

**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

Rezumatul tezei 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

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
I. ACTUALITATEA TEMEI.....	7
1. Aspecte fiziopatologice ale impactului anticorpilor aCL și hemostazei asupra pacienților cu LNH.....	7
2. Expresia comorbidităților, complianței și calitatea vieții pacienților cu LNH.....	7
II. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	8
III. ANTICORPII aCL, antiβ2GPI, AL LA PACIENȚII CU LNH.....	10
3.1. Determinarea frecvenței anticorpilor aCL, antiβ2GPI, AL la pacienții cu LNH.....	10
3.2. Cercetarea hemostazei pacienților cu LNH și anticorpi aCL, antiβ2GPI, AL în funcție de criteriile clinico-paraclinice, etapa și eficacitatea tratamentului aplicat.....	11
IV. RISCUL DEREGLĂRILOR DE HEMOSTAZĂ ÎN LNH.....	13
4.1. Aprecierea riscului asocierii dereglărilor de hemostază la pacienții cu LNH.....	13
4.2. Evaluarea riscului complicațiilor trombotice prin aplicarea Scorurilor Khorana, Carpini, Throly.....	14
4.3. Elaborarea modelului de apreciere a riscului evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH și anticorpii aCL, antiβ2GPI, AL.....	15
V. INSTRUMENTELE EVALUĂRII COMPLIANȚEI LA TRATAMENT, CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU LNH.....	17
5.1. Estimarea complianței la tratament a pacienților cu LNH	17
5.2. Evaluarea calității vieții pacienților cu LNH și fiabilitatea instrumentelor de evaluare	18
CONCLUZII GENERALE.....	23
RECOMANDĂRI.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	25
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE.....	29
ADNOTARE.....	39
SUMMARY	40

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

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]. Incidența LNH în Republica Moldova (RM) este 5.92 la 100.000 de populație [3], iar la nivel global se estimează creșterea incidenței LNH până în 2040 la 43% [2].

Tratamentul modern al LNH permite prelungirea duratei de viață, vindecarea, dar în același timp, complicațiile asociate bolii prezintă impact asupra calității vieții [4, 5]. Dereglările de hemostază asociate LNH, dezvoltă complicații severe, limitează opțiunile de tratament și rezultatele acestuia, alterând calitatea vieții [6, 7]. Riscul de tromboze este de 4 ori mai mare la pacienții cu malignitate versus populația generală [8]. Depistarea precoce a dereglărilor hemostatice cât și a riscului asocierii lor, este posibilă datorită implementării testelor screening, scorurilor și altor instrumente [9, 10].

În pofida progreselor înțelegerii patogeniei sintezei eronate de anticorpi (ac), capacitatea de identificare a pacienților cu risc sporit de tromboză sau hemoragie rămâne a fi o provocare. În prezent, nu există modele fiabile de predicție exactă ale acestor riscuri la pacienții cu LNH [11]. În ultimul deceniu s-a demonstrat că unele tromboze în LNH au fost asociate cu nivel crescut de ac anticardiolipinici (aCL), care recunosc drept antigen *non-self* proteine plasmatice capabile să fixeze fosfolipide anionice expresate sau cuplate de endoteliocitele vasculare, plachete, monocite [12, 13]. Este necesar, de a prezice riscul trombozei la purtătorii asimptomatici de ac aCL, iar stratificarea riscului pare a fi elementul fundamental, inclusiv la pacienții cu LNH [14]. Detectarea ac enunțați în hemopatii, ar putea fi asimptomatică. Rolul patogen ai ac aCL în LNH este încă o problemă de dezbatere [15], iar testarea de rutină a lor în LNH rămâne încă incertă [16].

Criteriile biomedicale de evaluare a eficacității tratamentului LNH devin și mai importante prin prisma evaluării calității vieții pacientului [17]. Printre inițiativele majore ale planului european de combatere al cancerului face parte Inițiativa „*O viață mai bună pentru bolnavii de cancer*” [18]. Reviul literaturii de specialitate, reflectă lipsa unor criterii unificate de evaluare ale calității vieții pacienților cu LNH. Meta-analiza a 39 de studii clinice, a scos în evidență că limfomul și tratamentul acestuia duc la suferință severă, iar în 36% de cazuri manifestă simptome ce condiționează schimbări adverse în viața profesională a pacientului [19]. Realitatea RM constată lipsa colectării și raportării indicatorilor calității vieții pacienților cu LNH. Scuzele de rigoare ar putea fi explicate prin subaprecierea semnificației acestor indicatori, direcția prioritară rămânând a fi considerată eficacitatea terapeutică exprimată prin vindecare.

Scopul lucrării: Studiarea impactului anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra subiecților cu LNH pentru optimizarea conduitei medicale.

Obiectivele generale ale tezei: 1. Determinarea frecvenței ac aCL IgG, IgM, ac antiβ2 GP I IgG, IgM, AL la pacienții cu LNH. 2. Cercetarea hemostazei pacienților cu LNH și ac aCL în raport cu tipul, stadiul bolii, vârstă și sex. 3. Estimarea hemostazei pacienților cu LNH și ac aCL în funcție de etapa de tratament și eficacitatea lui. 4. Aprecierea riscului complicațiilor trombotice și/sau hemoragice la pacienții cu LNH. 5. Cercetarea calității vieții pacientului cu LNH la etapa de stabilire a diagnosticului și ulterior pe parcursul tratamentului specific. 6. Fiabilitatea instrumentelor de evaluare a calității vieții, compleanței la tratament, satisfacției și bunăstării generale în LNH. 7. Elaborarea modelului de apreciere al riscului evenimentelor trombotice la pacienții cu LNH și ac aCL.

Sinteza metodologiei de cercetare științifică. Studiul a fost realizat în anii 2020–2025 la Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Hematologie al IMSP Institutul Oncologic din RM, cu suportul ANCD, Programe de Postdoctorat, proiectul nr. 24.00208.8007.02/PD. Protocolul de cercetare a fost aprobat la Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 32 din 28.01.2020).

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. Au fost petrecute 2 studii: descriptiv de prevalență și de cohortă de prognostic. Materialului acumulat a fost procesat statistic, utilizând programele Microsoft Excel, Epi Info – 7,2, EpiMax Table, Graphpad Prism ver. 9.3.0. și RStudio.

Cercetarea dată a fost posibil de realizat în colaborare cu secțiile chirurgicale, secția Anatomie patologică, Departamentul Hematologie, Laboratorul Clinic, Laboratorul „Imunologie și Genetică Moleculară” al IMSP Institutul Oncologic, „Clinica Sante”, secția Reabilitare medicală a IMSP Institutul Oncologic.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră în RM a fost evaluat un eșantion de pacienți cu LNH cu estimarea impactului ac aCL și hemostazei, riscului complicațiilor hemostatice în funcție de tipul LNH, dimensiunea tumorii, stadiul bolii, ECOG, tratament, vârstă și sex. Un subiect inovativ a fost propunerea unui model de evaluare a riscului dereglărilor de hemostază în LNH cu ac aCL pozitivi. În premieră în RM, a fost apreciată fiabilitatea instrumentelor de evaluare a calității vieții, compleanței la tratament, satisfacției și bunăstării generale a pacienților cu LNH.

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

Problema importantă soluționată în domeniul respectiv. Prin prisma analizei factorilor specifici LNH, tratamentului aplicat și individuali cu impact asupra hemostazei pacientului cu LNH și anticorpi aCL, a fost elaborat model de algoritm de evaluare pentru o abordare optimă de profilaxie. A fost estimată calitatea vieții și bunăstarea psihosocială a pacienților cu LNH. Sunt prezentate recomandări practice pentru echipe multidisciplinare de medicii hematologi și psihologi clinicieni.

Semnificația teoretică. Datele obținute privind impactul ac aCL și hemostazei asupra pacienților cu LNH, precum și calitatea vieții lor, vor permite stratificarea în grupe de risc cu asocierea complicațiilor hemostatice și vor fi utilizate în mod activ la crearea algoritmilor, recomandărilor în conduita lor.

Valoarea aplicativă. 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.

Rezultatele principale înaintate spre susținere:

1. Sinteza eronată a anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL la pacienții cu LNH a fost apreciată în 16.2% cazuri versus media de 5% cazuri printre persoanele din populația generală potențial sănătoasă, la care se apreciază anticorpi aCL.

2. Nu toate testele pozitive pentru anticorpii aCL, anti β 2GPI și AL au semnificație clinică manifestată prin tromboză, fapt ce demonstrează că dereglările de hemostază în LNH sunt condiționate multifactorial.

3. Dimensiunile conceptului de sinteză tranzitorie a anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL în maladiile oncologice a fost demonstrat și în LNH, deci sinteza lor nu califică un SAFL clasic.

4. 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.

5. 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 minuțioasă sau tratament tromboprolifactic.

6. 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.

Aprobarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate au fost prezentate, discutate și aprobate la ședința mixtă a Catedrei de oncologie și Disciplina de hematologie a USMF „Nicolae Testemițanu” (16.01.2026), la Seminarul Științific de Profil 321 Medicină generală; specialitatea 321.10 Hematologie și hemotransfuzie (11.03.2026), precum și prin participări active 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» (Moscova. Rusia. 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 Houston. SUA (2020, 2021), Society of Hematologic Oncology SOHO 2nd ITALIAN CONFERENCE. Roma. Italia. (2020), Conferinței a XVIII cu participare internațională «Злокачественные лимфомы». Moscova. Rusia. (2020, 2021), a 61-a conferință HAEMATOCON 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. Au fost realizate 72 de lucrări științifice la tema tezei, 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 inovație, 24 prezentări și comunicări orale la diverse evenimente științifice cu participare internațională (16 naționale și 8 peste hotare).

Volumul și 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.

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

CONȚINUTUL TEZEI

1. ASPECTE FIZIOPATOLOGICE ALE IMPACTULUI ANTICORPILOR aCL ȘI HEMOSTAZEI ASUPRA PACIENȚILOR CU LNH

LNH constituie un grup heterogen de tumori maligne limfoproliferative [20]. Ac aFL sunt o familie heterogenă care includ ac aCL, ac anti β 2glicoproteină I (anti β 2GPI) și anticoagulantul lupic (AL) [21, 22]. Acești anticorpi servesc nu doar ca „biomarkeri”, ci și ca „vinovați” prin recunoașterea drept țintă antigenică β 2GPI, exprimată pe suprafața endoteliocitelor și trombocitelor. Endoteliocitele, selectate printre celulele țintă de bază ale aCL, creează o punte între nivelul molecular al acestor Ac și nivelul de țesut și organ al modificărilor patologice [23].

Se pune întrebarea dacă prezența anticorpilor amplifică riscul trombotic la pacienții cu LNH? Mecanismele mediatore sintezei anticorpilor aCL, AL, anti β 2GPI în LNH, sunt puțin înțelese: nu par să coreleze cu evenimentele trombotice sau alte manifestări clinice ale sindromului antifosfolipidic (SAFL), deși trombozele asociate cu anticorpi pot fi prima manifestare a LNH, care va altera calitatea vieții [24]. Nu toate testele pozitive pentru ac prezintă semnificație clinică. Coexistența lor poate crea o stare protrombotică majoră [25, 16, 8, 37-39].

Prezența anticorpilor la pacientul oncologic pare a fi indiscutabilă, dar rămâne o problemă nerezolvată dacă prezența lor este un „fenomen” sau dacă contribuie direct la asocierea trombozelor. Sinteza de fosfolipide de către celulele maligne, reprezintă ținte pentru aCL, AL, anti β 2GPI [26-30]. IgG este considerată istoric mai relevantă decât IgM, dar IgM reflectă un risc mic de tromboză [31-33]. Risc major pentru tromboză este suspectat atunci când se detectează asocierea anticorpilor, indiferent de izotipul IgG sau IgM denumită „profilul dublu aFL” și „profilul triplu aFL” [34]. Studiului nepalez (2023), a observat asociere semnificativă între sinteza ac aCL și stadiul avansat al tumorii [35], fapt neconfirmat de Rimesh (2020) [36].

Relevanța impactului anticorpilor aCL în oncologie a fost studiată, dar încă nu se concentrează suficient asupra implicațiilor pacienților care dezvoltă LNH, în special aspectul relațiilor dintre acești ac eronat sintetizați și condiționarea stărilor protrombotice [27, 40]. Accentul de studiu ar putea îndrepta către un management individualizat al pacienților cu LNH.

Patogenia trombozei în LNH este în funcție de: componentul inflamator, disbalanță hemostatică, deficit fibrinolitic, disfuncții celulare, vasculare [41]. Lipsa datelor clinice și paraclinice depline limitează aprecierea tuturor factorilor de risc cu referire la LNH, individuali [42]. Evaluarea prezenței și gradului de severitate al inflamației prin aprecierea numărului de leucocite, PCR, VSH, fibrinogenului, raportul neutrofile-limfocite (NLR), raportul trombocite-limfocite (PLR) [43]. Variabilele NLR, PLR, VSH, PCR și LDH au fost semnificativ mai mari la pacienții cu limfom cu TEV decât la respondenții atrombotici, respectiv, parametrii care reflectă nivelul de inflamație au capacitatea de a identifica pacienții cu limfom malign cu risc de TEV [44]. Totuși, performanța și fiabilitatea lor predictivă nu au fost evaluate la pacienții cu LNH.

Managementul riscului de dezvoltare al dereglărilor de hemostază în LNH întruchipează etape consecutive [45, 46]: evidențierea factorilor de risc specifici LNH; aprecierea impactului lor; aplicarea instrumentelor relevante și utile de influență și monitorizare a acțiunii factorilor de risc; implementarea strategiilor profilactice pe baza ghidurilor, recomandărilor practice și protocoalelor clinice naționale; evaluarea individuală a rezultatelor profilaxiei deja aplicate.

În prezent, nu există modele fiabile de predicție maximă a riscului de tromboză la pacienții cu LNH [47].

2. EXPRESIA COMORBIDITĂȚILOR, COMPLIANȚEI ȘI CALITATEA VIETII PACIENȚILOR CU LNH

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 [48]. La nivel național, se apreciază o lipsă de informații, studii fiabile referitoare la complianța la tratament în LNH. Identificarea și formularea factorilor cu impact negativ asupra complianței, școlarizarea pacienților despre importanța ei, intervențiile terapeutice raționale reprezintă o problemă actuală în RM. Comorbiditatea are un impact negativ asupra supraviețuirii pacienților cu LNH [49, 50]. Sunt mai puțin cunoscute particularitățile patogenetice, clinice, impactul lor asupra conduitei tratamentului și mortalitatea specifică a pacientului cu LNH și comorbidități.

Răspunsul la tratament și supraviețuirea pacienților cu LNH constituie criteriile de bază biomedicale de evaluare a strategiei terapeutice. Dar, ele categoric nu reflectă bunăstarea psihoemoțională, socială și capacitățile funcționale cotidiene ale pacientului cu LNH [51-53]. Planul European de Combatere a Cancerului (2021) include creșterea calității vieții supraviețuitorilor cancerului [54]. Alabdaljabar (2022) a evidențiat 3 probleme majore cu impact asupra supraviețuitorilor cu LNH: calitatea vieții, incertitudinea cu privire la viitor și posibilele complicații ale sănătății fizice [55].

Calitatea vieții pacientului cu LNH a devenit o sarcină din ce în ce mai importantă în oncohematologie [56], dar mai puțin propusă la nivel național. Lipsa colectării și raportării indicatorilor calității vieții în hemopatiile maligne, inclusiv LNH în RM, ar putea fi explicată prin subaprecierea semnificației acestora, direcția de bază rămânând a fi considerată eficacitatea terapeutică.

II MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Conform scopului și obiectivelor trasate a fost realizat studiu prospectiv, longitudinal, descriptiv de prevalență și de cohortă de prognostic (2020–2025). Eșantionul, de 161 de respondenți, calculat conform formulei lui Cochran, a reprezentat un compromis între ceea ce s-a dorit să se obțină 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 au fost petrecute:

1. Studiul descriptiv de prevalență, prin segregarea lotului de studiu pe caracteristici/valori, utilizând proceduri de colectare, cu analiză primară și caracteristicilor datelor, precum determinarea frecvenței anticorpilor aCL, antiβ2GPI și AL la pacienții cu LNH.

2. Studiul de cohortă de prognostic pentru supravegherea în timp și evaluarea impactului anticorpilor aCL, hemostazei asupra pacienților cu LNH, estimarea calității vieții, complianței la tratament, impactului comorbidităților, satisfacției și a bunăstării generale a pacienților cu LNH.

Criterii de includere: vârsta pacientului de peste 18 ani; diagnosticul confirmat de LNH; acordul informat al pacientului; evidența în dinamică a pacientului.

Criterii de excludere: vârsta pacientului < de 18 ani; refuzul pacientului de a participa în studiu; prezența altor comorbidități cu posibila asociere a sintezei anticorpilor aCL (colagenoze, COVID-19); lipsa posibilității evidenței în dinamică (deces, abandonul tratamentului, tratamentul în alte instituții, peste hotare).

Baza de date a fost procesată statistic operând tehnici electronice de evaluare 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. Au fost utilizate: rezumate descriptive n, %, medii, mediane, abateri standard, valori min și max, regresia multiplă, regresia logistică prin calcularea raportului de șanse (OR) și ÎÎ 95%, p-value, testul Mann Whitney U; testul Wilcoxon rank; testul Pearson’s Chi-squared; testul Fisher’s exact; metoda ANOVA; testul lui Holm (testul Holm-Sidak); testul Dunn.

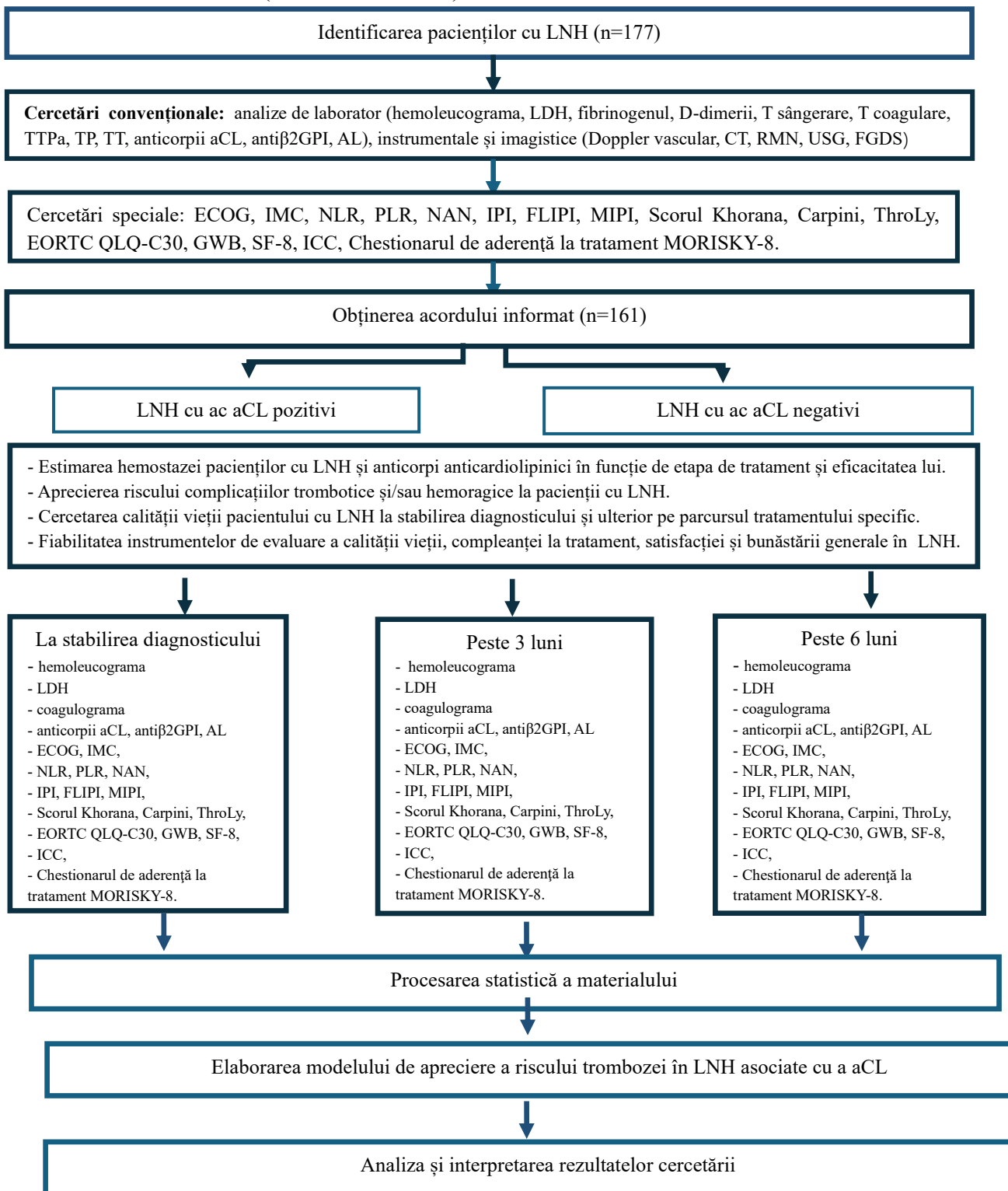


Figura 1. Design-ul cercetării

Tabelul 1. Caracteristica lotului de cercetare

Parametrii	Pacienți n, %, 95% Î
Vârsta (ani)	24-82
Sex	
Femei	77 (48%) (95% Î, 40-56)
Bărbați	84 (52%) (95% Î, 44-60)
Tipul LNH	
Agresive	91 (56.5%) (95% Î, 48-64)
Indolente	70 (43.5%) (95% Î, 36-52)
Substratul celular	
B	157 (97.5%) (95% Î, 93-99)
T	4 (2.5%) (95% Î, 0.80-6.6)
Stadiul LNH	
Localizate (I-II)	55 (34.2%) (95% Î, 27-42)
Generalizate (III-IV)	106 (65.8%) (95% Î, 58-73)
Simptoame de intoxicare	
A	80 (49.7%), (95% Î, 42-58)
B	81 (50.3%), (95% Î, 42-58)
Debutul LNH	
Nodal	91 (56.5%) (95% Î, 49-64)
Extranodal	70 (43.5%) (95% Î, 36-52)

III ANTICORPII aCL, ANTI β 2 GP I, AL LA PACIENȚII CU LNH

3.1. Determinarea frecvenței anticorpilor aCL, anti β 2GPI și AL la pacienții cu LNH

Seropozitivitatea a fost constatată în 16.2% (Î 95%, 10.8-23) cazuri: AL în 80.7% (Î 95%, 60-93) cazuri, ac aCL IgM și anti β 2GPI IgM a câte 15.4% (Î 95%, 4.36-35) cazuri fiecare, anti β 2GPI IgG în 3.8% (Î 95%, 0.1-19.6) cazuri cu o incidență total neomogenă între unipozitivitate în 88.5% (Î 95%, 70-97.6), dubla pozitivitate în 7.7% (Î 95%, 1-25) și tripla pozitivitate în 3.8% (Î 95%, 0.1-19.6) cazuri. Ac de tip IgM au prevalat evident față de ac de tip IgG în proporție de 8:1. ac aCL, β 2GPI, AL au fost pozitivi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 24-71 de ani, cu mediana vârstei de 50.5 de ani versus pacienții cu LNH seronegativi cu mediana vârstei înregistrate de 59.5 de ani.

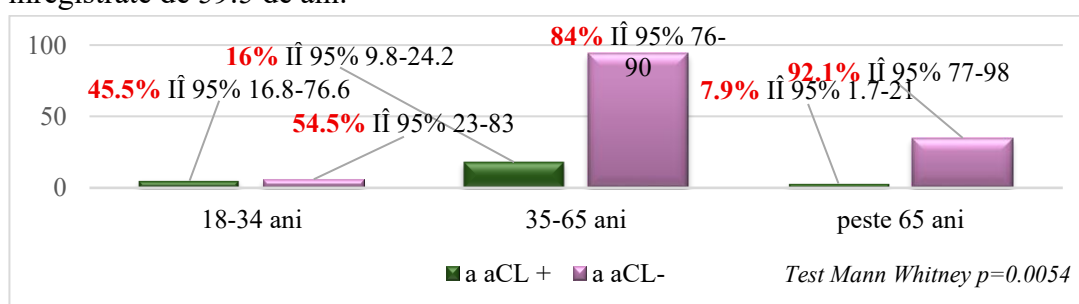


Figura 2. Corelarea dintre categoria de vârstă și asocierea de anticorpi.

Rezultat, statistic nesemnificativ, s-a obținut la analiza pacienților cu LNH cu ac aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi în funcție de sex: 53.8% (Î 95%, 33-73) bărbați și 46.2% (Î 95%, 27-67) femei. Femeile au predominat în 15.4% (Î 95%, 4.3-35) versus 3.8% (Î 95%, 0.1-19.6) bărbații de vârstă 18-45 de ani. RR de asociere a sintezei de ac aCL, anti β 2GP-1, AL în funcție de tipul LNH este de 1.46 cu Î 95%, 1.07-1.85, iar OR este de 3.005 cu Î 95%, 1.17-7.7, iar RR de asociere

a sintezei de ac aCL, anti β 2GP-1, AL în cazul dezvoltării LNH agresive în funcție de stadiu este de 0.82 cu Î 95%, 0.54-1.4, iar OR este de 0.67 cu Î 95%, 0.26-1.9.

Tabelul 2. Caracterizarea pacienților cu LNH, anticorpi aCL, anti β 2GPI și AL pozitivi sau negativi

Parametri	Pacienți cu LNH și Ac pozitivi (26) abs (%) Î 95%	Pacienți cu LNH și Ac negativi (135) abs(%) Î 95%	p (Fisher exact)
Tipul LNH	RR de 1.46 Î 95%, 1.07-1.85, iar OR de 3.01 Î 95%, 1.17-7.71.		0.03
LNH agresive	20 (76.9) 56-91	71 (52.6) 43.8-61	
LNH indolente	6 (23.1) 9-43.7	64 (47.4) 39-56	
Substrat celular			0.0006
B celular	26 (100)	131 (97) 93-99	
T celular	-	4 (3) 0.8-7.4	
Stadiul LNH	RR de 0.62 Î 95%, 0.41%-1.03%, iar OR de 0.45 Î 95%, 0.19%-1.09%.		0.07
Localizat (I-II)	13 (50) 30-70	42 (31) 23-40	
Generalizat (III-IV)	13 (50) 30-70	93 (69) 60-76.5	
Simptome de intoxicare	RR de 1.08 Î 95%, 1.73%-1.77%, iar OR de 1.15 Î 95%, 0.5%-2.62%.		0.83
A	12 (46) 27-66.7	68 (50.4) 41-59	
B	14 (54) 33-73	67 (49.6) 41-58.3	
Focar tumoral primar	RR de 1.46 Î 95%, 1.07-1.85, iar OR de 3.01 Î 95%, 1.17-7.71.		0.03
Nodal	20 (77) 56-91	71 (52.6) 43.8-61	
Extranodal	6 (23) 9-43.7	64 (47.4) 39-56	

Lider printre LNH agresive seropozitive a fost DLBCL în 55% (Î 95%, 31.5-77) de cazuri, ABS versus GSB în raport de 2:1. Debutul ganglionar al LNH cu ac pozitivi a predominat în ggl periferici în 65% (Î 95%, 41-85) de cazuri, urmat în ggl mediastinali în 25% (Î 95%, 9-49) de cazuri și în 10% (Î 95%, 1.2-32) cazuri în ggl abdominali. Este important de subliniat că din 70 de localizări extranodale, asocierea de ac a fost estimată în 23% (Î 95%, 22-96) de cazuri cu specificare înaltă la nivelul sistemului gastrointestinal (stomac, splină, nazofaringe) la 66.6% (Î 95%, 4.4-35) din ei și sistemului genitourinar (uter, rinichi) la 33.4% (Î 95%, 0.4-77) de pacienți.

3.2. Cercetarea hemostazei pacienților cu LNH și ac aCL, anti β 2GPI și AL în funcție de criteriile clinico-paraclinice, etapa și eficacitatea tratamentului aplicat

Deregările de hemostază au fost estimate în 13% (Î 95%, 8.3-19.2) cazuri: tromboză în 85.7% (Î 95%, 64-96.9) ($p=0.01$) și 14.3% (Î 95%, 3-36) evenimente hemoragice, în proporție de 6:1. În 72.2% (Î 95%, 46.5-90) de cazuri vârsta a fost cuprinsă între 24 și 61 de ani cu LNH agresive cu prevalarea lor în categoria de vârstă de 35-65 de ani. LNH indolente și tromboze au fost estimate la 27.8% (Î 95%, 9.7-53) de respondenți cu vârsta între 49-77 de ani.

Trombozele au fost apreciate mai frecvent la bărbați-72.2% (Î 95%, 46.5-90) ($p=0.004$, test Mann-Whitney U). Din LNH agresive cu tromboze în 83% (Î 95%, 52.6-98) de cazuri s-a regăsit DLBCL. RR a fost de 1.5, iar OR=3.7, deși în acest studiu diferența nu a atins semnificația statistică (test Fisher exact, $p=0.11$). Hemoragiile au fost apreciate la pacienții cu LNH agresive și indolente, în raport 1:1. Trombozele s-au dezvoltat mai frecvent în LNH stadiile locale (I-II) în

61% (Î 95%, 35.8-83) cazuri versus stadiile diseminate (III-IV) în 39% (Î 95, 17-64), iar în funcție de simptomele B, ele au fost prezente în 66.7% (Î 95%, 41-87) de cazuri. Nu toți subiecții cu LNH și anticorpi aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi au dezvoltat tromboze, dar posibil că printre pacienții cu LNH și tromboze există bolnavi seronegativi pentru acești anticorpi.

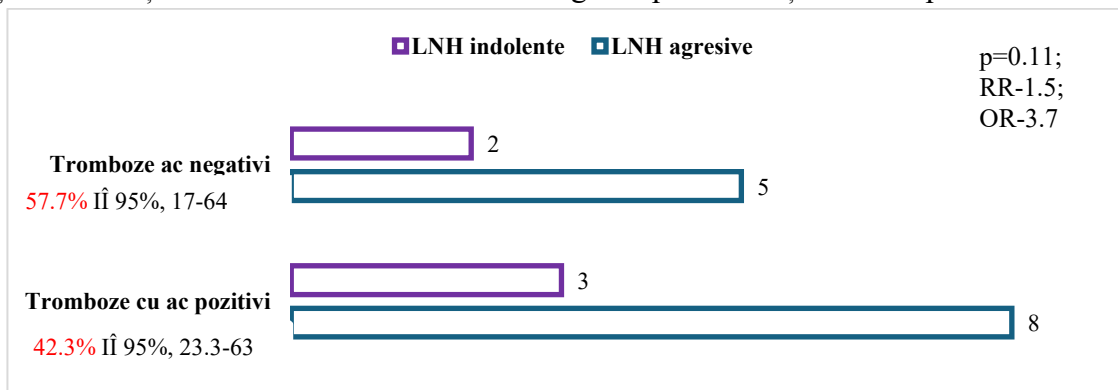


Figura 3. LNH și tromboze în funcție de pozitivitatea ac aCL, antiβ2GPI și AL

Din 26 de respondenți cu LNH și anticorpi aCL, antiβ2GPI și AL pozitivi, tromboze s-au estimat-42.3% (Î 95%, 23-63), iar din numărul total de tromboze ei au constituit 61.1% (Î 95%, 36-83). La pacienții cu LNH și tromboze, în 72% (Î 95%, 39-94) de cazuri s-a estimat unipozitivitatea. Cazurile de dubla pozitivitate (anticorpi aCL IgM+AL și anticorpi aCL IgM+ anticorpi antiβ2GPI IgM) și tripla pozitivitate (AL+anticorpi aCL IgM+ anticorpi antiβ2GPI IgG) au indus dereglarea de hemostază manifestată prin tromboză.

Tabelul 3. Corelarea evenimentelor trombotice cu ac pozitivi și variabilele LNH

Variabile	Tromboze (n=18)		Absența tromboze (n=143)	
	Ac pozitivi abs (%), Î 95%	Ac negativi abs (%), Î 95%	Ac pozitivi abs (%), Î 95%	Ac negativi abs (%), Î 95%
Debut				
Ganglionar (n=91)	11 (61), 39-94	7 (39), 29-96	9 (6.7), 3-12	64 (47), 38-56
Extranodal (n=70)	-	-	6 (4.4), 1.6-9.4	64 (47), 38-56
Dimensiunile tumorii	<i>p=0.1</i>			
< 7cm (n=61)	5 (28) 9.7-53	3 (17) 3.5-41	6 (8) 3-17	47 (64) 52-75
≥ 7 cm (n=30)	6 (33) 13-59	4 (22) 6.4-48	3 (4) 0.9-11	17 (24) 14-35
IPI (n=83)	n=12		n=71	
intermediar, (n=48)	4 (33), 6.4-48	3 (25), 3.5-41	5 (7), 3.5-23	36 (51), 60-86
intermediar înalt, înalt și foarte înalt				
intermediar jos, jos(n=35)	3 (25), 3.5-41	2 (17), 0.7-19	6 (8), 6.6-33.6	24 (34), 51-83
LDH	<i>p=0.69</i>			
Norma (n=87)	2 (11), 1.4-35	5 (28), 10-53	6 (4), 1.6-9	74 (52), 43- 60
Majorat (n=74)	9 (50), 26- 74	2 (11), 1.4-35	9 (6), 3-12	54 (38),30- 46
ECOG	<i>p=0.001</i>			
0-1 (n=103)	8 (44), 22-69	2 (11) 1.4-35	11 (8), 4- 13	82 (57), 49-66
2-4 (n=58)	3 (17), 3.6-41	5 (28), 10-53	4 (3), 0.8-7	46 (32), 25-41
ICC	<i>p=0.067</i>			
0-2 (n=108)	10 (56), 31- 78	5 (28), 10-53	10 (7), 3.4-12	83 (58), 49-66
3-7 (n=53)	1 (5.5), 0.1- 27	2 (10.5), 1.4-35	5 (3), 1.1-8	45 (32), 23-40
IMC	<i>p=0.11</i>			
< 30 kg/m ² (n=104)	8 (44), 22-69	4 (22), 6.4-48	7 (5), 1.9-10	85 (59), 51-68
> 30 kg/m ² (n=57)	4 (22), 6.4-48	2 (11) 1.4-35	8 (6), 2.4-11	43 (30), 23-38

Notă informativă: IPI-indice de prognostic internațional; IMC-indicele masei corporale; LDH-lactat dehidrogenaza; ECOG-statutul de performanță.

Tromboza s-a dezvoltat mai frecvent la bărbați-82% (Î 95%, 48-97) de cazuri versus la femeii în 18% (Î 95%, 8-19) cazuri ($p=0.041$, test Mann-Whitney U). La pacienții cu LNH și anticorpi aCL, anti β 2GPI și AL, dar care nu au dezvoltat tromboze-20 (12.5%) (Î 95%, 8-19) bolnavi, nu se apreciază decalaj statistic în funcție de sex, cu o implicare egală în raport de 1:1.

Localizările TEV la cei 18 bolnavi au fost: TV profundă a extremităților inferioare în 39% (Î 95%, 17-64) de cazuri, TV jugulară în 33% (Î 95%, 13.3-59) de cazuri, TV profundă a extremităților superioare și subclavia în a câte 11% (Î 95%, 1.4-35) cazuri, TV portală în 6% (Î 95%, 0.02- 3.4) cazuri. Deci, în 64% de cazuri s-a dezvoltat TV localizată „atipic”. În 61.1% (Î 95%, 35.7-82.7) TV a fost evaluată cu un interval mediu de 3-4 săptămâni. În 38.9% (Î 95%, 17.3-64.3), TV s-au instalat în perioada tratamentului de primă linie într-un interval de timp de urmărire de până la 6 luni.

IV RISCUL DEREGLĂRILOR DE HEMOSTAZĂ ÎN LNH

4.1. Aprecierea riscului dereglărilor de hemostază la pacienții cu LNH

În urma analizei pacienților cu LNH ganglionare în funcție de dezvoltarea trombozelor s-a suspectat o cadență mai mare de asociere a trombozei la pacienții cu debut mediastinal.

Tabelul 4. Corelarea LNH conform localizării debutului LNH și tromboză

Ganglioni limfatici	Tromboză	Absența trombozei	<i>p value = 0.02 testul Fisher exact</i>
Mediastin	54.6%	12.5%	
Alte grupe	45.5%	76%	

Tabelul 5. Corelarea evenimentelor trombotice conform seropozitivității și marcherilor paraclinici

Variabile	Tromboze		Absența tromboze	
	ac pozitivi abs (%), Î 95%	ac negativi abs (%), Î 95%	ac pozitivi abs (%), Î 95%	ac negativi abs (%), Î 95%
Anemie (n=49)	-	4 (100)	5 (11), 3.7-24	40 (89), 76-96
Trombocitoză (n=41)	5 (55.5), 21-86	4 (44.5), 14-79	6 (19), 7.2-36	26 (81), 64-93
Leucocitoză (n=71)	4 (67) 22-96	2 (33) 4.3-78	4 (6) 1.7-15	61 (94) 85-98
NAN majorat (n=27)	2 (50), 6.8-93	2 (50), 6.8-93	1 (4), 0.1-22	22 (96), 78-99
NLR majorat (n=67)	7 (54), 25-81	6 (46), 19-75	5 (9), 3-20	49 (81), 80-97
Hiperfibrinogenemia (n=39)	4 (67), 22-96	2 (33), 4.3-78	7 (21), 9-39	26 (79), 61-91
D-dimeri majorați (n=45)	5 (55.5), 21-86	4 (44.5), 14-79	5 (14), 4.7-30	11 (86), 16-48
LDH majorat (n=74)	9 (82), 48-98	2 (18), 2.3-52	9 (14), 6.7-25	54 (86), 75-93

Notă informativă: NAN-numărul absolut de neutrofile; NLR-raport neutrofile-limfocite.

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) de bolnavi cu tromboze, iar 10 % (Î 95%, 3.3-22) din ei suplimentar au avut și anticorpi aCL pozitivi. Numărul de leucocite la diagnosticarea LNH nu a fost asociat cu riscul de tromboză sau cu pozitivitatea anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL în acest studiu ($p=0.38$). Printre pacienții 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. A fost constatată o diferență statistic nesemnificativă între mediana 1.4 (valoarea medie de 6.3, Î 95%, 4.7-17.5) leucocitelor în LNH cu tromboză și mediana lor în absența trombozei-1.84 (valoarea medie de 12.6 (Î 95%, 7.7-17.5)) (test Mann-Whitney U,

$p=0.21$). Printre pacienții seropozitivi, numărul mediu de leucocite la diagnostic a fost de 1.57 (valoarea medie de 6.03, ÎI 95%, 0.4 –11.6), în timp ce cei seronegativi au avut un număr mediu de leucocite de 1.9 (valoarea medie de 13.2, ÎI 95%, 7.9-18.5). Diferența dintre cele 2 grupuri nu a atins semnificație statistică (test Mann-Whitney U, $p=0.38$), 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.

Corelarea NAN majorat cu tromboza a fost prezentă în 14.8% (ÎI 95%, 4.1-33.7) cazuri, iar 50% (ÎI 95%, 6.8-93) din ele aveau Ac aCL, anti β 2GPI, AL pozitivi, deși această diferență nu a atins semnificație statistică ($p=0.18$). 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.

În 72.2% (ÎI 95%, 46.5-90.3) de cazuri de LNH cu NLR majorat au dezvoltat tromboze, printre care 53.8% de pacienți seropozitivi. În raport de 4:1 un NLR majorat se atestă în cadrul LNH agresive spre deosebire de LNH indolente (Chi-square test, $p<0.0001$). Un risc trombogen mai mare ar avea pacienții cu LNH agresive ($p=0.07$). O comparare a raportului NLR între pacientul cu tromboze cu o mediană de 3 (valoarea medie de 13.27, ÎI 95%, 5.1–31.7) și fără tromboze cu o mediană de 2 (valoarea medie de 3.2, ÎI 95%, 2.45–4), denotă un NLR mai mare în rândul pacienților cu LNH cu tromboze ($p=0.07$ test Mann-Whitney).

Un PLR mediu de 183 (105-254) a fost în LNH agresive seropozitive și tromboze, versus valoarea medie PLR în LNH agresive seronegative și tromboze, a fost evident de 877 (112-1500). LNH seropozitive, fără tromboze valoarea medie PLR - 287 (30-1100) în LNH agresive și 137 (7-337) în LNH indolente ($p=0.0617$). În LNH seropozitive, hiperfibrinogenemia a fost prezentă în 42.3% (ÎI 95%, 23-63) cazuri asociindu-se cu tromboze în 36.4% (ÎI 95%, 11-69) LNH agresive ($p=0.13$), cu o potențială asociere între nivelul de fibrinogen și riscul de tromboză în LNH ($p=0.02$). Fiecare a 4-lea pacient cu LNH și Dd majorați a prezentat un risc protrombotic eminent. Seropozitivitatea a fost asociată în 22% (ÎI 95%, 11.2-37) cazuri de LNH și D-dimeri majorați, 50% dintre care au dezvoltat complicații trombotice, dintre care 77.8% (ÎI 95%, 40-97) LNH agresive versus 22.2% (ÎI 95%, 2.8-60) LNH indolente ($p=0.002$). Ts, Tc, TTPa, TP a oferit o evaluare a coagulării, dar nu a descris pe deplin modificările hemostatice asociate LNH și nu a corelat cu pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GPI, AL și nu a constituit marker predictiv.

4.2. Evaluarea riscului trombotic prin aplicarea scorurilor Khorana, Carpini, ThroLy

Evaluarea în dinamică a scorului Khorana nu a apreciat diferențe semnificative înregistrând un număr constant de pacienți cu risc înalt 19.9% (ÎI 95%, 14-27); 15.5% (ÎI 95%, 10-22) și 15.5% (ÎI 95%, 10-22), respectiv. Același tablou a fost și în grupul pacienților cu LNH cu risc intermediar de dezvoltare a trombozei 80% (ÎI 95%, 73-86); 84.5% (ÎI 95%, 78-90) și 84.5% (ÎI 95%, 78-90), respectiv (Chi², 1.44, g.l.=2, $p=0.48$). Din categoriile risc înalt și foarte înalt de asociere a trombozei s-au regăsit cei cu LNH agresive: 30% (ÎI 95%, 23-38) și 21.1% (ÎI 95%, 15-28), respectiv (LNH agresive vs. LNH indolente, risc Carpini intermediar vs. risc înalt-foarte înalt; Chi², 11.61, g.l.=1, $p=0.0007$), ceea ce a permis evidențierea LNH agresive cu risc mai mare al trombozelor conform scorului Carpini. Conform aceluiași scor o distribuție neuniformă a celor 18 (11.1%) (ÎI 95%, 6.8-17) pacienți cu LNH cu tromboze în funcție de nivelul de risc. Marea majoritate, 66.7% (ÎI 95%, 41-87) de bolnavi s-au regăsit cu risc înalt și foarte înalt. Printre 19.9% (ÎI 95%, 14-27) de respondenți cu risc intermediar nu au dezvoltat dereglări de hemostază de tip trombotic.

Evaluarea peste 3 luni denotă un risc de tromboză în aceeași proporție procentuală de 47.2% (ÎI 95%, 39.3-55), 41% (ÎI 95%, 33-49), respectiv. Evaluarea la 6 luni a apreciat o reducere a riscului de tromboză prin majorarea cu 18% (ÎI 95%, 12.4-25) a numărului de pacienți cu risc scăzut constituind per final 59% (ÎI 95%, 51-67) de pacienți (χ^2 , 14.63, g.l.=4, $p=0.005$).

Pentru a compara capacitatea scorurilor Carpini, ThroLy și Khorana de a prezice tromboza, a fost utilizată regresia logistică simplă pentru a analiza relația dintre fiecare scor și tromboze.

Tabelul 6. Expunerea comparativă a scorurilor Khorana, Carpini, ThroLy

Scorul	β_1 (ÎI 95%)	Valoarea p	Odds Ratio (OR, ÎI 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)

Curba de operare a receptorului (ROC)

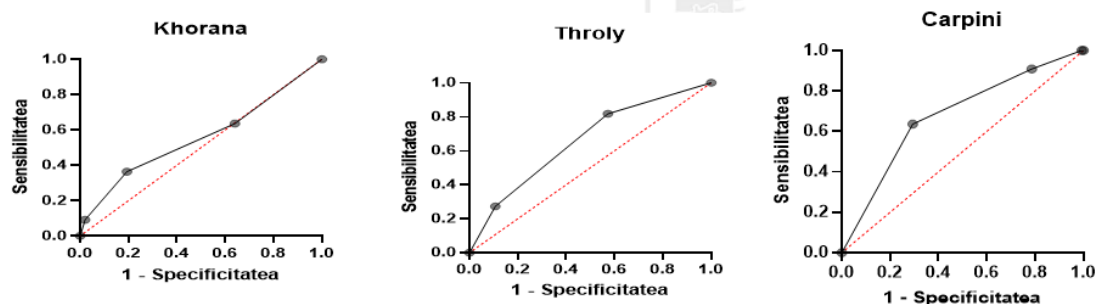


Figura 4. Specificitatea și sensibilitatea scorurilor Khorana, ThroLy, Carpini.

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 ($AUC=0.68$, $p=0.048$), aparent a fi cel mai fiabil predictor din acest set de date. 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 anticorpi aCL, anti β 2GPI, AL

Un model de apreciere a riscului de tromboză a implicat evaluarea factorilor clinici, de laborator, individuali ai unui pacient. 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 ac pozitivi. De la bun început s-a exclus grupul de risc protrombogen minor, pe motiv că dezvoltarea unei malignități (LNH) sau seropozitivitatea, conform multiplelor instrumente internaționale validate 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 LNH, validat intern, utilizând variabile clinice și de laborator disponibile în mod curent, măsurate la momentul diagnosticului, inclusiv pozitivitatea ac. Conform datelor din literatura de specialitate, precum și a propriilor deduceri, în model au fost incluși: sexul, IMC, LNH (agresiv/indolent), Simptome B, scor IPI, număr de trombocite, fibrinogen, NLR, seropozitivitatea (pozitiv pentru ≥ 1 anticorp)

Unii predictorii potențiali au fost excluși deoarece erau corelați sau redundanți, în special variabilele care sunt componente ale IPI (de ex., vârsta, stadiul, LDH, ECOG, situsurile extranodale).

Având în vedere numărul limitat de evenimente trombotice din studiu, estimarea modelului a fost efectuată prin regresia logistică penalizată de tip ridge pentru a reduce supraadaptarea și a stabiliza estimările coeficienților. Validarea internă a fost efectuată utilizând reșantionarea bootstrap ($B = 1000$) pentru a estima măsurile corectate cu optimism ale calibrării și discriminării.

Calibrarea (figura 5) 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 $AUC = 0,5 + Dxy/2$.

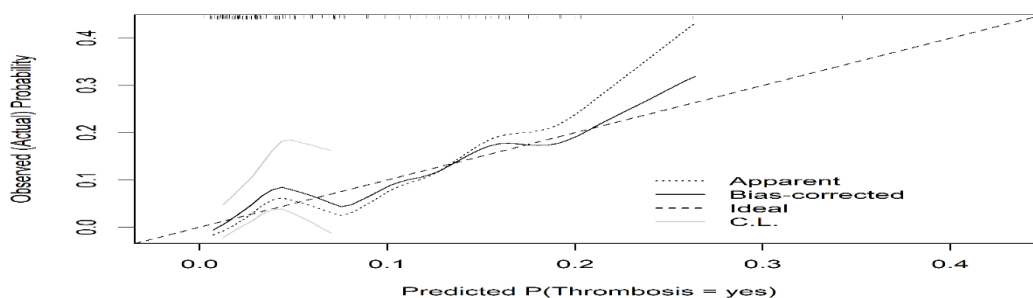


Figura 5. Calibrarea modelului de regresie logistică penalizată pentru tromboză. Diagonala întreruptă indică calibrarea ideală. Linia punctată arată calibrarea aparentă în cohorta de dezvoltare. Linia continuă arată calibrarea corectată cu optimism bootstrap ($B = 1000$). Semnele de bifurcație reprezintă 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; tabelul 7) și o discriminare moderată (AUC corectată pentru optimism de aproximativ 0,75).

Tabelul 7. Parametrii de validare internă (corecți cu optimismul bootstrap) ai modelului de apreciere a riscului evenimentelor trombotice

Metric	Estimarea	Inferior 95	Superior 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 au fost suplimentar sintetizate folosind o schemă de stratificare a riscului pe 2 niveluri (figura 6 și tabelul 8). Pacienții au fost grupați cu risc prezis mai mic (probabilitate prezisă ≤ 0.15) sau risc prezis mai mare (probabilitate prezisă > 0.15). În această cohortă, 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).

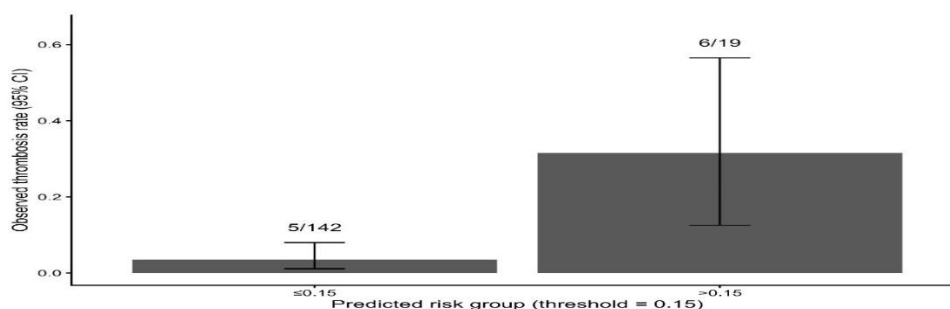


Figura 6. Ratele de tromboză observate în două grupuri de risc bazate pe model. Pacienții au fost stratificați în funcție de probabilitatea prezisă de tromboză ($\leq 0,15$ vs $> 0,15$). Barele arată ratele de evenimente observate cu intervale de încredere exacte de 95%; etichetele indică evenimente/total

Tabelul 8. 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 a fost numărul mic de tromboze din cohorta studiată. Deși penalizarea creșterii și validarea internă bootstrap au fost utilizate pentru a atenua supraadaptările și a estima performanța corectată în funcție de optimism, modelul a fost validat doar intern, iar transportabilitatea lui 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 în LNH cu anticorpi aCL nu este una „universală” și nu poate depăși judecata clinică. Acest model de predicție este o provocare și este orientat pentru tromboprofilaxie, dar nu ia în considerare riscul hemoragic și a fost dezvoltat într-o cohortă de pacienți cu aceeași hemopatie malignă, respectiv a reprezentat 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. Studiul nostru a fost orientat spre dezvoltarea și validarea formală al modelului, dar în același timp ar putea fi utilizat în special pentru a identifica pacienții cu LNH și anticorpi aCL, cu risc crescut de TEV anterior posibilei complicații și a selecta grupul de pacienți cu LNH pentru teste suplimentare, monitorizare mai atentă sau tratament tromboprofilactic.

V. INSTRUMENTELE EVALUĂRII COMPLIANȚEI LA TRATAMENT, CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU LNH

5.1. Estimarea complianței la tratament a pacienților cu LNH

Aprecierea în dinamică a aderenței la tratament nu a înregistrat modificări evidente (figura 5.1). Nivel mediu de complianță la tratament a înregistrat o creștere de la 45.4% (Î 95%, 37.5-53.4) de pacienți la 47.8% (Î 95%, 40-56) și apoi la 49.7% (Î 95%, 41.7-57.7) de respondenți. Nivelul scăzut de complianță a avut tendința de reducere nesemnificativă de la 18% (Î 95%, 12.4-24.8) spre 15.6% (Î 95%, 10.3-22) bolnavi, iar apoi 14.9% (Î 95%, 9.8-21.4) cazuri. Neesențial a înregistrat devieri numărul pacienților cu grad înalt de complianță, înregistrându-se cu aceeași frecvență de 36.6% (Î 95%, 29-44.6) de pacienți la Ev I și II, iar apoi s-a redus la 35.4% (Î 95%, 28-43.3) de pacienți în cazurile de evaluare la finisarea primei linii de terapie.

Testul Chi2, 1.09 (g.l. = 10), p = 0.99

Testul Chi2, 2.36 (g.l. = 2), p = 0.3

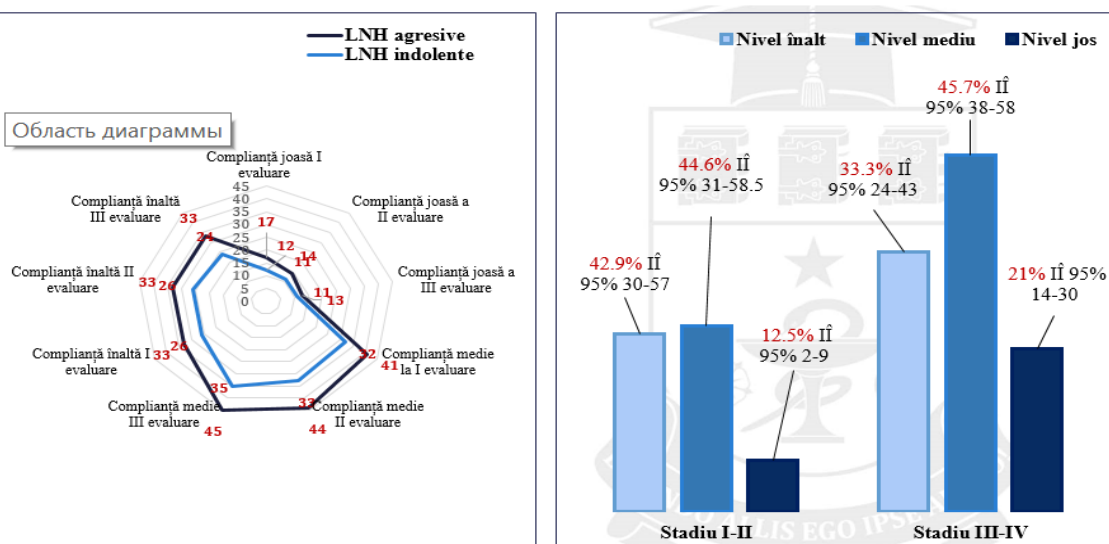


Figura 7. Nivelul de complianță conform tipului și stadiului LNH.

Conform sexului, nivelului de complianță la tratament, evaluată în dinamică, determină prevalarea a 2 extreme de nivele la bărbați cu o distribuție procentuală de 21%-21.7% pentru nivel înalt și de 8%-10% pentru nivel jos de complianță, spre deosebire de aceleași nivele înregistrate la femei 13.7%-15% și 6.8%-8% (Testul Chi², 9.94 (g.l. = 10), p= 0.45).

Independent de vârstă la evaluarea în dinamică mai frecvent a fost apreciată o complianță medie la tratament, urmată de numărul pacienților la care s-a înregistrat complianța înaltă la tratament (Testul Chi², 10.97 (g.l.=10), p=0.36).

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative (Testul Chi², 1.09 (g.l.=10), p=0.99) ale nivelului de complianță în funcție de tipul agresiv sau indolent al LNH.

Printre pacienți cu stadii locale (I-II) ale LNH-34.8% (ÎI 95%, 27.5-42.7), nivelul de complianță înaltă și medie au predominat în aceeași distribuție procentuală de 14.9% (ÎI 95%, 10-21) și 15.5% (ÎI 95%, 10-22), iar nivelul jos de complianță a fost estimat doar în 4.4% (ÎI 95%, 1.8-8.8) 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 – 13.7% (ÎI 95%, 8.8-20) (Chi², 2.36, g.l.=2, p=0.3).

5.2. Estimarea calității vieții pacienților cu LNH și fiabilitatea instrumentelor de evaluare

EORTC QLQ-C30 (VERSIUNEA 3)

Scala globală a stării generale (QLQ) a înregistrat un scor median de 67, cu interval 17-100, medie de 61 (ÎI 95%, 58– 64), corespunzător unui nivel mediu global. În 43% (ÎI 95%, 35-51) de cazuri a fost estimat un nivel mediu al QLQ (50-69 de puncte), urmate de 30% (ÎI 95%, 24-38) de cazuri de un nivel scăzut al QLQ (<50 de puncte) și 27% (ÎI 95%, 20-34) de cazuri de un nivel ridicat al QLQ (70-100 de puncte). Scala funcțională (SF) a stării de sănătate la inițierea tratamentului a fost mediu de 80 (interval, 3–10, medie, 72, ÎI 95%, 69–76), iar scala de simptome (SS) a înregistrat un scor mediu de 26 (interval, 3–85, medie, 31, ÎI 95%, 28–33).

Vârsta nu a avut un impact semnificativ asupra QLQ pacienților cu LNH. Bolnavii mai tineri de 65 de ani–74.5% (ÎI 95%, 67-81) de respondenți au prezentat un nivel de QLQ cu mediană de 67, în interval de 17-100 (test Mann-Whitney U, p=0.7044), asupra valorilor SF, cei mai tineri de 65 de ani prezentând niveluri de SF similar (mediană 80, interval, 13,3-100) în comparație cu

cei de peste 65 de ani (mediană 80, interval, 3,3-100, $p=0,48$) și nici asupra SS a pacienților primari cu LNH (Mann-Whitney U $p=0,5$).

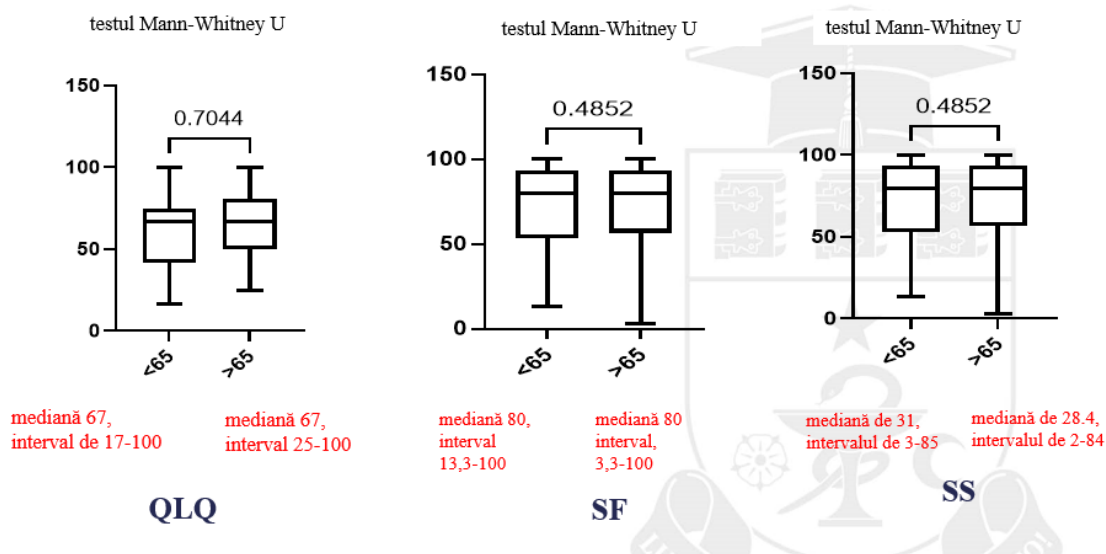


Figura 8. QLQ, SF, SS în funcție de vârsta pacienților cu LNH.

Sexul pacientului nu au avut un impact semnificativ asupra nivelurilor QLQ ($p=0,8$), SF ($p=0,8$), SS ($p=0,4$). SS scăzută (< 50 puncte) a fost estimată la 85.7% (ÎI 95%, 79-91) de pacienți printre care 45.3% (ÎI 95%, 38-53) de bărbați și 40.4% (ÎI 95%, 33-48) de femei.

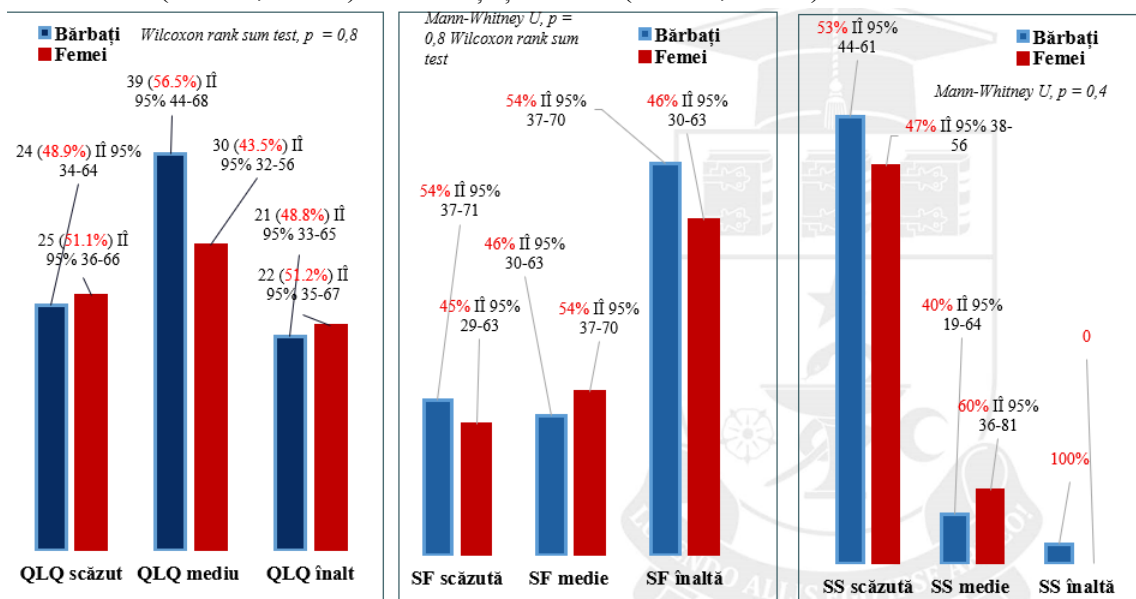


Figura 9. QLQ, SF, SS în funcție de sexul pacienților cu LNH.

Un QLQ mai ridicat a fost în LNH indolente-media de 65 (ÎI 95%, 60-70), versus QLQ în LNH agresive-media de 58 (ÎI 95%, 54-62), deși diferența obținută nu a atins semnificație statistică cu un test neparametric ($p=0,051$). Un nivel nesemnificativ mai ridicat al SF a fost în LNH indolente- media de 72.5, spre deosebire de agresive-media de 70, iar un nivel mai redus al SF a fost estimat în LNH agresive-14.9% (ÎI 95%, 10-21) de cazuri versus în LNH indolente-5.7% (ÎI 95%, 3.5-12). SS ridicat de simptomatologie a fost la pacienții diagnosticați cu LNH agresive, dar în ciuda tendinței către un scor mai mare pe SS la pacienții cu LNH agresive, nu a fost observată nici-o asociere semnificativă statistic ($p=0,2$).

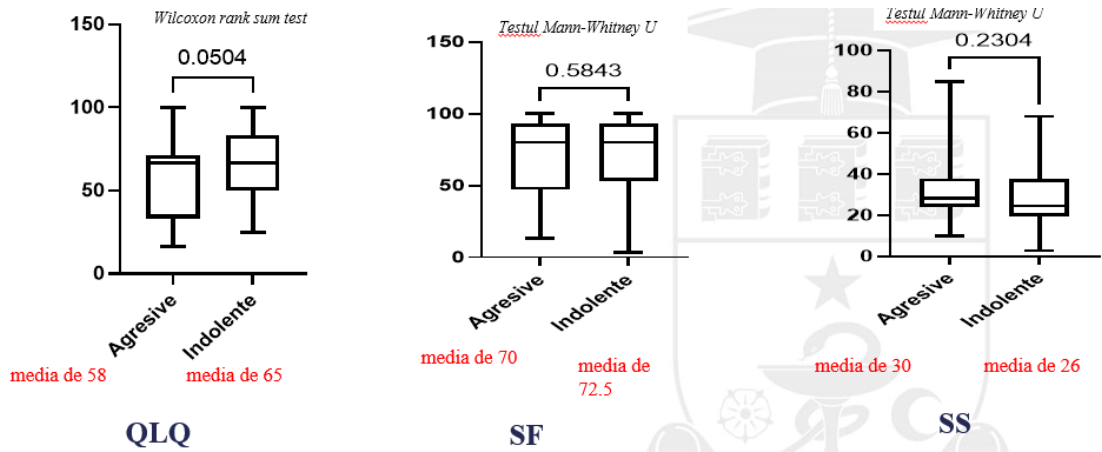


Figura 10. QLQ, SF, SS în funcție de tipul LNH.

Stadiul LNH (localizat I-II sau generalizat III-IV) (Wilcoxon rank sum test, $p=0,9$), prezența simptomelor B versus lipsa lor – A (Wilcoxon rank sum test, $p=0,7$; $0,5$) nu prezintă impact asupra QLQ, SF, SS.

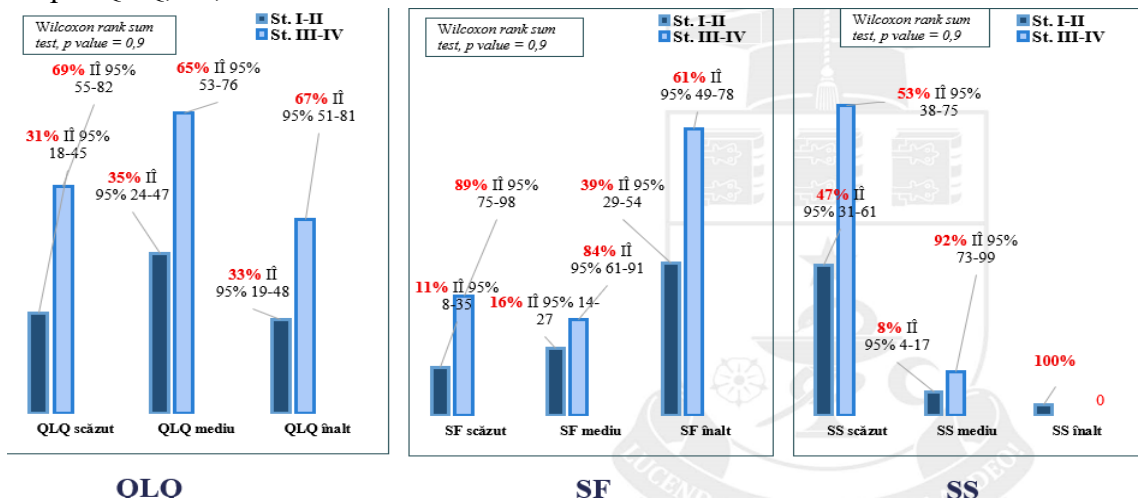


Figura 11. QLQ, SF, SS în funcție de stadiul LNH.

La 42.2% (Î 95%, 34.5-50) de pacienți cu un IPI scăzut (0-1) cu mediana de 66.7, media de 65.7, (Î 95%, 61-71) QLQ versus 57.8% (Î 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 QLQ ($p=0,02$), indicând rolul și impactul IPI. A fost estimată lipsa relației dintre IPI și SF ($p=0,2$) și SS ($p=0,16$).

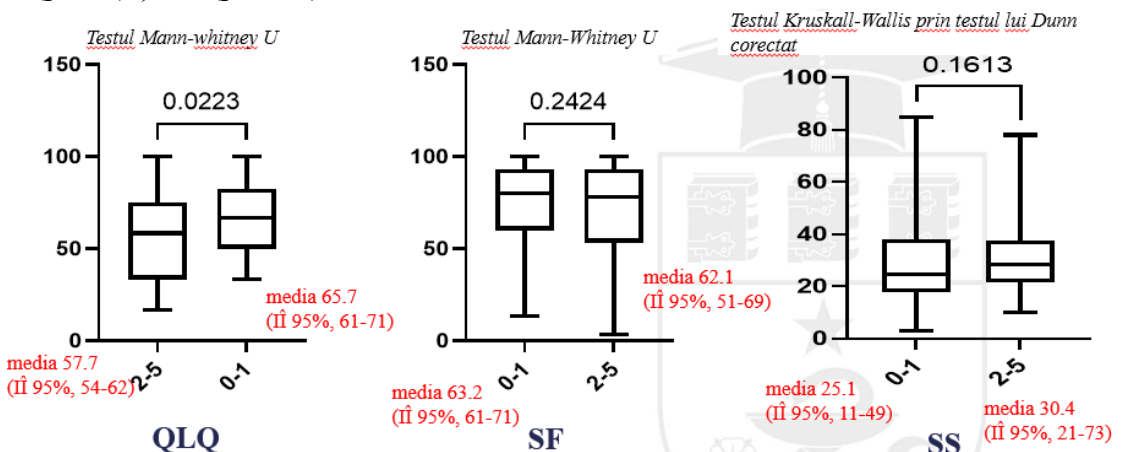


Figura 12. QLQ, SF, SS în funcție de IPI.

În mod similar, nici ICC a pacientului cu LNH nu a prezentat impact asupra QLQ ($p > 0,9$), asupra SF (test Kruskal-Wallis, $p = 0,2$), în pofida prezenței unei tendințe aparente de SF mai mare la pacienții cu un ICC mai mare și asupra SS ($p = 0,3$).

Analiza repartizării pacienților cu LNH în funcție de debutul ganglionar versus extranodal și QLQ a scos în evidență o distribuire uniformă a pacienților cu un QLQ scăzut și înalt cu debut ganglionar a câte 17.4% (ÎÎ 95%, 12-24) pacienți fiecare. În toate 3 variații ale QLQ au prevalat pacienții cu LNH cu debut ganglionar versus extranodal. Un decalaj mai evident a fost estimat printre respondenții cu un scor QLQ scăzut: 17.4% (ÎÎ 95%, 12-24) pacienți cu LNH cu debut ganglionar versus 10% (ÎÎ 95%, 5.8-15.6) pacienți cu localizare extranodală a focarului tumoral primar, în raport de 1.8:1.

Interpretarea caracterizării respondenților cu LNH în funcție de localizarea focarului tumoral nu a demonstrat asocierea cu SF ($p = 0,8$) și SS ($p > 0,9$).

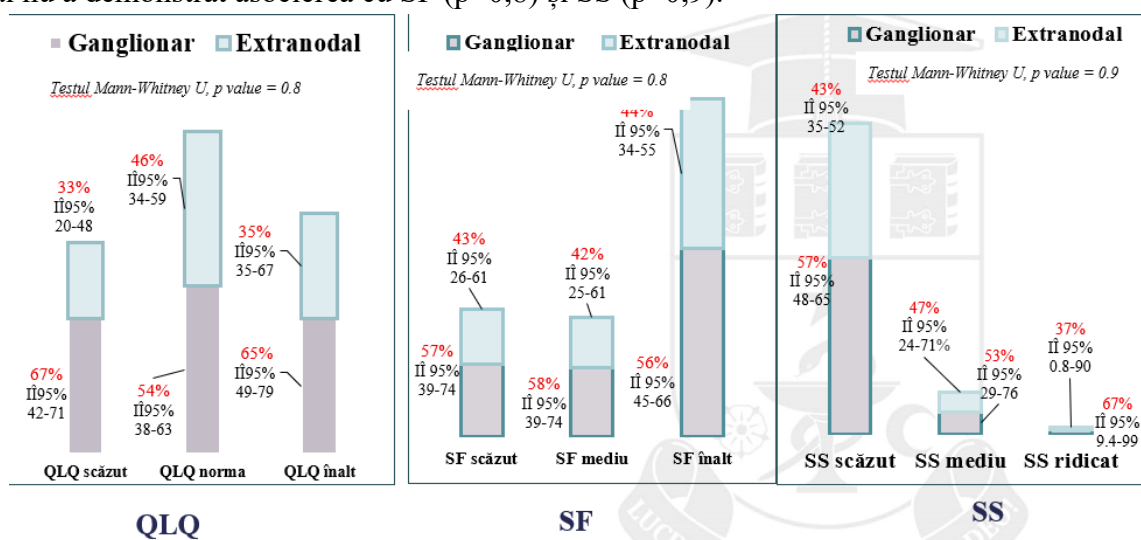


Figura 13. QLQ, SF, SS în funcție de localizarea focarului tumoral primar.

BUNĂSTARE PSIHOLOGICĂ GENERALĂ (GWB)

Scorul GWB anterior inițierii tratamentului (GWB1) a fost 56 (interval între 32–101, medie-59, ÎÎ 95%, 57–62), ce corespunde unui nivel mediu general ridicat de stres. Cel mai frecvent a fost înregistrat nivel înalt de stres la 59% (ÎÎ 95%, 51-67) de pacienți, ulterior în 25% (ÎÎ 95%, 19-32) de cazuri a fost stabilit un nivel scăzut de stres și mai rar, 16% (ÎÎ 95%, 11-23) de pacienți au înregistrat nivelur mediu de stres. În cadrul evaluării în timp prin auto-raportare a scorului GWB2 și GWB3, nivelurile de stres au fost reduse semnificativ în urma programului de tratament (test Kruskal-Wallis cu comparații multiple prin testul lui Dunn corectat) (figura 14).

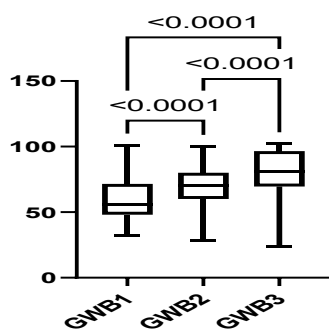


Figura 14. Bunăstărea psihologică al pacientului cu LNH în dinamică

Independent de mediul de proveniență, a prevalat un nivel înalt de stres psihoemoțional în 59% (Î 95%, 51-67) de cazuri: urban-53.7% (Î 95%, 43-64) și rural- 46.3% (Î 95%, 36-57). Nivel redus de stres peste 6 luni a atins valori satisfăcătoare la 71.4% (Î 95%, 64-78) de respondenți: urban-53% (Î 95%, 43.5-62), rural-47% (Î 95%, 38-56). O diferență de 2.6:1 s-a apreciat în cazul analizei repartizării pacienților cu LNH cu nivel înalt de stres evaluat în dinamică.

Un nivel înalt de stres dezvoltă toți pacienții primari independent de sex: femei-55.8% (Î 95%, 45.2-66), bărbați-44.2% (Î 95%, 34-55).

Evaluarea peste 6 luni constată o dinamică pozitivă prin reducerea la 15.5% (Î 95%, 10-22) cazuri de stres înalt: 64% (Î 95%, 42.5-82) femei și 36% (Î 95%, 18-57) bărbați, dar și creșterea respondenților cu bunăstare psihoemoțională la 71.4% (Î 95%, 64-78) de pacienți dintre 59.1% (Î 95%, 49.6-68) de bărbați și 29.2% (Î 95%, 32-50) de femei (figura 15).

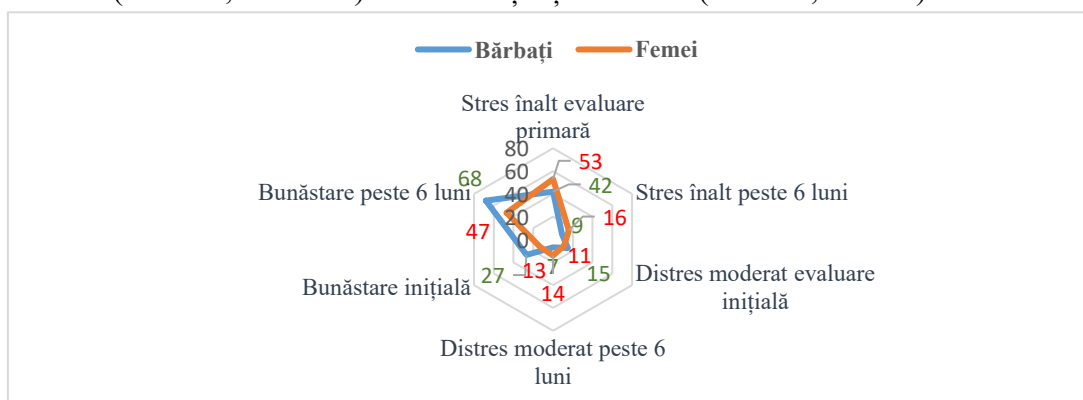


Figura 15. Bunăstarea psihoemoțională evaluată în dinamică conform sexului în LNH.

Stresul înalt în 60.5% (Î 95%, 43-76) și 53% (Î 95%, 43-62.5) de cazuri, stabilit la respondenții de peste 65 de ani și de 35-65 de ani. Toți adulții tineri (18-34) de ani s-au apreciat în urma autoevaluării ca dezvoltând un nivel înalt de stres.

În 64.8% (Î 95%, 54-74.6) de cazuri a fost nivel de stres înalt în LNH agresive versus cu 36.2% (Î 95%, 39-63.5) de pacienți cu LNH indolente. În cazul distresului mediu evaluat inițial 17.6% (Î 95%, 10.4-27) pacienți cu LNH agresive versus 14.3% (Î 95%, 7-25) pacienți cu LNH indolente. Analogic au fost observate predominări ale cazurilor cu LNH agresive cu stres înalt și distres mediu la evaluarea peste 6 luni. Dar, îmbucurător este faptul că scade la 25 (15.5%) (Î 95%, 10-22) de pacienți cu LNH agresive și LNH indolente cu astfel de dereglări psihoemoționale: 80% (Î 95%, 59.3-93) respondenți cu LNH agresive cu stres înalt versus 20% (Î 95%, 6.8-40.7) respondenți cu LNH indolente.

Tabelul 9. Starea psihoemoțională evaluată în timp în funcție de stadiul 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 – numărul de pacienți (absolut); % – numărul 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.

SHORT FORM (SF-8)

Scara de sănătate fizică (domeniul fizic-DF) a fost investigat la 161 de pacienți cu LNH în cadrul primului interviu, cu un scor mediu de 63.8 (interval, 20-100, medie, 56, ÎI 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, ÎI 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.

Independent de tipul LNH agresiv sau indolent, 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%) (ÎI 95%, 17-30) versus 19 (11.8%) (ÎI 95%, 7.3-18) cazuri.

Tabelul 10. Valoarea scorurilor DF și DM (< 50 sau > 50) conform tipului LNH

SF-8	Total pacienți	LNH A		LNH I	
		Scor < 50 abs, %, ÎI 95%	Scor > 50 abs, %, ÎI 95%	Scor < 50 abs, %, ÎI 95%	Scor > 50 abs, %, ÎI 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, ÎI – interval de încredere, % - frecvența.

Evaluarea acestor scoruri în funcție de tipurile LNH nu denotă o diferență statistică (Wilcoxon rank sum test, p=0,9), dar totuși scorurile cele mai mici în ambele domenii au fost estimate la pacienții cu LNH agresive.

CONCLUZII GENERALE

1. Anticorpii aCL, antiβ2GPI și AL au fost detectați în 16.2%: unipozitivitate-88.5%; dublă pozitivitate-7.7% și triplă pozitivitate-3.8%, cu prevalarea IgM vs IgG (8:1), doar 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 estimate 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), doar în LNH B celulare, agresive 72% RR 1.5 (p=0.11), mediastinale (RR de 1.3, OR de 5.07, p=0.02), cu dimensiuni ≥ 7 cm (p=0.1), în stadii I-II 39% (p=0.07) și simptome B 66.7% (p>0.99), în primele 4-6 luni de debut a bolii (100%).
3. Printre pacienții cu LNH seropozitive se regăsesc 42.3% de tromboze, 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 aplicării terapiei specifice a fost înregistrată regresia ac aCL, antiβ2GPI și AL în concordanță cu dinamica evolutivă pozitivă al LNH, independent de subtipul agresiv sau indolent (92.3%/7.7%/8.3%).
5. Asocierea trombocitozei, NAN majorat, PLR mediu de 183, hiperfibrinogenemiei, Ddimerilor și LDH majorați cu sinteza ac aCL, antiβ2GPI, AL prezintă un potențial mai mare de dezvoltare a trombozelor.
6. 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, 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 fon 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 în dinamică nu a înregistrat modificări evidente predominând complianța medie, urmată de o complianță înaltă și joasă (Testul Chi², 0.8 (g.l.=4), p=0.93), independent de sex (Testul Chi², 9.94 (g.l.=10), p=0.45), de vârstă (Testul Chi², 10.97 (g.l.=10), p=0.36), tipul LNH (Testul Chi², 1.09 (g.l.=10), p=0.99).
8. Fiabilitatea previzională a instrumentelor de evaluare a calității vieții, complianței la tratament, satisfacției și bunăstării generale în LNH a coincis cu cea operațională determinată prin autoevaluare în condiții reale prin supravegherea în timp al respondenților în aceeași perioadă de timp și nu presupune resurse suplimentare deficitare.
9. Modelul de apreciere al riscului trombotic la pacienții cu LNH și ac aCL prezintă valoare pentru stratificarea pacienților cu cel mai mare risc de TEV și pentru selectarea celor ce necesită teste suplimentare, monitorizare mai atentă sau tratament tromboprolifactic.

RECOMANDĂRI PENTRU HEMATOLOGI

1. Integrarea determinării ac aCL la pacienții primari cu LNH pentru stratificarea individualizată în grupe de risc de tromboze.
2. Implementarea modelului de apreciere al riscului trombotic la pacienții cu LNH și ac 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 6 luni de la debutul bolii prin prisma obligatorie al 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. Elaborarea 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 complianță 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 a aderenței (în grup, online etc.) în scopul susținerii persistenței la tratament.
5. Crearea 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, pe plan cognitiv și la nivel emoțional pentru asigurarea calității vieții lor.
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 M 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. 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>.
4. 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.
5. 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.
6. Bønløkke S, Fenger-Eriksen C, Ommen H, et al. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.jth.2023.03.037. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37054917.
11. 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=%23h10000503>
12. 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>.
13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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].
 19. Mojs E., Warchoł-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>.
 20. 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/jfmpc.jfmpc_1037_19. PMID: 32670927; PMCID: PMC7346945.
 21. 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.
 22. Chayoua W, Kelchtermans H, Gris J, et al. The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti-β2glycoprotein 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.
 23. Feng W, Qiao J. et al. 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.
 24. 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>.
 25. Carpintieri S, Uyar E, Anand C, et al. 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.
 26. 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.

27. Kansuttiviwat 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.
28. Vassalo 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.
29. 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.
30. 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.
31. Kelchtermans, Pelkmans, 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.
32. 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>
33. 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.
34. 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- β 2glycoprotein 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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>.
38. 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.
39. Vetrilă S. Sindromul antifosfolipidic seronegativ. *Compendiu Sindromul Antifosfolipidic. Impressum. Chişinău*. 2021, 322 p.
40. 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>.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. 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>.
45. Buruiană S. Managementul riscului complicațiilor tromboembolice în oncologie. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2021; 1 (88):57-62. ISSN 1729-8687.
46. 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.
47. 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.
48. Бузинат С, Бузин В. Социально-психологические аспекты лечебного процесса. *Профилактическая Медицина.* 2018; 21(4):20-24. Available from: DOI: 10.17116/profmed201821420.
49. 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.
50. Wasterlid T, Mohammadi M, Smedby K. et al. Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment inten 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>. [accesat 5 august 2022].
51. Buruiană S, Robu M, Mazur-Nicorici L, et al. Assesssing 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
52. Buruiană S. The importance of the psyho-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>.
53. 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: DOI:<https://doi.org/10.46728/pspj.2023.v42.i1.p47-55>.
54. 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].
55. Alabdaljabar 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.
56. 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; PMCID: PMC7431682

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE

ale dnei Sanda Buruiană, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, absolventă post-doctorat, publicate la tema tezei: „Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin”

1. Cărți de specialitate

1.1. cărți de specialitate monoautor

- 1.1.1. **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>

1.2. cărți de specialitate colective

- 1.2.1. MAZUR-NICORICI, L., DIACONU, C., **BURUIANĂ, S.**, ANCUȚA, C. Limfom non-Hodgkin. În: *Mazur-Nicorici L., Diaconu C. (eds). Vicisitudini de la anamnezic la diagnostic = Vicissitudes from anamnesis to diagnosis*. Chișinău, Tipografia „Impressum”, 2019, pp.220-234. 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)
- 1.2.2. MAZUR-NICORICI, L., DIACONU, C., **BURUIANĂ, S.** Limfom non-Hodgkin primar osos. În: *Mazur-Nicorici L., Diaconu C. et al. Compendiu de boli rare = Compendium of rare disease*. Chișinău, Tipografia „Impressum”, 2020, pp. 241-247. ISBN 978-9975-3308-5-5. <https://ru.scribd.com/document/616602982/compendiu-coperta-31-01-2022-1>
- 1.2.3. MAZUR-NICORICI, L., **BURUIANĂ, S.** et al. Sindromul antifosfolipidic în hematologie. În: *Mazur-Nicorici L., Diaconu C. et al. Compendiu sindromul antifosfolipidic = Antiphospholipid syndrome compendium*. Chișinău. Tipografia „Impressum”, 2021, pp. 246-254. ISBN 978-9975-82-218-3. <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/18397?show=full>
- 1.2.4. MAZUR-NICORICI, L., **BURUIANĂ, S.** et al. Prevenția eventualelor tromboze sau hemoragii în maladiile sistemice. În: *Mazur-Nicorici L., Diaconu C. et al. Compendiu Maladiile difuze ale țesutului conjunctiv = Compendium of Diffuse connective tissue diseases*. Chișinău, Tipografia „Impressum”, 2023, pp. 223-237. 978-9975-3587-1-2. <https://library.usmf.md/sites/default/files/2024-12/Maladiile%20difuze%20ale%20%C5%A3esutului%20conjunctiv.pdf>

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

- 2.1.1. **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, nr. 3(55), pp. 418-424. ISSN 2558-815X. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.3.06>. (SCOPUS IF:0.3).
- 2.1.2. **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, nr. 3(56), pp. 336-342. ISSN 2558-815X. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2021.56.3.07>. (SCOPUS IF:0.3).
- 2.1.3. 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, nr. 16(12), pp. 1897-1905. ISSN: 1972-2680. <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/36753658>. (Science Citation Index Expanded, BIOSIS Previews, Current Contents Clinical Medicine, Essential Science Indicators **IF 2.512**).
- 2.1.4. **BURUIANĂ, 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, nr. 1(58), pp. 42-47. ISSN 2558-815X. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2023.58.1.05>. (SCOPUS **IF:0.3**).
- 2.1.5. 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, nr. 13, p. 1275327. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1275327> (PubMed, Scopus, Web of Science, DOAJ **IF:3.3**).
- 2.1.6. NEGARA, I, TOMULEASA, C, **BURUIANA, S**, EFREMOV, D. Molecular Subtypes and the Role of TP53 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Richter Syndrome. In: *Cancers*. 2024, nr. 16(12), p. 2170. <https://doi.org/10.3390/cancers16122170>. (PubMed, Scopus, Web of Science, Embase **IF:4,4**).
- 2.2. în reviste din alte baze de date acceptate de către ANACEC**
- 2.2.1 **BURUIANĂ, S., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., MAZUR, M., MAZUR-NICORICI, L.** Anticorpi antifosfolipidici în limfomul non-Hodgkin. În: *Documenta Haematologica - Revista Romana de Hematologie*. 2025, nr. 3(1), pp. 19-27. ISSN 2972-242X. <https://doi.org/10.59854/dhrrh.2025.3.1.19> (DOAJ).
- 2.2.2. TOMACINSCHII, V., **BURUIANĂ, S., ROBU, M.** Clinical application of HALP score in the determination of nodal non-Hodgkin lymphoma prognosis. În: *Documenta Haematologica - Revista Romana de Hematologie*. 2023, nr. 2(1), pp. 51-58. ISSN 2972-242X. <https://doi.org/10.59854/dhrrh.2023.1.2.43> (DOAJ).
- 2.2.3. **BURUIANĂ, S., GUȚAN, D.** Clinical and hematological aspects of indolent non-Hodgkin's Lymphomas. In: *Deutsche internationale Zeitschrift*. 2022, nr. 91(1), pp. 40-42. ISSN 2701-8377. <https://cyberleninka.ru/article/n/clinical-and-hematological-aspects-of-indolent-non-hodgkin-s-lymphomas/номер=91-1>. (EBSCO)
- 2.2.4. TAMAZLICARI, R., **BURUIANĂ, S.** The impact of comorbidities in patients with non-Hodgkin Lymphoma. In: *Deutsche internationale Zeitschrift*. 2022, nr. 29, pp. 33-35. ISSN 2701-8377. <https://www.calameo.com/read/0063821514c202be40ab4>. (EBSCO)
- 2.2.5. URSAN, M., **BURUIANĂ, S.** Immune anemias and thrombocytopenias in non-Hodgkin Lymphomas. In: *Deutsche internationale Zeitschrift*. 2023, nr. 49, pp. 24-27. ISSN 2701-8377. Doi:10.5281/zenodo.7594762. (EBSCO)
- 2.2.6. **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, nr. 4, pp. 37-39. ISSN 2310-5674. <https://doi.org/10.29013/ELBLS-20-4-37-39> (Crossref)
- 2.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil (cu indicarea categoriei)**
- ✓ **articole în reviste de categoria B**
- 2.3.1. **BURUIANĂ, S., ROBU, M.** Diagnosticul și particularitățile clinice ale limfoamelor non-Hodgkin indolente. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2018, nr. 2-3(59-60), pp. 88-93. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/59>
- 2.3.2. 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, nr. 2-3(59-60), pp. 78-82. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/59>
- 2.3.3. ROBU, M., TOMACINSCHII, V., CORCIMARU, 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, nr. 4(86), pp. 40-45. ISSN 1729-8687. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/14195>
- 2.3.4. **BURUIANĂ, S.** Bunăstarea psihologică a pacienților primari cu limfom non-Hodgkin. În: *Psihologie Revista Științifico-practică*. 2020, nr. 3-4(37), pp. 52-60. ISSN P 1857-2502. <https://key.upsc.md/wp-content/uploads/2020/12/Sumar.pdf>.
- 2.3.5. **BURUIANĂ, S.** Managementul riscului complicațiilor tromboembolice în oncologie. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021, nr. 1(88), pp. 57-62. ISSN 17298687. [https://revistaspemm.md/wpcontent/uploads/2021/05/SPEMM_188_2021_web site DOI.pdf](https://revistaspemm.md/wpcontent/uploads/2021/05/SPEMM_188_2021_web_site_DOI.pdf)
- 2.3.6. **BURUIANĂ, S.** Incidența anticorpilor antifosfolipidici la pacienții primari cu limfom non-Hodgkin. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021, nr. 4 (91), pp. 34-39. ISSN 1729-8687. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/19615>
- 2.3.7. **BURUIANĂ, S., MAZUR, M., COȘCIUG, N., GUTIU, R.** Bunăstarea psihonoțională al pacienților cu limfoame non-Hodgkin. În: *Psihologie Revista Științifico-Practică*. 2023, nr. 1(42), pp. 47-55. ISSN 2537-6276. <https://key.upsc.md/wp-content/uploads/2023/06/PSPJ-V42-Iss1-2023-p47-55.pdf>
- 2.3.8. **BURUIANĂ, S., MAZUR, M.** Thrombosis and hemostatic abnormalis in non-Hodgkin Lymphoma. În: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2025, nr. 2(12), pp. 10-15. <https://mjhs.md/journal/june-2025>. ISSN: 2345-1467.
- ✓ **articole în reviste de categoria C**
- 2.3.9. **BURUIANĂ, S.** Mortalitatea prin hemoblastoze în Republica Moldova în perioada anilor 2012-2017. În: *INFO-MED*. 2018, nr. 2(32), pp. 65-68. ISSN 1810-3936. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/69259
- 2.3.10. **BURUIANĂ, S.** Istoricul sindromului antifosfolipidic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, nr. 4(64), pp. 18-22. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/64>
- 2.3.11. **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, nr. 2(66), pp. 114-117. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/66>
- 2.3.12. **BURUIANĂ, S., ROBU, M., SUȘCHEVICI, M., SPORÎȘ, N., PÎNZARI, S.** Limfom primar osos. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, nr. 4(68), pp. 293-296. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/archive>
- 2.3.13. **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, nr. 4(68), pp. 288-292. ISSN 1857-0011. <https://bulmed.md/bulmed/issue/archive>
- 3. Teze în lucrările conferințelor științifice**
- 3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)**
- 3.1.1. **FEGHIU, V., ROBU, M., BURUIANĂ, S.** Age-related clinical features of non-Hodgkin lymphomas with primary lymph nodes involvement. *XXVI-a Conferință Națională de Hematologie clinică și Medicină Transfuzională*. 25 - 29 septembrie 2019. România. În: *Documenta Haematologica*. 2019, pp. 110-111. ISSN 1582-196X.
- 3.1.2. **РОБУ, М.В., ТОМАЧИНСКИЙ, В.В., МУСТЯЦЭ, Л.З., БУРУЯНЭ, С.И.** Клинические аспекты неходжкинских лимфом с первичным поражением периферических лимфатических узлов. *V Конгресс гематологов России*. 2020. В: *Гематология и трансфузиология* 2020, nr.65(1), стр. 210. ISSN 2411-3042. <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/195>
- 3.1.3. **BURUIANĂ, S., MAZUR, M., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., MAZUR-NICORICI, L.** The frequency of Anticardiolipin Antibodies in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma.

- Society of Hematologic Oncology 2020 Annual Meeting*. On-line. In: Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2020, nr. 20(1), p. 282. ISSN 2152-2650. 20th-IMS-Annual-Meeting-Abstract-Book.pdf
- 3.1.4. 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. *Society of Hematologic Oncology 2020 Annual Meeting*. 9-12 September, 2020. On-line. In: Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2020, nr. 20(1), p. 282. ISSN 2152-2650. 20th-IMS-Annual-Meeting-Abstract-Book.pdf
- 3.1.5. BURUIANĂ, S., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., MAZUR, M. Thromboembolic events in patients with non-Hodgkin's lymphoma and anticardiolipin antibodies. *1st SOHO Italy Clinical and Biological School of Multiple Myeloma Virtual Event*. 15 – 17 December 2020. Virtual. In: Hematology Reports. 2020. nr. 12(1). ISSN: 2038-8330. <https://www.mdpi.com/2038-8330/12/12>
- 3.1.6. TOMACINSCHII, V., BURUIANĂ, S., ROBU, M. Frequency of bone marrow involvement among older patients with non-Hodgkin's lymphoma with primary lymph nodes involvement. *1st SOHO Italy Clinical and Biological School of Multiple Myeloma Virtual Event*. 15 – 17 December 2020. Virtual. In: Hematology Reports. 2020. nr. 12(1). ISSN: 2038-8330. <https://www.mdpi.com/2038-8330/12/12>
- 3.1.7. BURUIANĂ, S., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., MAZUR, M. Risk assessment of thromboembols in non-Hodgkin lymphomas. *CONFER 2020. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași*. 19-21 noiembrie 2020. În: Volum de rezumate. 2020, nr. 9, pp. 51-52. <https://eventer.ro/project/confer-2020-conferintele-institutului-regional-de-oncologie-iasi/>
- 3.1.8. BURUIANĂ, S., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., MAZUR, M. Риск развития тромбозических осложнений у пациентов с неходжкинской лимфомой с антителами к кардиолипинам. *XVIII Российская конференция «Злокачественные лимфомы»*. 29-30 octombrie 2020. Moscova. Rusia. Online. В: Материалы XVIII Российской конференции XVIII «Злокачественные лимфомы». 2020, стр. 49. <https://med4share.ru/clinic-guidelines>
- 3.1.9. TOMACINSCHII, V., ROBU, M., BURUIANĂ, S. Частота поражения костного мозга у пожилых с неходжкинской лимфомой с первичным поражением лимфатических узлов. *XVIII Российская конференция «Злокачественные лимфомы»*. 29-30 octombrie 2020. Moscova. Rusia. Online. В: Материалы XVIII Российской конференции «Злокачественные лимфомы». 2020, стр. 59. <https://med4share.ru/clinic-guidelines>
- 3.1.10. TOMACINSCHII, V., BURUIANĂ, S., ROBU, M. Heterogeneity of Extranodal Involvement in Primary Nodal Non-Hodgkin Lymphomas. *61st Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT)*. 11-12 November, 2020. In: Indian Journal Hematol Blood Transfus. 2020, nr. 36(suppl 1), p. 140. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/7748994/pdf/12288_2020Article_1384.pdf
- 3.1.11. BURUIANĂ, S., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., MAZUR, M. The Usefulness of the Khorana Score in Non- Hodgkin's Lymphomas. *61st Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT)*, on line, November 2020. In: Indian Journal Hematol Blood Transfus, nr. 36(suppl 1), pp. 210-211. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/7748994/pdf/12288_2020Article_1384.pdf
- 3.1.12. BURUIANĂ, S., ROBU, M., DOROGAN, A., TOMACINSCHII, V., SUȘCHEVICI, M. Первичные лимфомы костей. *XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященного 25-летию | Съезд АДИОР*. 07-09 апреля 2021. On line. В: Евразийский онкологический журнал. 2021. nr. 9(1), стр. 107. https://aouz.uz/novosti/novosti_onkologii/sbornik-tezisev-xii-sezda-onkologov-i-radiologov-stran-sng-i-evrazii.htm

- 3.1.13. **BURUIANĂ, S., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., GOLUB, A., CATAN, C., MAZUR, M.** Тромбоэмболические осложнения у пациентов с неходжкинской лимфомой с антителами к кардиолипинам. *XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященного 25-летию | Съезд АДИОР.* 07-09 апреля 2021. On line. В: Евразийский онкологический журнал. 2021. nr. 9(1), стр. 108. https://aouz.uz/novosti/novosti_onkologii/sbornik-tezisov-xii-sezda-onkologov-i-radiologov-stran-sng-i-evrazii.htm
- 3.1.14. **BURUIANĂ, S., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., GOLUB, A., CATAN, C., MONU, A.** Determinants of Quality of Life in Non-Hodgkin Lymphoma patients: Moldavian Experiences. *Proceedings of the Society of Hematologic Oncology 2021 Annual Meeting.* 08 – 11 September, 2021. Houston. USA. Online. In: *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2021, nr. 21(Suppliment 1), p. 384. <https://www.sciencedirect.com/journal/clinical-lymphoma-myeloma-and-leukemia/vol/21/suppl/S1?page=7>
- 3.1.15. **BURUIANĂ, S., CORCIMARU, I., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., MAZUR, M.** Неходжкинские лимфомы и антитела к кардиолипинам у пожилых. *XVIII Российская конференция «Злокачественные лимфомы».* 14-15 octombrie 2021. Rusia. Online. В: Материалы XVIII Российская конференция «Злокачественные лимфомы». 2021, стр.17.
- 3.1.16. **TOMACINSCHII, V., BURUIANĂ, S., ROBU, M.** Бремя коморбидных заболеваний и их влияние на лечение неходжкинских лимфом с первичным поражением лимфатических узлов. *XVIII Российская конференция «Злокачественные лимфомы».* 14-15 octombrie 2021. Rusia. Online. В: Материалы XVIII Российская конференция «Злокачественные лимфомы». 2021, стр. 18.
- 3.1.17. **BURUIANĂ, S., MAZUR, M., ROBU, M.** Anticardiolipinic antibodies in Non-Hodgkin Lymphoma. *Eurasian Hematology Oncology Group (EHOG).* November 10–13, 2021. Istanbul. Turkey. Online. In: *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2021, nr. 43(S3), p. 42. https://2021.ehog.net/resources/abstract_book.pdf
- 3.1.18. **TOMACINSCHII, V., BURUIANĂ, S., ROBU, M.** Clinical characteristics, and survival rate of elderly patients with non-Hodgkin's Lymphomas with primary involvment of peripheral lymph nodes. *Eurasian Hematology Oncology Group (EHOG).* November 10–13, 2021. Turkey. Online. In: *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2021, nr.43(S3), p. 16. https://2021.ehog.net/resources/abstract_book.pdf
- 3.1.19. **BURUIANĂ, S., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., MAZUR, M.** Haemostasis Disorder in new patients with non-Hodgkin's Lymphoma and anticardiolipin antibodies. *62nd Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT).* 13 November 2021. Dely. India. Online. In: *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2021, nr. 37(Suppl.1), p. 16 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/8702596/pdf/12288_2021Article_1510.pdf
- 3.1.20. **BURUIANĂ, S., ROBU, M., TOMACINSCHII, V., SPORÎȘ, N., SUȘCHEVIVI, M.** Extranodal bone lymphomas. *62nd Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT).* 13 November 2021. Dely. India. Online. In: *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2021, nr. 37(Suppl.1), pp. 88-89. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/8702596/pdf/12288_2021Article_1510.pdf
- 3.1.21. **TOMACINSCHII, V., BURUIANĂ, S., ROBU, M.** The use of Charlson Comorbidity Index as a prognostic factor in Non-Hodgkin lymphoma with primary lymph nodes involvement. *62nd Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion (ISHBT).* 13 November 2021. Dely. India. Online. In: *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2021, nr. 37(Suppl.1), pp. 92-93. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/8702596/pdf/12288_2021Article_1510.pdf

- 3.1.22. 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. *XXVIII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională*. 5-9 octombrie 2022. România. În: Rezumate a XXVIII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională. 2022, p. 30.
- 3.1.23. NEGARA, I., ROBU, M., DUDNIC, C., TOMACINSCHII, V., **BURUIANA, S.** Infecțiile cu virus hepatic B, C și limfoamele maligne. *XXVIII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională*. 5-9 octombrie 2022. România. În: Rezumate a XXVIII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională. 2022, p. 31.
- 3.1.24. TOMACINSCHII, V., **BURUIANA, S.**, ROBU, M. Utilitatea clinică a scorului HALP în determinarea prognosticului pacienților cu limfoame non-Hodgkin nodale. *XXVIII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională*. 5-9 octombrie 2022. România. În: Rezumate a XXVIII-a Conferință Națională de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională. 2022, pp. 32-33.
- 3.1.25. 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. *EHA Congres 2023*. June 8–15, 2023. Frankfurt. Germany. In: HemaSphere. 2023, nr. 5(S2), p. 750. https://library.ehaweb.org/eha/#!*menu=5*browseby=8*sortby=2*media=6*label=26664
- 3.1.26. **БУРУЯНЭ, С.И.**, РОБУ, М.В., ТОМАЧИНСКИЙ, В.В., МАЗУР, М.В. Антитела к кардиолипидам у пожилых пациентов с неходжкинской лимфомой. *Международный форум «Инновационная онкология»*. 6—9 сентября 2023. Moscova. Rusia. On line. В: Материалы. 2023. стр. 23. <https://2023.inno-onco.ru/>
- 3.1.27. **BURUIANĂ, S.**, ROBU, M., TOMACINSCHII, V., MAZUR, M. Impactul anticorpilor anticardiolipinici, antiβ2glicoproteina I, anticoagulantul lupic asupra hemostazei în LNH. *CONFER 2024. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași*. 20-23 noiembrie 2024. România. În: Volum de rezumate. 2024, nr. 13, pp. 88-89. https://oncologieiasi.ro/wp-content/uploads/2024/11/CONFER2024_PF.pdf
- 3.1.28. **BURUIANA, S.**, MAZUR, M. Global well being in patients with non-hodgkin lymphoma in a real-world setting. *EHA Congres 2025*, June 12-15, 2025. Milan, Italy. In: EHA Library, 2025, 4162859, PB3786. <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/25729241/2025/9/S1>
- 3.1.29. **BURUIANA, S.**, ROBU, M., MAZUR, M., MAZUR-NICORICI, L., DUDNIC, C. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of thromboembolism in patients with Lymphoma. “*The 37th Balkan Medical Week*”, 05-06 June 2025. România. In: Book of abstracts Archives of the Balkan Medical Union. 2025, nr. 6(Supplement 1), pp. 45-46. <https://umbalk.org/wp-content/uploads/2025/07/Book-of-Abstracts.pdf>
- 3.1.30. **BURUIANA, S.**, ROBU, M., MAZUR, M., MAZUR-NICORICI, L., TOMACINSCHII, V., DUDNIC, C. Thromboinflammatory Biomarkers in Non-Hodgkin Lymphoma. *International Myeloma Society 22nd Annual Meeting and Exposition*, 17 - 20 September 2025. Toronto. Canada. Online. In: Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, nr. 25(S1), p. 279. https://www.researchgate.net/publication/395155342_ABCL-299_Thromboinflammatory_Biomarkers_in_Non-Hodgkin_Lymphoma
- 3.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale din țară:**
- 3.2.1. **BURUIANĂ, S.**, URSAN, M., ROBU, M. TOMACINSCHII, V., POPESCU, M., SPORÎȘ, N. Immune component in Non-Hodgkin's Lymphomas. “*The 37th Balkan Medical Week*”, june 7-9, 2023, Chișinau. In: Abstract book of Journal of the Balkan Medical Union. 2023, p. 166. bloc_balcaniada_e_book.pdf.
- 3.3. în lucrările conferințelor științifice naționale:**

- 3.3.1. **BURUIANĂ, S., ROBU, M., MAZUR, 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”*, 21-23.10.2020, În: Culegere de rezumate. 2020, p. 190. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15243/1/Abstract_Book_CULEGERE_DE_REZUMATE.pdf
- 3.3.2. **GHERGHELEGIU, E., GAVRILIUC, M., CORCIMARU, I., LISNIC, V., BURUIANĂ, S.** Alterarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne: aspecte clinice și neurofiziologice. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23.10.2020. În: Culegere de rezumate. 2020, p. 354. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15243/1/Abstract_Book_CULEGERE_DE_REZUMATE.pdf
- 3.3.3. **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. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23.10.2020. În: Culegere de rezumate. 2020, p.217. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/15243/1/Abstract_Book_CULEGERE_DE_REZUMATE.pdf
- 3.3.4. **BURUIANĂ, S., ROBU, M., SUȘCHEVICI, M., SPORIȘ, N., PÎNZARI, S.** Limfom primar osos. *Congres Național de Oncologie*. Ediția a V-a. 8-9 octombrie 2020, În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2020, nr. 4(68), p. 297. <https://bulmed.md/bulmed/issue/archive>
- 3.3.5. **BURUIANĂ, S., ROBU, M.** Limfoamele non-Hodgkin indolente la persoanele în vârstă. *I Congres Național de geriatrie și gerontology din Republica Moldova*. 23-24.09.2021. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2021, nr. 3(90), p. 37.
- 3.3.6. **BURUIANĂ, S.** Evaluarea riscului dereglărilor de hemostază în limfoamele nonhodgkiniene. *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță*. 16-18 octombrie 2024. În: *Mold J Health Sci.*, 2023, nr. 10(3) / ANEXA 1, p. 264. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/25737>
- 3.3.7. **BURUIANĂ, S., TOMACINSCHII, V., ROBU, M., MAZUR-NICORICI, L., MAZUR, M.** Specificitatea scorului Throly în Limfoamele Non-Hodgkin. *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță*. 16-18 octombrie 2024. În: *Mold J Health Sci.* 2024, nr. 11(3) / ANEXA 2, p. 328. <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2024/culegerea/>
- 3.3.8. **TOMACINSCHII, V., ROBU, M., BURUIANĂ, S., DUDNIC, C.** Noua era a tratamentului limfomului difuz cu celula mare B: impactul agenților terapeutici noi. *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță*. 16-18 octombrie 2024. În: *Mold J Health Sci.* 2024, nr. 11(3) / ANEXA 2, p. 328. <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2024/culegerea/>
- 3.3.9. **BURUIANĂ, S., MAZUR, M., TOMACINSCHII, V., ROBU, M.** Comorbiditățile în rândul pacienților cu Limfoame non-Hodgkin. *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță*. 16-18 octombrie 2024. În: *Mold J Health Sci.* 2024, nr. 11(3) / ANEXA 2, p. 118. <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2024/culegerea/>
- 3.3.10. **TOMACINSCHII, V., BURUIANĂ, S., ROBU, M.** Cazuistică hematologică: tumoră mediastinală rară-limfomul non-Hodgkin al zonei gri. *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicine și sănătate: Calitate, excelență și performanță*. 16-18 octombrie 2024. În: *Mold J Health Sci.* 2024, nr. 11(3) / ANEXA 2, p. 120. <https://congres.usmf.md/arhiva/conferinta-2024/culegerea/>
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

1. **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.
2. **Buruiană S.**, Mazur M., Mazur-Nicorici L., Coșciug N., Gutium R. Măsurarea stării de bine a pacientului cu Limfom non-Hodgkin prin indicele bunăstării generale General well-being (GWB). Certificat de inovator Nr 6027 din 25.04.2023.
3. **Buruiană S.**, Mazur M. Evaluarea anticorpilor antifosfolipidici la pacientul cu limfom non-hodgkin. Certificat de inovator Nr 6360 din 30.04.2025.
4. **Buruiană S.** Mazur M. Utilitatea clinica a fibrinogenului în determinarea riscului trombogen în Limfoamele non-hodgkin cu anticorpi anticardiolipinici, β 2glicoproteina I, anticoagulantul lupic pozitivi. Certificat de inovator Nr 6361 din 30.04.2025.
5. **Buruiană S.** Mazur M. Utilitatea clinica a raportului dintre neutrofile și limfocite în determinarea riscului trombogen în Limfoamele non-hodgkin. Certificat de inovator Nr 6362 din 30.04.2025.
6. **Buruiană S.** Mazur M. Utilitatea clinica 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

1. **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.
2. **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.
3. 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.
4. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Impactul anticorpilor anticardiolipinici, anti β 2glicoproteina I, anticoagulantul lupic asupra hemostazei în limfoamele nehodgkiniene. Conferința Institutului Regional de Oncologie Iași (IRO) CONFER 2024. Iași. România. 20-23. 11. 2024.

Naționale

5. **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. 8-9. 10.2020.
6. **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.. 21-23. 10. 2020.
7. **Buruiană S.** Anticorpii antifosfolipidici în practica clinică. Ședința Societății de Respirologie „VIAREMO” on line. Chișinău. RM. 08. 12. 2020.
8. **Buruiană S.** Concepte și contraverse ale hemostazei în bolile hepatice. Ședința Societății de Respirologie „VIAREMO” on line. Chișinău. 02. 02. 2021.
9. **Buruiană S.** Limfoamele non-Hodgkin indolente la persoanele vârstnice. I Congres de Geriatrie și Gerontologie din RM on line. Chișinău. 23-24.10.2021.

10. **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.
11. **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.

• **Participări cu postere la foruri științifice:**

Internaționale

12. **Buruiană S.,** Mazur M., Robu M., Tomacinschii V., Mazur-Nicorici L. The frequency of anticardiolipin antibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma. SOHO Annual Meeting 2020. SUA. On line. 9-12. 09. 2020.
13. **Buruiană S.,** Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Thrombembolic events in patients with non-Hodgkin's lymphoma and anticardiolipin antibodies. SOHO 2nd ITALIAN CONFERENCE. Italia. On line. 22-24. 09. 2020.
14. 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. SOHO 2nd ITALIAN CONFERENCE. Italia. On line. 22-24. 09. 2020.
15. Tomacinschii V., Robu M., **Buruiană S.,** Sghibneva-Bobeico N. Частота поражения костного мозга у пожилых пациентов с неходжкинской лимфомой с первичным поражением лимфатических узлов. Conferența a XVIII cu participare internațională Злокачественные лимфомы. On line. Rusia. 29-30. 10. 2020.
16. **Buruiană S.,** Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Риск развития тромбоэмболических 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.
17. **Buruiană S.,** Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. The usefulness of the Khorana risk Score in Non-Hodgkin's lymphomas. 61-a conferință HAEMATOCON 2020. India. On line. 20-22. 11. 2020.
18. Tomacinschii V., Robu M., **Buruiană S.** Heterogeneity of extranodal involvement in primary nodal non-Hodgkin lymphomas. 61-a conferință HAEMATOCON 2020. India. On line. 20-22. 11. 2020.
19. **Buruiană S.,** Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Hyperfibrinogenemia in patients with aggressive non-Hodgkin, s lymphoma. British Society for Haematology BSH on line. Londra. Regatul Unit. 25-28.04.2021.
20. 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.
21. **Buruiană S.,** Robu M., Tomacinschii V., Golub A., Catană C., Monul A. Determinants of quality of life in non-hodgkin lymphoma patients: moldavian experiences. SOHO Annual Meeting 2021. Houston. SUA. On line. 9-11. 09. 2021.
22. **Buruiană S.,** Corcimaru I., Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Неходжкинские лимфомы и антитела к кардиолипинам у пожилых. Conferența a XVIII cu participare internațională Злокачественные лимфомы. Rusia. On line. 14-15. 10. 2021.
23. Tomacinschii V., **Buruiana S.,** Robu M. Бремя коморбидных заболеваний и их влияние на лечение неходжкинских лимфом с первичным поражением лимфатических узлов. Conferența a XVIII cu participare internațională Злокачественные лимфомы. Rusia. On line. 14-15. 10. 2021.

24. **Buruiană S.**, Robu M., Mazur-Nicorici L., Tomacinschii V., Mazur M. Overweight and obesity among adult patients with non-hodgkin lymphoma. 4th Annual Meeting of the International Academy for Hematology (IACH). On line. 24-26.09.2021.
25. Tomacinschii V., **Buruiana S.**, Robu M. The spectrum of comorbidities and their impact on the treatment of nodal non-hodgkin lymphomas. 4th Annual Meeting of the International Academy for Hematology (IACH). On line. 24-26.09.2021.
26. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Popescu M., Mazur M. Anticardiolipin antibodies in Non-Hodgkin Lymphoma. 6th Translational Research Conference Lymphoid Malignancies. ESH. On line. 14-17.10.2021.
27. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Haemostasis disorder in new patients with non-hodgkin's lymphoma and anticardiolipin antibodies. 62-a conferință HAEMATOCON 2021. India. On line. 10-13. 11. 2021.
28. **Buruiană S.**, Robu M., Tomacinschii V., Sporis N., Suschevici M. Extranodal bone lymphomas. 62-a conferință HAEMATOCON 2021. India. On line. 10-13. 11. 2021.
29. 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, România. 5-9.10.2022,
30. 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. România. 5-9.10.2022.

Naționale

31. 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. Congresul aniversar al USMF „Nicolae Testemițanu” on line. Chișinău. 21-23. 10. 2020.
32. **Buruiană S.**, Mazur M., Robu M., Tomacinschii V., Mazur-Nicorici L. Hemostasis of patients with non-hodgkin lymphoma and anticardiolipinic antibodies. Conferința științifică anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău. 20-22. 10. 2021.
33. Antoșel A., **Buruiană S.**, Tomacinschii V., Popescu M., Sporîș N., Robu M. Aspecte clinico-morfologice ale limfoamelor non-Hodgkin agresive. Conferința Științifică Anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. 19-21.10.2022. Chișinău.

ADNOTARE

Buruiană Sanda „Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin”. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2026.

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 finalizarea 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, 2026.

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, antiβ2 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.

BURUIANĂ SANDA

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

321.10 HEMATOLOGIE ȘI HEMOTRANSFUZIE

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 00.05.2026
Hârtie ofset.
Coli de tipar:

Formatul hârtiei A4
Tipar digital Tiraj 50 ex.
Comanda nr.