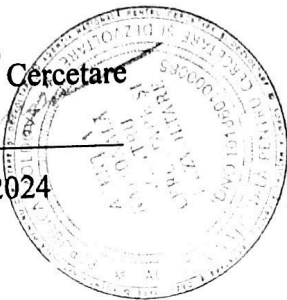


RECEȚIONAT

Agencia Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare

_____ 2024



AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2024

privind implementarea proiectului din cadrul concursului
Programe de Posdoctorat

Proiectul „Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu
limfoame non-Hodgkin”

(titlul proiectului)

Cifrul proiectului nr. 24.00208.8007.02/PD I

Prioritatea strategică Sănătate

Rectorul/Directorul organizației

Ceban Emil

Președintele Consiliului științific/Senat

Chihai Jana

Conducătorul proiectului

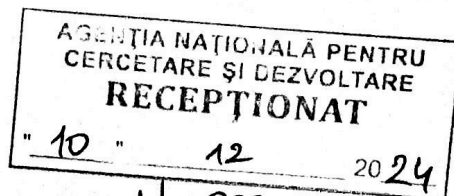
Buruiană Sanda



Buruiană Sanda

L.Ș.

Chișinău 2024



Nr. 663

CUPRINS:

1. Scopul etapei 2024
2. Obiectivele etapei 2024
3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024
4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024
5. Rezultatele obținute
6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice
7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului 2024
8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului 2024
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului 2024
10. Dificultăți în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane
11. Recomandări, propuneri
12. Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate în anul 2024 (Anexa 1)
13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2024 în limba română și în limba engleză (Anexa 2)
14. Executarea devizului de cheltuieli din contractul de finanțare pentru anul 2024 (Anexa 3)
15. Componența echipei conform contractului de finanțare pentru anul 2024 (Anexa 4)

1. Scopul etapei 2024 conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)

Colectarea, sistematizarea, analiza statistică a materialului primar, publicarea articol, editarea monografiei

2. Obiectivele etapei 2024 (obligatoriu)

1. Finalizarea introducerii datelor aferente obiectivelor proiectului de cercetare într-o bază de date electronice.
2. Procesarea statistică a bazei de date prin aplicarea metodelor statistice în funcție de obiectivele proiectului de cercetare.
3. Diseminarea rezultatelor sub formă de rapoarte, publicații științifice la conferințe naționale și internaționale, publicarea unui articol în baza de date Web of Science, editarea monografiei. Etc.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)

1. Completarea cohorței de pacienți preconizată conform dizainului cercetării.
2. Obținerea confirmării matematico-statistice privitor la valabilitatea ipotezelor stipulate în obiectivele proiectului de cercetare.
3. Adaptarea rezultatelor obținute sub formă de rapoarte ale activității și publicații științifice la conferințe naționale și internaționale, scrierea unui articol în baza de date Web of Science, editarea monografiei.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)

1. Cohorta de pacienți a fost complet colectată.
2. Rezultatele analizei statistice aferente proiectului de cercetare au fost complet disponibilizate.
3. Rezultatele cercetării au fost prezentate sub formă de rapoarte și publicații științifice la conferințe naționale și internaționale, articol în baza de date Web of Science și a fost editată monografia preconizată.

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini) (obligatoriu)

Conform criteriilor de eligibilitate, din 173 de respondenți au fost selectați 161 de pacienți cu Limfoame non-Hodgkin (LNH), cu vârsta cuprinsă între 24 și 82 de ani, vârsta medie al cărora a constituit mediana-59, media-56 de ani, dintre care 77 (48%) (Î 95%, 40-56) femei și 84 (52%) (Î 95%, 44-60) bărbați. Lotul de respondenți selectați conform criteriilor de eligibilitate, a fost analizat și caracterizat în funcție de categoria de vârstă mai frecvent afectată cu o frecvență înaltă de dezvoltare al LNH la pacienții cu vârstă cuprinsă între 51 și 70 de ani ce constituie 96 (59.6%) (Î 95%, 52-67) de cazuri, urmați de 24 (14.9%) (Î 95%, 10-21) de pacienți din categoria de vârstă 41-50 de ani. Mai rar, LNH au fost apreciate la pacienții cu vârsta de peste 71 de ani și 31-40 de ani (19 (11.8%) și 17 (10.6%), respectiv) (Î 95%, 7-18) și (Î 95%, 6-16). Foarte rar, doar în 5 (3.1%) (Î 95%, 1-7) cazuri maladia s-a dezvoltat la respondenții care se regăsesc în categoria de vârstă de 18-30 de ani. Interpretarea rezultatelor în urma distribuirii pacienților cu LNH incluși în studiu în funcție de categoria de vârstă și gender constată o dezvoltare mai frecventă la bărbații cu vârsta cuprinsă

între 41-70 ani – 65 (40.4%) (IÎ 95%, 33-48) de respondenți, față de frecvența dezvoltării la femei 55 (34.2%) (IÎ 95%, 27-42) de cazuri. În categoriile de vârstă de 18-40 și peste 71 de ani LNH a fost apreciat mai frecvent la 22 (13.7%) (IÎ 95%, 8.8-20) de femei spre deosebire de cazurile la bărbați din aceleași grupe de vârstă – 19 (11.7%) (IÎ 95%, 7.3-17.8). În funcție de substratul celular al LNH pacienții au dezvoltat limfoame B celulare în 157 (97.5%) (IÎ 95%, 93-99) de cazuri versus T celulare în doar 4 (2.5%) (IÎ 95%, 0.80-6.6) cazuri. În funcție de agresivitatea procesului tumoral, prognosticul, potențialul de vindecare și strategiile de tratament pacienții incluși în studiu au fost clasificați în 2 subgrupe: LNH indolente (cu grad jos de malignitate) în 70 (43.5%) (IÎ 95%, 36-52) de cazuri și agresive (cu grad înalt de malignitate) în 91 (56.5%) (IÎ 95%, 48-64) de cazuri. LNH indolente nu au fost diagnosticate în categoriile de vârstă 18-40 de ani indiferent de gender, spre deosebire de LNH agresive care au fost diagnosticate în 22 (13.7%) de cazuri (IÎ 95%, 8.7-20) versus 5 (3.1%) (IÎ 95%, 1-7.1) pacienți cu vârsta cuprinsă între 18-30 de ani și în 17 (10.6%) (IÎ 95%, 6.3-16.) cazuri la bolnavii din categoria de 31-40 de ani, fără o diferență statistic semnificativă între gender în ambele categorii de vârstă. În categoriile de vârstă de 41 - peste 71 de ani, au predominat ne semnificativ statistic LNH indolente în 70 (43.1%) (IÎ 95%, 36-52) de cazuri spre deosebire de LNH agresive în 69 (40.7%) (IÎ 95%, 35-51) de cazuri cu o prevalență al afectării bărbaților spre deosebire de femei (43.3% și 40.5%, respectiv). Distribuția pacienților în funcție de gradul de diseminare al LNH și prezența (B) sau absența (A) semnelor de intoxicație generală B, denotă o prevalență mai înaltă al stadiilor generalizate (III și IV) în 106 (65.8%) (IÎ 95%, 58-73) de cazuri, preponderent din contul stadiului IV la 96 (59.6%) (IÎ 95%, 52-67) de pacienți cu distribuție uniformă al pacienților cu sau fără simptome de intoxicație generală (49.7% și 50.3%, respectiv) (IÎ 95%, 42-58). Stadiile localizate (I și II) au fost stabilite în 55 (34.2%) (IÎ 95%, 27-42) de cazuri, în special din contul stadiului II estimat la 39 (24.2%) (IÎ 95%, 18-32) de pacienți. Dar, la interpretarea rezultatelor analizei distribuirii stadiului bolii în funcție de subtipul LNH agresiv versus indolent, scoate în evidență o diferență statistic semnificativă între stadiile locale (I și II) apreciate în LNH agresive în 43 (29.8%) (IÎ 95%, 20-34) de cazuri spre deosebire de LNH indolente în 12 (7.5%) (IÎ 95%, 4-13) cazuri. Vice versa se estimează în cazul stadiilor generalizate (III și IV), prin prevalența cazurilor la pacienții cu LNH indolente la 58 (36%) (IÎ 95%, 27%-44%) de respondenți versus 48 (26.7%) (IÎ 95%, 23-38) de pacienți în cazul LNH agresive ($p < 0.001$). În urma distribuirii pacienților cu LNH pe baza acestei clasificări am constatat o prevalență al cazurilor de debut nodal la 91 (56.5%) (IÎ 95%, 49-64) de pacienți spre deosebire de cazurile cu debut extranodal la 70 (43.5%) (IÎ 95%, 36-52) de bolnavi. Distribuția focarelor tumorale primare în funcție de tipul LNH a fost diferită. Evident au predominat debuturile nodale în cazul LNH agresive în 58 (36%) (IÎ 95%, 29-44) de cazuri versus 33 (20.5%) (IÎ 95%, 15-28) de cazuri în LNH indolente. Diferență minimă se apreciază în cazul debutului extranodal la pacienții cu LNH agresiv în 33 (20.5%) (IÎ 95%, 15-28) de cazuri versus 37 (23%) (IÎ 95%, 17-30) de cazuri în LNH indolente ($p = 0.035$).

Pozitivitatea anticorpilor a fost estimată la 26 de pacienți în proporție de 16.2% (IÎ 95%, 10.8-23) din ei. Un rezultat negativ serologic a fost estimat la 135 (83.8%) (IÎ 95%, 77-89) de bolnavi, adică anticorpii specifici testați: anticardiolipina (aCL IgG, aCL IgM),

antibeta2glicoproteina 1 (anti β 2GP-1 IgG, anti β 2GP-1 IgM) și anticoagulantul lupic (AL) - nu au fost prezenți în organism la pacienții cu LNH la momentul colectării testului. printre acești 26 (16.2%) (IÎ 95%, 10.8-23) de pacienți testați pozitivi la anticorpii aCL, anti β 2GP-1, AL, am apreciat o distribuție total neomogenă între constatarea unei singure pozitivități în 23 de cazuri, duble pozitivități în 2 cazuri și triple pozitivități de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL în doar 1 caz: în proporție de 14.3% (IÎ 95%, 9.3-21), 1.3% (IÎ 95%, 0.2-4.4) și, respectiv, 0.6% (IÎ 95%, 0.02-3.4). Distribuția pacienților cu LNH, independent de subtip, și apreciați cu un singur tip de anticorp pozitiv - 23 (14.3%) (IÎ 95%, 9.3-21) de cazuri a demonstrat prevalarea evidentă izolată al AL fiind estimat în 19 (11.8%) (IÎ 95%, 7.3-18) cazuri, al anti β 2GP-1 IgM în 3 (1.9%) (IÎ 95%, 0.4-5.4) cazuri și doar la 1 (0.6%) (IÎ 95%, 0.02-3.4) pacient a fost apreciat aCL IgM. Dubla și tripla pozitivitate estimată la 3 (1.9%) (IÎ 95%, 0.4-5.4) pacienți cu LNH agresive ar putea fi condiționată de o dezvoltarea însuși al limfomului malign fiind apreciat într-un stadiu generalizat de diseminare (stadiul IV), iar sinteza majorată de fosfolipide de către însuși celulele limfoide maligne are loc pentru a susține replicarea celulară accelerată. în urma distribuției pacienților cu LNH și pozitivitatea anticorpii aCL și anti β 2GP-1 în funcție de tipul de imunoglobuline G (IgG) sau M (IgM), am stabilit că anticorpii aCL și anti β 2GP-1 de tip IgM au prevalat față de anticorpii specifici aCL și anti β 2GP-1 de tip IgG în proporție de 8:1. Riscul asocierii sintezei eronate al anticorpilor aCL, anti β 2GP-1, AL în timpul răspunsului imun la proliferarea tumorală în LNH poate activa recunoașterea antigenelor care ar produce autoanticorpi (aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GP-1 IgG, anti β 2GP-1 IgM și AL) și este evident mai mare în cazul dezvoltării LNH agresive în 20 (12.5%) (IÎ 95%, 10.8-22.7) cazuri, spre deosebire de LNH indolente în 6 (3.7%) (IÎ 95%, 1.4-8) cazuri. Conform rezultatelor testului Fisher exact utilizat pentru estimarea asocierii dintre două variabile binare și util în cazul eşantioanelor de dimensiuni mici, valoarea $p = 0.0297$. Riscul relativ (RR) estimat de asociere a sintezei de anticorpilor aCL, anti β 2GP-1, AL este de 1.463 cu IÎ 95%, 1.066-1.854, iar Odds Ratio (OR) este de 3.005 cu IÎ 95%, 1.166-7.71. Aceasta intră în concordanță cu datele literaturii de specialitate, care confirmă o prevalență per general al LNH agresive cât și o asociere mai frecventă al componentului autoimun. Lider printe subtipurile LNH agresive cu anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL sintetizați este subtipul Diffuse Large B cell Lymphoma (DLBCL) - la 11 (6.9%) (IÎ 95%, 3.5-12) bolnavi din 20 (12.5%) (IÎ 95%, 10.8-22.7) pacienți și respectiv în distribuție procentuală de 6.8% din toate 91 (56.5%) (IÎ 95%, 49-64) de cazuri de LNH agresive și 6.8% din toți 161 (100%) de respondenți cercetați. Din totalul de 65 (40.1%) (IÎ 95%, 33-48) de pacienți cu DLBCL, clasificarea în baza celulei de origine (utilizând imunohistochimia CD10, BCL-6 și MUM1) a fost posibilă de efectuat doar la 43 (26.5%) (IÎ 95%, 20-34) de respondenți, pe motiv că nu toate bioptatele tumorale au fost investigate la acești markeri. Din cei 43 (26.5%) (IÎ 95%, 20-34) de pacienți cu DLBCL - tipul GSB a fost înregistrat în 15 (9.2%) (IÎ 95%, 5.3-15) cazuri, iar DLBCL de tip ABC/non-GSB - în 28 (17.3%) (IÎ 95%, 12-24) de cazuri. Distribuția a 11 (6.9%) (IÎ 95%, 3.5-1) pacienți cu DLBCL asociat cu sinteza eronată de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL în funcție de celula de origine denotă o prevalare al pozitivității aCL, anti β 2GP-1, AL în DLBCL tip ABC/non-GSB spre deosebire de DLBCL tip GSB în raport de 2:1. Din 70 (43.5%) (IÎ 95%, 36-52) de cazuri de LNH indolente au fost înregistrate doar 6 (3.7%) (IÎ

95%, 1.4-8) cazuri de pozitivitate al cărorva din anticorpii aCL, anti β 2GP-1, AL. LLLM în 4 (2.5%) (Î 95%, 0.7-6.2) cazuri cu pozitivitatea izolată doar al AL și a câte 1 (0.6%) (Î 95%, 0.02-3.4) caz de LNH marginal și LNH folicular gr. II, identic din contul pozitivității AL. Toți acei 26 (16.2%) (Î 95%, 10.8-23) de pacienți testați pozitivi la anticorpii aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GP-1 IgG, anti β 2GP-1 IgM sau AL, independent de unipozitivitate, dubla sau tripla pozitivitate, erau diagnosticați doar cu LNH B celulare în 100% cazuri. Nici un pacient care a dezvoltat LNH T celular nu a fost apreciat pozitiv la sinteza unuia din aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GP-1 IgG, anti β 2GP-1 IgM sau AL. Riscul relativ (RR) de asociere estimate a sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL este de 0.6222 cu Î 95%, 0.4101-1.028, iar Odds Ratio (OR) este de 0.4516 cu Î 95%, 0.1870-1.092. Analiza integrată al distribuției pacienților cu LNH agresive (conform testului Fisher exact $p=0.4585$) și LNH indolente (conform testului Fisher exact $p=0.2719$) cu anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL apreciați pozitivi în funcție de gradul de diseminare permite să concluzionăm despre lipsa asocierii statistice semnificative în funcție de gradul de diseminare al procesului tumoral limfoproliferativ. Riscul relativ (RR) de asociere a sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL în cazul dezvoltării LNH agresive în funcție de stadiu este de 0.8195 cu Î 95%, 0.5356-1.390, iar Odds Ratio (OR) este de 0.6713 cu Î 95%, 0.2555-1.919. Interpretarea acelorși parametri de risc la pacienții cu LNH indolente demonstrează un Risc relativ (RR) de asociere de 0.4688 cu Î 95%, 0.1700-1.773, iar Odds Ratio (OR) de 0.3704 cu Î 95%, 0.07579-2.189. Concluzionăm despre asocierea sintezei eronate de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL cu risc de dereglare a hemostazei independent de prezența sau absența simptomelor B, deoarece aCL, anti β 2GP-1, AL au fost estimați pozitiv atât în grupul pacienților fără semne de intoxicație generală (A) – 12 (7.5%) (Î 95%, 4-13), cât și în grupul respondenților cu LNH, dar cu prezența a cel puțin un simptom de intoxicație generală (B) – 14 (8.7%) (Î 95%, 4.8-14) cazuri. Conform testului Fisher exact utilizat pentru estimarea asocierii dintre două variabile binare eșantioanelor de dimensiuni mici, valoarea $p=0.8317$, fiind apreciată ca statistic ne semnificativă. Riscul relativ (RR) de asociere estimate a sintezei de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL este de 1.075 cu Î 95%, 1.7290-1.771, iar Odds Ratio (OR) este de 1.150 cu Î 95%, 0.4956-2.621. O frecvență mai înaltă a debutului LNH la nivel nodal în 20 (12.5%) (Î 95%, 11-22.7) cazuri, ceea ce constituie 12.4% din 91 (56.5%) (Î 95%, 48-64) de cazuri de LNH cu origine nodală, independent de subtipul LNH agresive sau indolente. debut extranodal cu asocierea de anticorpi aCL, anti β 2GP-1, AL pozitivi a fost estimat în 6 (3.7%) (Î 95%, 1.4-8) cazuri cu specificare la nivelul sistemului gastrointestinal (stomac, splină, nazofaringe) la 4 (2.5%) (Î 95%, 0.-6% respondenți și la nivelul sistemului genitourinar (uter, rinichi) la 2 (1.2%) (Î 95%, 0.2-4.4) pacienți. Distribuția a 26 (16.2%) (Î 95%, 10.8-23) de respondenți cu LNH și testați pozitiv la anticorpii specifici aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GP-1 IgG, anti β 2GP-1 IgM și AL în raport cu vârsta și genderul lor a scos în evidență faptul că deși în categoria de vârstă 41-70 ani – 65 (40.4%) (Î 95%, 33-48) de pacienți, LNH s-a dezvoltat mai frecvent la bărbații, aFL au fost apreciați pozitivi mai frecvent la femeile din acest grup de vârstă. În analizele univariate și multivariate, sexul feminin în raport 3:1 cazuri a predominat față de cazurile dezvoltate la bărbați în categoria de vârstă 18-30 de ani, iar printre respondenții cu vârsta de peste 61 de ani, aFL au fost apreciați pozitivi doar la bărbați. În cadrul evaluării

rezultatelor colectării în dinamică al pozitivității anticorpilor aCL, β 2GP I, AL am constatat că pe parcursul aplicării terapiei specifice citostatice se apreciază o tendință de negativitate al anticorpilor. Doar la 2 (1.2%) (Î 95%, 0.2-4.4) pacienți din 24 de respondenți cu LNH testați pozitiv până la inițierea tratamentului, la distanța de 6 luni (estimativ 24 de săptămâni) s-a menținut pozitivitatea. Evaluarea răspunsului la tratament în cazul pacienților cu LNH asociate cu sinteza de anticorpi (n=26, 16.2%) (Î 95%, 10.8-23) constată o regresie a pozitivității titrului de anticorpi aCL IgG, aCL IgM, anti β 2GP-1 IgG, anti β 2GP-1 IgM și AL în concordanță cu dinamica evolutivă pozitivă al LNH pe fonul tratamentului aplicat, independent de subtipul agresiv sau indolent. Doar la 1 (0.6%) (Î 95%, 0.02-3.4) pacient care a dezvoltat DLBCL tip ABC (non-GSB) conform celulei de origine - LNH agresiv cu β 2GP I IgM inițial testat pozitiv, a fost constatată progresarea precoce a bolii la 4 luni de la inițierea regimului terapeutic R-CHOP, manifestată respectiv prin menținerea pozitivității β 2GPI IgM la colectarea repetată în dinamică.

Dereglările de hemostază au fost estimate la 17 (10.6%) (Î 95%, 6.3-16) pacienți, fiind absente la 144 (89.4%) (Î 95%, 84-94) de respondenți. Analiza celor 17 (10.6%) (Î 95%, 6.3-16) pacienți cu dereglări de hemostază denotă o prevalență al cazurilor de tromboză la 11 (6.7%) (Î 95%, 3.5-12) (p=0.12) pacienți spre deosebire de 6 (3.9%) (Î 95%, 1.4-8) evenimente hemoragice, în proporție de 1.8:1. risc mai mare de asociere al complicațiilor trombotice au fost prezent la pacienții cu LNH agresive în 9 (4.3%), (Î 95%, 3-10) cazuri versus bolnavii cu LNH indolente în 2 (1.6%), (Î 95%, 0.2-4.4) cazuri, în raport de 4.5:1. Riscul relativ (RR) a fost de 1.5, iar Odds Ratio (OR) = 3.7, deși în acest studiu diferența nu a atins semnificația statistică (Fisher's exact test, p = 0.11). Diagnosticul de limfom tip DLBCL cel mai frecvent a fost asociat cu dereglări de hemostază prin înregistrarea a 7 (4.3%) (Î 95%, 1.8-8.8) evenimente trombotice din 11 (6.7%) (Î 95%, 3.5-12) cazuri totale înregistrate cu evenimente trombembolice și 2 (1.2%) (Î 95%, 0.2-4.4) cazuri de hemoragii din 6 (3.9%) (Î 95%, 1.4-8) totale constatate. Evenimente trombotice - 2 (1.3%) (Î 95%, 0.2-4.4) cât și hemoragice 3 (1.9%) (Î 95%, 0.4-5.4) au fost constatate printre 50 (31.8%) (Î 95%, 24-39) de pacienți cu Limfom limfocitar din limfocite mici (LLLM). Din 11 (6.7%) (Î 95%, 3.5-12) pacienți cu LNH și tromboze, doar la 6 (3.7%) (Î 95%, 1.4-8) din ei au fost evaluați anticorpii aCL, anti β 2GP-1 și AL pozitivi. Alți 5 (3%) (Î 95%, 1-7.1) bolnavi cu LNH au dezvoltat la fel tromboze, dar la ei nu au fost prezenți anticorpii specifici aCL, anti β 2GP-1 și AL. În toate 20 (12.5%) (Î 95%, 8-19) cazuri de LNH care nu au dezvoltat complicații trombotice, dar au avut pozitivitatea anticorpilor aCL, anti β 2GP-1 și AL a fost înregistrată doar unipozitivitatea unuia din ei. Printre 11 (6.7%) (Î 95%, 3.5-12) pacienți cu LNH și tromboze se regăsesc 3 (1.8%) (Î 95%, 0.4-5.4) pacienți cu unipozitivitate (2 cu AL și 1 cu β 2GPI IgM); 2 (1.3%) (Î 95%, 0.2-4.4) pacienți cu dublă pozitivitate (aCL IgM+AL și aCL IgM+ β 2GPI IgM) și 1 (0.6%), (Î 95%, 0.02- 3.4) pacient cu tripla pozitivitatea (AL+aCL IgM+ β 2GPI IgG). Implicarea primară al nodulilor mediastinali la pacienții care au dezvoltat tromboză constituie 45.5% versus implicarea non-mediastinală în 54.6% cazuri, iar la pacienții cu LNH fără tromboze - 12.5% versus 76%, respectiv. Aceste rezultate s-au demonstrat a fi statistic semnificative cu un p value = 0.02 apreciat în baza testului Fisher exact. Riscul relativ (RR) de asociere a trombozei este de 1.3 cu Î 95%, 1.04-1.98, iar Odds Ratio (OR) este de 5.069 cu

IÎ 95%, 0.34-16.8. respondenții cu DLBCL, Primary Mediastinal B cell Lymphoma (PMBCL), LNH anaplastic, LNH din zona gri și LNH folicular gradul III care au dezvoltat 7 (4.1%) (IÎ 95%, 1.8-8.8) tromboze, independent pozitivității serologice ale anticorpilor testați (AL, aCL, β 2GPI 1), majoritatea din ei - 5 (2.9%) (IÎ 95%, 1-7) bolnavi se regăsesc printre pacienții cu IPI intermediar, intermediar înalt, înalt și foarte înalt și doar 2 (1.2%) (IÎ 95%, 0.2-4.4) bolnavi din ei au avut un indice de prognostic internațional (IPI) risc prognostic jos, intermediar jos în proporție de 2.5:1. În urma analizei distribuției și impactului valorilor lactat dehidrogenazei (LDH) am apreciat lipsa diferenței statistice între cazurile cu tromboze și fără tromboze. P value = 0.69, conform metodei Mann-Whitney U. Repartizarea deja al pacienților cu LNH și complicații trombotice la fel în funcție de statusul de performanță ECOG plasează în predominare 7 (4.2%) (IÎ 95%, 1.8-8.8) pacienți cu ECOG 2-4 versus 4 (2.5%) (IÎ 95%, 0.7-6.2) bolnavi cu ECOG 0-1. Nu a fost atinsă semnificația statistică, în cazul analizei trombozelor în funcție de ECOG, P-value = 0.1, Fisher's exact test. Distribuția pacienților cu LNH care au dezvoltat tromboze în funcție de prezența anticorpilor aCL, anti β 2GP-1 și AL denotă 6 (3.7%), (IÎ 95%, 1-7.1) cazuri de tromboze cu anticorpi pozitivi versus 5 (3%), (IÎ 95%, 1-7.1) cazuri. Am observat lipsa cazurilor de LNH cu tromboze și anticorpi aCL, β 2GP I, AL pozitivi testați independent de subtipul LNH agresive sau LNH indolente. Doar la 4 (2.4%), (IÎ 95%, 0.7-6.) pacienți cu LNH agresive și anemie se constată dezvoltarea trombozelor, dar în lipsa sintezei eronate de anticorpi aCL, β 2GP I, AL. La 7 (4.4%) (IÎ 95%, 1.8-9) pacienți din 41 (25.4%) (IÎ 95%, 19-33) de bolnavi cu trombocitoze, au dezvoltat tromboze cu anticorpii aCL, β 2GP I, AL pozitivi - 4 (2.5%), (IÎ 95%, 0.7-6.2) cazuri cu distribuție uniformă între LNH agresive și LNH indolente, iar tromboze seronegative pentru anticorpii aCL, β 2GP I, AL în 3 (1.9%), (IÎ 95%, 0.4-5) cazuri doar la pacienții cu LNH agresive. Mediana numărului de leucocite în rândul pacienților cu tromboză la diagnosticarea LNH a fost de 1.4 (valoarea medie de 6.3, IÎ 95%, 4.7 - 17.5), în timp ce mediana pentru pacienții cu LNH fără tromboză a fost de 1.84 (valoarea medie de 12.6, (IÎ 95%, 7.7 - 17.5), iar diferența nu a fost semnificativă statistic (testul Mann-Whitney U, valoarea p = 0.21). Corelarea valorilor numărului absolut de neutrofile (NAN) scăzute cu evenimentele trombotice cu sau fără anticorpii aCL, β 2GP I, AL testați pozitivi, la pacienții cu LNH nu a demonstrat o legătură certă între ele. O comparare a raportului inițial neutrofile și limfocite (NLR) 1 între pacientul cu și fără eveniment trombotic a evidențiat o mediană de 3 (valoarea medie de 13.27, IÎ 95%, 5.1 - 31.7) în primul grup și o mediană de 2 (valoarea medie de 3.2, IÎ 95%, 2.45 - 4), semnificând un NLR mai mare în rândul pacienților cu LNH asociat cu evenimente trombotice. Testele screening de cercetare a hemostazei nu sunt informative pentru evaluarea riscului dereglărilor de hemostază.

În 69 (43%) (IÎ 95%, 35-51) de cazuri a fost estimat un nivel mediu al calității vieții (QLQ), urmate de 49 (30%), (IÎ 95%, 24 -38) de cazuri de un nivel scăzut al QLQ și 43 (27%), (IÎ 95%, 20-34) de cazuri de un nivel ridicat al QLQ. Analiza impactului unor variabile precum vârsta, genderul, stadiul bolii, prezența sau absența simptomelor de intoxicare B, IPI, debutul bolii asupra QLQ a demonstrat rezultate provocatoare.

6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice (obligatoriu)

- Buruiană S., Robu M., Tomacinschii V., Mazur M. Impactul anticorpilor anticardiolipinici, anti β 2glicoproteina I, anticoagulantul lupic asupra hemostazei în limfoamele ne Hodgkiniene. CONFER 2024. Iași. România. 20-23. 11. 2024.
- Buruiană S. Principiile de clasificare ale coagulopatiilor și utilitatea lor în activitatea cotidiană. Congresul de Medicină Internă din Republica Moldova cu participare internațională, ediția IV, Chișinău. Republica Moldova. 13-14. 09. 2024.

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu)

În baza rezultatelor studiului realizat a fost elaborat un algoritm pentru aprecierea riscului asocierii dereglărilor de hemostază la pacienții cu limfoame non-Hodgkin (LNH) și anticorpi anticardiolipinici (aCL), precum și au fost identificați factorii de risc individuali (gen, vârstă, comorbidități), factorii de risc specifici LNH (substratul tumorii, dimensiunea tumorii, gradul de diseminare a procesului malign, durata de imobilizare) și tratamentului lui (volumul chirurgiei, imunoterapie, chimioterapie) cu impact asupra hemostazei. Acest fapt a permis identificarea grupelor de risc de pacienți cu LNH asociat riscului de dezvoltarea a tulburărilor de hemostază (evenimentului trombotic sau al celui hemoragic). Scoaterea în evidență a acestor grupe de risc de pacienți cu LNH asociate cu dereglări ale hemostazei și profilaxia asocierii lor, a prezentat un impact nu doar medical, dar și socio-economic, prin micșorarea costurilor directe și indirecte ale cazului de LNH. Doar în baza evaluării complexe și ulterior a stratificării în grupele de risc, este posibilă individualizarea profilaxiei asocierii diverselor complicații, ceea ce indispensabil, a contribuit la reducerea mortalității premature și invalidizării, asigurând continuitatea terapiei inițiate și o supraviețuire mai înaltă și, nu mai puțin important, o majorare a calității vieții pacienților cu LNH. De asemenea, în premieră în Republica Moldova am apreciat calitatea vieții, compleanța la tratament, satisfacția și bunăstarea generală a pacienților cu LNH. În baza acestui obiectiv al studiului am identificat indicatorii calității vieții pacienților cu LNH (modificabili și nemodificabili) în funcție de vârstă, gen, tipul LNH, stadiul bolii, localizarea focarului tumoral primar ș.a., am identificat necesitatea îngrijirii psihologice, precum și realizarea unei conexiuni între sănătatea fizică și cea psihologică. Rezultatele cercetării servesc argumente de elaborare a recomandărilor practice pentru psihologii clinicieni care acordă suport psihologic-parte componentă a etapei de diagnostic și care trebuie să fie inclus în programul individual de tratament și reabilitare.

8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului (opțional)

Protocol Clinic Instituțional de profilaxie a trombozelor la pacienții oncologici.

A fost creat și inițiat grupul de lucru de comun cu colaboratorii IMSP Institutul Oncologic (Departamentul Hematologie, Anestezie și Terapie Intensivă, Secțiile chirurgicale, Laboratorul clinic) și dl profesor Julius Ptashekas, Universitatea Stradins, Riga, Letonia. Scopul propus reprezintă elaborarea, aprobarea cu implementarea ulterioară al Protocolului Clinic Instituțional de profilaxie a trombozelor la pacienții oncologici.

9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (opțional)

Echipa Națională de Hemostază și Coagulare (România) sub egida Societății Române de Hematologie (SRH)

În baza rezultatelor cercetării noastre și interesului major pentru cercetarea hemostazei am primit o invitație deschisă pentru a ne alătura Echipei Naționale de Hemostază și Coagulare (România) sub egida Societății Române de Hematologie (SRH) care își propune să dezvolte un cadru național de excelență în hemostază și coagulare concentrându-se pe 3 direcții majore:

- Didactică: organizarea comună de seminarii, cursuri didactice.

- Aplicarea practică: ateliere practice și aplicații directe în gestionarea diferitor pacienți cu diferite maladii asociate cu tulburări complexe de coagulare pentru dezvoltarea abilităților clinice și de laborator.
- Cercetare: explorarea direcțiilor de cercetare unice și inovatoare prin aplicarea comună la proiecte de cercetare de pionierat care vor permite avansarea cunoștințelor în domeniu.

Colaborarea dată este la etapa de organizare prin aprobarea recunoașterii la nivel european a diplomei, cât și partea de visiting teacher.

Registrului pacienților cu limfom non-Hodgkin din Republica Moldova

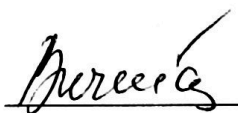
Discutarea oportunității realizării Registrului pacienților cu limfoame non-Hodgkin din Republica Moldova cu suportul dl profesor Massimo Federico lider al „Lymphoma group” din cadrul European Hematology Association (EHA) prin aderarea la baza de date dezvoltată cu RedCap pe un server administrat de Associazione Angela Serra. Cu succes acest registru a fost creat în Ucraina, România, Turcia.

10. Dificultățile în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (opțional)

Am întâlnit dificultăți în legătură cu durata îndelungată de acceptare sau neacceptare spre revizuire inițială, iar apoi de decizie a publicării rezultatelor cercetării în reviste Web of Science de specialitate cu IF. Acest fapt nu mi-a permis să mă încadrez în timp cu publicarea articolului preconizat pentru anul 2024.

11. Recomandări, propuneri (opțional).

Conducătorul de proiect Buruiană Sanda



Data

9.12.24.

L



Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2024 în cadrul proiectului

„Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin”

1. **Monografii** (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1. monografii naționale

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.

2. **Articole în reviste științifice**

2.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea IF)

2.1.1. NEGARA I, TOMULEASA C, BURUIANA S, EFREMOV DG. Molecular Subtypes and the Role of TP53 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Richter Syndrome. In: *Cancers*. 2024, nr. 16(12), pp. 2170. <https://doi.org/10.3390/cancers16122170>. IF 4.5. ISSN: 2072-6694.

3. **Teze ale conferințelor științifice**

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

3.1.1. BURUIANĂ S., ROBU M., TOMACINSCHII V., MAZUR M. Impactul anticorpilor anticardiolipinici, anti β 2glicoproteina I, anticoagulantul lupic asupra hemostazei în limfoamele nehodgkiniene. În: CONFER 2024. *Conferințele IRO Iași. Volum de rezumate*. Iași, România, 2024, vol. 13, pp. 88-89. <https://oncologieiasi.ro/volum-de-rezumate/>

3.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

3.2.1. BURUIANĂ S., TOMACINSCHII V., ROBU M., MAZUR-NICORICI L., MAZUR M. Specificitatea scorului Throly în Limfoamele Non-Hodgkin. În: *Mold J Health Sci*. 2024, nr. 11 (3) / ANEXA 2, p. 328. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/29001>

3.2.2. TOMACINSCHII V., ROBU M., BURUIANĂ S., DUDNIC C. Noua era a tratamentului limfomului difuz cu celula mare B: impactul agenților terapeutici noi. În: *Mold J Health Sci*. 2024, nr. 11 (3) / ANEXA 2, p. 328. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/29001>

3.2.3. BURUIANĂ S., MAZUR M., TOMACINSCHII V., ROBU M. Comorbiditățile în rândul pacienților cu Limfoame non-Hodgkin. În: *Mold J Health Sci*. 2024, nr. 11 (2) / ANEXA 1, p. 118. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/29001>

3.2.4. TOMACINSCHII V., BURUIANĂ S., ROBU M. Cazuistică hematologică: tumoră mediastinală rară-limfomul non-Hodgkin al zonei gri. În: *Mold J Health Sci*. 2024, nr. 11 (2) / ANEXA 1, p. 120. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/29001>

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2024

Pentru anul 2024 1 pagină

Pentru realizarea studiului de tip prospectiv „Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodgkin”, conform design-ului cercetării și criteriilor de eligibilitate prestabilite și aprobate de către Comisia de Etică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 32 din 28.01.2020) a fost complet colectată cohorta de 161 pacienți cu Limfoame non-Hodgkin (LNH) tratați și monitorizați în Departamentul Hematologie și Centrul Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic din RM. Pentru realizarea obiectivelor propuse și identificarea răspunsurilor la ipotezele înaintate, concomitent au fost petrecute 2 substudii:

1. Substudiul descriptiv de prevalență, care a prevăzut determinarea frecvenței anticorpilor aCL IgG, aCL IgM, anticorpilor β 2GP I IgG, β 2GP I IgM, AL la pacienții cu LNH cu specificarea în funcție de tipul limfomului, gen, vârstă, stadiul, prezența sau absența B simptomelor, localizarea focarului tumoral primar.

2. Substudiul de cohortă de prognostic pentru supravegherea în timp al respondenților cu evaluarea impactului aCL IgG, aCL IgM, anticorpilor β 2GP I IgG, β 2GP I IgM, AL și hemostazei asupra pacienților cu LNH evaluate în timp pe parcursul tratamentului specific și în funcție de eficacitatea lui, estimarea calității vieții, studiarea compleanței la tratament, impactului comorbidităților, satisfacției și a bunăstării generale al pacienților cu LNH prin aplicarea instrumentelor validate.

A fost elaborat un algoritm pentru aprecierea riscului asocierii dereglărilor de hemostază la pacienții cu LNH și anticorpi aCL, precum și au fost identificați factorii de risc individuali (gen, vârstă, comorbidități), factorii de risc specifici LNH (substratul tumorii, agresiv versus indolent, dimensiunea tumorii, gradul de diseminare a procesului malign, durata de imobilizare) și tratamentul lui (volumul chirurgiei pentru prelevarea biopsiei țesutului tumoral, imunoterapie, chimioterapie) cu impact asupra hemostazei. Acest fapt a permis identificarea grupelor de risc de pacienți cu LNH asociat riscului de dezvoltarea a tulburărilor de hemostază (evenimentului trombotic sau hemoragic).

Rezultatele analizei statistice aferente proiectului de cercetare au fost complet disponibilizate și au fost obținute prin aplicarea diferitor metode statistice: medii (intervale), mediane, abateri standard, valori minime și maxime, regresia multiplă, regresia logistică, riscul relativ, Odds Ratio, coeficientului de încredere p-value, Testul Mann Whitney U, Testul Wilcoxon rank, Testul Pearson's Chi-squared ș.a.

Rezultatele cercetării au fost prezentate sub formă de 2 rapoarte și 5 publicații științifice la 2 conferințe naționale și 1 conferință internațională și a fost editată monografia „Incursiune în Limfoamele non-Hodgkin asociate cu sindromul antifosfolipidic”.

For the year 2024 1 page

To carry out the prospective study "The impact of anticardiolipin antibodies and hemostasis on patients with non-Hodgkin's lymphomas", according to the research design and eligibility criteria established and approved by the Ethics Commission of the Nicolae State University of Medicine and Pharmacy Testemițanu" (minute no. 32 of 28.01.2020) the cohort of 161 patients with Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) treated and monitored in the Department of Hematology and the Diagnostic Consultative Center of the IMSP Oncological Institute of the Republic of Moldova. In order to achieve the proposed objectives and identify the answers to the submitted hypotheses, 2 substudies were carried out simultaneously:

1. The descriptive prevalence substudy, which provided for the determination of the frequency of aCL IgG, aCL IgM, β 2GP I IgG, β 2GP I IgM, AL antibodies in patients with NHL with the specification according to the type of lymphoma, gender, age, stage, the presence or absence of B symptoms, the location of the primary tumor focus.
2. Prognostic cohort substudy for the time surveillance of responders with the assessment of the impact of aCL IgG, aCL IgM, β 2GP I IgG antibodies, β 2GP I IgM, AL and hemostasis on patients with NHL evaluated over time during the specific treatment and according to its effectiveness, estimation of quality of life, study of treatment compliance, impact of comorbidities, satisfaction and overall well-being of NHL patients by applying validated tools.

An algorithm was developed to assess the risk of the association of hemostasis disorders in patients with NHL and aCL antibodies, as well as individual risk factors (gender, age, comorbidities), specific NHL risk factors (tumor substrate, aggressive versus indolent, tumor size, degree of dissemination of the malignant process, duration of immobilization) and its treatment (volume of surgery for biopsy of tumor tissue, immunotherapy, chemotherapy) with impact on hemostasis. This fact allowed the identification of risk groups of patients with NHL associated with the risk of developing hemostasis disorders (thrombotic or hemorrhagic event).

The results of the statistical analysis related to the research project were completely released and were obtained by applying different statistical methods: averages (intervals), medians, standard deviations, minimum and maximum values, multiple regression, logistic regression, relative risk, Odds Ratio, coefficient of confidence p-value, Mann Whitney U test, Wilcoxon rank test, Pearson's Chi-squared test, etc.

The research results were presented in the form of 2 reports and 5 scientific publications at 2 national and 1 international conferences, and the monograph "Incursion in non-Hodgkin's lymphomas associated with antiphospholipid syndrome" was published.

Conducătorul de proiect Buruiană Sanda

Buruiană Sanda

Data:

9.12.24.



Anexa 3 (obligatoriu)

Executarea devizului de cheltuieli,

conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2024

Cifrul proiectului: nr. 24.00208.8007.02/PD I

| Cheltuieli, mii lei | | | | |
|--|----------|--------------|------------------|--------------|
| Denumirea | Cod | | Anul de gestiune | |
| | Eco (k6) | Aprobat | Modificat +/- | Precizat |
| Burse de studii a studenților autohtoni | 281211 | 140.4 | | 140.4 |
| Deplasari in interes de serviciu peste hotare | 222720 | 8.4 | | 8.4 |
| Servicii editare | 222910 | 7.5 | | 7.5 |
| Servicii neatribuite altor aliniate | 222999 | 13.7 | | 13.7 |
| Cheltuieli curente neatribuite la alte categorii | 281900 | 2.0 | | 2.0 |
| Total | | 172.0 | | 172.0 |

Conducătorul organizației

Ceban Emil

Economist șef

Lupașco Svetlana

Conducătorul de proiect

Buruiană Sanda



Data:

3.12.24.

LȘ

INFORMAȚIE SUPLIMENTARĂ

1. **Nu vor fi examinate rapoartele care sunt incomplete**, lipsesc toate semnăturile și parafa instituției sau nu respectă cerințele de tehnoredactare.
2. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **pe animale** vor fi însoțite de avizul Comitetului de etică național/instituțional în corespundere cu HG nr.318/2019 *privind aprobarea Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Comitetului național de etică pentru protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice* (https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=115171&lang=ro).
3. Rapoartele anuale privind implementarea proiectelor ce implică activități de cercetare **cu implicarea subiecților umani** vor fi însoțite de avizul Comitetului instituțional de etică a cercetării, în corespundere cu prevederile *Convenției europene pentru protecția drepturilor omului și a demnității ființei umane față de aplicațiile biologiei și medicinei*, adoptată la Oviedo la 04.04.1997, semnată de către RM la 06.05.1997, **ratificată prin Legea nr. 1256-XV din 19.07.2002, în vigoare pentru RM din 01.03.2003**) și a protocoalelor adiționale.
4. **Nu pot fi prezentate informații identice în Rapoartele anuale ale mai multor proiecte.**
5. Se acceptă publicațiile în care expres sunt stipulate datele de identificare ale proiectului (denumire și/sau cifrul).
6. **Cerințe de tehnoredactare a Raportului:**
 - a) Se va exclude textul în culoare roșie din raport, întrucât reprezintă precizări referitor la informația solicitată.
 - b) Câmpurile cu mențiunea „*optional*” se completează dacă sunt rezultate ce se încadrează în activitățile respective. În absența rezultatelor, câmpurile rămân **necompletate (nu se exclud rubricile respective)**.
 - c) Raportul se completează cu caractere TNR – 12 pt, în tabelele referitor la buget și personal – 11 pt; interval 1,15 linii; margini: stânga – 3 cm, dreapta – 1,5 cm, sus/jos – 2 cm.
 - d) **Copertarea se va face după modelul european – spirală.**



MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: 022 205 106; e-mail: consiliul.stiintific@usmf.md

EXTRAS DIN DECIZIE

09.12.2024

nr. 8/1c

┌ Cu privire la rapoartele științifice anuale (etapa 2024) ┐
ale proiectelor din cadrul Programului de postdoctorat
(2024-2025)

În conformitate cu prevederile Regulamentului de organizare și desfășurare a programelor de postdoctorat, aprobat prin HG nr.499/2018, Ordinului Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare nr. 99 din 5 noiembrie 2020 cu privire la aprobarea Instrucțiunii privind raportarea anuală a implementării proiectelor din domeniile cercetării și inovării, precum și în rezultatul audierii publice a rapoartelor anuale de implementare ale proiectelor din cadrul programelor de postdoctorat, Consiliul științific

A DECIS:

1. A lua act de informația prezentată.
2. A aviza pozitiv raportul științific anual (etapa 2024) al proiectului din cadrul Programului de postdoctorat (2024-2025) „Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodjkin”, cifrul 24.00208.8007.02/PD 1, conducător de proiect dna Buruiană Sanda, dr. șt. med., conf. univ.
3. A prezenta raportul științific anual (etapa 2024) al proiectului din cadrul Programului de postdoctorat (2024-2025) „Impactul anticorpilor anticardiolipinici și hemostazei asupra pacienților cu limfoame non-Hodjkin”, cifrul 24.00208.8007.02/PD 1, conducător de proiect dna Buruiană Sanda, dr. șt. med., conf. univ., Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

Secretar al Consiliului științific,
dr. șt. med., conf.univ.

Diana Calaraș

