

## **Raport științific**

*privind implementarea proiectului în perioada ianuarie – decembrie 2019*

Titlul proiectului: **Registru de Limfoame Non-Hodgkin de noua generație bazat pe ontologie și fuziunea datelor**

**Etapa 2: Implementarea unui registru NHL populațional în regiunea de NV din România utilizând soluția completă de înregistrare NHL de ultimă generație**

**Obiectivul general ale proiectului.** Dezvoltarea unei metode de înregistrare a limfoamelor Non-Hodgkin (LNH) pe baza tehnicilor combinate de ontologie și de fuziune a datelor, pentru integrarea datelor la nivel de pacient cu date administrative și demografice din mai multe surse, pentru a crea un set de date asociat care ar putea fi interogată în moduri noi.

**Obiectivul specific 1:** Dezvoltarea unei soluții complete de înregistrare a LNH, capabil să furnizeze integrare de date multisursă, consistență semantică și integritatea datelor.

Pentru îndeplinirea acestui obiectiv am desfășurat următoarele activități cuprinse în Planul de Lucru pentru Etapa 2:

Activitatea 2.1. Dezvoltarea versiunii beta a soluției software (baza de date și interfața utilizator)

Activitatea 2.4. Activități administrative de implementare a registrului

Activitatea 2.5. Apel de date pentru înregistrarea pacienților cu Limfom Non-Hodgkin din regiunea de Nord-Vest a României - faza I

Activitatea 2.7. Organizarea unei serii de seminarii de instruire axate pe înregistrarea cancerului, în special în cazul înregistrării pacienților cu Limfom Non-Hodgkin.

Livrabilele prevăzute pentru această etapă:

- Soluția software de nouă generație, versiune beta, pentru înregistrarea limfoamelor Non-Hodgkin;
- Raport privind lucrările sesiunii de training.

Am implementat o platformă Web semantică care permite utilizatorilor să formuleze interogări incrementale definite de utilizator care vor fi dublate, în faza a doua de dezvoltare, cu o interfață grafică. Web-ul semantic poate fi văzut ca un web de generație viitoare, în care informațiile primesc un sens bine definit, permițând mai bine calculatoarelor și oamenilor să lucreze în cooperare. Ontologiile constituie mecanismul standard de reprezentare a cunoștințelor pentru Web Semantic. Tehnologii precum OWL (Web Ontology Language) pentru construcția ontologiei permit o reprezentare formală a domeniului. Datele clinice sunt stocate la ora actuală predominant în baze de date relaționale. Pentru transformarea datelor relaționale în formate semantice am urmărit 3 pași: (1) definirea regulilor de mapare între câmpurile bazei de date și ontologie; (2) generarea de date OWL; și (3) importarea datelor OWL în baza de date semantice.

Ontologia conține un total de 247 de clase, 13 proprietăți și 18 proprietăți de obiect, cu 974 axiome logice. Ontologia acoperă următoarele clase:

· *Pacientul* reprezintă o persoană cu orice tip de limfom Non-Hodgkin. Proprietăți: sex, data nașterii, diagnostic, terapii și evoluția bolii.

· *Starea pacientului* reprezintă starea de sănătate a pacientului la un moment dat. Proprietăți: Statusul de performanță OMS în momentul evaluării.

· *Diagnosticul* reprezintă diagnosticul pacientului la un moment dat. Sistemul de clasificare este superclasa tuturor claselor și se bazează pe sistemele de clasificare a limfopatiilor maligne: Clasificarea WHO 2016, Clasificarea WHO-EORTC a limfoamelor cutanate, ICD-O-3, ICD-10, gradare, sistemul de stadializare Ann Arbor, markeri moleculari și genetici.

· *Terapia* reprezintă terapiile administrate unui pacient la un moment dat. Diferite tipuri de terapie au fost modelate în ontologie ca subclase din clasa Terapie. Proprietăți: medicație, data de început și data de încheiere.

· *Cursul bolii* reprezintă cursul bolii pacientului pentru un diagnostic la un moment dat. Diferite tipuri, ca remisie completă, progresie, recurență și altele au fost modelate în ontologie ca subclase ale clasei de curs de boală. Proprietăți: condițiile și data pacientului.

Clasele și subclasele au fost modelate în interfața utilizator printr-un sistem de combo-box înlănțuite și paneluri condiționate.

Platforma a fost testată intern, iar începând în luna decembrie 2019 va fi disponibilă la adresa:

<https://www.nextgenrel.ro>

În cadrul activităților administrative de implementare a registrului am făcut demersuri pentru înregistrarea domeniului de internet **nextgenrel.ro**, precum și certificare SSL.

În luna decembrie 2019 va fi organizată și prima serie de sesiuni de training cu specialiști care vor fi implicați în utilizarea registrului. Agenda propusă pentru această sesiune de training este:

- Revizuirea din 2016 a clasificării WHO (OMS) a neoplasmelor limfoide - Reguli de codificare pentru topografie, morfologie, comportament și grad
- Etapa de codificare - principii și aspecte specifice
- Utilizarea soluției software NextGenReL bazată pe ontologie
- Discuții deschise

Intenționez ca aceste sesiuni de training să continue și după finalizarea proiectului, asigurând astfel sustenabilitatea proiectului.

De asemenea, după sesiunea de training, va fi lansat și primul apel de date pentru înregistrarea pacienților cu Limfom Non-Hodgkin din regiunea de Nord-Vest a României.

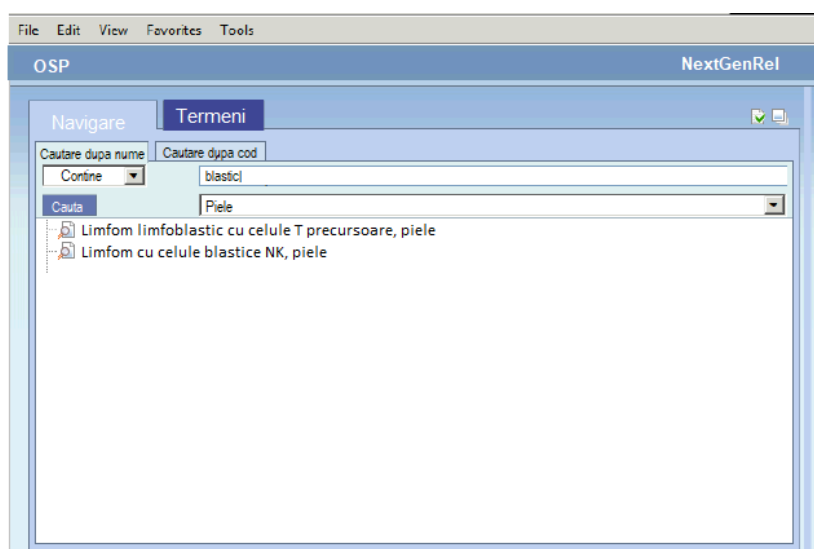
## Obiectivul specific 2. Diseminare

### Activitatea 2.2. Elaborarea unui articol pentru publicare într-o revistă de specialitate cotate ISI

### Activitatea 2.6. Analiza statistică a datelor colectate din regiunea de NV a României

Limfoamele cutanate primare sunt un grup eterogen a limfoamelor cu celule T și B care sunt prezente în piele cu nicio dovadă de boală extra cutanată în momentul diagnosticării. Clasificarea consensuală a Organizației Mondiale a Sănătății și a Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (WHO-EORTC) din 2005 a servit ca un standard de aur pentru diagnosticul și clasificarea acestor afecțiuni. În septembrie 2018, o versiune actualizată a WHO-EORTC a fost publicată în cea de-a patra ediție a *WHO Classification of Skin Tumours Blue Book*. Datorită faptului că limfoamele cutanate reprezintă un subgrup distinct care pune cele mai mari probleme din punct de vedere al unui registru de limfoame am decis să studiez în particular acest tip de limfom în contextul testării soluției software de nouă generație pentru înregistrarea limfoamelor Non-Hodgkin.

Limfoamele cutanate primare (CL) generează provocări diagnostice, terapeutice și de înregistrare datorită rarității, eterogenității și caracteristicilor lor unice. Până în prezent, doar puține studii populaționale au fost efectuate și nu există niciun studiu populațional care să se concentreze pe CL în România. Scopul nostru a fost de a raporta particularități de incidență pentru subtipuri specifice din regiunea Nord-Vest a României prin translatarea înregistrărilor nestructurate din Registrul Regional de Cancer Nord-Vest (RRCNV) în platforma semantică a Registrului de Limfoame Non-Hodgkin. De asemenea am proiectat și realizat o Procedură de Căutare Bazată pe Ontologie (OSP) destinată identificării limfomului cutanat primar în rapoartele de patologie. Prin această modalitate am reușit să identific cazuri care nu fuseseră înregistrate în RRCNV și ca atare să îmbunătățesc indicatorii de calitate ai registrului.



Cazurile CL au fost clasificate conform clasificării consensuale WHO-EORTC din 2005, iar acolo unde a fost posibil, unele cazuri au fost reevaluate și clasificate în conformitate cu actualizarea pentru 2018. Au fost incluse în analiză cazurile de limfom primar cutanat identificate în regiunea de Nord-Vest în perioada 2008 – 2013. Rezultatele obținute sunt sintetizate în Tabelul 1.

<b>Tabelul 1.</b>	<b>Nr.</b>	<b>Frecvența, %</b>	<b>Tipul de celulă, %</b>	<b>M/F ASRR</b>	<b>USA SEER<sup>1</sup> %, ASRR</b>	<b>Europa de Vest<sup>2*</sup>, %</b>
<b>Total</b> M: ASR = 0.24 F: ASR = 0.16	<b>48</b>			<b>1.51</b>	<b>1.72</b>	
<b>Limfom cutanat cu celule T</b> M: ASR = 0.18 F: ASR = 0.12	<b>34</b>	<b>70.8</b>		<b>1.49</b>	<b>71.5 1.70</b>	<b>75 - 80</b>
Comportament clinic indolent						
<b>Mycosis fungoides</b>	<b>9</b>	<b>18.8</b>	26.5		<b>38.3</b>	<b>39</b>
<b>Tulburări limfoproliferative ale celulelor T ale pielii CD30 +</b>	<b>5</b>	<b>10.4</b>	14.8		<b>10.2</b>	<b>20</b>
Limfom anaplastic cutanat primar	4	8.3				8
Papuloză limfomatoidă	1	2.1				12
<b>Limfom cutanat acral cu celule T CD81</b>	<b>1</b>	<b>2.1</b>	2.9		-	<b>&lt;1</b>
Comportament clinic agresiv						
<b>Sindrom Sézary</b>	<b>2</b>	<b>4.2</b>	5.8		<b>0.8</b>	<b>2</b>
<b>Limfom cutanat periferic primar cu celule T, NOS</b>	<b>16</b>	<b>33.3</b>	47.1		<b>20.8</b>	<b>8</b>
<b>Limfom limfoblastic cu celule T precursoare</b> Limfom cu celule blastice NK	<b>1</b>	<b>2.1</b>	2.9		<b>0.2</b>	-
<b>Limfom cutanat cu celule B</b> M: ASR = 0.06 F: ASR = 0.04	<b>14</b>	<b>29.2</b>		<b>1.57</b>	<b>28.5 1.76</b>	<b>20 - 25</b>
Comportament clinic indolent						
<b>Limfom cutanat primar cu celule B ale zonei marginale</b>	<b>5</b>	<b>10.4</b>	35.8		<b>7.1</b>	<b>9</b>
<b>Limfom cutanat primar cu celule B ale zonei folicular-centrale</b>	<b>1</b>	<b>2.1</b>	7.1		<b>8.5</b>	<b>12</b>
Comportament clinic intermediar						
<b>Limfom cutanat primar difuz cu celule B mari</b>	<b>6</b>	<b>12.5</b>	42.9		<b>11.4</b>	<b>5</b>
<b>Limfom limfocitic mic</b>	<b>1</b>	<b>2.1</b>	7.1		<b>0.8</b>	-
<b>Limfom cutanat Burkitt</b>	<b>1</b>	<b>2.1</b>	7.1		<b>0.1</b>	-

1 Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064–5073.

2 Willemze, R., Cerroni, L., Kempf, W., Berti, E., Facchetti, F., Swerdlow, S. H., & Jaffe, E. S. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019 133: 1703-1714.

\* Pe baza datelor incluse în Registrele de Limfoame din Olanda și Austria, între 2002 și 2017.

Incidența specifică pe grupe de vârstă (la 100.000 de persoane-ani) pe sexe, în regiunea de Nord-Vest, între 2008 și 2013 este reprezentată în figura 1 pentru limfoamele primare cutanate cu celule T, respectiv în figura 2 pentru limfoamele primare cutanate cu celule B:

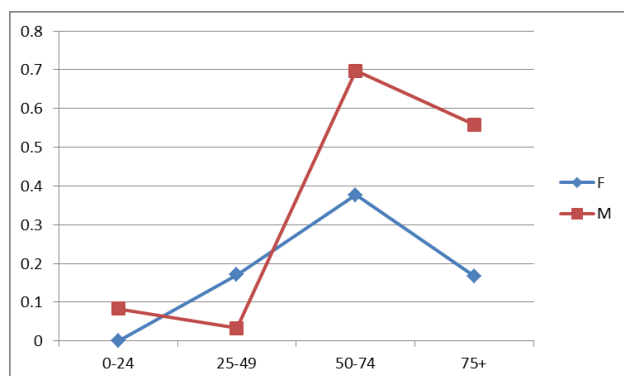


Figura 1.

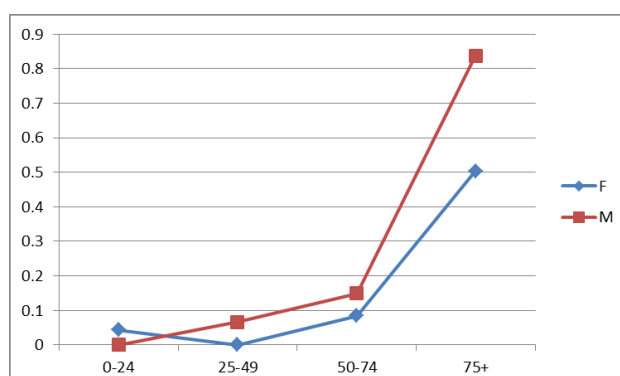


Figura 2.

Se poate observa o incidență ușor mai mare a limfomului cutanat la bărbații din regiunea nord-vestică a României. (Rata ASR 1.51). Notăm de asemenea o rată mai mare de incidență a limfoamelor cutanate cu celule B la bărbații mai în vârstă (peste 75 de ani).

Notăm o frecvență ușor diferită a principalelor subtipuri de limfom cutanat comparativ cu cele raportate în lumea occidentală, cu o frecvență mai mare a subtipurilor de limfom intermediare și agresive. Aceasta ar putea explica o rată de supraviețuire relativă mai slabă la 5 ani.

Diseminarea acestor rezultate am realizat-o prin prezentarea unui E-Poster în cadrul Conferinței internaționale **EORTC Cutaneous Lymphoma Meeting 2019 "Insights în research and patient care"**, care a avut loc la Atena, Grecia, în perioada 26.09.2019 – 28.09.2019. Titlul prezentării: "**Primary cutaneous lymphoma patterns in the North-Western region of Romania**". Rezumatul a fost publicat în Volumul de rezumate al Conferinței publicat într-un volum dedicat al **European Journal of Cancer (Volume 119:S23)**, revistă de specialitate cotate ISI având având **Factorul de Impact 6.680**. DOI: 10.1016/S0959-8049(19)30575-1

Pentru o analiză aprofundată este necesară o reevaluare a cazurilor, o standardizare a rapoartelor histopatologice și pentru viitor înregistrarea cazurilor în Registrul de Limfoame Non-Hodgkin dezvoltat în cadrul acestui proiect.

Analiza mai aprofundată a celor 48 de cazuri de limfom cutanat se constituie într-un articol pe care îl pregătim pentru publicare într-o revistă de specialitate cotate ISI.

### **Obiectivul specific 3. Management**

#### **Activitatea 2.3. Monitorizarea proiectului și pregătirea rapoartelor necesare**

În cadrul acestei activități am urmărit în continuare dezvoltarea coordonată și coerentă a întregului proiect până la atingerea obiectivelor de etapă cu încadrarea în bugetul alocat și în conformitate cu planul de monitorizare privind integrarea tuturor activităților de implementare a proiectului, controlul riscurilor și costurilor, comunicarea internă și externă și asigurarea obținerii de rezultate. Am avut în vedere actualizarea website-ului proiectului și întocmirea documentației necesare pentru achiziționarea unui laptop, prevăzut în bugetul proiectului, pe care îl voi folosi pentru desfășurarea sesiunilor de training cu specialiștii care vor fi implicați în utilizarea Registrului de Limfoame Non-Hodgkin. Adresa website-ului proiectului este:

<http://nwcportal.iocn.ro/NextGenRel/Default.aspx>

Director proiect, Dr. Bogdan FETICA

Mentor, Prof.Dr. Alexandru IRIMIE

### **Bibliografie**

1. Zhang, H., Guo, Y., Li, Q. et al. An ontology-guided semantic data integration framework to support integrative data analysis of cancer survival. *BMC Med Inform Decis Mak* 18, 41 (2018).
2. AAIAbdulsalam, A. K., Garvin, J. H., Redd, A., Carter, M. E., Sweeny, C., & Meystre, S. M. (2018). Automated Extraction and Classification of Cancer Stage Mentions from Unstructured Text Fields in a Central Cancer Registry. *AMIA Joint Summits on Translational Science proceedings. AMIA Joint Summits on Translational Science, 2017*, 16–25.
3. Jensen PB, Jensen LJ, Brunak S. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care. *Nature Reviews Genetics*. 2012;13(6):395.
4. Esteban-Gil A, Fernández-Breis JT, Boeker M. Analysis and visualization of disease courses in a semantically-enabled cancer registry. *Journal of Biomedical Semantics*. 2017;8(1):46.
5. Quintanilla-Martinez, L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematological Oncology*. 2017; 35( S1): 37– 45.
6. Rein Willemze, Lorenzo Cerroni, Werner Kempf, Emilio Berti, Fabio Facchetti, Steven H. Swerdlow, Elaine S. Jaffe; The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133 (16): 1703–1714.