarkers for Thrombosis in Patients with Lymphoma. *Blood.* 2023; 142, Supplement 1, 4023. Available from: doi: 10.1182/blood-2023-185006
112. Prieto S, Jomarrón I, Martínez Vázquez C. et al. Comprehensive evaluation of genetic and acquired thrombophilia markers for an individualized prediction of clinical thrombosis in patients with lymphoma and multiple myeloma. *J Thromb Thrombolysis* 2024 Aug; 57(6):984-995. Available from: doi: 10.1007/s11239-024-02977-0. Epub 2024 Apr 27. PMID: 38676874; PMCID: PMC11315779.
113. Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A, et al. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancers.* 2020 May 20; 12(5):1291. Available from: doi: 10.3390/cancers12051291. PMID: 32443753; PMCID: PMC7281118.
114. Manderstedt E., Lind-Halldén C., Halldén C. et al. Classic Thrombophilias and Thrombotic Risk Among Middle-Aged and Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Heart Association.* 2022 Feb 15; 11(4):e023018. Available

- from: doi: 10.1161/JAHA.121.023018. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35112923; PMCID: PMC9245807.
115. Macațaria A., Vorobiov A. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных. Эффективная Фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2019; 1. ISSN 2307-3586.
 116. Gebhart J, Lechner K, Skrabs J. et al. Lupus anticoagulant and thrombosis in splenic marginal zone lymphoma. *Thrombosis Research*. 2014 Nov; 134(5):980-4. Available from: doi: 10.1016/j.thromres.2014.08.021. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25201005.
 117. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res*. 2016; 140 Suppl 1:S12-7. Available from: doi: 10.1016/S0049-3848(16)30092-5. PMID: 27067965.
 118. Yuen HLA, Slocombe A, Heron V, et al. Venous thromboembolism in primary central nervous system lymphoma during frontline chemoimmunotherapy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jul 23; 4(6):997-1003. Available from: doi: 10.1002/rth.12415. PMID: 32864550; PMCID: PMC7443429.
 119. Mallick S, Aiken T, Varley P, et al. Readmissions From Venous Thromboembolism After Complex Cancer Surgery. *JAMA Surg*. 2022 Apr 1; 157(4):312-320. Available from: doi: 10.1001/jamasurg.2021.7126. PMID: 35080619; PMCID: PMC8792793.
 120. Syrykh C, Chaouat C, Poullot E. Lymph node excisions provide more precise lymphoma diagnoses than core biopsies: a French Lymphopath network survey. *Blood*. 2022 Dec 15; 140(24):2573-2583. Available from: doi: 10.1182/blood.2022015520. PMID: 35797472.
 121. Grover S, Hisada Y, Kasthuri R. et al. Cancer Therapy–Associated Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2021 Apr; 41(4):1291-1305. Available from: doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314378. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33567864; PMCID: PMC7990713.
 122. Rangaswamy C, Mailer RK, Englert H, et al. The contact system in hever injury. *Semin Immunopatol* . 2021; 43:507-517. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00876-7>.
 123. Laguna JC, Cooksley T, Ahn S, et al. Tromboza legată de cateter (CRT) la pacienții cu tumori solide: o revizuire narativă și îndrumări clinice pentru îngrijirea zilnică. *Support Care Cancer*. 2022 Oct; 30(10):8577-8588. Available from: doi: 10.1007/s00520-022-07297-8. Epub 2022 Aug 6. PMID: 35932317.
 124. Stone J, Hangge P, Albadawi H, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec; 7(Suppl 3):S276-S284. Available from: doi: 10.21037/cdt.2017.09.01. PMID: 29399531; PMCID: PMC5778510.
 125. Cummings-Winfield C, Mushani-Kanji T. Restoring Patency to Central Venous Access Devices. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2008; 6 (12):925-934. Available from: doi: 10.1016/j.thromres.2020.01.017. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31981840.
 126. Munot P.N, Noronha V, Patil V, et al. Cancer thrombosis: Narrative review. *Cancer Res. Stat. Treat.* 2020; 3:501–516. Available from: doi https://doi.org/10.4103/CRST.CRST_18_20
 127. Otasevic V, Mihaljevic B, Milic N. et al. Immune activation and inflammatory biomarkers as predictors of venous thromboembolism in lymphoma patients. *Thrombosis J*. 2022; 20, 20. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00381-3>
 128. Mukai M. Management of cancer-associated thrombosis—current status of treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2023; 34 (5); 538-548. Available from: <https://doi.org/10.2491/jjsth.34.538>.
 129. Koch A, Meesters MI, Scheller B, et al. Systemic endotoxin activity correlates with clot formation: an observational study in patients with early systemic inflammation and

- sepsis. Crit Care. 2013 Sep 11; 17(5):R198. Available from: doi: 10.1186/cc12892. PMID: 24025340; PMCID: PMC4057518.
130. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018 May 24; 378(21):2010-2021. Available from: doi: 10.1056/NEJMr1705454. PMID: 29791828.
 131. Bønløkke S, Fenger-Eriksen C, Beier Ommen H. et.al. Impaired fibrinolysis and increased clot strength are potential risk factors for thrombosis in lymphoma. Blood Adv. 2023 Nov 28; 7(22):7056-7066. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2023011379. PMID: 37756519; PMCID: PMC10694522.
 132. <https://academy.isth.org/isth/2023/>, <https://www.isth2024.org/>, <https://ehaweb.org>
 133. Franchini M. Thrombotic risk in hematological malignancies. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2015 Jul; 53(8):1139-47. Available from: doi: 10.1515/cclm-2014-1010. PMID: 25503466.
 134. Horowitz NA, Brenner B. Thrombosis in hematological malignancies: mechanisms and implications. Thromb Res. 2020 Jul; 191 Suppl 1:S58-S62. Available from: doi: 10.1016/S0049-3848(20)30398-4. PMID: 32736780.
 135. **Buruiană S.** Evaluarea riscului dereglărilor de hemostază în limfoamele nonhodgkiniene. Mold J Health Sci. 2023; 10(3) / ANEXA 1, p. 264.
 136. Pelippo M, Kurki S, Lassilo R. Real-world features associated with cancer-related venous thrombotic events. ESMO Open. 2018 Jul 23; 3(5):e000363. Available from: doi: 10.1136/esmoopen-2018-000363. PMID: 30094068; PMCID: PMC6069925.
 137. Vavilova T, Momot A, Papaian L. et al. Laboratory support for the assessment of the hemostatic system during physiological pregnancy: in risk groups for the development of thrombosis and gestational complications - expert opinion Laboratory Service. 2019; 8(3):55–64. Available from: doi:10.17116/labs2019803155.
 138. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. Int. J. Lab. Hematol. 2017 May; 39 Suppl 1:98-103. Available from: doi: 10.1111/ijlh.12665. PMID: 28447414.
 139. Peterson EA, Lee AYY. Update from the clinic: what's new in the diagnosis of cancer-associated thrombosis? Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2019 Dec 6; 2019(1):167-174. Available from: doi: 10.1182/hematology.2019000024. PMID: 31808866; PMCID: PMC6913437.
 140. Schorling RM, Pfrepper C, Golombek T, et al. Evaluation of Biomarkers for the Prediction of Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients. Oncol Res Treat. 2020; 43(9):414-427. Available from: doi: 10.1159/000508271. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32580190.
 141. Niimi K, Nishida K, Lee C, et al. Optimal D-Dimer Cutoff Values for Diagnosing Deep Vein Thrombosis in Patients with Comorbid Malignancies. Ann Vasc Surg. 2024 Jan; 98:293-300. Available from: doi: 10.1016/j.avsg.2023.06.033. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37454901.
 142. Oi M, Yamashita Y, Toyofuku M, et al. COMMAND VTE Registry Investigators. D-dimer levels at diagnosis and long-term clinical outcomes in venous thromboembolism: from the COMMAND VTE Registry. J Thromb Thrombolysis. 2020 May; 49(4):551-561. Available from: doi: 10.1007/s11239-019-01964-0. PMID: 31571121.
 143. Farah R, Nseir W, Kagansky D, et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism. J Clin Lab Anal. 2020 Jan; 34(1):e23010. Available from: doi: 10.1002/jcla.23010. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31508844; PMCID: PMC6977138.
 144. Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer—a protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Jun;

- 98(24):e14834. Available from: doi: 10.1097/MD.00000000000014834. PMID: 31192906; PMCID: PMC6587598.
145. Wang Q, Ma J, Jiang ZML. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018 Feb; 37(1):4-11. Available from: doi: 10.23736/S0392-9590.17.03848-2. Epub 2017 May 24. PMID: 28541022.
 146. Ma S, La J, Swinnerton K. et al. Thrombosis risk prediction in lymphoma patients: A multi-institutional, retrospective model development and validation study. *American Journal of Hematology.* 2024 Jul; 99(7):1230-1239. Available from: doi: 10.1002/ajh.27335. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38654461; PMCID: PMC11166507.
 147. Ay C, Pabinger I, Cohen A. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management *Thromb. Haemostasis.* 2017 Jan 26; 117(2):219-230. Available from: doi: 10.1160/TH16-08-0615. Epub 2016 Nov 24. PMID: 27882374.
 148. Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and Hemostatic Abnormalities in Hematological Malignancies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2014 Dec; 14(6):441-50. Available from: doi: 10.1016/j.clml.2014.05.003. Epub 2014 Jun 11. PMID: 25018062.
 149. Воробьев А. В., Макацария А. Д. Тромбофилия, тромбозы и анти тромботическая терапия у онкологических больных // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. №2. Available from: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-trombozy-i-antitromboticheskaya-terapiya-u-onkologicheskikh-bolnyh>.
 150. Key N.S, Khorana A.A, Kuderer N.M. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2020 Feb 10; 38(5):496-520. Available from: doi: 10.1200/JCO.19.01461. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31381464.
 151. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb. Res.* 2013 Jan; 131 Suppl 1:S59-62. Available from: doi: 10.1016/S0049-3848(13)70024-0. PMID: 23452745.
 152. Falanga A, Russo L, Milesi V, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017 Oct; 118:79-83. Available from: doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.003. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28917273.
 153. Falanga A, Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2023 Jun; 21(6):1397-1408. Available from: doi: 10.1016/j.jtha.2023.02.029. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36931602.
 154. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15; 111(10):4902-7. Available from: doi: 10.1182/blood-2007-10-116327. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18216292; PMCID: PMC2384124.
 155. Antic D, Milic N, Nikolovski S, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016 Oct; 91(10):1014-9. Available from: doi: 10.1002/ajh.24466. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27380861.
 156. Rupa-Matysek J, Brzeźniakiewicz-Janus K, Gil L, et al. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Med.* 2018 Jul; 7(7):2868-2875. Available from: doi: 10.1002/cam4.1540. Epub 2018 May 15. PMID: 29761831; PMCID: PMC6051175.
 157. Kirkizlar O, Alp kirkizlar T, Umit EG, et al. Incidence of venous thromboembolism and impact on survival in Hodgkin lymphoma. *Clin Limfom Mielom Leuk.* 2020 Aug;

- 20(8):542-547. Available from: doi: 10.1016/j.clml.2020.02.021. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32245743.
158. Lund JL, Ostgard LS, Prandoni P, et al. Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. *Thromb Res.* 2015 Nov; 136(5):917-23. Available from: doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.001. Epub 2015 Sep 5. PMID: 26371409.
 159. Yokoyama K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients. *Keio J Med.* 2015; 64(3):37-43. Available from: doi: 10.2302/kjm.2014-0017-RE. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26212069.
 160. Bastos-Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V, et al. A validation, with new clinical applicability, of a clinical-genetic risk model that predicts thrombosis with high sensitivity in patients with lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019; 37:534. Available from: doi:10.1002/hon.219_2631.
 161. Moik F, Englisch C, Pabinger I. et al. Risk assessment models of cancer-associated thrombosis - Potentials and perspectives. *Thrombosis Update.* 2021; 5:100075. Available from: doi:10.1016/j.tru.2021.100075.
 162. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21; 41(4):543-603. Available from: doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429.
 163. Chan T, Hwang Y, Tse E. Risk assessment of venous thromboembolism in hematological cancer patients: a review. *Expert Review of Hematology.* 2020 May; 13(5):471-480. Available from: doi: 10.1080/17474086.2020.1751608. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32249620.
 164. Li X, Hou S, Li L. et.al. Risk Factors of Thromboembolism in Lymphoma Patients Undergoing Chemotherapy and its Clinical Significance. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2021 Jan-Dec; 27:10760296211037923. Available from: doi: 10.1177/10760296211037923. PMID: 34498533; PMCID: PMC8580488.
 165. Drapkina I, Samorodskaja V, Larina V. et al. The issues of organization of care for patients with multimorbidity: an analytic review of international and Russian guidelines. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019; 2:107-114.
 166. Fedco D, Matcovschi S, Şoric G. et al. Comorbiditățile și influența acestora asupra calității vieții pacienților geriatrici. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2017; 97-102. ISSN: 1857-0011.
 167. Бейлина И, Поздняк А. Коморбидность пациентов терапевтического стационара. *Практическая медицина.* 2018; 16(9): 151-159. Available from: doi:10.32000/2072-1757-2018-9-74-77.
 168. Collaku L, Resuli M, Gjermeni I. et al. Comorbidity and multimorbidity in the medical practice: A literature review. *Albania Medical Journal.* 2017; 4: 55-9.
 169. Renzi C, Kaushal A, Emery J. et al. Comorbid chronic diseases and cancer diagnosis: disease-specific effects and underlying mechanisms. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019 Dec; 16(12):746-761. Available from: doi: 10.1038/s41571-019-0249-6. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31350467.
 170. Charlson M., Carrozzinob D, Guidib J. et al. Charlson Comorbidity Index: A Critical. Review of Clinimetric Properties *Psychother Psychosom.* 2022; 91(1):8-35. Available from: doi: 10.1159/000521288. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34991091.
 171. Salika T, Lyratzopoulos G, Whitaker KL. et al. Do comorbidities influence help-seeking for cancer alarm symptoms? A populationbased survey in England. *J Public Health.* 2018 Jun 1; 40(2):340-349. Available from: doi: 10.1093/pubmed/idx072. PMID: 28655212; PMCID: PMC6105929.

172. Sarfati D. The Impact of Comorbidity on Cancer and Its Treatment. *A Cancer and Comorbidity*. 2016 Jul; 66(4):337-50. Available from: doi: 10.3322/caac.21342. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26891458.
173. Oganov R.G, Simanenkova V.I, Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(1):5-66. Available from: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
174. Smith M.J, Njagi E.N, Belot A. et al. Association between multimorbidity and socioeconomic deprivation on short-term mortality among patients with diffuse large B-cell or follicular lymphoma in England: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2021 Nov 30; 11(11):e049087. Available from: doi: 10.1136/bmjopen-2021-049087. PMID: 34848510; PMCID: PMC8634234.
175. Anookumar-Dukie S, Mey A, Hall S. et al. Non-prescription medicines may contribute to non-adherence to prescription medicines in people living with chronic health conditions. *Int J Clin Pract*. 2020 Jun; 74(6):e13489. Available from: doi: 10.1111/ijcp.13489. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32083362.
176. Бузинат С, Бузин В. Социально-психологические аспекты лечебного процесса. *Профилактическая Медицина*. 2018; 21(4):20-24. Available from: doi: 10.17116/profmed201821420.
177. Bouwman L, Eeltink C, Visser O. et al. Prevalence and associated factors of medication non-adherence in hematological-oncological patients in their home situation. *BMC Cancer*. 2017 Nov 9; 17(1):739. Available from: doi: 10.1186/s12885-017-3735-1. PMID: 29121889; PMCID: PMC5679497.
178. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, et al. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2017 Nov 2; 12(11):e0187139. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0187139.
179. Chu Y, Zhou X, Wang X. Antibody-drug conjugates for the treatment of lymphoma: clinical advances and latest progress. *J Hematol Oncol*. 2021 Jun 5; 14(1):88. Available from: doi: 10.1186/s13045-021-01097-z. PMID: 34090506; PMCID: PMC8180036.
180. Wasterlid T, Mohammadi M, Smedby K. et al. Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study. *J/M*. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1111/joim.12489>. [accessed 5 august 2022].
181. Gordon MJ, Duan Z, Zhao H, et al. Comparison of Comorbidity Models Within a Population-Based Cohort of Older Adults With Non-Hodgkin Lymphoma. *JCO Clin Cancer Inform*. 2024 Apr; 8:e2300223. Available from: doi: 10.1200/CCI.23.00223. PMID: 38684043; PMCID: PMC11476108.
182. Banfill K, Giuliani M, Aznar M. Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Feb; 16(2):216-227. Available from: doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.002. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33278607; PMCID: PMC7870458.
183. Giza D.E, Iliescu G, Hassan S. et al. Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Oncol Rep*. 2017 Jun; 19(6):39. Available from: doi: 10.1007/s11912-017-0601-x. PMID: 28421481.
184. Van der Velde N, Janus S, Bowen D, et al. Detection of Subclinical Cardiovascular Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance in Lymphoma Survivors. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2021 Dec 21; 3(5):695-706. Available from: doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.015. PMID: 34988478; PMCID: PMC8702791.
185. Battisti N, Welch C, Sweeting M. et al. Prevalence of Cardiovascular Disease in Patients With Potentially Curable Malignancies: A National Registry Dataset Analysis. *J*

- Am Coll Cardiol CardioOnc. 2022 Jun 21; 4(2):238-253. Available from: doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.004. PMID: 35818547; PMCID: PMC9270631.
186. Dharmavaram G, Cao S, Sundaram S. et al. Aggressive lymphoma subtype is a risk factor for venous thrombosis. Development of lymphoma - specific venous thrombosis prediction models. *Am J Hematol.* 2020 Aug; 95(8):918-926. Available from: doi: 10.1002/ajh.25837. Epub 2020 May 8. PMID: 32311162.
 187. Mahajan A, Wun T, Chew H, et al. Lymphoma and venous thromboembolism: Influence on mortality. *Tromb. Res.* 2014 May; 133 Suppl 2:S23-8. Available from: doi: 10.1016/S0049-3848(14)50004-7. PMID: 24862141.
 188. Antic D, Jelacic J, Vukovic V, et al. Venous thromboembolic events in lymphoma patients: actual relationships between epidemiology, mechanisms, clinical profile and treatment. *Blood Rev.* 2018 Mar; 32(2):144-158. Available from: doi: 10.1016/j.blre.2017.10.002. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29126566.
 189. Wang Y, Liu X, Yan P, et al. Association between type 1 and type 2 diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetes & Metabolism.* 2020 Feb; 46(1):8-19. Available from: doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.006. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31039401.
 190. National Comprehensive Cancer Network. B-cell Lymphomas. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Accessed 3 July 2022.
 191. Lamar ZS, Dothard A, Kennedy LA, et al. Hyperglycemia during first-line R-CHOP or dose adjusted R-EPOCH chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma is prevalent and associated with chemotherapy alteration – a retrospective study. *Leuk Lymphoma.* 2018 Aug; 59(8):1871-1877. Available from: doi: 10.1080/10428194.2017.1410889. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29252084; PMCID: PMC6005713.
 192. Baech J, Severinsen M., Øvlsen A. et al. Risk of diabetes and the impact on preexisting diabetes in patients with lymphoma treated with steroid-containing immunochemotherapy. *Blood Adv.* 2022 Aug 9;6(15):4427-4435. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2021006859. PMID: 35679481; PMCID: PMC9636321.
 193. Tseng C. Metformin is associated with a lower risk of non-Hodgkin lymphoma in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism.* 2019 Oct; 45(5):458-464. Available from: doi: 10.1016/j.diabet.2019.05.002. Epub 2019 May 23. PMID: 31129317.
 194. Maskarinec G, Brown S, Lee J. et al. Association of Obesity and Type 2 Diabetes with Non-Hodgkin Lymphoma: The Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023 Oct 2; 32(10):1348-1355. Available from: doi: 10.1158/1055-9965.EPI-23-0565. PMID: 37555836; PMCID: PMC10592150.
 195. Spînu C, Saijin O, Isac M, et al. Viral hepatitis B, C and D in the Republic of Moldova: achievements and problems. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2019; 4: 352-363. ISSN 1729-8687.
 196. Guriev V, Spinu C, Sajen O et al. Epidemiology of hepatitis C in the Republic of Moldova: achievements and remaining challenges in prevention and control. *J Infect Dev Ctries.* 2016 Nov 24; 10(11):1162-1167. Available from: doi: 10.3855/jidc.7884. PMID: 27886027.
 197. Kim M, Lee YK, Park B, et al. Hepatitis virus B and C infections are associated with an increased risk of non-Hodgkin lymphoma: a nested case-control study using a national sample cohort. *J Med Virol.* 2020 Aug; 92(8):1214-1220. Available from: doi: 10.1002/jmv.25653. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31825111.
 198. Abe SK, Inoue M, Sawada N, et al. JPHC Study Group Hepatitis B and C virus infection and risk of lymphoid malignancies: a population-based cohort study (JPHC Study). *Cancer Epidemiol.* 2015 Aug; 39(4):562-6. Available from: doi: 10.1016/j.canep.2015.06.002. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26149122.

199. Mele A, Pulsoni A, Bianco E. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood*. 2003 Aug 1; 102(3):996-9. Available from: doi: 10.1182/blood-2002-10-3230. Epub 2003 Apr 24. PMID: 12714514.
200. Li M, Gan Y, Fan C, et al. Hepatitis B virus and risk of nonHodgkin lymphoma: an updated meta-analysis of 58 studies. *J Viral Hepat*. 2018 Aug; 25(8):894-903. Available from: doi: 10.1111/jvh.12892. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29532605.
201. Negri E, Little D, Boiocchi M, et al. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review. *Int J Cancer*. 2004 Aug 10; 111(1):1-8. Available from: doi: 10.1002/ijc.20205. PMID: 15185336.
202. Akhtar O, Huang L, Tsang M, et al. Geriatric assessment in older adults with non-Hodgkin lymphoma: A Young International Society of Geriatric Oncology (YSIOG) review paper. *Journal of Geriatric Oncology*. 2022 Jun; 13(5):572-581. Available from: doi: 10.1016/j.jgo.2022.02.005. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35216939; PMCID: PMC9232919.
203. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, et al. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022; 91(1):8-35. Available from: doi: 10.1159/000521288. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34991091.
204. Remick Jill S, et al. Health-related quality of life and patient-reported outcomes in radiation oncology clinical trials. *Current Treatment Options in Oncology*. 2020 Aug 29; 21(11):87. Available from: doi: 10.1007/s11864-020-00782-4. PMID: 32862317.
205. Thompson Carrie A, et al. Quality of life at diagnosis predicts overall survival in patients with aggressive lymphoma. *Hematological oncology*. 2018 Dec; 36(5):749-756. Available from: doi: 10.1002/hon.2522. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29862550; PMCID: PMC6402794.
206. Efficace F, Gaidano G, Lo-Coco F. Patient-reported outcomes in hematology: is it time to focus more on them in clinical trials and hematology practice? *Blood*. 2017 Aug 17; 130(7):859-866. Available from: doi: 10.1182/blood-2017-03-737403. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28694324.
207. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17; 391(10125):1023-1075. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29395269; PMCID: PMC5879496.
208. Planul european de combatere a cancerului: o nouă abordare a UE în materie de prevenire, de tratament și de îngrijire. Disponibil la: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/ro/ip_21_342. [accesat 5 august 2022].
209. Vena J, Copel L. A Meta-Ethnography of the Experiences of Adults with Lymphoma During Acute and Chronic Survivorship. *Seminars in Oncology Nursing*. 2021; 37(2):151142. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2021.151142>.
210. Topor O. Calitatea vieții din punct de vedere filozofic, sociologic și psihologic. *Probleme actuale ale științelor umanistice*. 2021; 18(4): Available from: 20192021.
211. Dégi C. Aspecte psihosociale ale bolilor tumorale. *Evaluare și intervenție*. Presa Universitară Clujeană. 2015; Available from: doi: 10.13140/RG.2.1.4758.2803.
212. Lavdanti M, Tsitis N. Definitions and Conceptual Models of quality of life in cancer patients. *Health Science Journal*. 2015; 9(2): 1-5. ISSN 1791-809X
213. What is QOL? International Society for Quality of Life Research (ISOQOL). Disponibil la: <https://www.isoqol.org/>. [accesat 22 august 2023].
214. Specialized Working Group on Quality of Life and Symptoms (QLS). European Society of Hematology. Available from: <https://ehaweb.org/research/swg/quality-of-life/>. [accesat 5 august 2022].
215. Stadthaeumer N, Mayer A, Borchmann P. P078: Predicting the Health-Related Quality of Life of Hodgkin Lymphoma Survivors: Identification of Risk Factors.

- HemaSphere. 2022 Oct 3; 6(Suppl):36. Available from: doi: 10.1097/01.HS9.0000890880.25846.47. PMID: PMC9621547.
216. National Institute of Health. National Cancer Institute . Cancer stat fact sheets. [cited 2022 28 March]. Available from: www.seer.cancer.gov/statfacts/html
 217. Alabdajabar MS, Durani U, Thompson CA, et al. The forgotten survivor: A comprehensive review on Non-Hodgkin lymphoma survivorship. *Am J Hematol*. 2022 Dec; 97(12):1627-1637. Available from: doi: 10.1002/ajh.26719. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36069675.
 218. **Buruiană S**, Robu M, Mazur-Nicorici L, et al. Assessing the quality of life in patients with Non-Hodgkin Lymphoma is a burden or an advantage? *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020; 3 (55):418-424. ISSN 2558-815X
 219. **Buruiană S**. The importance of the psycho-spiritual state of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *The European Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2020; 4, p. 37-39. Available from: <https://doi.org/10.29013/ELBIS-20-4-37-39>.
 220. **Buruiană S**, Mazur M, Coşciug N, et al. Bunăstarea psiho-emoțională al pacienților cu limfoame non-Hodgkin. *Psihologie Revista Științifico-Practică*. 2023; 1 (42): 47-55. Available from: doi:<https://doi.org/10.46728/pspj.2023.v42.i1.p47-55>.
 221. Kang D, Cho J, Kim IR, et al. Health-Related Quality of Life in Non-Hodgkin Lymphoma Survivors: A Prospective Cohort Study. *Cancer Res Treat*. 2018 Oct; 50(4):1051-1063. Available from: doi: 10.4143/crt.2017.207. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29121713; PMID: PMC6192930.
 222. Seok J, Danbee K, Im Ryung K. et al. Impact of fear of cancer recurrence on survival among lymphoma patients. *Psycho-Oncology Journal*. 2020 Feb; 29(2):364-372. Available from: doi: 10.1002/pon.5265. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31654534.
 223. Samer A, Rammurti T, Kamble, et al. Assessment and reporting of quality-of-life measures in pivotal clinical trials of hematological malignancies. *Blood Adv*. 2021 Nov 23; 5(22):4630-4633. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2021004190. PMID: 34461636; PMID: PMC8759126.
 224. La Nasa G, Caocci G, Morelli E. et al. Health Related Quality of Life in Patients with Onco-hematological Diseases. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2020 Jul 30; 16:174-179. Available from: doi: 10.2174/1745017902016010174. PMID: 32874192; PMID: PMC7431682.
 225. Lang-Rollin I, Berberich G. Psycho-oncology. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar; 20(1):13-22. Available from: doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/ilangrollin. PMID: 29946207; PMID: PMC6016045.
 226. Lifestyle and attitude changes. Healph talk organisation. Aviable from: <https://healthtalk.org/lymphoma/lifestyle-and-attitude-changes>. [accesat 5 august 2022].
 227. Barbus E., Pestean C., Larg M., et al. Quality of life in thyroid cancer: a questionnaire based-study. *Evidence-Based Psychotherapies*. 2018; 18(1):1-20. Available from: doi:10.24193/jebp.2018.1.1.
 228. Беляев А. Онкопсихология. 2018. 436 стр. Available from: УДК 159.9:616-006
 229. Fischetti F, Greco G, Cataldi S. et al. Effects of Physical Exercise Intervention on Psychological and Physical Fitness in Lymphoma Patients. *Medicina*. 2019 Jul 16; 55(7):379. Available from: doi: 10.3390/medicina55070379. PMID: 31315290; PMID: PMC6681308.
 230. Kirtane K, Reblin M, Oswald L, et al. Psychosocial characteristics of patients undergoing cellular immunotherapies and their caregivers across time. *Leukemia & Lymphoma*. 2023 Feb; 64(2):364-370. Available from: doi: 10.1080/10428194.2022.2148216. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36416677; PMID: PMC10329860.
 231. LeBlanc M, Zimmerman S, LeBlanc T, et al. Persistent fatigue among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors. *Leukemia & Lymphoma*. 2022 Feb; 63(2):344-352.

- Available from: doi: 10.1080/10428194.2021.1984450. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612771; PMCID: PMC9049187.
232. Busson R, van der Kaaij M, Mounier N. et al. Fatigue level changes with time in long-term Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma survivors: a joint EORTC-LYSA cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Jul 2; 17(1):115. Available from: doi: 10.1186/s12955-019-1186-x. PMID: 31266501; PMCID: PMC6604328.
 233. Everdingen M. Hochstenback L et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *JPSM*. 2016 Jun; 51(6):1070-1090.e9. Available from: doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27112310.
 234. Lakshmi N, Tracy T. Batchelor. How I treat neurologic complications in patients with lymphoid cancer. *Blood*. 2022 Mar 10; 139(10):1469-1478. Available from: doi: 10.1182/blood.2019003690. PMID: 34479368.
 235. Mansano-Schlosser T, Ceolim M. Quality of life of cancer patients during the chemotherapy period. *Texto contexto-enferm*. 2012; 21(3): Available from: <https://www.researchgate.net/publication/338164108>.
 236. Lehmann J, Wintner L.M, Sztankay M. et al. Patient-reported outcomes and psycho-oncological screening in hematology: a practical example of routine electronic monitoring. *Memo*. 2020; 13:285–293. Available from: doi:10.1007/s12254-020-00628-7.
 237. Newcomb R, Johnson PC, Cronin K. Quality of Life, Physical Functioning, and Psychological Distress of Older Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2023 Jun; 29(6):387.e1-387.e7. Available from: doi: 10.1016/j.jtct.2023.03.017. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36958693; PMCID: PMC10710691.
 238. Попов Т, Чулкова В. Отношение к лечению и типы реагирования на болезнь у онкологических пациентов при системных методах терапии. *Психологические науки. Наука и образование*. 2017. [accesat 5 august 2022].
 239. Weernatunga E, Senadheera C et al. Psychosocial factors associated with quality of life of patients in Southern Sri Lanka. *Proceeding of 2nd Annual Research Conference-RuFARS*. 2019, pp.30-41. ISSN: 2659-2029.
 240. Miraglia Raineri A, Lauro Grotto R, Fioravanti G, et al. Underestimated Needs for Lymphoma Patients: An Assessment Issue. *Acta Bio-medica: Atenei Parmensis*. 2022 May 12; 93(S2):e2022147. Available from: doi: 10.23750/abm.v93iS2.12935. PMID: 35545980; PMCID: PMC9534211.
 241. Oreofe O, Tamryn F, Tsotso A. et al. Anxiety and Depression Among Patients Newly Diagnosed with Lymphoma and Myeloma. *Blood. Blood Adv*. 2025 Apr 8; 9(7):1618-1629. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2024014821. PMID: 39841959; PMCID: PMC11987603.
 242. Wen S, Xiao H, Yang Y. The risk factors for depression in cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019 Jan; 27(1):57-67. Available from: doi: 10.1007/s00520-018-4466-9. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30225571.
 243. Hu C, Li Q, Shou J. et al. Constructing a Predictive Model of Depression in Chemotherapy Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma to Improve Medical Staffs' Psychiatric Care. *BioMed Research International*. 2021, Article ID 9201235, Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/9201235>.
 244. Glasdam S, Bjerström Ch, Engberg de Carvalho C. Coping strategies among patients with malignant lymphoma– a qualitative study from the perspectives of Swedish patients. *European Journal of Oncology Nursing*. 2020 Feb; 44:101693. Available from: doi: 10.1016/j.ejon.2019.101693. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31783326.

245. Wang Z, Liu L, Shi M. et al. Exploring correlations between positive psychological resources and symptoms of psychological distress among hematological cancer patients: a cross-sectional study. *Psychol Health*. 2016 Jul; 21(5):571-82. Available from: doi: 10.1080/13548506.2015.1127396. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26708250.
246. Pulgar A, Ascala A, Reyes del Paso G. Psychosocial predictors of quality of life in hematological cancer. *Behavioral Medicine*. 2015; 41(1): Available from: <https://doi.org/10.1080/08964289.2013.833083>.
247. Vargas-Román K, Díaz-Rodríguez CL, Cañadas-de la Fuente GA, et al. Anxiety prevalence in lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychol*. 2020 Jul; 39(7):580-588. Available from: doi: 10.1037/hea0000869. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32212767.
248. David A, Năstase S. Calitatea vieții la pacienții cu afecțiuni oncologice și patologie depresiv-anxioasă comorbidă. *Calitatea vieții*. 2012; XXIII nr.1, p. 45-62.
249. Basch E, Barbera L, Kerrigan CL, et al. Implementation of patient-reported outcomes in routine medical care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23; 38:122-134. Available from: doi: 10.1200/EDBK_200383. PMID: 30231381.
250. Bamigbola O, M Dren N, Lorna E. A Cross-Sectional Study of Unmet Needs of Lymphoma Patients in Patient-Doctor Communication: Follicular Lymphoma (FL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2019; 134(1):4718. Available from: doi:10.13140/RG.2.2.21080.21769.
251. Kai P, Dipti T, Brett S. Factors of emotional distress in lymphoma: A systematic review. *Cancer Medicine*. 2023 Jul; 12(13):14646-14662. Available from: doi: 10.1002/cam4.6069. Epub 2023 May 17. PMID: 37199079; PMCID: PMC10358206.
252. Thieblemont C, Chartier L, Dührsen U. et al. A tumor volume and performance status model to predict outcome before treatment in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2022 Dec 13; 6(23):5995-6004. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2021006923. PMID: 36044385; PMCID: PMC9691911.
253. Azam F, Latif M, Faroag A. et al. Performance Status assesment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for cancer patients by oncology health care professionals. *Case Oncol*. 2019 Sep 25; 12(3):728-736. Available from: doi: 10.1159/000503095. PMID: 31616281; PMCID: PMC6792426.
254. Ciara M, Armin S. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status assesments with New Technologies. *Journal of Oncolgy*. 2016; 2016:6186543. Available from: doi: 10.1155/2016/6186543. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27066075; PMCID: PMC4811104.
255. Sok M, Zavrl M, Greif B. Objective assesment of WHO/ECOG performance status. *Supportive care in cancer*. 2019 Oct; 27(10):3793-3798. Available from: doi: 10.1007/s00520-018-4597-z. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30721369.
256. Smith R. Making the biopsychosocial model more scientific—its general and specific models. *Social Science & Medicine*. 2021 Mar; 272:113568. Available from: doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113568. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33423810.
257. Horwitz R, Lobitz G, Mawn M, et al. Biosocial medicine: Biology, biography, and the tailored care of the patient, *SSM - Population Health*. 2021 Jul 6; 15:100863. Available from: doi: 10.1016/j.ssmph.2021.100863. PMID: 34430699; PMCID: PMC8374477.
258. Arboe B, Olsen M, Gorlov G. et al. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma in Danemark: a real-life population-based study. *Dovepress*. 2019 Mar 4; 11:207-216. Available from: doi: 10.2147/CLEP.S178003. PMID: 30881137; PMCID: PMC6407517.
259. Amatya B, Dickinson M, Khan F. Factors associated with long-term functional and psychosocial outcomes in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Rehabil Med*. 2023 Feb 28; 55:jrm004816. Available from: doi: 10.2340/jrm.v55.4816. PMID: 36852625; PMCID: PMC9986761.

260. Tsatsou I, Konstantinidis T, Kalemikerakis I et al. Unmet supportive care needs of patients with hematological malignancies: a systematic review. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2020 Oct 15; 8(1):5-17. Available from: doi: 10.4103/apjon.apjon_41_20. PMID: 33426184; PMCID: PMC7785074.
261. Василенко А. Особенности внутрисемейных отношений онкологических больных. Молодой учёный. URL: <https://moluch.ru/archive/140/39427/> (дата обращения: 21.06.2025). URL: <https://moluch.ru/archive/140/39427/> (дата обращения: 21.06.2025). National Cancer Institute . Non-Hodgkin lymphoma. 2022. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/non-hodgkin>. [cited 2022 14 June].
262. Good Clinical Practice (GCP). Available from: <https://about.citiprogram.org/series/good-clinical-practice-gcp/>. [accesat 5 august 2022].
263. Samer A, Rammurti T, Carrum G, et al. Assessment and reporting of quality-of-life measures in pivotal clinical trials of hematological malignancies. *Blood Adv*. 2021 Nov 23; 5(22):4630-4633. Available from: doi: 10.1182/bloodadvances.2021004190. PMID: 34461636; PMCID: PMC8759126.
264. General Well-Being Schedule - 18 item [NHANES]. National Library Repository. Available from: <https://cde.nlm.nih.gov/formView?tinyId=YkER84OKU>. [accesat 5 august 2023].
265. Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, et al. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *J Clin Epidemiol*. 2020 Feb; 118:1-8. Available from: doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.10.003. Epub 2019 Oct 19. PMID: 31639445.
266. EORTC. The future of cancer therapy. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2018. Available from: https://www.eortc.org/app/uploads/2018/06/InformationBooklet_A4_EORTC_14-06-18_FINAL.pdf
267. Nolte S, Liegl G, Petersen M. et al. General population normative data for the EORT QLQ-30 health-related quality of life questionnaire based on 15386 person across 13 European countries, Canada and the Unites States. *European Journal of Cancer*. 2019 Jan; 107:153-163. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.024. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30576971.
268. Kuijpers W, Giesinger JM, Zubernigg A, et al. Patients' and health professionals' understanding of and preferences for graphical presentation styles for individual-level EORTC QLQ-C30 scores. *Qual Life Res*. 2016 Mar; 25(3):595-604. Available from: doi: 10.1007/s11136-015-1107-3. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26353905; PMCID: PMC4759250.
269. van de Poll-Franse L, Oerlemans S, Bredart A, et al. International development of four EORTC disease-specific quality of life questionnaires for patients with Hodgkin lymphoma, high- and low-grade non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Qual Life Res*. 2018 Feb; 27(2):333-345. Available from: doi: 10.1007/s11136-017-1718-y. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29127596; PMCID: PMC5846994.
270. Ng D.L.C, Leong Y.C, Gan G.G. Quality of life amongst lymphoma survivors in a developing country. *Support Care Cancer*. 2016 Dec; 24(12):5015-5023. Available from: doi: 10.1007/s00520-016-3364-2. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27460016.
271. Cocks K, Wells JR, Johnson C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer. *Eur J Cancer*. 2023 Jan; 178:128-138. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2022.10.026. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36436330.
272. Markowitz J.T, Mazerolle F, Lovell T. et al. Mixed-methods research to support the use of new lymphoma-specific patient-reported symptom measures derived from the EORTC item library. *J Patient Rep Outcomes* 2024 Jan 22; 8(1):8. Available from: doi: 10.1186/s41687-024-00683-2. PMID: 38252198; PMCID: PMC10803695.

273. Liegl G. Establishing the European Norm for the health-related quality of life domains of the computer-adaptive test EORT CAT CORE. *EurJ Cancer*. 2019 Jan; 107:133-141. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.023. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30576969.
274. Ware JE, Jr, Kosinski M, Dewey JE. How to score and interpret single-item health status measures: a manual for users of the SF-8™ Health Survey. Lincoln (RI): Quality Metric Incorporated; 2001.
275. Inoue K, Onishi K, Arao H. The Effectiveness of Complementary Therapy as Mind–Body Practice on Quality of Life among Cancer Survivors: A Quasi-Experimental Study. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. 2021 Oct 4; 8(6):687-695. Available from: doi: 10.4103/apjon.apjon-2124. PMID: 34790853; PMCID: PMC8522593.
276. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, et al. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol*. 2014 May 10; 32(14):1480-501. Available from: doi: 10.1200/JCO.2013.53.5948. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24711559.
277. Oerlemans S, Arts LP, Horevoorts NJ, “Am I normal?” The Wishes of Patients With Lymphoma to Compare Their Patient-Reported Outcomes With Those of Their Peers. *J Med Internet Res*. 2017 Aug 15; 19(8):e288. Available from: doi: 10.2196/jmir.7079. PMID: 28811271; PMCID: PMC5575418.
278. Nanjundeswaraswamy T, Divakar S. Determination of sample size and sampling methods in applied research. *Proceedings on Engineering Sciences*. 2021; 3(1):25-32. Available from: doi: 10.24874/PES03.01.003.
279. Gaspar P, Sciascia S, Tektonidou M. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: macro- and microvascular manifestations. *Rheumatology*. 2024 Feb 6; 63(SI):SI24-SI36. Available from: doi: 10.1093/rheumatology/kead571. PMID: 38320589; PMCID: PMC10846913.
280. Mebratie D, Dagnaw G. Review of immunohistochemistry techniques: Applications, current status, and future perspectives. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2024 May; 41(3):154-160. Available from: doi: 10.1053/j.semmp.2024.05.001. Epub 2024 May 3. PMID: 38744555.
281. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22. Erratum in: *Leukemia*. 2023 Sep;37(9):1944-1951. Available from: doi: 10.1038/s41375-023-01962-5. PMID: 35732829; PMCID: PMC9214472.
282. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3170/eastern-cooperative-oncology-group-ecog-performance-status>. [accesat 25 septembrie 2025].
283. Lymphoma Response Criteria. Available from: <https://cibmtr.org/Files/Data-Operations/Retired-Forms-Manuals/Retired-Response-Criteria/Hodgkin-and-Non-Hodgkin-Lymphoma-LYM-Response-Criteria.1.2018.pdf>. . [accesat 25 septembrie 2025].
284. Žigon P, Boštj N, Ambrožič A. et al. Establishment of ELISA-comparable moderate and high thresholds for anticardiolipin and anti-β2 glycoprotein I chemiluminescent immunoassays according to the 2023 ACR/EULAR APS classification criteria and evaluation of their diagnostic performance. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2024 Jul 24; 63(1):164-176. Available from: doi: 10.1515/cclm-2024-0570. PMID: 39044613.
285. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R. et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct; 82(10):1258-1270. Available from: doi: 10.1136/ard-2023-224609. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37640450.

286. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B. et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2025 Feb; 23(2):731-744. Available from: doi: 10.1016/j.jtha.2024.10.022. Epub 2024 Nov 5. PMID: 39510414.
287. Scoruri si clasificari - pentru a facilita practica medicala. Available from: <https://medquest.ro/>. [accesat 25 noiembrie 2024].
288. Medical calculators. Available from: <https://www.mdcalc.com/>. [accesat 5 august 2023].
289. Geneplanet. Health Score. Available from: <https://geneplanet.com/eu/health-score>. [accesat 8 iulie 2025].
290. Available from: <https://www.calculator.net/bmi-calculator.html> [accesat 5 august 2023].
291. Calculates neutrophil-lymphocyte ratio. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/10305/neutrophil-lymphocyte-ratio-nlr-calculator>. [accesat 5 august 2024].
292. Calculates platelet-lymphocyte ratio. Available from: <https://calculator.academy/platelet-lymphocyte-ratio-calculator>. [accesat 20 iunie 2025].
293. Predicts risk of VTE for cancer patients depending on type of cancer and other factors. Khorana Risk Score for Venous Thromboembolism in Cancer Patients. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3315/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients>. [accesat 20 iunie 2025].
294. Predicts risk of VTE for cancer patients depending on type of cancer and other factors. Caprini score. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3970/caprini-score-venous-thromboembolism-2005> [accesat 20 iunie 2025].
295. Calculate by QxMD. Available from: <https://qxmd.com/calculate>. [accesat 20 iunie 2025].
296. DVT Probability: Wells Score System. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/clinical-calculator/dvt-probability-wells-score-system>. [accesat 20 iunie 2025].
297. Manual for the use of EORTC measures in daily clinical practice (2016). Available online at: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/EORTC_QLQ_Clinical_Practice_User_Manual-1.0.pdf. [accesat 20 iunie 2025].
298. Cocks K, Wells JR, Johnson C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer. *Eur J Cancer.* 2023 Jan; 178:128-138. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2022.10.026. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36436330.
299. Predicts 10-year survival in patients with multiple comorbidities. Charlson Comorbidity Index (CCI). Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci> [accesat 20 iunie 2025].
300. **Buruiană S**, Robu M, Tomacinschii V. Anticorpi antifosfolipidici în limfomul non-Hodgkin. *Documenta Haematologica - Revista Romana de Hematologie.* 2025; 3 (1):19-27. ISSN 2972-242X
301. **Buruiană S**. Incidența anticorpilor antifosfolipidici la pacienții primari cu limfom non-Hodgkin. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2021; 4 (91):34-39.
302. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2017 Jul 15; 390(10091):298-310. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153383.

303. de Leval L, Jaffe E. S. Lymphoma classification. The Cancer Journal. 2020 May/Jun; 26(3):176-185. Available from: doi: 10.1097/PPO.0000000000000451. PMID: 32496451.
304. Thandra K.C, Barsouk A, Saginala K. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. Med. 2021 Jan 30; 9(1):5. Available from: doi: 10.3390/medsci9010005. PMID: 33573146; PMCID: PMC7930980.
305. Negara I, **Buruiana S**, Tomacinschii V, et al. Hepatitis B and C infections among lymphoma patients: a national study in the Republic of Moldova. The Journal of Infection in the Developing Countries. 2022 Dec 31; 16(12):1897-1905. Available from: doi: 10.3855/jidc.17233. PMID: 36753658.
306. Utilizarea formatării condiționate pentru a evidenția informații în Excel. Available from: <https://support.microsoft.com/ro-ro/office/utilizarea-format%C4%83rii-condi%C8%9Bionate-pentru-a-eviden%C8%9Bia-informa%C8%9Bii-%C3%AEn-excel-fed60dfa-1d3f-4e13-9ecb-f1951ff89d7f> [accesat 20 iunie 2025].
307. IBM SPSS Statistics 26 Documentation. Available from: <https://www.ibm.com/support/pages/ibm-spss-statistics-26-documentation> [accesat 20 iunie 2025].
308. Microsoft 365 pentru web. Available from: <https://www.microsoft.com/ro-ro/microsoft-365/free-office-online-for-the-web> [accesat 20 iunie 2025].
309. Descriptive Statistics Calculator. Available from: <https://www.calculatorsoup.com/calculators/statistics/descriptivestatistics.php> [accesat 20 iunie 2025].
310. Sample Size Calculators for designing clinical research. Confidence interval for a proportion. Available from: <https://sample-size.net/confidence-interval-proportion/> [accesat 20 iunie 2025].
311. Möller S, Ahrenfeldt LJ. Estimating Relative Risk When Observing Zero Events-Frequentist Inference and Bayesian Credibility Intervals. Int J Environ Res Public Health. 2021 May 21; 18(11):5527. Available from:doi: 10.3390/ijerph18115527. PMID: 34064019; PMCID: PMC8196730.
312. Liu Q, Xu Y, Kurths J. Complex nonlinear dynamics and vibration suppression of conceptual airfoil models: A state-of-the-art overview. Chaos. 2022 Jun; 32(6):062101. Available from: doi: 10.1063/5.0093478. PMID: 35778113.
313. Gürcan M, Kaya Mo, Güral Y. Analyzing the Odds Ratio Via Distribution Function. Bezmialem Science. 2021; 9(2):212-218. Available from: doi: 10.14235/bas.galenos.2020.4202.
314. Descriptive Statistics. Social Science Statistics. [Internet]. Available from: <https://www.socscistatistics.com/descriptive>. [accesat 20 iunie 2025].
315. How to calculate standard error of the mean in Excel? [Internet]. Available from: <https://ro.extendoffice.com/documents/excel/5084-excel-calculate-standard-error.html>. [accesat 20 iunie 2025].
316. Science Statistics. [Internet]. Available from: <https://www.socscistatistics.com/tests/mannwhitney/>, <https://www.statkingdom.com/170-median-mann-whitney.html>. [accesat 20 iunie 2025].
317. Mohr D., Wilson W., Freund R. Chapter 14 - Nonparametric Methods, Statistical Methods (Fourth Edition). Academic Press. 2022; 651-683.
318. Chi-Square (X²) Tests | Types, Formula & Examples. Available from: <https://www.scribbr.com/statistics/chi-square-tests/> [accesat 20 iunie 2025].
319. Frost J. Fishers test exact: Utilizarea și interpretarea. Statistici de Jim. Available from: <https://statisticsbyjim.com/hypothesis-testing/fishers-exact-test/> [accesat 2 aprilie 2024].
320. How to use ANOVA calculator? Available from: <https://www.standarddeviationcalculator.io/anova-calculator> [accesat 20 iunie 2025].

321. Zhou X, Gui W, Heidari A. et al. Random following ant colony optimization: Continuous and binary variants for global optimization and feature selection. *Applied Soft Computing*. 2023; 144(6):110513. Available from: doi:10.1016/j.asoc.2023.110513.
322. Kruskal-Wallis Test Calculator. Social Science Statistics. [Internet]. Available from: <https://www.socscistatistics.com/tests/kruskal/default.aspx> [accesat 20 iunie 2025].
323. Ma'koseh M, Farfoura H. et al. Definition of bulky disease in early stage diffuse large B-cell lymphoma in computed tomography on coronal and transverse planes. *Front. Oncol*. 2023; 13: Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1063438>.
324. Kerry J. Savage. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022 Sep 1; 140(9):955-970. Available from: doi: 10.1182/blood.2020008376. PMID: 34496020.
325. **Buruiană S**, Robu M, Mazur-Nicorici L. et al. Prevalența anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu limfom Non-Hodgkin. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020; 2 (66):114-117. ISSN 1857-0011.
326. **Buruiană S**, Mazur M, Robu M. et al. The frequency of Anticardiolipin Antibodies in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020; 20(1):282. Available from: doi:10.1016/S2152-2650(20)30905-8.
327. Negara I, Tomuleasa C, **Buruiana S**. et al. Molecular Subtypes and the Role of TP53 in DLBCL and Richter Syndrome. *Cancers*. 2024 Jun 7; 16(12):2170. Available from: doi: 10.3390/cancers16122170. PMID: 38927876; PMCID: PMC11201917.
328. Elbordiny W, Deghady A, Elsayed A, et al. Assessment of circulating free DNA as a non-invasive biomarker for DLBCL in Egyptian patients. *Alexandria Journal of Medicine*. 2024; 60(1):208–214. Available from: <https://doi.org/10.1080/20905068.2024.2368693>.
329. **Buruiană S**, Tomacinschii V, Robu M. et al. Specificitatea scorului Throly în Limfoamele Non-Hodgkin. *Mold J Health Sci*. 2024; 11(3) / ANEXA 2, p. 328. Available from: <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/29356>
330. Rodziewicz MDCD, Gulliford M, Hazra M. The epidemiology of the antiphospholipid syndrome in the UK, 1990 – 2016 [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019; 71(suppl 10).
331. Gaspar P, Sciascia S, Tektonidou M. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: macro- and microvascular manifestations. *Rheumatology*. 2024 Feb 6; 63(SI):SI24-SI36. Available from: doi: 10.1093/rheumatology/kead571. PMID: 38320589; PMCID: PMC10846913.
332. Sur L.M, Floca E, Sur D.G. et al. Antinuclear Antibodies: Marker of Diagnosis and Evolution in Autoimmune Diseases. *Lab. Med*. 2018 Jul 5; 49(3):e62-e73. Available from: doi: 10.1093/labmed/lmy024. PMID: 29868860.
333. Barreno-Rocha S.G, Guzmán-Silahlua S, Cardona-Muñoz et al. Frequency of Autoantibodies on Non-HodgkinLymphoma. *Healthcare*. 2023 Aug 6; 11(15):2210. Available from: doi: 10.3390/healthcare11152210. PMID: 37570450; PMCID: PMC10418633.
334. Walsh M, Kwaan H, McCauley R. et al. Viscoelastic testing in oncology patients (including for the diagnosis of fibrinolysis): Review of existing evidence, technology comparison, and clinical utility. *Transfusion*. 2020 Oct; 60 Suppl 6:S86-S100. Available from: doi: 10.1111/trf.16102. PMID: 33089937.
335. Abdel-Razeq H, Ma'koseh M, Mansour A. et al. The Application of the ThroLy Risk Assessment Model to Predict Venous Thromboembolism in Patients with DLBCL. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec; 27:10760296211045908. Available from: doi: 10.1177/10760296211045908. PMID: 34590497; PMCID: PMC8642105.
336. Galvez C, Stein BL. Thrombocytosis and Thrombosis: Is There Really a Correlation? *Curr Hematol Malig Rep*. 2020 Aug; 15(4):261-267. Available from: doi: 10.1007/s11899-020-00588-z. PMID: 32399765.

337. El-Ashwah S, Elashwah S, Khaled O. Evaluation of the incidence, predictors, risk assessment scores and outcomes of thromboembolism in a cohort of Egyptian NHL patients - Real World Experience. *Ann Hematol.* 2024 Oct; 103(10):4271-4283. Available from: doi: 10.1007/s00277-024-05904-8. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39110199; PMCID: PMC11512909.
338. Shehata A, Aldesoky A, Gohar S. Plasma fibrinogen level as possible prognostic biomarker in DLBCL. *Hematology.* 2019 Dec; 24(1):103-107. Available from: doi: 10.1080/10245332.2018.1519932. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30198830.
339. **Buruiană S.** Bunăstarea psihologică a pacienților primari cu limfom non-Hodgkin. *Psihologie Revista Științifico-practică.* 2020; 3-4 (37):52-60. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4299986>.
340. **Buruiană S,** Mazur M, Coșciug N. et al. Bunăstarea psiho-emoțională al pacienților cu limfoame non-Hodgkin. *Psihologie Revista Științifico-Practică.* 2023; 1 (42):47-55. Available from: <https://doi.org/10.46728/pspj.2023.v42.i1.p.47-55>.
341. Oerlemans S, Efficace F, Kyriakou C. et al. International validation of two EORTC questionnaires for assessment of health-related quality of life for patients with high-grade NHL (QLQ-NHL-HG29) and low-grade NHL (QLQ-NHL-LG20). *American Cancer Society.* 2023 Sep 1; 129(17):2727-2740. Available from: doi: 10.1002/cncr.34822. Epub 2023 May 19. PMID: 37204189.
342. Johnson PC, Bailey A, Ma Q. Real-world evaluation of health-related quality of life in patients with DLBCL based on a multinational survey. *Front Oncol.* 2024 Jun 24; 14:1402992. Available from: doi: 10.3389/fonc.2024.1402992. PMID: 38978741; PMCID: PMC11228594.
343. Hu Y, Li X, Zhou H. Comparison between the Khorana prediction score and Caprini risk assessment models for assessing the risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer: a retrospective case control study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020 Oct 1;31(4):454-460. Available from: doi: 10.1093/icvts/ivaa137. PMID: 32910201.
344. Arts, Lindy P.J., Oerlemans S., Schoormans, D; et al. Psychological distress among patients with lymphoma: the association with personality and coping strategies. *Journal of Psychosocial Oncology Research and Practice* 3(1):p e041, January-March 2021. Available from: doi: 10.1097/OR9.0000000000000041.
345. Heather M. Holahan, Ronda S. Farah, Sara Fitz et al. Health-related quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma? *International Journal of Dermatology.* November 2018, 57(11):1314-1319.
346. van der Kruk, S.R., Butow, P., Mesters, I. et al. Psychosocial well-being and supportive care needs of cancer patients and survivors living in rural or regional areas: a systematic review from 2010 to 2021. *Support Care Cancer,* 2022; 30:1021–1064. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06440-1>.
347. Hohls JK, König H-H, Quirke E. Anxiety, Depression and Quality of Life—A Systematic Review of Evidence from Longitudinal Observational Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021; 18(22):12022. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph182212022>.

**CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ DE CONSENS A NEOPLASMELOR
LIMFOIDE (LNH) 2022**

Neoplasme mature cu celule B

Leucemie limfocitară cronică/limfom din limfocite mici
 Limfocitoza monoclonală a celulelor B (tip LLC; tip non-LLC)
 Leucemie prolimfocitară cu celule B
 Limfom splenic din zona marginală
 Leucemie cu celule păroase (Triholeucemie)
 Limfom/leucemie cu celule B splenice, neclasificabil
 Limfom cu celule B mici cu pulpă roșie difuză splenic
 Limfom limfoplasmocitar
 Macroglobulinemie Waldenström
 Limfomul extraganglionar al țesutului limfoid asociat mucoasei (limfom MALT)
 Tulburare limfoproliferativă cutanată primară a zonei marginale
 Limfom nodal din zona marginală
 Limfom folicular
 - Neoplazie foliculară in situ
 - Limfom folicular de tip duodenal
 Limfom BCL2 -R negativ, CD23-pozitiv al centrului folicular
 Limfom cutanat primar al centrului folicular
 Limfom folicular de tip pediatric
 Limfom folicular testicular
 Limfom cu celule B mari cu rearanjare IRF4
 Limfom cu celule de manta
 - Neoplazie cu celule de manta in situ
 - Limfom leucemic non-ganglionar cu celule de manta
 Limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), nespecificat altfel (NOS)
 - Subtipul celulelor B din centrul germinal
 - Subtipul de celule B activat
 Limfom cu celule B mari cu aberație 11q
 Limfom cu celule B predominant limfocite nodulare
 Limfom cu celule B mari bogate în celule T/histiocite
 DLBCL primar al sistemului nervos central
 DLBCL primar al testiculului
 DLBCL cutanat primar, tip picior
 Limfom intravascular cu celule B mari
 Limfom primar bazat pe efuziune HHV-8 și EBV negativ
 Ulcer mucocutanat EBV pozitiv
 DLBCL EBV-pozitiv, NOS
 DLBCL asociat cu inflamația cronică
 DLBCL asociat fibrinei
 Granulomatoza limfomatoasă
 Tulburare limfoproliferativă polimorfă cu celule B EBV-pozitiv, NOS
 Limfom cu celule B mari ALK-pozitiv
 Limfom plasmablastic
 Tulburare limfoproliferativă asociată cu HHV8
 - Boala Castleman multicentrică
 - HHV8- tulburare germinotropă limfoproliferativă pozitivă
 - HHV8- DLBCL pozitiv, NOS
 Limfom primar de efuziune
 Limfom Burkitt

Limfom cu celule B de grad înalt, cu rearanjamente MYC și BCL2
 Limfom cu celule B de grad înalt cu rearanjamente MYC și BCL6
 Limfom cu celule B de grad înalt, NOS
 Limfom mediastinal primar cu celule B mari
 Limfom mediastinal din zona cenușie
Neoplasme mature cu celule T și NK
 Leucemie prolimfocitară cu celule T
 Leucemie limfocitară granulară mare cu celule T
 Tulburare limfoproliferativă cronică a celulelor NK
 Leucemie/limfom cu celule T la adulți
 EBV-pozitiv T/NK LPD din copilărie
 Hydroa vacciniforme LPD (Clasică, Sistemică)
 Alergie severă la mușcătura de țânțar
 Boala EBV cronică activă (fenotipul celulelor T și NK)
 Limfom sistemic cu celule T EBV pozitiv din copilărie
 Limfom extraganglionar cu celule NK/T, de tip nazal
 Limfom nodal primar cu celule T/NK pozitiv EBV
 Limfom cu celule T asociat enteropatiei (Boala celiacă refractară de tip II)
 Limfom monomorf epiteliotrop intestinal cu celule T
 Limfom cu celule T intestinal, NOS
 Tulburare limfoproliferativă clonală T indolentă a tractului gastrointestinal
 Tulburare limfoproliferativă indolentă a celulelor NK a tractului gastrointestinal
 Limfom hepatosplenic cu celule T
 Micoza fungoida
 Sindromul Sézary
 Tulburări limfoproliferative cu celule T CD30 pozitive cutanate primare

- Papuloza limfomatoidă
- Limfom cutanat primar cu celule mari anaplazice

 Tulburare cutanată primară limfoproliferativă cu celule T CD4-pozitive mici/medii
 Limfom subcutanat cu celule T asemănător paniculitei
 Limfom cutanat primar cu celule T gamma-delta
 Tulburare limfoproliferativă cu celule T CD8-pozitive cutanate primare acrale
 Limfom cu celule T citotoxic epidermotrop agresiv cutanat primar CD8-pozitiv
 Limfom periferic cu celule T, NOS
 Limfom cu celule T de ajutor folicular

- Limfom folicular cu celule T, tip angioimunoblastic (limfom cu celule T angioimunoblastic)
- Limfom folicular cu celule T, tip folicular
- Limfom cu celule T de ajutor folicular, NOS

 Limfom anaplastic cu celule mari, ALK-pozitiv
 Limfom anaplastic cu celule mari, ALK-negativ
 Limfom anaplastic cu celule mari asociat implantului mamar
 Tulburări limfoproliferative asociate imunodeficienței
 Tulburări limfoproliferative post-transplant (PTLD)

- Hiperplazia plasmatică PTLD
- Mononucleoza infecțioasă PTLD
- Hiperplazia foliculară floridă PTLD
- PTLD polimorf
- PTLD monomorf (tipuri de celule B și T/NK)
- PTLD limfom Hodgkin clasic

 Alte tulburări limfoproliferative asociate imunodeficienței iatrogenice

ECOG Statusul de performanță

Statusul	Definiție
0	Activitate normală
1	Sunt simptome, dar bolnavul se deserveste ambulator
2	< 50% de timp îl petrece în pat
3	mai mult de 50% de timp îl petrece în pat
4	100% bolnav de pat

Notă explicativă-ECOG (the Eastern Cooperative Oncology Group).

IPI - indicii de prognostic nefavorabi sunt:

1. vârsta > 60 ani,
2. stadiile generalizate ale limfomului (III și IV) conform Clasificării clinice Ann Arbor,
3. prezența a mai mult de un focar extranodal,
4. starea generală a pacientului în conformitate cu gradele propuse de ECOG ≥ 2
5. majorarea nivelului LDH.

Fiecare factor constituie un punct. Conform sumei punctajului acumulat sunt apreciate grupele de risc:

Grupa de risc	Semnificația	Punctajul
risc jos	absența sau prezența doar al 1 factor nefavorabil	0-1
risc intermediar – jos	prezența a 2 factori	2
risc intermediar – înalt	prezența a 3 factori	3
risc înalt	prezența a 4 și mai mulți factori	4-5

FLIPI - indicii de prognostic nefavorabi sunt:

1. vârsta > 60 ani,
2. stadiile generalizate ale limfomului (III și IV) conform Clasificării clinice Ann Arbor,
3. hemoglobina < 120 g/L,
4. localizări extranodale
5. majorarea nivelului LDH.

Grupa de risc	Scor FLIPI
Risc jos	0-1
Ris intermediar	2
Risc înalt	3-5

MIPI - indicii de prognostic nefavorabi sunt:

Punctaj	Vârsta (ani)	ECOG	LDH	Leucocitoza (x10 ⁹ /L)
0	< 50	0/1	< 0,67	< 6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	1/2	1-1,49	10-14,9
3	≥70	-	> 1,5	> 15

Calcularea Indicelui Masei Corporale (IMC)

Indicele de masa corporală se calculeaza prin formula:

$$\text{IMC} = \text{Greutatea (în kg)} / \text{Înălțimea (în m}^2\text{)}$$

Scara Caprini**Numele, prenumele**

(evaluarea probabilității de dezvoltare a complicațiilor trombotice)

N	Parametrul	Punctaj
1.	Vârsta de 41-60 de ani	1
2.	Edeme gambiene	1
3.	Boala varicoasă	1
4.	Indexul masei corporale $> 25\text{kg/m}^2$	1
5.	Intervenție chirurgicală minimă	1
6.	Sepsis (istoricul de până la 1 lună)	1
7.	Patologie pulmonară severă (istoricul de până la 1 lună)	1
8.	Administrarea contraceptivelor orale, prep. hormonale	1
9.	Sarcina, 1 lună postpartum	1
10.	Sarcini stopate în evoluție, nașteri premature	1
11.	Infarctul miocardic acut	1
12.	Insuficiență cardiacă cronică	1
13.	Regim de pat al pacientului neoperat	1
14.	Colite în anamnestice	1
15.	Intervenții chirurgicale masive în ultima lună	1
16.	BPCO	1
17.	Vârsta de 61-74 de ani	2
18.	Chirurgia artroscopică	2
19.	Tumoare malignă	2
20.	Laparoscopie cu durata mai mare de 45 de minute	2
21.	Regim de pat mai mult de 72 de ore	2
22.	Imobilizarea picioarelor cu vechimea de o lună	2
23.	Cateterizarea venei centrale	2
24.	Intervenție masivă cu durata mai mare de 45 de minute	2
25.	Vârsta > 75 de ani	3
26.	Anamnestice de tromboze	3
27.	Anamnestice familiale de tromboze	3
28.	Mutația de tip Leiden	3
29.	Mutația protrombinei 20210A	3
30.	Hiperhomocisteinemia	3
31.	Trombocitopenie heparin-indusă	3
32.	Anticorpi anticardiolipinici	3
33.	Anticoagulantul lupic	3
34.	AVC cu vechimea de până la o lună	5
35.	Traume multiple cu vechimea de până la o lună	5
36.	Endoprotezarea articulațiilor mari	5
37.	Fracturi pelviene și/sau femorale cu vechimea de până la o lună	5
38.	Trauma coloanei vertebrale, paralizie cu vechimea de până la o lună	5

Stratificarea riscului:**0-1 risc minor; 2 risc moderat; 3-4 risc înalt; ≥ 5 Risc foarte înalt**

ANEXA 8**Scorul Khorana** pentru evaluarea riscului dezvoltării complicațiilor trombotice la pacienții cu cancer

Nume, prenume

Parametrii	Scorul de risc
Localizarea cancerului:	
Stomac, pancreas – foarte înalt	2
Plămâni, limfom, ginecologic, testicol, mamă - înalt	1
Valoarea trombocitelor până la Chimioterapie de $\geq 350,0 \times 10^9/l$	1
Valoarea leucocitelor până la Chimioterapie de $\geq 11,0 \times 10^9/l$	1
Valoarea hemoglobinei până la Chimioterapie $< 100 \text{ g/l}$	1
Indicele masei corporale $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Total	

Risc înalt ≥ 3

Risc intermediar – 1-2

Risc jos – 0.

ANEXA 9**Scorul Throly** (model predictiv al tromboembolismului)

Caracteristicile pacientului	Scorul
TEV/IMA/AVC în istoricul medical	2
Mobilitate redusă (ECOG 2-4)	1
Obezitate ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)	2
Localizare extranodală	1
Limfadenopatie mediastinală	2
Neutrofile $< 1 \times 10^9/L$	1
Hemoglobina $< 100 \text{ g/L}$	1

0-1 risc jos**2-3 risc intermediar****> 3 risc înalt**

Chestionar de complianță la tratament MORISKY-8

Data

Nume Prenume

Întrebare	Da-1 Nu-0
Se întâmplă uneori, să uitați să administrați medicamentele Dvs?	
Oamenii uneori uită să administreze medicamentele lor din alte motive decât uitarea. Pe parcursul ultimelor 2 săptămâni au fost zile când vi s-a întâmplat să nu administrați medicamentele?	
Au fost cazuri când ați redus doza sau ați stopat medicația deoarece v-ați simțit rău după administrarea lui, fără a preîntâmpina medicul?	
Când ieșiți din casă sau călătoriți se întâmplă să uitați să luați cu Dvs medicamentele?	
Ieri ați administrat toate medicamentele Dvs?	
Atunci când considerați că simptomele bolii sunt controlate, vi se întâmplă să stopați medicația?	
Administrarea zilnică a medicamentelor este o adevărată neplăcere pentru unii oameni. Dvs v-ați simțit vreodată deranjat(ă) de necesitatea respectării schemei terapeutice?	
Cât de des simțiți dificultate în a nu uita să administrați toate medicamentele? (A=0, B-E=1) A-niciodată/rar B-din când în când C-uneori D-de obicei E-tot timpul	
Total	

Aderență înaltă - 0

Aderență medie – 1-2

Aderență joasă – 3-8.

Indexul de Comorbiditate Charlson

Numele, prenumele

Vârsta	☐	☐	☐	☐	☐	☐
<50	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	
1- SIDA (Nu doar HIV pozitiv)						
DA ☐ NU ☐						
2 - Infarct miocardic (istoric, nu doar ECG modificări)						
DA ☐ NU ☐						
3 - Insuficiență cardiacă congestivă						
DA ☐ NU ☐						
4 - Boală vasculară periferică (inclusiv anevrism de aortă ≥ 6 cm)						
DA ☐ NU ☐						
5 – Demență						
DA ☐ NU ☐						
6 - Boală pulmonară cronică						
DA ☐ NU ☐						
7 - Boala țesutului conjunctiv						
DA ☐ NU ☐						
8 - Boala ulceroasă						
DA ☐ NU ☐						
9 - Boală renală moderată sau severă						
DA ☐ NU ☐						
10 - Leucemie (acută sau cronică)						
DA ☐ NU ☐						
11 - Limfom malign						
DA ☐ NU ☐						
12 - Tumori maligne solide						
☐ Cu metastaze ☐ Fără metastaze (Exclude dacă > 5 ani de la diagnostic, excepție neoplasm malign al pielii ☐ NU						
13 - Boală cerebrovasculară						
☐ Hemiplegie ☐ Fără hemiplegie ☐ NU						
14 - Boală hepatică						
☐ Moderată sau severă ☐ Ușoară (Inclusiv hepatita cronică) ☐ NU						
15 - Diabet						
☐ Cu afectare de organe țintă (Retinopatie, neuropatie, nefropatie)						
☐ Fără afectare de organe țintă (Exclude diabetul controlat doar prin dietă) ☐ NU						

Nota: evaluarea impactului comorbidităților sau dacă pacientul va trăi suficient de mult pentru a beneficia de o anumită măsură de screening sau intervenție medicală. Pentru vârsta cuprinsă între 50-59 ani se adaugă la scorul total un punct, pentru 60-69 ani - 2 puncte, 70-79 ani - 3 puncte, iar pentru vârsta între 80 și 89 ani - 4 puncte

EORTC QLQ-C30 (VERSIUNEA 3) Numele, prenumele

	Deloc	Uneori	Deseori	Foarte des
1.Aveți unele dificultăți în efectuarea unor activități solicitante, așa ca transportarea coșului de cumpărături sau a unei valize?	1	2	3	4
2.Aveți dificultăți în efectuarea unei plimbări lungi?	1	2	3	4
3.Aveți dificultăți în efectuarea unei plimbări scurte înafara casei?	1	2	3	4
4.Simțiți nevoia să stați mai mult timp în pat sau pe scaun în timpul zilei?	1	2	3	4
5. Aveți nevoie de ajutor când mâncați, vă îmbrăcați, faceți baie sau folosiți toaleta?	1	2	3	4

În timpul săptămânii trecute:

	Deloc	Uneori	Deseori	Foarte des
6. Ați fost limitat în efectuarea muncii sau activităților zilnice?	1	2	3	4
7. Ați fost limitat în activitățile legate de hobby-urile dumneavoastră sau alte activități din timpul liber?	1	2	3	4
8. Ați avut dispnee?	1	2	3	4
9. Ați avut dureri?	1	2	3	4
10. Ați simțit nevoia să dormiți?	1	2	3	4
11. Ați avut probleme cu somnul?	1	2	3	4
12. Ați avut slăbiciuni generale?	1	2	3	4
13. Ați avut inapetență?	1	2	3	4
14. Ați avut greață?	1	2	3	4
15. Ați vomitat?	1	2	3	4
16. Ați avut constipații?	1	2	3	4
17. Ați avut diaree?	1	2	3	4
18. Ați simțit oboseală?	1	2	3	4
19. Durerea a interferat cu activitățile dumneavoastră zilnice?	1	2	3	4
20. Ați avut probleme să vă concentrați pe așa lucruri ca cititul ziarului sau privitul televizorului?	1	2	3	4
21. Ați simțit încordare?	1	2	3	4
22. Ați fost îngrijorat?	1	2	3	4
23. Ați simțit iritabilitate?	1	2	3	4
24. Ați fost depresiv?	1	2	3	4
25. Ați simțit dificultăți în a vă aminti lucruri?	1	2	3	4
26. Condiția dumneavoastră fizică sau medicală a interferat cu viața de familie?	1	2	3	4
27. Condiția dumneavoastră fizică sau medicală a interferat cu activitățile sociale?	1	2	3	4
28. Condiția dumneavoastră fizică sau medicală v-a cauzat dificultăți financiare?	1	2	3	4

Pentru următoarele întrebări încercuiți un număr între 1 și 7, care mai bine vi se potrivește

29. Cum ati evolua starea dumneavoastra de sanatate in timpul ultimei saptamani?

1	2	3	4	5	6	7
Foarte slabă						Excelentă

30. Cum ati evalua calitatea vietii dumneavoastra în timpul ultimei săptămâni?

1	2	3	4	5	6	7
Foarte slabă						Excelentă

INDICELE BUNĂSTĂRII PSIHOLOGICE GENERALE GWB

1. Cum v-ați simțit în general în decursul ultimei luni?

Excelent...	5	Bine...	3	Rău	1
Foarte bine	4	A fost și bine și rău	2	Foarte rău	0

2. Cât de frecvent ați fost deranjat de vreo boală sau dureri în decursul lunii trecute?

În fiecare zi	0	În mai puțin de jumătate din timp	3
Aproape în fiecare zi	1	Rar	4
Aproximativ în jumătate de timp	2	Deloc	5

3. V-ați simțit deprimat în ultima lună?

Da –simt că vreau sa-mi curm viața....	0	Da –deprimat în majoritatea timpului.....	3
Da –nu-mi mai pasă de nimic.....	1	Da – puțin deprimat.....	4
Da – mă simt deprimat aproape în fiecare zi...	2	Nu – niciodată nu mă simt deprimat.....	5

4. Ați avut control deplin asupra comportamentului Dumneavoastră, gândurilor, emoțiilor sau sentimentelor în decursul ultimei luni ?

Da, cu siguranță a fost așa...	5	Nu prea bine	2
Da, în majoritatea timpului...	4	Nu, eu sunt oarecum tulburat . . .	1
În general da	3	Nu, eu sunt foarte tulburat	0

5. Ați fost deranjat de nervozitate sau de "nervi" în timpul ultimei luni ?

Extrem - nu am putut lucra	0	Suficient pentru a mă deranja	3
Foarte mult	1	Puțin de tot	4
Un pic	2	Deloc.....	5

6. Cât de multă energie sau vitalitate ați avut sau ați resimțit în timpul ultimei luni?

Sunt plin de energie.....	5	În general resimt nivel redus de energie	2
Energic de cele mai multe ori...	4	Nivel scăzut de energie majoritatea timpului...	1
Nivelul vitalității a variat puțin...	3	Mă simt fără energie, măcinat	0

7. M-am simțit descurajat în decursul lunii trecute .

Niciodată	5	Uneori, în acest timp.....	3	În majoritatea timpului.....	1
Puțin în această perioadă	4	O parte bună din timp.....	2	Tot timpul...	0

8. Ați fost, în general, tensionat în timpul ultimei luni?

Da, extrem de tensionat în majoritatea timpului.....	0	Nu sunt tensionat, dar resimt o anumită încordare în majoritatea timpului...	2
Da - foarte tensionat.....	1	un pic de tensionat de câteva ori	3
		Nivelul meu de tensiune a fost scăzut.....	4
		Nu am simțit nici un fel de tensiune.....	5

9. Cât de fericit, satisfăcut ați fost de viața personală pe parcursul ultimei luni?

Foarte fericit – nu s-ar putea să fiu mai fericit..	5	În general satisfăcut și mulțumit...	3
Foarte fericit de cele mai multe ori	4	Uneori fericit, alteori nefericit...	2

În general mă simt nesatisfăcut și nefericit.....1

Foarte nefericit în majoritatea timpului...0

10. **V-ați simțit destul de sănătos pentru a realiza lucrurile pe care v-ați dori să le faceți în decursul ultimei luni?**

Da, cu siguranță 5

Am nevoie de ajutor pentru a-mi purta de grijă ... 1

În majoritatea timpului... 4

Problemele de sănătate m-au limitat la câteva lucruri importante.....3

Am nevoie de cineva să mă ajute în cele mai multe sau în toate lucrurile.....0

Am fost destul de sănătos pentru a avea grijă de mine 2.

11. **V-ați simțit atât de trist, descurajat, fără speranță sau ați avut atât de multe probleme, încât v-ați întrebat dacă a fost ceva util în timpul ultimei luni?**

Extrem de mult 0

Uneori, dar suficient pentru a mă deranja...3

De foarte multe ori a fost așa 1

Puțin ... 4

Destul de puțin.....2

Deloc ...5

12. **M-am simțit revigorat și odihnit pe parcursul lunii trecute.**

Niciodată...0

O parte din timp..... 2

În maj. timpului.....4

Puțin timp....1

O mare parte de timp... 3

Tot timpul, permanent.....5

13. **Ați fost îngrijorat sau ați avut temeri cu privire la sănătatea Dvs.**

Deosebit de mult 0

Destul de puțin.....2

Practic niciodată..... 4

Foarte mult 1

Doar uneori, 3

Deloc 5

14. **Ați avut vre-un motiv să vă întrebați dacă v-ați pierdut mintea, sau că pierdeți controlul asupra modului în care acționați, vorbiți, gândiți, simți sau ați avut probleme de memorie în timpul ultimei luni?**

Deloc 5

Uneori și am fost puțin îngrijorat...2

Doar puțin 4

Uneori și sunt destul de îngrijorat. 1

Uneori, dar nu într-atât încât să mă îngrijorez...3

Da, foarte mult și sunt foarte îngrijorat....0

15. **Viața mea de zi cu zi în ultima lună a fost plină de lucruri interesante pentru mine ?**

Niciodată 0

Uneori 2

Majoritatea timpului.....4

Puțin timp... 1

O mare parte din timp 3

Totdeauna 5

16. **V-ați simțit activ, viguros sau ați fost plictisit și lent în ultima lună?**

Foarte activ și viguros în fiecare zi.....5

Destul de plictisit, lent - rareori sunt activ, energic 2

În majoritatea timpului sunt activ și viguros, niciodată plictisit și lent...4

Cel mai des sunt plictisit, lent și - niciodată cu adevărat activ, energic 1

Destul de activ, rareori plictisit și lent 3

Foarte plictisit și lent în fiecare zi 0

17. **Ați fost neliniștit, îngrijorat sau supărat în decursul ultimei luni?**

Extrem de mult - până la punctul de a fi bolnav sau aproape bolnav ...0	Uneori, dar suficient pentru a mă deranja....3
Foarte mult am fost în așa stare..1	Puțin 4
Destul de puțin.....2	Deloc 5

18. **Am fost emoțional stabil și sigur de mine pe parcursul lunii trecute.**

Niciodată 0	Uneori 2	În majoritatea timpului 4
Puțin timp.....1	O mare parte din timp...3	Tot timpul.....5

19. **V-ați simțit relaxat, ușor sau încordat, constrâns sau blocat în decursul ultimei luni?**

M-am simțit relaxat și degajat întreaga lună 5

M-am simțit relaxat și degajat în majoritatea timpului.....4

În general m-am simțit relaxat, dar uneori sunt foarte încordat.....3

În general m-am simțit încordat, uneori relaxat.....2

M-am simțit încordat, constrâns și blocat în majoritatea timpului...1

M-am simțit încordat tot timpul.....0

20. **M-am simțit vesel, cu inima ușoară pe parcursul lunii trecute**

Niciodată...0	Uneori 2	În majoritatea timpului...4
Pentru puțin timp...1	O mare parte din timp.....3	Tot timpul.....5

21. **M-am simțit obosit, uzat sau epuizat în cursul lunii trecute.**

Niciodată ... 5	Uneori 3	Tot timpul ...0
Pentru un timp scurt...4	O mare parte din timp ...2	
	În majoritatea timpului 1	

22. **Ați fost au v-ați simțit sub orice tip presiune, stres pe parcursul ultimei luni?**

Da - aproape mai mult decât puteam suporta sau de a sta....0	Da, uneori dar ceva obișnuit...3
Da - puțin mai multă presiune 1	Da - puțin 4
Da, uneori mai mult decât de obicei...2	Deloc ...5

Notă informativă: GWB (General Well-Being) sau indicele bunăstării generale este un chestionar auto-administrat, care se concentrează pe sentimentele subiective despre bunăstarea și suferința psihologică. Se evaluează modul în care individul simte despre el însuși. Chestionarul este alcătuit din 18 itemi care includ: anxietate, depresie, starea generală de sănătate, bunăstarea, autocontrolul și vitalitatea. Scala include atât întrebări pozitive, cât și negative, fiecare element are intervalul de timp „în ultima lună”. Interpretarea rezultatelor poate fi în baza unui scor total de la 0 la 110 sau sunt secționare 3 niveluri de stres în modul corespunzător: 0-60 puncte catalogat drept suferință/stres severă, 61-72 – suferință/ stres moderat/ă și 73-110 stare de bin

Calitatea vieții SF-8

Data:	Numele și prenumele pacientului:
-------	----------------------------------

Cum apreciați starea Dvs. de sănătate în ultimele 4 săptămâni?

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Excelentă • Foarte bună • Bună | <ul style="list-style-type: none"> • Nici bine, nici rău • Rea • Foarte rea |
|--|--|

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult starea Dvs fizică v-a împiedicat să efectuați activitățile fizice obișnuite (mersul, urcarea scărilor etc.)?

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nu m-a împiedicat deloc • Puțin • Moderat | <ul style="list-style-type: none"> • Mult • Foarte mult |
|---|---|

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură starea Dvs fizică v-a împiedicat să vă efectuați lucrul zilnic obișnuit (inclusiv lucrul de menaj sau în afara casei)?

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nu m-a împiedicat defel • Puțin • Moderat | <ul style="list-style-type: none"> • Mult • Foarte mult |
|---|---|

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de puternic ați simțit durerea fizică?

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nu am simțit durere • Foarte puțin • Puțin | <ul style="list-style-type: none"> • Durere puternică • Foarte puternică |
|--|--|

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de multă energie ați avut?

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Foate multă • Multă • Moderat | <ul style="list-style-type: none"> • Puțină • Foarte puțină |
|---|---|

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură starea fizică și emoțională a Dvs v-au împiedicat să comunicați cu persoanele apropiate (rude, prieteni etc.)?

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nu m-a împiedicat deloc • Puțin • Moderat | <ul style="list-style-type: none"> • Mult • Foarte mult |
|---|---|

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură ați fost marcat/marcată de probleme emoționale (anxietate, depresie sau iritabilitate)?

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Deloc • Puțin • Moderat | <ul style="list-style-type: none"> • Mult • Foarte mult |
|---|---|

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult problemele Dvs personale și emoționale v-au împiedicat să efectuați munca Dvs obișnuită, studiile sau alte activități cotidiene?

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nu m-a împiedicat deloc • Puțin • Moderat | <ul style="list-style-type: none"> • Mult • Foarte mult |
|---|---|





Instituție Publică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 7 / 7

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

"10" mai 2023

ACTUL nr. 56
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "Măsurarea calității vieții al pacientului cu Limfom non-Hodgkin prin chestionarul European Organisation for the Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30)".
2. **Autori:** Sanda BURUIANA, dr. șt. med., conf. univ., Minodora MAZUR, dr. hab. șt. med., prof. univ., Lucia MAZUR-NICORICI, dr. hab. șt. med., prof. univ., Natalia COȘCIUG, dr. psihologie, Rodica GUTIU, cercetător științific.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6026 din 25 aprilie 2023
4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP Institutul Oncologic, secțiile de hematologie din cadrul Centrului Hematologic, perioada anilor 2020 - până în prezent.
5. **Rezultatele:** Diagnosticul de LNH s-a bazat pe criterii clinice, paraclinice conform recomandărilor ghidurilor internaționale și protocolului clinic național (PCN 64), dar pentru prima dată în Republica Moldova a fost recomandat în examenul primar și repetat al pacienților cu Limfoame non-Hodgkin. Implementarea metodei de măsurare a calității vieții pacientului cu Limfom Non-Hodgkin prin aprecierea chestionarului EORTC QLQ-30 asigură diagnosticul oportun și acuratist al factorilor de risc imediat și tardiv cu impact asupra calității vieții. Astfel, pentru acești pacienți devine posibilă urmarea tratamentului complex și îndelungat antitumoral, cu o recuperare și impact asupra calității vieții pe termen scurt și lung în urma tratamentului aplicat.
6. **Eficacitatea implementării:** Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea clinică a IMSP Institutul Oncologic, este propusă pentru a fi inclusă în protocolul clinic național „Limfoamele Non-Hodgkin” (PCN 64) și recomandat în evaluarea acestor categorii de pacienți. Efectul social și economic al implementării este justificat de necesitatea diagnosticării timpurii a factorilor cu impact imediat și tardiv asupra calității vieții.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP Institutul Oncologic,
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Ruslan BALTAGA

Coordonat:

E. Groza





Instituție Publică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 8 / 8

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
 USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
 academician al AȘM,
 prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

„10” mai 2023

ACTUL nr. 57
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
 (în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „Măsurarea stării de bine a pacientului cu Limfom Non-Hodgkin prin Indicele Bunăstării Generale General Well-Being (GWB)”.
2. **Autori:** Sanda BURUIANA, dr. șt. med., conf. univ., Minodora MAZUR, dr. hab. șt. med., prof.univ., Lucia MAZUR-NICORICI, dr. hab. șt. med., prof.univ., Natalia COȘCIUG, dr. psihologie, Rodica GUTIU, cercetător științific.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6027 din 25 aprilie 2023.
4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP Institutul Oncologic, secțiile de hematologie din cadrul Centrului Hematologic, perioada anilor 2020 - până în prezent.
5. **Rezultatele:** Diagnosticul de LNH s-a bazat pe criteriile clinice, paraclinice conform recomandărilor ghidurilor internaționale și protocolului clinic național (PCN 64), dar pentru prima dată în Republica Moldova a fost recomandat în examenul primar și repetat al pacienților cu Limfoame non-Hodgkin.
 Implementarea metodei de măsurare a bunăstării (stării de bine) a pacientului cu Limfom Non-Hodgkin prin aprecierea Indicelui Bunăstării Generale (General Well-Being-GWB) asigură diagnosticul oportun și acuratist al grupelor de risc cu dezvoltarea distreselor severe. Astfel, pentru acești pacienți devine posibilă facilitarea primirii informației despre diagnostic oncologic de LNH, urmarea tratamentului complex și îndelungat antitumoral, dar și o recuperare pe termen scurt și lung în urma tratamentului aplicat.
6. **Eficacitatea implementării:** Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea clinică a IMSP Institutul Oncologic, este propusă pentru a fi inclusă în protocolul clinic național „Limfoamele Non-Hodgkin” (PCN 64) și ca test diagnostic recomandat în evaluarea acestor categorii de pacienți. Efectul social și economic al implementării este justificat de necesitatea diagnosticării timpurii a diferitor forme de stres psihoemoțional.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
 dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP Institutul Oncologic,
 conf. univ., dr. hab. șt. med.

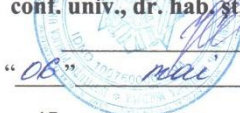
Ruslan BALTAGA

Coordonat:

E. Groza



	Instituție Publică USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	8 Pag. / 10
---	---	----------------

APROB
Prorector pentru activitate de
Cercetare și inovare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
conf. univ., dr. hab. șt. med.
 **Jana CHIHAI**
“06” mai 2025

ACTUL nr. 45
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
 (în procesul științifico-practic/ didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** **“EVALUAREA ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI LA PACIENTUL CU LIMFOM NON-HODGKIN”.**
2. **Autori:** Sanda BURUIANA, dr. șt. med., conf. univ., Minodora MAZUR, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Numărul inovației:** **Nr. 6360 din 30 aprilie 2025**
4. **Unde și când a fost implementată:** Departamentul Medicina Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, perioada anilor 2024 - până în prezent.
5. **Rezultatele:** În premieră în Republica Moldova a fost evaluat un eșantion de 161 de pacienți adulți cu LNH la care a fost evaluat impactul anticorpilor aFL și hemostazei, prin estimarea riscului asocierii complicațiilor hemostatice (trombotice și/sau hemoragice) în funcție de tipul LNH (agresiv versus indolent; B versus T celular), dimensiunea conglomeratului tumoral, stadiul bolii (localizat versus generalizat), statutul de performanță ECOG, vârstă și sex. Tromboze au dezvoltat 23% de pacienți cu LNH B celulare: 11.5% cu unipozitivitate (2 cu AL și 1 cu antiβ2GPI IgM); 7.7% cu dublă pozitivitate (aCL IgM+AL și aCL IgM+ antiβ2GPI IgM) și 3.8% cu tripla pozitivitatea (AL+aCL IgM+ antiβ2GPI IgG).
6. **Eficacitatea implementării:** Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea clinică a IMSP Institutul Oncologic, este propusă pentru a fi inclusă în protocolul clinic național „Limfoamele Non-Hodgkin” (PCN 64) și recomandat în evaluarea acestor categorii de pacienți. Efectul social și economic al implementării este justificat de necesitatea diagnosticării timpurii a factorilor cu impact imediat și tardiv asupra calității vieții.
Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., prof. univ.


Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic și
Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.


Silvia STRATULAT

Prim-prorector, prorector pentru
activitate didactică,
prof. univ., dr. hab. șt. med.


Olga CERNEȚCHI





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6361

Pentru inovația cu titlul
**UTILITATEA CLINICĂ A FIBRINOGENULUI ÎN DETERMINAREA
RISULUI TROMBOGEN ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN CU
ANTICORPI ANTICARDIOLIPINICI, β 2GLICOPROTEINA I,
ANTICOAGULANTUL LUPIC POZITIVI**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

BURUIANĂ Sanda , MAZUR Minodora

Data eliberării 30 aprilie 2025



(Semnătura autorizată)





Instituție Publică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

8
Pag. / 10

APROB

Prorector pentru activitate de
cercetare și inovare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Jana CHIHAI

“ 06 ” 2025

ACTUL nr. 46

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic/didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “UTILITATEA CLINICĂ A FIBRINOGENULUI ÎN DETERMINAREA RISCULUI TROMBOGEN ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN CU ANTICORPI ANTICARDIOLIPINICI, B2GLICOPROTEINA I, ANTICOAGULANTUL LUPIC POZITIVI”.
2. **Autori:** Sanda BURUIANA, dr. șt. med., conf. univ., Minodora MAZUR, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6361 din 30 aprilie 2025
4. **Unde și când a fost implementată:** Departamentul Medicina Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, perioada anilor 2020 - până în prezent.
5. **Rezultatele:** Implementarea evaluării fibrinogenului la pacienții cu LNH cu sinteza eronată de anticorpi aCL, antiβ2G I, AL, a permis o stratificare mai individualizată cu referire la profilaxia evenimentelor trombotice la pacientul primar cu LNH și ulterior pe parcursul tratamentului chimioterapic. Asocierea fibrinogenului majorat cu seropozitivitatea acestor anticorpi ar putea reprezenta un predictor clinic util al complicațiilor TEV la pacienții cu LNH. Rentabilitatea califică acest nou instrument pentru evaluarea de rutină a prognosticului și riscului de asociere a complicațiilor tromboembolice la pacienții cu LNH.
6. **Eficacitatea implementării:** Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea clinică a IMSP Institutul Oncologic, este propusă pentru a fi inclusă în protocolul clinic național „Limfoamele Non-Hodgkin” (PCN 64) și recomandat în evaluarea acestor categorii de pacienți. Efectul social și economic al implementării este justificat de necesitatea diagnosticării timpurii a factorilor cu impact imediat și tardiv asupra calității vieții.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic și
Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

Director IMSP Institutul Oncologic,
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Ruslan BALTAGA

Defroza



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6362

Pentru inovația cu titlul
**UTILITATEA CLINICĂ A RAPORTULUI DINTRE
NEUTROFILE ȘI LIMFOCITE ÎN DETERMINAREA
RISULUI TROMBOGEN ÎN
LIMFOAMELE NON-HODGKIN**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

BURUIANĂ Sanda , MAZUR Minodora

Data eliberării 30 aprilie 2025



(Semnătura autorizată)





Instituție Publică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 8 / 8

APROB

Prorector pentru activitate de
cercetare și inovare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Jana CHIHAI

“ 06 ” 2025

ACTUL nr. 47

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic/ didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “UTILITATEA CLINICĂ A RAPORTULUI DINTRE NEUTROFILE ȘI LIMFOCITE ÎN DETERMINAREA RISCULUI TROMBOGEN ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN”.
2. **Autori:** Sanda BURUIANA, dr. șt. med., conf. univ., Minodora MAZUR, dr. hab. șt. med., prof.univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6362 din 30 aprilie 2025
4. **Unde și când a fost implementată:** Departamentul Medicina Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, perioada anilor 2020 - până în prezent.
5. **Rezultatele:** Implementarea evaluării raportul dintre trombocite și limfocite (PLR) - marker inflamator și cu impact protrombogen la pacienții cu LNH, a permis o stratificare mai individualizată cu referire la profilaxia evenimentelor trombotice al pacientului primar cu LNH și ulterior pe parcursul tratamentului chimioterapic. PLR reprezintă un predictor clinic util al complicațiilor TEV la pacienții cu LNH fără costuri suplimentare pentru sistemele naționale de sănătate. Simplitatea, rentabilitatea califică acest nou instrument pentru evaluarea de rutină a prognosticului și riscului de asociere a complicațiilor tromboembolice la pacienții cu LNH.
6. **Eficacitatea implementării:** Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea clinică a IMSP Institutul Oncologic, este propusă pentru a fi inclusă în protocolul clinic național „Limfoamele Non-Hodgkin” (PCN 64) și recomandat în evaluarea acestor categorii de pacienți. Efectul social și economic al implementării este justificat de necesitatea diagnosticării timpurii a factorilor cu impact imediat și tardiv asupra calității vieții.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic și
Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

Director IMSP Institutul Oncologic,
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Ruslan BALTAGA

Minodora



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6363

Pentru inovația cu titlul
**UTILITATEA CLINICĂ A RAPORTULUI DINTRE
TROMBOCITE ȘI LIMFOCITE ÎN DETERMINAREA
RISCOLUI TROMBOGEN ÎN
LIMFOAMELE NON-HODGKIN**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

BURUIANĂ Sanda , MAZUR Minodora

Data eliberării 30 aprilie 2025



(Semnătura autorizată)





Instituție Publică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 8 / 8

APROB

Prorector pentru activitate de
cercetare și inovare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Jana CHIHAI

“06” 2025

ACTUL nr. 48

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic/ didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “UTILITATEA CLINICĂ A RAPORTULUI DINTRE TROMBOCITE ȘI LIMFOCITE ÎN DETERMINAREA RISCULUI TROMBOGEN ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN”.
2. **Autori:** Sanda BURUIANA, dr. șt. med., conf. univ., Minodora MAZUR, dr. hab. șt. med., prof.univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6363 din 30 aprilie 2025
4. **Unde și când a fost implementată:** Departamentul Medicina Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, perioada anilor 2020 - până în prezent.
5. **Rezultatele:** Implementarea evaluării raportul dintre trombocite și limfocite (PLR) - marker inflamator și cu impact protrombogen la pacienții cu LNH, a permis o stratificare mai individualizată cu referire la profilaxia evenimentelor trombotice al pacientului primar cu LNH și ulterior pe parcursul tratamentului chimioterapic. PLR reprezintă un predictor clinic util al complicațiilor TEV la pacienții cu LNH fără costuri suplimentare pentru sistemele naționale de sănătate. Simplitatea, rentabilitatea califică acest nou instrument pentru evaluarea de rutină a prognosticului și riscului de asociere a complicațiilor tromboembolice la pacienții cu LNH.
6. **Eficacitatea implementării:** Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea clinică a IMSP Institutul Oncologic, este propusă pentru a fi inclusă în protocolul clinic național „Limfoamele Non-Hodgkin” (PCN 64) și recomandat în evaluarea acestor categorii de pacienți. Efectul social și economic al implementării este justificat de necesitatea diagnosticării timpurii a factorilor cu impact imediat și tardiv asupra calității vieții.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Șef Departament Didactic și
Management Academic
conf. univ., dr. șt. med.

Silvia STRATULAT

Director IMSP Institutul Oncologic,
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Ruslan BALTAGA

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE
 ale dnei Sanda Buruiană, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, realizate la
 teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema „Impactul anticorpilor anticardiolipinici și
 hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin”, 321.10. Hematologie și
 hemotransfuzie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din
 Republica Moldova.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE:

- **Monografii:**

1. **Buruiană S.** Incursiune în Limfoamele non-Hodgkin asociate cu sindromul antifosfolipidic. Chișinău. Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*, 2024. 195 p. ISBN 978-9975-82-374-6. <https://library.usmf.md/sites/default/files/2024-12/Incursiune%20%C3%AEn%20Limfoamele%20Non-Hodgkin%20asociate%20cu%20Sindromul%20Antifosfolipidic.pdf>

- **Contribuții în monografii:**

2. Mazur-Nicorici L., Diaconu C., **Buruiană S.** et al. Limfom non-Hodgkin , pp. 220-234. În: Mazur-Nicorici L., Diaconu C. et al. Vicisitudini de la anamnestice la diagnostic = Vicissitudes from anamnesis to diagnosis. Chișinău: Tipografia „Impressum”, 2019, 326 p. ISBN 978-9975-3308-5-51. [file:///C:/Users/buriu/Downloads/Cartea_cazuri_FINALA_clinice_04.11.2019%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/buriu/Downloads/Cartea_cazuri_FINALA_clinice_04.11.2019%20(2).pdf)
3. Mazur-Nicorici L., Diaconu C., **Buruiană S.** et al. Limfom non-Hodgkin primar osos, pp. 241-247. În: Mazur-Nicorici L., Diaconu C. et al. Compendiu de boli rare = Compendium of rare disease. Chișinău. Tipografia „Impressum”, 2020, 500 p. ISBN 978-9975-3308-5-5. <https://ru.scribd.com/document/616602982/compendiu-coperta-31-01-2022-1>
4. Mazur-Nicorici L., **Buruiană S.** et al. Sindromul antifosfolipidic în hematologie, pp. 246-254. În: Mazur-Nicorici L., Diaconu C. et al. Compendiu sindromul antifosfolipidic = Antiphospholipid syndrome compendium . Chișinău. Tipografia „Impressum”, 2021, 322 p. ISBN 978-9975-82-218-3. <https://ru.scribd.com/document/616602982/compendiu-coperta-31-01-2022-1>
5. Mazur-Nicorici L., **Buruiană S.** et al. Prevenția eventualelor tromboze sau hemoragii în maladiile sistemice, pp. 223-237. În: Mazur-Nicorici L., Diaconu C. et al. Compendiu Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv = Compendium of Diffuse connective tissue diseases Chișinău. Tipografia „Impressum”, 2023, 314p. 978-9975-3587-1-2. <https://library.usmf.md/sites/default/files/2024-12/Maladiile%20difuze%20ale%20%C5%A3esutului%20conjunctiv.pdf>

- **Articole în reviste internaționale cotate SCOPUS, Web of Science, alte baze de date internaționale**

6. **Buruiană S.**, Robu M., Mazur-Nicorici L., Tomacinschii V., Mazur M. Assessing the quality of life in patients with Non-Hodgkin Lymphoma is a burden or an advantage? In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020; 3(55): 418-424. ISSN 2558-815X. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.3.06>. (IF:0,3).
7. **Buruiană S.** The importance of the psycho-spiritual state of patients with non-Hodgkin's lymphoma. In: *The European Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2020; 4:37-39. ISSN 2310-5674. <https://doi.org/10.29013/ELBLS-20-4-37-39>.
8. **Buruiană S.**, Robu M., Mazur-Nicorici L., Tomacinschii V., Mazur M. Indolent non-Hodgkin lymphomas in the elderly. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2021; 3 (56):336-342. ISSN 2558-815X. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2021.56.3.07>. (IF:0,3).
9. Negara I., **Buruiana S.**, Tomacinschii V., Dudnic C. Hepatitis B and C infections among lymphoma patients: a national study in the Republic of Moldova. In: *The Journal of Infection in the Developing Countries*. 2022; 16(12):1897-1905. ISSN: 1972-2680. doi: 10.3855/jidc.17233. <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/36753658>. (IF 2.512).
10. **Buruiana S.**, Mazur-Nicorici L., Robu M., Tomacinschii V., Negara I., Mazur M. The global well-being of patients with non-Hodgkin lymphomas. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2023; 1 (58):42-47. ISSN 2558-815X. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2023.58.1.05>. (IF:0,3).
11. **Buruiană S.**, Guțan D. Clinical and hematological aspects of indolent non-Hodgkin's Lymphomas. In: *Deutsche internationale Zeitschrift*. 2022; 91(1): 40-42. ISSN 2701-8377. <https://cyberleninka.ru/article/n/clinical-and-hematological-aspects-of-indolent-non-hodgkin-s-lymphomas|HOMep=91-1>.
12. Tamazlicari R., **Buruiană S.** The impact of comorbidities in patients with non-Hodgkin Lymphoma. În: *Deutsche internationale Zeitschrift*. 2022; 29:33-35. ISSN 2701-8377. <https://www.calameo.com/read/0063821514c202be40ab4>.
13. Ursan M., **Buruiana S.** Immune anemias and thrombocytopenias in non-Hodgkin Lymphomas. În: *Deutsche internationale Zeitschrift*. 2023; 49: 24-27. ISSN 2701-8377. Doi:10.5281/zenodo.7594762.
14. Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Robu M. Clinical application of HALP score in the determination of nodal non-Hodgkin lymphoma prognosis. In: *Documenta Haematologica - Revista Romana de Hematologie*. 2023; 2 (1): 51-58. ISSN 2972-242X. <https://doi.org/10.59854/dhrrh.2023.1.2.43>
15. Tomacinschii V., Mosquera A., Santos C., Robu M., **Buruiana S.**, Fraga M. The implication of next-generation sequencing in the diagnosis and clinical management of non-Hodgkins lymphomas. In: *Frontiers in oncology*. 2023; 13:1275327. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1275327> (IF:3,3).
16. Negara I, Tomuleasa C, **Buruiana S**, Efremov Dg. Molecular Subtypes and the Role of TP53 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Richter Syndrome. In: *Cancers*. 2024; 16(12):2170. <https://doi.org/10.3390/cancers16122170>. (IF:4,4).
17. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M., Mazur-Nicorici L. Anticorpi antifosfolipidici în limfomul non-Hodgkin. In: *Documenta Haematologica - Revista Romana de Hematologie*. 2025; 3 (1): 19-27. ISSN 2972-242X. <https://doi.org/10.59854/dhrrh.2025.3.1.19>

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

Articole în reviste de categoria B

18. **Buruiană S.**, Robu M. Diagnosticul și particularitățile clinice ale limfoamelor non-Hodgkin indolente. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2018; 2-3 (59-60):88-93. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/59>
19. Robu M., Feghiu V., **Buruiană S.** Aspectele clinice ale limfoamelor non-Hodgkin cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2018; 2-3 (59-60):78-82. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/59>
20. Robu M., Tomacinschii V., Corcimarul I., Musteață L., **Buruiană S.**, Popescu M., Catan C., Chiu M. Aspectele clinice ale limfoamelor non-Hodgkin cu afectare primară a ganglionilor limfatici periferici la persoanele în etate. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 4(86):40-45. ISSN 1729-8687. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/14195>
21. **Buruiană S.** Bunăstarea psihologică a pacienților primari cu limfom non-Hodgkin. În: *Psihologie Revista Științifico-practica*. 2020; 3-4 (37):52-60. ISSN P 1857-2502. <https://key.upsc.md/wp-content/uploads/2020/12/Sumar.pdf>
22. **Buruiană S.** Managementul riscului complicațiilor tromboembolice în oncologie. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021; 1 (88):57-62. ISSN 1729-8687. https://revistaspemm.md/wp-content/uploads/2021/05/SPEMM_188_2021_website_DOI.pdf
23. **Buruiană S.** Incidența anticorpilor antifosfolipidici la pacienții primari cu limfom non-Hodgkin. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021;4 (91): 34-39. ISSN 1729-8687. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/19615>
24. **Buruiană S.**, Mazur M., Coșciug N., Gutium R. Bunăstarea psiho-emoțională al pacienților cu limfoame non-Hodgkin. În: *Psihologie Revista Științifico-Practică*. 2023; 1 (42):47-55. ISSN 2537-6276. <https://key.upsc.md/wp-content/uploads/2023/06/PSPJ-V42-Iss1-2023-p47-55.pdf>
25. **Buruiana S.**, Mazur M. Thrombosis and hemostatic abnormalis in non-Hodgkin Lymphoma. In: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2025; 2 (12):10-15. ISSN: 2345-1467. <https://mjhs.md/journal/june-2025>.

articole în reviste de categoria C

26. **Buruiană S.** Mortalitatea prin hemoblastoze în Republica Moldova în perioada anilor 2012-2017. În: *INFO-MED*. 2018; 2 (32):65-68. ISSN 1810-3936. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/69259
27. **Buruiană S.** Istoricul sindromului antifosfolipidic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019; 4 (64):18-22. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/64>
28. **Buruiană S.**, Robu M., Mazur-Nicorici L., Tomacinschii V., Mazur M. Prevalența anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu limfom Non-Hodgkin. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020; 2 (66):114-117. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/66>

29. **Buruiană S.**, Robu M., Sușchevici M., Sporîș N., Pînzari S. Limfom primar osos. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020; 4 (68):293-296. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/archive>
30. Robu M., Feghiu V., **Buruiană S.**, Popescu M., Tomacinschii V., Catan C., Dudnic C., Fosa O. Manifestările clinice și rezultatele tratamentului limfoamelor non-Hodgkin cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020; 4 (68):288-292. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/archive>

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale:**

31. Feghiu V., Robu M., **Buruiană S.** Age-related clinical features of non-Hodgkin lymphomas with primary lymph nodes involvement. În: *Documenta Haematologica. Caiet de rezumate a XXVI-a Conferință Națională de Hematologie clinică și Medicină Transfuzională*. Sinaia, România, 2019; pp. 110-111. ISSN 1582-196X.
32. Робу М.В., Томачинский В.В., Мустяцэ Л.З., **Бурюянэ С.И.** Клинические аспекты неходжкинских лимфом с первичным поражением периферических лимфатических узлов. В: *Материалы V Конгресса гематологов России. Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(1): 210. ISSN 2411-3042. <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/195>
33. **Buruiană S.**, Mazur M., Robu M., Tomacinschii V., Mazur-Nicorici L. The frequency of Anticardiolipin Antibodies in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. În: *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. Society of Hematologic Oncology 2020 Annual Meeting. On-line. 2020; 20(1): 282. ISSN 2152-2650. [20th-IMS-Annual-Meeting-Abstract-Book.pdf](#)
34. Tomacinschii V., Robu M., **Buruiană S.**, Tomacinschii C. Clinical Features of Non-Hodgkin Lymphomas with Primary Involvement of Peripheral Lymph Nodes in an Elderly population. În: *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. Society of Hematologic Oncology 2020 Annual Meeting. On-line. 2020; 20(1): 282. ISSN 2152-2650. [20th-IMS-Annual-Meeting-Abstract-Book.pdf](#)
35. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Thromboembolic events in patients with non-Hodgkin's lymphoma and anticardiolipin antibodies. În: *Hematology Reports*. 1st SOHO Italy Clinical and Biological School of Multiple Myeloma Virtual Event, 15 – 17 December 2020; 12(1). ISSN: 2038-8330. <https://www.mdpi.com/2038-8330/12/12>
36. Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Robu M. Frequency of bone marrow involvement among older patients with non-Hodgkin's lymphoma with primary lymph nodes involvement. În: *Hematology Reports*. 1st SOHO Italy Clinical and Biological School of Multiple Myeloma Virtual Event, 15 – 17 December 2020; 12(1). ISSN: 2038-8330. <https://www.mdpi.com/2038-8330/12/12>
37. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Risk assessment of thromboembols in non-Hodgkin lymphomas. În: *CONFER 2020. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași. Volum de rezumate*. Iași, România. 2020; 9:51-52. <https://eventer.ro/project/confer-2020-conferintele-institutului-regional-de-oncologie-iasi/>
38. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с неходжкинской лимфомой с антителами к кардиолипинам. În: *Abstract book al Conferinței XVII*

- «Злокачественные лимфомы». On line. 2020, pp. 49. <https://med4share.ru/clinic-guidelines>
39. Tomacinschii V., Robu M., **Buruiană S.** Частота поражения костного мозга у пожилых с неходжкинской лимфомой с первичным поражением лимфатических узлов. În: *Abstract book al Conferinței XVII «Злокачественные лимфомы»*. On line. 2020, pp. 59. <https://med4share.ru/clinic-guidelines>
 40. Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Robu M. Heterogeneity of Extranodal Involvement in Primary Nodal Non-Hodgkin Lymphomas. În: *Indian J Hematol Blood Transfus*, 61st Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT), on line, November 2020; 36(suppl 1):140. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/7748994/pdf/12288_2020_Article_1384.pdf
 41. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. The Usefulness of the Khorana Score in Non- Hodgkin's Lymphomas. În: *Indian J Hematol Blood Transfus*, 61st Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT), on line, November 2020, 36(suppl 1), p. 210-211. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/7748994/pdf/12288_2020_Article_1384.pdf
 42. **Buruiană S.**, Robu M., Dorogan A., Tomacinschii V., Sușchevici M. Первичные лимфомы костей. În: *Евразийский онкологический журнал*, XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященного 25-летию | Съезд АДИОР. On line. 2021; 9(1):107. https://aouz.uz/novosti/novosti_onkologii/sbornik-tezisov-xii-sezda-onkologov-i-radiologov-stran-sng-i-evrazii.htm
 43. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Golub A., Catan C., Mazur M. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с неходжкинской лимфомой с антителами к кардиолипинам. În: *Евразийский онкологический журнал*. XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященного 25-летию | Съезд АДИОР. On line. 2021; 9(1):108. https://aouz.uz/novosti/novosti_onkologii/sbornik-tezisov-xii-sezda-onkologov-i-radiologov-stran-sng-i-evrazii.htm
 44. **Buruiana S.**, Robu M. Hyperfibrinogenemia in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. În: *BJHaem*, Abstracts of the 61st Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology 25–28 April 2021. Virtual. 2021; 193(Suppl. 1): 220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33928641/>
 45. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Golub A., Catan C., Monu A. Determinants of Quality of Life in Non-Hodgkin Lymphoma patients: Moldavian Experiences. În: *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Proceedings of the Society of Hematologic Oncology 2021 Annual Meeting. On line. 2021; 21(Suppliment 1):384. <https://www.sciencedirect.com/journal/clinical-lymphoma-myeloma-and-leukemia/vol/21/suppl/S1?page=7>
 46. **Buruiană S.**, Corcimaru I., Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Неходжкинские лимфомы и антитела к кардиолипинам у пожилых. În: *Abstract book al Conferinței XVIII «Злокачественные лимфомы»*. On line. 2021:17.
 47. Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Robu M. Бремя коморбидных заболеваний и их влияние на лечение неходжкинских лимфом с первичным поражением

- лимфатических узлов. În: *Abstract book al Conferinței XVIII «Злокачественные лимфомы»*. On line. 2021; 18.
48. **Buruiană S.**, Mazur M., Robu M. Anticardiolipinic antibodies in Non-Hodgkin Lymphoma. În: *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, Eurasian Hematology Oncology Group (EHOG). 2021; 43(S3):42.
https://2021.ehog.net/resources/abstract_book.pdf
 49. Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Robu M. Clinical characteristics, and survival rate of elderly patients with non-Hodgkin's Lymphomas with primary involvement of peripheral lymph nodes. În: *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, Eurasian Hematology Oncology Group (EHOG). 2021, 43(S3):16.
https://2021.ehog.net/resources/abstract_book.pdf
 50. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Haemostasis Disorder in new patients with non-Hodgkin's Lymphoma and anticardiolipin antibodies. In: *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 62nd Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT). 2021; 37 (Suppl.1):89.
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/8702596/pdf/12288_2021_Article_1510.pdf
 51. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Sporiș N., Sușchevivi M. Extranodal bone lymphomas. In: *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 62nd Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT). 2021; 37 (Suppl.1):88-89.
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/8702596/pdf/12288_2021_Article_1510.pdf
 52. Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Robu M. The use of Chalon Comorbidity Index as a prognostic factor in Non-Hodgkin lymphoma with primary lymph nodes involvement. In: *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 62nd Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT). 2021; 37 (Suppl.1):92-93.
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/8702596/pdf/12288_2021_Article_1510.pdf
 53. Grecu A., Satcovschii I., Șpac L., Cebanu I., Monul A., **Buruiana S.** Caz clinic: pacientă cu procese autoimune și tumorale multiple. Limfom non-Hodgkin EBV pozitiv. În: *Rezumat a XXVIII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională*. Sinaia, România. 2022; 30.
 54. Negara I., Robu M., Dudnic C., Tomacinschii V., **Buruiana S.** Infecțiile cu virus hepatic B și C și limfoamele maligne. În: *Rezumat a XXVIII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională*. Sinaia. România. 2022; 31.
 55. Tomacinschii V., **Buruiana S.**, Robu M. Utilitatea clinică a scorului HALP în determinarea prognosticului pacienților cu limfoame non-Hodgkin nodale. În: *Rezumat a XXVIII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională*. Sinaia, România. 2022; 32-33.
 56. Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Robu M. Demographics, pattern of care, and outcomes of primary nodal peripheral t-cell lymphomas. Data from the moldovan hematological center. In: *HemaSphere*. Frankfurt. Germania. 2023; 5 (S2):750.
https://library.ehaweb.org/eha/#!*menu=5*browseby=8*sortby=2*media=6*label=26664
 57. **Бурюянэ С.И.**, Робу М.В., Томачинский В.В., Мазур М.В. Антитела к кардиолипинам у пожилых пациентов с неходжкинской лимфомой. В:

- Материалы Международного форума «Инновационная онкология». 2023, 6—9 сентября, on line. стр. 23. <https://2023.inno-onco.ru/>*
58. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Impactul anticorpilor anticardiolipinici, anti β 2glicoproteina I, anticoagulantul lupic asupra hemostazei în limfoamele ne Hodgkiniene. În: *CONFER 2024. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași. Volum de rezumate.* Iași, România, 2024; 13:88-89. https://oncologieiasi.ro/wp-content/uploads/2024/11/CONFER2024_PF.pdf
 59. **Buruiana S.**, Mazur M. Global well being in patients with non-hodgkin lymphoma in a real-world setting. In: *EHA Library. EHA Congres 2025, Madrid, Spania. 2025; 4162859; PB3786. <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/25729241/2025/9/S1>*
 60. **Buruiana S.**, Robu M., Mazur M., Mazur-Nicorici L., Dudnic C. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of thromboembolism in patients with Lymphoma. In: *Book of abstracts Archives of the Balkan Medical Union.* București, România. 2025; vol. 6 (Supplement 1), p. 45-46. <https://umbalk.org/wp-content/uploads/2025/07/Book-of-Abstracts.pdf>
 61. **Buruiana S.**, Robu M., Mazur M., Mazur-Nicorici L., Tomacinschii V., Dudnic C. Thromboinflammatory Biomarkers in Non-Hodgkin Lymphoma. In: *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. International Myeloma Society 22nd Annual Meeting and Exposition 17 September 2025 - 20 September 2025; 25 (S1):279. https://www.researchgate.net/publication/395155342_ABCL-299_Thromboinflammatory_Biomarkers_in_Non-Hodgkin_Lymphoma*
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale din țară:**
 62. **Buruiană S.**, Ursan M., Robu M. Tomacinschii V., Popescu M., Sporiș N. Immune component in Non-Hodgkin's Lymphomas. In: *Abstract book of Journal of the Balkan Medical Union.*, Chișinău. RM. june 7-9, 2023; 166. [bloc_balcaniada_e_book.pdf](#).
 - **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională:**
 63. **Buruiană S.**, Robu M., Mazur M., Tomacinschii V., Mazur-Nicorici L. Prevalența anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu limfom non-Hodgkin. În: *Abstract book. 2020; 190. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău. RM. 21-23.10.2020. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15243/1/Abstract_Book_CULEGERE_DE_REZUMATE.pdf*
 64. Gherghelegiu E., Gavriluc M., Corcimar I., Lisnic V., **Buruiană S.** Alterarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne: aspecte clinice și neurofiziologice. În: *Abstract book. 2020; 354. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău. RM. 21-23.10.2020. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15243/1/Abstract_Book_CULEGERE_DE_REZUMATE.pdf*
 65. Feghiu V., Robu M., Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Popescu M., Dudnic C. Rezultatele tratamentului limfoamelor non-Hodgkin agresive cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali. În: *Abstract book. 2020; 217. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău. RM. 21-*

23.10.2020. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15243/1/Abstract_Book_CULEGERE_DE_REZUMATE.pdf

66. **Buruiană S.**, Robu M., Sușchevici M., Sporîș N., Pînzari S. Limfom primar osos. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Congres Național de Oncologie. 8-9 octombrie 2020. Ediția a V-a. On line. Chișinău, 2020; 4 (68):297. <https://bulmed.md/bulmed/issue/archive>
67. **Buruiană S.**, Robu M. Limfoamele non-Hodgkin indolente la persoanele în vârstă. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2021, 3(90), p. 37. I Congres Național de geriatrie și gerontology din Republica Moldova. 23-24.09.2021.
68. **Buruiană S.** Evaluarea riscului dereglărilor de hemostază în limfoamele nonhodgkiniene. În: *Mold J Health Sci.*, 2023;10(3) / ANEXA 1, p. 264. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță. Chișinău. RM. 16-18 octombrie 2024. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/25737>
69. **Buruiană S.**, Tomacinschii V., Robu M., Mazur-Nicorici L., Mazur M. Specificitatea scorului Throly în Limfoamele Non-Hodgkin. În: *Mold J Health Sci.* 2024;11(3) / ANEXA 2, p. 328. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță. Chișinău. RM. 16-18 octombrie 2024. <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2024/culegerea/>
70. Tomacinschii V., Robu M., **Buruiană S.**, Dudnic C. Noua era a tratamentului limfomului difuz cu celula mare B: impactul agenților terapeutici noi. În: *Mold J Health Sci.* 2024, nr. 11 (3) / ANEXA 2, p. 328. ISSN 2345-1467. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță. Chișinău. RM. 16-18 octombrie 2024. <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2024/culegerea/>
71. **Buruiană S.**, Mazur M., Tomacinschii V., Robu M. Comorbiditățile în rândul pacienților cu Limfoame non-Hodgkin. În: *Mold J Health Sci.* 2024; 11 (2) / ANEXA 1:118. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță. Chișinău. RM. 16-18 octombrie 2024. <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2024/culegerea/>
72. Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Robu M. Cazuistică hematologică: tumoră mediastinală rară-limfomul non-Hodgkin al zonei gri. În: *Mold J Health Sci.* 2024; 11 (2) / ANEXA 1; 120. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță. Chișinău. RM. 16-18 octombrie 2024. <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2024/culegerea/>
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
73. **Buruiană S.**, Mazur M., Mazur-Nicorici L., Coșciug N., Gutium R. Măsurarea calității vieții al pacientului cu Limfom non-Hodgkin prin chestionarul european organisation for the research and treatment of cancer QLQ-C30 (EORT QLQ-C30). Certificat de inovator Nr 6026 din 25.04.2023.
74. **Buruiană S.**, Mazur M., Mazur-Nicorici L., Coșciug N., Gutium R. Măsurarea stării de bine a pacientului cu Limfom non-Hodgkin prin indicii de bunăstare General well-being (GWB). Certificat de inovator Nr 6027 din 25.04.2023.
75. **Buruiană S.**, Mazur M. Evaluarea anticorpilor antifosfolipidici la pacientul cu limfom non-hodgkin. Certificat de inovator Nr 6360 din 30.04.2025.

76. **Buruiană S.** Mazur M. Utilitatea clinică a fibrinogenului în determinarea riscului trombogen în Limfoamele non-hodgkin cu anticorpi anticardiolipinici, β_2 glicoproteina I, anticoagulantul lupic pozitivi. Certificat de inovator Nr 6361 din 30.04.2025.
77. **Buruiană S.** Mazur M. Utilitatea clinică a raportului dintre neutrofile și limfocite în determinarea riscului trombogen în Limfoamele non-hodgkin. Certificat de inovator Nr 6362 din 30.04.2025.
78. **Buruiană S.** Mazur M. Utilitatea clinică a raportului dintre trombocite și limfocite în determinarea riscului trombogen în Limfoamele non-hodgkin. Certificat de inovator Nr 6363 din 30.04.2025.

• **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

Internaționale

79. **Buruiană S.** Психосоциальный статус пациентов с неходжкинскими лимфомами. Научно-практическая конференция Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии «ОНКОРЕАБИЛИТАЦИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ». Moscova. Rusia. On line. 28.08.2020.
80. **Buruiană S.,** Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Evaluarea riscului tromboemboliilor în limfoamele nehodgkiniene. Conferința Institutului Regional de Oncologie Iași (IRO) CONFER 2020. Iași. România. On line. 19-22. 11. 2020.
81. Tomacinschii V., **Buruiană S.,** Robu M. The burden of SARS-CoV-2 infection on patients with non- Hodgkin's lymphoma. The 23-rd BALKAN MEDICAL DAYS. The Romanian National Section of the Balkan Medical Union. București. România. On line. 01-02.10.2021.
82. **Buruiană S.,** Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Impactul anticorpilor anticardiolipinici, anti β_2 glicoproteina I, anticoagulantul lupic asupra hemostazei în limfoamele nehodgkiniene. Conferința Institutului Regional de Oncologie Iași (IRO) CONFER 2024. Iași. România. 20-23. 11. 2024.

Naționale

83. **Buruiană S.** Limfom primar osos. Congresul oncologilor din Republica Moldova cu participare internațională, ediția V „Prevalența și controlul cancerului - o continuă provocare” on line. Chișinău. RM. 8-9. 10.2020.
84. **Buruiană S.,** Mazur M., Robu M., Tomacinschii V., Mazur-Nicorici L. Prevalența anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu limfom non-Hodgkin. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” on line. Chișinău. RM. 21-23. 10. 2020.
85. **Buruiană S.** Anticorpii antifosfolipidici în practica clinică. Ședința Societății de Respirologie „VIAREMO” on line. Chișinău. RM. 08. 12. 2020.
86. **Buruiană S.** Concepte și contraverse ale hemostazei în bolile hepatice. Ședința Societății de Respirologie „VIAREMO” on line. Chișinău. RM. 02. 02. 2021.
87. **Buruiană S.** Limfoamele non-Hodgkin indolente la persoanele vârstnice. I Congres de Geriatrie și Gerontologie din RM on line. Chișinău. RM. 23-24.10.2021.
88. **Buruiană S.** Dereglările de hemostază în limfoamele non-Hodgkin. În cadrul Conferinței Științifice Anuale al USMF „Nicolae Testemițanu „Cercetarea în

biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. 18-20.10. 2023. Chișinău. RM.

89. **Buruiană S.** Tromboza în oncohematologie. Thrombosis in oncohematology. În cadrul celui de al 2-lea congres internațional al Societății de Tromboză și Hemostază din RM. 30-31.05.2025. Chișinău. RM.

• **Participări cu postere la foruri științifice:**

Internaționale

90. **Buruiană S.**, Mazur M., Robu M., Tomacinschii V., Mazur-Nicorici L. The frequency of anticardiolipin antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. În cadrul SOHO Annual Meeting 2020. Houston. SUA. On line. 9-12. 09. 2020.
91. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Thrombembolic events in patients with non-Hodgkin's lymphoma and anticardiolipin antibodies. În cadrul SOHO 2nd ITALIAN CONFERENCE. Roma. Italia. On line. 22-24. 09. 2020.
92. Tomacinschii V., **Buruiana S.**, and Robu M., Frequency of bone marrow involvement among older patients with non-Hodgkin's lymphoma with primary lymph nodes involvement. În cadrul SOHO 2nd ITALIAN CONFERENCE. Roma. Italia. On line. 22-24. 09. 2020.
93. Tomacinschii V., Robu M., **Buruiană S.**, Sghibneva-Bobeico N. Частота поражения костного мозга у пожилых пациентов с неходжкинской лимфомой с первичным поражением лимфатических узлов. În cadrul Conferenței a XVIII cu participare internațională Злокачественные лимфомы. On line. Moscova. Rusia. 29-30. 10. 2020.
94. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Риск развития тромбозомболических осложнений у пациентов с неходжкинской лимфомой с антителами к кардиолипинам. În cadrul Conferenței a XVIII cu participare internațională Злокачественные лимфомы. On line. Moscova. Rusia. 29-30. 10. 2020.
95. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. The usefulness of the Khorana risk Score in Non-Hodgkin's lymphomas. În cadrul 61-a conferință HAEMATOCAN 2020. India. On line. 20-22. 11. 2020.
96. Tomacinschii V., Robu M., **Buruiană S.** Heterogeneity of extranodal involvement in primary nodal non-Hodgkin lymphomas. În cadrul 61-a conferință HAEMATOCAN 2020. India. On line. 20-22. 11. 2020.
97. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Hyperfibrinogenemia in patients with aggressive non-Hodgkin, s lymphoma. În cadrul British Society for Haematology BSH on line. Londra. Regatul Unit. 25-28.04.2021.
98. Tomacinschii V., Robu M., **Buruiana S.**, Golub A., Dudnic C., Finciuc V. The use of NLR and PLR as biological markers to determine the covid-19 disease severity among patients with hematological malignancies. (BEREND HOUWEN AWARDEE). ISLH (International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology) 2021. SUA. On line. 04-07.05.2021.
99. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Golub A., Catană C., Monul A. Determinants of quality of life in non-hodgkin lymphoma patients: moldavian experiences. În cadrul SOHO Annual Meeting 2021. Houston. SUA. On line. 9-11. 09. 2021.

100. **Buruiană S.**, Corcimaru I., Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Неходжкинские лимфомы и антитела к кардиолипинам у пожилых. În cadrul Conferinței a XVIII cu participare internațională Злокачественные лимфомы. Moscova. Rusia. On line. 14-15. 10. 2021.
101. Tomacinschii V., **Buruiana S.**, Robu M. Бремя коморбидных заболеваний и их влияние на лечение неходжкинских лимфом с первичным поражением лимфатических узлов. În cadrul Conferinței a XVIII cu participare internațională Злокачественные лимфомы. Moscova. Rusia. On line. 14-15. 10. 2021.
102. **Buruiană S.**, Robu M., Mazur-Nicorici L., Tomacinschii V., Mazur M. Overweight and obesity among adult patients with non-hodgkin lymphoma. În cadrul 4th Annual Meeting of the International Academy for Hematology (IACH). On line. 24-26.09.2021.
103. Tomacinschii V., **Buruiana S.**, Robu M. The spectrum of comorbidities and their impact on the treatment of nodal non-hodgkin lymphomas. În cadrul 4th Annual Meeting of the International Academy for Hematology (IACH). On line. 24-26.09.2021.
104. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Popescu M., Mazur M. Anticardiolipin antibodies in Non-Hodgkin Lymphoma. În cadrul 6th Translational Research Conference Lymphoid Malignancies. *ESH*. On line. 14-17.10.2021.
105. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Haemostasis disorder in new patients with non-hodgkin's lymphoma and anticardiolipin antibodies. În cadrul 62-a conferință HAEMATOCON 2021. India. On line. 10-13. 11. 2021.
106. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Sporis N., Suschevici M. Extranodal bone lymphomas. În cadrul 62-a conferință HAEMATOCON 2021. India. On line. 10-13. 11. 2021.
107. Grecu A., Șatcovscaia I., Șpac L., Cebanu I., Monul A., **Buruiană S.** Caz clinic: pacientă cu procese autoimune și tumorale multiple. Limfom non-Hodgkin EBV pozitiv. A XVII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicina Transfuzională, Sinaia, România. 5-9.10.2022,
108. Negară I., Robu M., Dudnic C., Tomacinschii V., **Buruiană S.** Infecțiile cu virus hepatic B și C și Limfoamele maligne. A XVII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicina Transfuzională, Sinaia, România. 5-9.10.2022.

Naționale

109. Feghiu V., Robu M., Tomacinschii V., **Buruiană S.**, Popescu M., Dudnic C. Rezultatele tratamentului limfoamelor non-Hodgkin agresive cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali. În cadrul Congresului aniversar al USMF „Nicolae Testemițanu” on line. Chișinău. RM. 21-23. 10. 2020.
110. **Buruiană S.**, Mazur M., Robu M., Tomacinschii V., Mazur-Nicorici L. Hemostasis of patients with non-hodgkin lymphoma and anticardiolipinic antibodies. În cadrul Conferinței științifice anuale al USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău. RM. 20-22. 10. 2021.
111. Antoșel A., **Buruiană S.**, Tomacinschii V., Popescu M., Sporiș N., Robu M. Aspecte clinico-morfologice ale limfoamelor non-Hodgkin agresive. În cadrul Conferinței Științifice Anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. 19-21.10.2022. Chișinău. RM.

ADNOTARE

Buruiană Sanda, *„Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin”*. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2025.

Structura tezei. Lucrarea a fost expusă pe 226 de pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 5 capitole, discuții, 9 concluzii și 14 recomandări, indice bibliografic (347 de titluri), 104 de figuri, 59 de tabele, 26 de anexe. Rezultatele cercetării au fost prezentate în 72 de publicații.

Cuvinte-cheie: limfoame non-Hodgkin, anticorpi anticardiolipinici, hemostaza.

Domeniul de studiu: 321.10. HEMATOLOGIE ȘI HEMOTRANSFUZIE

Scopul lucrării: Studiarea impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra subiecților cu limfoame non-Hodgkin pentru optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele cercetării: 1. Determinarea frecvenței anticorpilor anticardiolipinici IgG, IgM, anticorpilor anti β 2 glicoproteinei I IgG, IgM, anticoagulantului lupic la pacienții cu limfoame non-Hodgkin; 2. Cercetarea hemostazei pacienților cu limfoame non-Hodgkin și anticorpi anticardiolipinici în raport cu tipul morfologic, stadiul bolii, vârstă și gender; 3. Estimarea hemostazei pacienților cu limfoame non-Hodgkin și anticorpi anticardiolipinici în funcție de etapa de tratament și eficacitatea lui; 4. Aprecierea riscului complicațiilor trombotice și/sau hemoragice la pacienții cu limfoame non-Hodgkin; 5. Cercetarea calității vieții pacientului cu limfoame non-Hodgkin la etapa de stabilire al diagnosticului și ulterior pe parcursul tratamentului specific; 6. Fiabilitatea instrumentelor de evaluare a calității vieții, compleanței la tratament, satisfacției și bunăstării generale în limfoamele non-Hodgkin; 7. Elaborarea modelului de apreciere al riscului evenimentelor trombotice la pacienții cu limfoame non-Hodgkin și anticorpi anticardiolipinici.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră pentru RM a fost evaluat impactul anticorpilor anticardiolipinici (aCL) și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin (LNH) primar diagnosticați, pe durata aplicării tratamentului și la finisarea acestuia, prin evaluarea riscului asocierii complicațiilor hemostatice cu elaborarea unui algoritm de evaluare al acestui risc. Pentru prima dată în RM, a fost apreciată fiabilitatea instrumentelor de evaluare a calității vieții, compleanței la tratament, satisfacției și bunăstării generale a pacienților cu LNH. Rezultatele cercetării vor contribui la reducerea mortalității premature și invalidității, la asigurarea unei supraviețuiri mai înalte și la majorarea calității vieții pacienților cu LNH.

Problema științifică importantă soluționată în teză. Prin prisma analizei factorilor specifici LNH, tratamentului aplicat și individuali cu impact asupra hemostazei pacientului cu LNH și anticorpi aCL, a fost elaborat algoritmul de evaluare pentru o abordare optimă de profilaxie. A fost estimată calitatea vieții și bunăstării psihosociale ale pacienților cu LNH. Sunt prezentate recomandări practice pentru echipe multidisciplinare de medici hematologi și psihologi clinicieni.

Semnificația teoretică. Datele obținute privind impactul aCL și hemostazei asupra pacienților cu LNH, precum și calitatea vieții lor, vor permite stratificarea, determinată științific, a grupelor de risc cu asocierea complicațiilor hemostatice și vor fi utilizate în mod activ la crearea algoritmilor, recomandărilor în conduita lor.

Valoarea aplicativă a lucrării. Analizându-se factorii cu posibil impact asupra hemostazei pacientului cu LNH, au fost identificate principalele cauze cu risc de dereglare a hemostazei care necesită abordare optimă de profilaxie. În baza datelor obținute, a fost creat un model de apreciere al riscului evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH și anticorpi aCL. Sunt prezentate recomandări practice pentru echipe multidisciplinare de medici hematologi și psihologi clinicieni.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost incluse în Protocolul Clinic Național „Limfoamele non-Hodgkin la adult”, se aplică în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă, în practica Disciplinei de hematologie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” și în Departamentul de hematologie a Institutului Oncologic.

SUMMARY

Buruiana Sanda *"Impact of anticardiolipin antibodies and hemostasis on patients with non-Hodgkin's lymphomas "*. PhD thesis habilitated in Medical Sciences, Chisinau, 2025.

Thesis structure. The work was exposed on 226 pages of electronic text and is divided into: introduction, 5 chapters, discussions, 9 conclusions and 14 recommendations, bibliographic index (347 titles), 104 figures, 59 tables, 26 annexes. The results of the research were presented in 72 publications.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, anticardiolipin antibodies, hemostasis.

Field of study: 321.10. HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

The purpose of the work: Studying the impact of anticardiolipin antibodies and hemostasis on subjects with non-Hodgkin's lymphomas to optimize medical management.

The objectives of the research: 1. Determination of the frequency of IgG, IgM anticardiolipin antibodies, anti β 2 glycoprotein I IgG, IgM antibodies, lupus anticoagulant in patients with non-Hodgkin's lymphomas; 2. Research on hemostasis of patients with non-Hodgkin's lymphomas and anticardiolipin antibodies in relation to type, disease stage, age and gender; 3. Estimation of hemostasis in patients with non-Hodgkin's lymphomas and anticardiolipin antibodies according to the stage of treatment and its effectiveness; 4. Assessing the risk of thrombotic and/or hemorrhagic complications in patients with non-Hodgkin's lymphomas; 5. Researching the quality of life of the patient with non-Hodgkin's lymphomas at the stage of establishing the diagnosis and later during the specific treatment; 6. Reliability of instruments to assess quality of life, treatment compliance, satisfaction and general well-being in non-Hodgkin's lymphomas; 7. Development of the risk assessment model for thrombotic events in patients with non-Hodgkin's lymphomas and anticardiolipin antibodies.

Scientific novelty and originality: For the first time in RM, the impact of anticardiolipin antibodies (aCL) and hemostasis on patients with primary diagnosed non-Hodgkin lymphomas (NHL) was evaluated, during treatment and at the end of treatment, by assessing the risk of hemostatic complications and developing an algorithm to evaluate this risk. For the first time in the Republic of Moldova, the reliability of instruments for assessing the quality of life, treatment compliance, satisfaction and general well-being of patients with NHL was assessed. The research results will contribute to reducing premature mortality and disability, ensuring higher survival and increasing the quality of life of patients with NHL.

The important scientific problem solved in the thesis. Through the analysis of NHL-specific factors, the applied and individual treatment with impact on hemostasis of the patient with NHL and aCL antibodies, the evaluation algorithm for an optimal prophylaxis approach was developed. The quality of life and psychosocial well-being of patients with NHL was estimated. Practical recommendations are presented for multidisciplinary teams of hematologists and clinical psychologists.

Theoretical significance. The data obtained on the impact of aCL and hemostasis on NHL patients, as well as their quality of life, will allow for scientifically determined stratification of risk groups with the association of hemostatic complications and will be actively used in the creation of algorithms and recommendations in their conduct.

The applicative value of the work. By analyzing the factors with a possible impact on hemostasis in patients with NHL, the main causes with a risk of hemostasis disruption that require an optimal prophylaxis approach were identified. Based on the data obtained, an algorithm was created to assess the risk of thrombotic events in patients with NHL and aCL antibodies. Practical recommendations are presented for multidisciplinary teams of hematologists and clinical psychologists.

Implementation of scientific results. The results of the study were included in the National Clinical Protocol "Non-Hodgkin's lymphomas in adults", it is applied in the teaching process of the Department of Internal Medicine, in the practice of the Hematology Discipline of "Nicolae Testemițanu" SUMPh and in the Hematology Department of the Oncological Institute.



Informații personale

Nume / Prenume Buruiană Sanda

Adresa Bd. Traian, 21/1, Chișinău, 2060, RM

Tel/fax serviciu: -

Telefoane Mobil: (+373) 69 38 40 40

e-mail sanda.buruiana@usmf.md

Sex Feminin

Data nașterii 28 noiembrie 1977

Naționalitatea Republica Moldova

Titlul științific Doctor în științe medicale, diploma seria DR nr. 055 din 11.05.2018

Titlul științifico-didactic Conferențiar universitar, diploma seria CU nr. 000000079 din 12.05.2021

Abilitare Cu drept de conducător de doctorat, Certificat de abilitare seria CD nr. 0311 din 01.03.2022, specialitatea 321.10 – Hematologie și hemotransfuzie

Experiența profesională

Perioada 2022-prezent

Funcția și postul ocupat Șef Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 MD-2004, Chișinău.

Timpul activității Scrieți principalele activități și responsabilități

Perioada 2022-prezent

Funcția și postul ocupat Membrul Comisiei Medicamentului, Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

Timpul activității Scrieți principalele activități și responsabilități

Perioada 2019-prezent

Funcția și postul ocupat Conferențiar universitar, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 MD-2004, Chișinău.

Timpul activității Activitate didactică cu studenții Facultății de Medicină Generală, Medicina Preventivă din anul IV la Disciplina Hematologie,

	Activitate didactică cu rezidenții medici de familie, oncologi, dermatologi, obstetrică și ginecologie, medicină internă
Perioada	2014-2019
Funcția și postul ocupat	Asistent universitar, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 MD-2004, Chișinău.
Timpul activității	Activitate didactică cu studenții Facultății de Medicină Generală, Medicina Preventivă din anul IV la Disciplina Hematologie, Activitate didactică cu rezidenții medici de familie, oncologi, dermatologi, obstetrică și ginecologie, medicină internă
Perioada	2007-2014
Funcția și postul ocupat	Medic hematolog, secția Hematologie 2, IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova, str. Testemițanu 30, MD-2025, Chișinău.
Timpul ocupat	Asistență medicală hematologică pacienților adulți cu maladii ale sistemului hematopoietic, organizarea proceselor: didactic, de cercetare, curativ, educațional
Educație și formare	
Perioada	2004-2006
Calificarea/diploma obținută	Secundariat clinic la Hematologie, Certificat nr. 0321 din 15.12.2006
Discipline principale studiate	Hematologie Transfuziologie
Numele și tipul instituției de învățământ	USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Perioada	2001 – 2004
Calificarea/diploma obținută	Licență în Medicină Internă, diploma AL nr. 001218 din 27.10.2004
Discipline principale studiate	Boli interne Cardiologie Hematologie
Numele și tipul instituției de învățământ	USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Perioada	1994 – 2001

Calificarea/diploma obținută	Medic de profil general, diploma AS nr. 0010988 din 07.07.2001
Discipline principale studiate	Medicina internă Chirurgie Anatomie
Numele și tipul instituției de învățământ	USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Alte formări/instruiri	Educație profesională continuă:
01.11-14.11.2024	Cooperation in Traditional Medicine for the Countries of „The Belt and Road”, Xiyuan Hospital of the Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, or. Xiyuan, China.
03.03-09.03.2024	„Improving the Oncological Services for Cancer Patients”, Nagasaki University Hospital and JICA, or. Nagasaki, Japonia.
10-05.2004	Psihopedagogia școlii superioare, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, RM
06.10-15.03.2022	Asigurarea calității: „Leadership și management”, UTM, Chișinău, RM., 1200 ore
20.11-23.11.2024	Participări la conferințe: CONFER, Institutul de Oncologie, Iași, România
25.09-29.09.2024	The 30th National Conference of the Romanian Society of Hematology, Sinaia, România
13.06-16.06.2024	EHA 2024, European Hematology Association, Madrid Spania
13.09-14.09.2024	Congresul de Medicină Internă din RM, Chișinău, RM
18.10-20.10.2023	Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță. Chișinău, RM
12.10-14.10.2023	4th Balkan Haematology day. Belgrad, Serbia
08.06-11.06.2023	EHA 2023, European Hematology Association, Frankfurt, Germania
07.06-09.06.2023	The 37-th Balkan Medical Week, Chișinău, RM
17.03-18.03.2023	EHA-SRH-SHTRM Tutorial, București, România
9.11-12.11.2022	3th Balkan Haematology day. Thessaloniky, Greece
	Domeniul de activitate științifică
Specialitatea de bază	321.10. Hematologie și hemotransfuzie;

Domenii de cercetare	Hematologie
Tema tezei de doctor habilitat	Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin
Tema tezei de doctorat	Limfoamele non-Hodgkin indolente: aspecte clinicohematologice și morfologice și imunohistochimice.
Participarea la proiecte	
2023-2026	„Genetic Alterations and Treatment Response in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma”. CRP/MDA 22-01
2024-2025	„Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu LNH”
2024-prezent	„EUNetCCC-CRAN”
2009-2010	„Completarea profilurilor metilice ale ADN în leucemiile manifestate”
	Participări în activități de expertiză, consultanță
2022-prezent	Membru Comisiei Medicamentului din cadrul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor (expert clinician)
	Date statistice privind numărul total de publicații științifice și metodico-didactice
Autor și coautor	106 articole și teze; 42 materiale ale comunicărilor științifice 01 manuale pentru studenți; 04 indicații metodice pentru studenți (autor); 01 monografie monoautor 05 monografii coautor 04 recomandări metodice;
Alte activități	
2025- prezent	Președinte Seminarului Științific de profil 321.10. Hematologie și hemotransfuzie,
2019 – 2025	321.20. Oncologie și radioterapie Secretarul Seminarului Științific de profil 321.10. Hematologie și hemotransfuzie, 321.20. Oncologie și radioterapie
2022 – prezent	Președintele Societății Hematologilor și Transfuziologilor din RM
2022 - prezent	Membrul Comisiei metodice Medicină internă

2023 – prezent	Președinte Comisiei specializate pentru recunoașterea și echivalarea actelor
	de studii postuniversitare pe domeniul de formare profesională Hematologie
	Aptitudini și competențe personale
Limba maternă	Română
Autoevaluare	
Nivel european (*)	
Rusa	
Franceza	
Engleza	
Competențe și aptitudini PC	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point; Internet, Sisteme Informaționale Automatizate
Competențe organizaționale/ manageriale	Capacitate de analiză și sinteză. Responsabilitate. Spirit organizatoric
Competențe dobândite la locul de muncă	Spirit organizatoric dobândit în urma activității în secția Hematologie 2. Din 2020 postul de șef studii rezidenți al Disciplinei de hematologie, Departamentul Medicina Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Informații suplimentare	Căsătorită, 2 copii. Permis de conducere - Categoria B
Persoane de referință:	Hotineanu Adrian, dr. hab. șt .med, profesor universitar, adrian.hotineanu@usmf.md, tel. mob. (+373) 69167171. Sofroni Dumitru, dr. hab. șt. med, profesor universitar, dumitru.sofroni@usmf.md, tel. mob. (+373) 69129734