

INCIDENȚA ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI LA PACIENȚII PRIMARI CU LIMFOM NON-HODGKIN

Sanda BURUIANĂ

Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.4\(91\).34-38](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.4(91).34-38)

Rezumat

Limfomul non-Hodgkin (LNH) prezintă un grup de tumori maligne limfoproliferative, neomogen din punct de vedere histologic și biologic. Anticorpii antifosfolipidici (aFL) sunt anticorpi produși ca rezultat al interpretării eronate a fosfolipidelor membranelor plachetare. Este bine cunoscut faptul că anticorpii aFL sunt factori de risc generali care induc dereglarea procesului fiziologic de hemostază. Respectiv, prezintă interes aprecierea incidenței anticorpilor antifosfolipidici la pacienții primari cu limfom non-Hodgkin în funcție de vârstă, gender, tipul imunohistochimic, particularitățile focarului tumoral primar, gradul de diseminare a bolii. Conform rezultatelor studiului nostru am constatat o incidență de 14.8% a aFL la pacienții primari cu limfom non-Hodgkin, mai frecvent la bărbați și la persoanele cu vârsta mai mare de 50 de ani. Rezultatul pozitiv la testul de anticorpi aFL a fost confirmat în funcție de tipul imunohistochimic al limfomului malign, gradul de diseminare a procesului tumoral și independent de localizarea focarului tumoral (nodal sau extranodal) al LNH. Incidența tipurilor de anticorpi aFL a fost neuniformă cu predominarea evidentă a anticoagulantului lupic. Studiul dat a permis evaluarea incidenței anticorpilor antifosfolipidici la pacienții primari cu limfom non-Hodgkin.

Cuvinte-cheie: limfom non-Hodgkin, anticorpi antifosfolipidici, incidență

Summary

Incidence of antiphospholipid antibodies in new patients with non-Hodgkin lymphoma

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) presents a group of histologically and biologically inhomogeneous B and T cell neoplasms of lymphoid tissue with a completely unidentified etiology. Antiphospholipid antibodies (aPL) are antibodies produced as a result of misinterpretation of platelet membrane phospholipids. It is well known that antiphospholipid antibodies are general risk factors that induce the disorder of the physiological process of hemostasis. Respectively, it is interesting to appreciate the incidence of antiphospholipid antibodies in new non-Hodgkin lymphomas patients depending on age, sex, type of non-Hodgkin's lymphoma, the peculiarities of the onset of the disease, the degree of disease spread. According to the results of our study, we found a 14.8% incidence of aPL in primary patients with non-Hodgkin's lymphoma, more frequently in men and people older than 50 years. The positivity of aPL antibodies depended on the immunohistochemical type of malignant lymphoma, the degree of dissemination of the tumor process and independent of the location of the tumor focus (nodal or extranodal) of NHL. The incidence of aPL antibody types was uneven with the obvious predominance of

lupus anticoagulant. This study allowed the evaluation of the incidence of antiphospholipid antibodies in primary patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, antiphospholipid antibodies, incidence

Резюме

Частота антифосфолипидных антител у первичных пациентов с неходжкинской лимфомой

Неходжкинская лимфома (НХЛ) представляет собой группу гистологически и биологически неоднородных В-и Т-клеточных новообразований лимфоидной ткани с совершенно неустановленной этиологией. Антифосфолипидные антитела это антитела, вырабатываемые к фосфолипидом мембран тромбоцитов в результате неправильной интерпретации. Хорошо известен тот факт что, антифосфолипидные антитела являются общими факторами риска, вызывающими нарушение физиологического процесса гемостаза. Соответственно, представляет интерес оценить частоту встречаемости антифосфолипидных антител у первичных пациентов с неходжкинской лимфомой в зависимости от возраста, пола, иммуногистохимического типа, особенностей первичного очага опухоли, степени распространения заболевания. Согласно результатам нашего исследования, антифосфолипидные антитела были положительными в 14,8% случаев у первичных пациентов с неходжкинской лимфомой, чаще у мужчин и старше 50 лет. Положительность антифосфолипидных антител зависела от иммуногистохимического типа злокачественной лимфомы, степени распространения опухолевого процесса и не зависела от расположения опухолевого очага (узлового или экстранодального) НХЛ. Распространенность типов антифосфолипидных антител неравномерна с очевидным преобладанием волчаночного антикоагулянта. Это исследование позволило оценить частоту выявления антифосфолипидных антител у первичных пациентов с неходжкинской лимфомой.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, антифосфолипидные антитела, частота

Introducere

Limfomul non-Hodgkin (LNH) prezintă un grup de neoplasme cu celule B și T, neomogen din punct de vedere histologic și biologic, al țesutului limfoid cu etiologie pe deplin neidentificată [1, 2]. Numărul pacienților oncologici este în continuă creștere

și, respectiv, asocierea complicațiilor cauzate de dereglarea procesului de hemostază la fel este în constantă creștere [3, 4]. Incidența complicațiilor tromboembolice la pacienții cu limfom malign variază de la 1.5% la 59.5%, fiind evident mai mare decât incidența complicațiilor hemoragice [5, 6, 7]. În ultimul deceniu s-a demonstrat că evenimentele trombotice sunt asociate cu nivel crescut de anticorpi antifosfolipidici [8, 9, 10]. Prevalența anticorpilor aFL în populația generală variază între 1-5% și crește la asocierea patologiilor cronice, inclusiv maligne limfoproliferative [11, 12, 13]. Anticorpul aFL induce disfuncția concomitentă a multiplelor componente ale hemostazei: coagulării, fibrinolizei, endoteliului și trombocitelor, fapt ce determină un statut preponderent procoagulant, prin creșterea nivelurilor serice ale moleculelor de adeziune [14, 15, 16]. Probabil cea mai acceptată ipoteză este aceea că anumiți anticorpi aFL activează plachetele și alte celule, declanșând evenimentul trombotic [17, 18]. Rolul patogen al anticorpilor fosfolipidici în hemopatiile maligne este încă un subiect de discuție [19, 20].

Cercetarea prezentată a avut ca scop aprecierea incidenței anticorpilor antifosfolipidici la pacienții primari cu limfom non-Hodgkin în funcție de vârstă, gender, tipul imunohistochimic, particularitățile focarului tumoral primar, gradul de diseminare a bolii.

Materiale și metode

Studiul descriptiv transversal a inclus 81 de pacienți primari cu diagnosticul confirmat de LNH, tratați pe parcursul anului 2020 în cadrul Departamentului Hematologie al IMSP Institutul Oncologic al Republicii Moldova. În baza cercetărilor imunohistochimice ale biopstatului tumoral și în conformitate cu Clasificarea Internațională histologică și citologică a patologiilor tumorale ale țesutului hematopoietic și limfatic, propusă de OMS (2016), a fost stabilit tipul LNH.

Criteriile de includere în studiu au constituit: diagnosticul de LNH stabilit imunohistochimic, vârsta mai mare de 18 ani și acordul pacientului privind participarea în studiu. Au fost excluși din studiu pacienții cu vârsta până la 18 ani și care nu au acceptat participarea în cercetare.

Pacienții au fost investigați complex, inclusiv prin cercetarea anticorpilor anticardiolipinici (aCL) IgG, IgM, anticorpilor antiβ2glicoproteinei I (β2GP I) IgG, IgM prin metoda ELISA și a anticoagulantului lupic (AL) prin metoda Turbidimetrie. Pentru aprecierea gradului de diseminare al LNH și determinarea focarului tumoral primar au fost utilizate examenele clinic, radiologic și ultrasonor, cercetarea medulară prin aspirat și biopstat medular, investigații de laborator: hemoleucograma, parametrii biochimici ai sângelui.

Incidența anticorpilor aFL a fost apreciată la pacienții primari cu LNH în funcție de vârstă, gender, tipul imunohistochimic, particularitățile focarului tumoral primar, gradul de diseminare a bolii. A fost aplicată definiția Euro-Phospholipid pentru sindromul anticorpilor antifosfolipidici. Rezultatele obținute au fost prelucrate în programele statistice Microsoft-Excel. Caracteristicile clinice au fost prezentate ca valoare medie cu abaterea standard sau procent. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Rezultate obținute

În studiu au fost incluși 81 de pacienți (36 de bărbați și 45 de femei) cu diagnosticul de limfom non-Hodgkin, aflați în staționarul Departamentului Hematologie a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, cu vârsta cuprinsă între 32 și 78 de ani, a căror vârstă medie a fost de 57,1 ani. În conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională a limfoamelor maligne (Ann Arbor), au prevalat în 74.3% (95% ÎI: 64.7836%-83.8164%) cazuri LNH în stadiile generalizate (III și IV), spre deosebire de 25.7% (95% ÎI: 16.1836%-35.2164%) cazuri LNH în stadii locale (I și II) ale maladiei. Simptomele de intoxicare generală B (febra >38°, scăderea ponderală mai mult de 10% în ultimele 6 luni, transpirațiile nocturne excesive), care reprezintă un factor de prognostic negativ, au fost prezente la 57 (70%) (95% ÎI: 60.4836%-79.5164%) pacienți (Tab. 1).

Tabelul 1
Caracteristicile pacienților primari cu limfom non-Hodgkin

Parametri	Pacienți (n=81)
Intervalul de vârstă (ani)	21-78
Gender	
Bărbați	36 (44.4%) (95% ÎI: 34.8836%-53.9164%)
Femei	45 (55.6%) (95% ÎI: 46.0836%-65.1164%)
Tipurile de LNH	
Agresiv	42 (51.8%) (95% ÎI: 42.2836%-61.3164%)
Indolent	39 (48.2%) (95% ÎI: 38.6836%-57.7164%)
Gradul de diseminare a LNH	
Stadiul I, II	21 (25.7%) (95% ÎI: 16.1836%-35.2164%)
Stadiul III, IV	60 (74.3%) (95% ÎI: 64.7836%-83.8164%)
Simptomele de intoxicare	
A (lipsă)	24 (30%) (95% ÎI: 20.4836%-39.5164%)
B (prezență)	57 (70%) (95% ÎI: 60.4836%-79.5164%)
Anticorpul antifosfolipidici	
Pozitivi	12 (14.8%) (95% ÎI: 5.2836%-24.3164%)
Negativi	69 (85.2%) (95% ÎI: 75.6836%-94.7164%)

În cadrul grupului de studiu, anticorpul aFL au fost apreciați pozitivi la 12 (14.8%) (95% ÎI: 5.2836%-

24.3164%) pacienți primari cu LNH, mai frecvent la bărbați 7 (8.64%) și mai rar la femei 5 (6.16%). Raportul cazurilor de sinteză a anticorpilor aFL la pacienții primari cu LNH în funcție de gender a fost: femei:bărbați 1.0:1.4.

Conform rezultatelor studiului nostru, anticorpii aFL au fost apreciați pozitivi la pacienții primari cu LNH, cu vârsta cuprinsă între 21 și 71 de ani, media de vârstă constituind 51 de ani. Studiarea distribuției pacienților primari cu limfom non-Hodgkin și anticorpi aFL în funcție de vârstă a arătat că mai frecvent acești anticorpi au fost prezenți la pacienții primari cu LNH, cu vârsta mai mare de 50 de ani (8.64%), spre deosebire de pacienții primari cu vârsta mai mică de 50 de ani (6.16%).

Este necesar de menționat că a fost evidențiată o incidență neuniformă a confirmării pozitivității în ser a tipurilor de anticorpi aFL la pacienții primari cu LNH incluși în studiu. Rezultatele studiului nostru arată că anticorpii anti- β 2-glicoproteina I IgM și anticorpii aCL IgM au fost detectați foarte rar, doar la câte 1 pacient, ceea ce constituie a câte 1.25% cazuri. Semnificativ mai frecvent, în 12.3% cazuri a fost apreciat pozitiv AL. Anticorpii aCL IgG, anti β 2glicoproteină I IgG nu au fost detectați la pacienții incluși în studiu (figura 1).

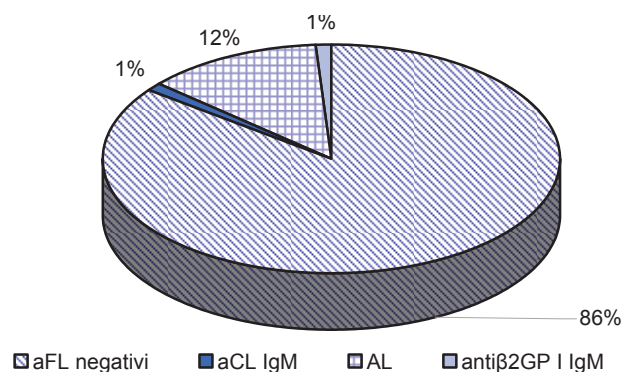


Figura 1. Tipul și frecvența anticorpilor antifosfolipidici la pacienții primari cu limfom non-Hodgkin

Interpretarea rezultatelor obținute la distribuția pacienților primari cu LNH și anticorpi aFL pozitivi în funcție de tipul de anticorp aFL și genderul pacientului, permite să afirmăm cu certitudine predominarea AL la bărbați (7.4%) față de cazurile de depistare a AL la femei (4.9%), raportul fiind femei:bărbați de 1:1.5. Anticorpii anti β 2glicoproteina I IgM și anticorpii anticardiolipinici IgM au fost detectați doar la femei.

În urma analizei frecvenței anticorpilor aFL pozitivi în funcție de tipul morfologic al LNH, s-a constatat o frecvență mai înaltă (9.87%) a sintezei anticorpilor aFL la pacienții primari cu LNH agresive, spre deosebire de LNH indolente, la care anticorpii aFL au fost confirmați pozitivi în 4.9% cazuri.

Studierea distribuției pacienților primari cu LNH și anticorpi aFL pozitivi în funcție de localizarea focarului primar tumoral a scos în evidență predominarea evidentă a debutului nodal (12.3%) al limfomului malign față de debutul extranodal (2.46%) în uter și splină.

Analiza pacienților primari cu LNH agresive și anticorpi aFL pozitivi a demonstrat că în 4.9% cazuri focarul tumoral primar a fost apreciat la nivelul nodulilor limfatici din mediastin, mai rar, în 2.46% cazuri, debutul bolii a avut loc în nodulii limfatici abdominali și doar în 1.23% cazuri limfomul malign agresiv s-a dezvoltat în nodulii limfatici inghinali și extranodal în uter. S-a constatat o diferență a distribuției debutului limfomului malign indolent și anticorpi aFL pozitivi, spre deosebire de distribuția debutului maladiei în limfoamele agresive, expuse anterior. Astfel, la pacienții primari cu LNH indolente și anticorpi aFL, în 2.46% cazuri, nodulii limfatici abdominali au constituit focarul tumoral primar și cu aceeași frecvență, în 1.23% cazuri, limfomul non-Hodgkin indolent s-a dezvoltat în splină și în nodulii limfatici inghinali.

În cadrul studiului nostru, am detectat o relație dintre frecvența constatării sintezei anticorpilor aFL și gradul de răspândire a procesului tumoral limfoproliferativ. Anticorpii aFL au fost confirmați pozitivi la 7 (11.6%) pacienți primari cu LNH cu grad înalt de diseminare a procesului tumoral (stadiul III și IV), preponderent în stadiul IV (10%).

Studierea distribuției pacienților primari diagnosticați cu LNH și anticorpi aFL, confirmați pozitivi, denotă o diferență în funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral și tipul limfomului malign. Anticorpii aFL au fost apreciați pozitivi la 5 (6.17%) pacienți primari cu limfoame agresive în stadiul local de diseminare a tumorii (I și II), preponderent cu stadiul II (3 (3.7%) pacienți). Anticorpii aFL au fost detectați pozitivi la 4 (4.9%) pacienți primari cu LNH indolente cu un grad înalt de diseminare (stadiul IV).

Discuții

Anticorpii aFL în populația generală variază între 1-5% și crește la asocierea patologiilor inflamatorii cronice, infecțioase, precum și la dezvoltarea bolilor oncologice [11]. Rezultatele studiului nostru demonstrează o incidență de 14.8% a anticorpilor aFL la pacienții primari cu LNH.

Studierea distribuției pacienților primari cu limfom non-Hodgkin și anticorpi aFL în funcție de vârstă a evidențiat o frecvență mai înaltă a acestor anticorpi în serul pacienților primari cu LNH cu vârstă mai mare de 50 de ani (8.64%), spre deosebire de pacienții primari cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani (6.16%). Acest fapt nu contrazice datele din

literatura de specialitate, care menționează cazuri de estimare mai frecventă a titrelor anticorpilor aFL la persoanele adulte, preponderent la persoanele în etate [11, 20].

Detectarea anticorpilor aFL în serul pacientului prezintă un risc de inducere a dereglărilor de hemostază, iar prezența AL constituie un factor de risc protrombotic superior detectării anticorpilor anticardiolipinici IgG, IgM, IgA și/sau β 2-GP-I IgG, IgM și prezintă o frecvență mai mare de depistare la pacienții cu hemopatii maligne, inclusiv cu limfoame maligne [20, 21]. Rezultatele studiului nostru relatează pozitivitatea AL în 12.3% cazuri din numărul total de 81 de pacienți primari cu limfoame ne Hodgkiniene incluși în studiu, spre deosebire de anticorpii anti β 2glicoproteina I IgM și anticorpii aCL IgM care au fost detectați foarte rar, doar la câte 1 pacient primar (a câte 1.25% cazuri, respectiv).

În cadrul studiului nostru am demonstrat că incidența anticorpilor aFL la pacienții primari diagnosticați cu LNH este în funcție de tipul imunohistochimic și gradul de diseminare a procesului tumoral. În urma analizei distribuirii pacienților cu anticorpi aFL și limfom non-Hodgkin, s-a constatat o incidență mai înaltă a anticorpilor aFL la pacienții primari cu LNH agresive (9.87%), spre deosebire de pacienții primari cu LNH indolente (4.93%). Au fost atestați pozitivi anticorpii aFL la 7 (11.6%) pacienți primari cu LNH cu un grad înalt de diseminare (stadiul III și IV), preponderent în stadiul IV - 6 (10%) pacienți. Acest fapt confirmă datele literaturii de specialitate care menționează cazuri de estimare a anticorpilor aFL în procesele tumorale agresive și cu un stadiu avansat al bolii [22, 23]. Relația dintre gradul de diseminare mai răspândit al procesului tumoral și pozitivitatea anticorpilor aFL ar putea fi explicată prin faptul că un număr mai mare de celule tumorale induc sinteza mai multor anticorpi.

Există numeroase rapoarte și studii clinice cu privire la sinteza de anticorpi aFL în maladiile oncologice în care prevalența și incidența acestor anticorpi este variabilă în funcție de studiu, totuși, în cazul depistării prezenței lor, trebuie să fim conștienți de un risc trombotic suplimentar la pacientul neoplazic [24, 25, 26]. În pofida progreselor înțelegerii proceselor patologice care stau la baza sintezei autoanticorpilor, capacitatea de a identifica persoanele cu cel mai mare risc de tromboză rămâne o provocare [27]. Înțelegerea factorilor implicați în trombogeneză permit medicului clinician să aprecieze just riscul posibil, să ia decizii clinice juste, individualizate privind profilaxia și tratamentul complicațiilor tromboembolice [28].

Concluzii

1. Se constată o incidență mare a pozitivității aFL la pacienții primari cu limfom non-Hodgkin (14.8%), mai frecvent la bărbații și la persoanele cu vârsta mai mare de 50 de ani.
2. Incidența ridicată a anticorpilor aFL la pacienții primari cu LNH este în funcție de tipul imunohistochimic al limfomului malign și gradul de diseminare a procesului tumoral.
3. Anticorpii aFL sunt apreciați pozitivi independent de localizarea focarului tumoral (nodal sau extranodal) al LNH.
4. Incidența tipurilor de anticorpi aFL la pacienții primari cu LNH este neuniformă, cu predominarea evidentă a anticoagulantului lupic.

Bibliografie

1. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом. В: *Практическая онкология*. 2004, №. 5, том 3, стр. 163-168.
2. Solomon J., Arcila M. Molecular Diagnostics of Non-Hodgkin Lymphoma. In: *The Cancer Journal*. 2020, nr. 26, vol. 3, pp. 186-194.
3. Ikeda S., Koga S., Yamagata Y. et.al. Comparision of the effects of endoxaban an oral direct factor Xa inhibitor on venous thromboembolism between patients with and without cancer. In: *Journal Cardiology*. 2018, nr. 72, pp. 120-127.
4. Buruiana S. Managementul riscului complicațiilor tromboembolice în oncologie. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021, nr. 1, vol. 88, pp. 57-62.
5. Murillo C., Ordoñez K., Figueroa E. et. al. Venous Thromboembolism (VTE) in Adults with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) a Retrospective Cohort Study. In: *Blood*. 2017, nr. 130 (Supplement 1), pp. 4906.
6. Фёдоров А., Дмитриев В., Липай Н. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз. В: *Онкогематология*. 2018, №. 2, том 13, стр. 9-21.
7. Липай Н., Фёдоров А., Дмитриев В. Тромботические осложнения у детей с неходжкинскими лимфомами. В: *Онкогематология*. 2013, №. 2, стр. 41-46.
8. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Шмонин А.А., и др. Анализ спектра антифосфолипидных антител у пациентов с тромбозами и привычным невынашиванием беременности. В: *Медицинская иммунология*. 2018, № 20, том 5, стр. 753-762.
9. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). В: *Научно-практическая ревматология*. 2014, № 52, том 1, стр. 56-71.
10. Волкова М.В., Кундер Е.В., Генералов И.И., Роггенбук Д. Анти- фосфолипидные антитела: современные представления о патогенетическом действии и лабораторной диагностике. В: *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2015, №14, том 3, стр. 6-15.
11. Manukyan D., Rossmann H., Schulz A., Zeller T., Pfeiffer N., Binder H. et al. Distribution of antiphospholipid antibodies in a large population-based German cohort. In: *Clin Chem Lab Med*. 2016, nr. 54, pp. 1663-70.

12. Kungwankiatichai S, Nakkinkun Y, Owattanapanich W, Ruchutrakool T. High Incidence of Antiphospholipid Antibodies in Newly Diagnosed Patients With Lymphoma and a Proposed aPL Predictive Score. In: *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620928392. doi:10.1177/1076029620928392.
13. Kunawuttinankorn W, Tanyasalinsook K, Rojnuckarin P. Incidence and risk factors for venous thromboembolism Thai hospitalized lymphoma patients. In: *Pharm. Sci. Asia*. 2018, nr. 45, vol. 2, pp. 114-122.
14. Musial J. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. In: *Thromb Res*. 2012, nr. 129, vol. 3, pp. 345-7.
15. Buruiana S., Mazur M., Robu M. et al. The frequency of Anticardiolipin Antibodies in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. In: *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020, nr. 20, vol. 1, p. 282.
16. Wu M., Barnard J., Kundu S., McCrae K.R. A novel pathway of cellular activation mediated by antiphospholipid antibody-induced extracellular vesicles. In: *J Thromb Haemost*. 2015, nr. 13, vol. 10, pp. 1928-40.
17. Muller-Calleja N., Lackner K.J. Mechanisms of cellular activation in the antiphospholipid syndrome. In: *Semin Thromb Hemost*. 2018, nr. 44, vol. 5, pp. 483-92.
18. Pierangeli S.S., Vega-Ostertag M.E., Raschi E. et al. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo. In: *Ann Rheum Dis*. 2007, nr. 66, vol. 10, pp. 1327-33.
19. Charfurvedi S., Mc Crae K. The antiphospholipide syndrome: still an enigma. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015, nr. 1, pp. 53-60.
20. Дмитриев В.В., Федорова А.С., Липай Н.В., и др. Свертывание крови и антикоагулянтная терапия при венозных тромбозах, осложнивших лечение детей, подростков и молодых взрослых с лимфомами. В: *Онкогематология*. 2018, № 4, том 13, стр. 37-45.
21. Payandeh M., Sadeghi M., Sadeghi E. Advances in non-Hodgkin's lymphoma. In: *American Journal of Cancer Prevention*. 2015, nr. 3, vol. 5.
22. Lund J., Ostgard L., Prandoni P. Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark. In: *Thrombosis Research*. 2015, nr. 136, pp. 917-923.
23. Sanfilippo K. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. In: *Thrombosis Research*. 2016, nr. 143, pp. 86-90.
24. Ionescu R. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2021, nr. 30, vol. 1. doi: 10.37897/RJR.2021.1.2.
25. Islam A., Tayar JH, Fa'ak F. et al. Systematic review of observational studies reporting antiphospholipid antibodies in patients with solid tumors. In: *Blood Advanse*. 2020, nr. 4, vol. 8, pp. 1746-1755.
26. Buruiana S., Robu M., Mazur-Nicorici L. ș.a. Prevalența anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu limfom Non-Hodgkin. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, nr. 2, vol. 66, pp. 114-117.
27. Chan T., Hwang Y., Tse E. Risk assessment of venous thromboembolism in hematological cancer patients: a review. In: *Expert Review of Hematology*. 2020, nr. 13, vol. 5, pp. 471-480.
28. Pusterla S., Previtali S., Marziali S. et. al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: Prevalence and clinical significance. In: *The Hematology Journal*. 2004, nr. 5, vol. 4, pp. 341-6.

Sanda Buruiană, dr. șt. med.,
 conferențiar universitar,
 IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
 tel: +373 69384040,
 e-mail: sandaburuiana69@gmail.com