

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)

41
35
402

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

Finalizarea cercetărilor particularităților clinico-diagnostice ale leucemiei mieloide cronice, precum și a opțiunilor manageriale și de tratament.

2. Obiectivele etapei 2024 (obligatoriu)

1. Monitorizarea evoluției LMC și a răspunsului clinic-hematologic, citogenetic și molecular la tratament la pacienții înrolați în studio, inclusiv cu formele refractare și recidive.
2. Evaluarea impactului pandemiei COVID-19 asupra evoluției clinico-hematologice și rezultatelor tratamentului LMC.
3. Analiza eficacității terapiei de mentenanță cu inhibitorii tirozinkinazelor în LMC.
4. Completarea bazei de date prin introducerea informației numerice și calitative noi.
5. Editarea și publicarea monografiei cu titlu: Leucemia mieloidă cronică: incursiuni contemporane în profilul epidemiologic, clinico-biologic, diagnosticul și tratamentul.
6. Schițarea tezei de postdoctorat conform cerințelor ANACEC.
7. Diseminarea și publicarea rezultatelor cercetării în cadrul proiectului de postdoctorat.

42
30
40^s

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024

1. Examinările clinico-paraclinice în dinamică ale pacienților înrolați conform proiectului de postdoctorat, protocolului unic aprobat în IMSP Institutul Oncologic și Disciplina de hematologie.
2. Evaluarea dinamică a rezultatelor examenului citogenetic (cariotipare, FISH) și efectuarea analizei PCR în regimul timpului real de determinare cantitativă a transcriptelor p210 și p190 a genei himerice de fuziune BCR-ABL în celulele sangvine.
3. Detectia mutațiilor în gena de fuziune BCR/ABL1 (c.944C>T/p.T3151, etc.) prin metoda PCR în regimul timpului real și determinarea LDH la pacienții cu LMC pentru depistarea precoce a formelor refractare și recidivelor.
4. Determinarea și evaluarea indicatorilor clinico-hematologici și monitorizarea răspunsului molecular la tratament cu inhibitorii tirozinkinazei la pacienții cu COVID-19.
5. Determinarea dinamică și evaluarea indicatorilor clinico-hematologici, monitorizarea răspunsului molecular la pacienții pe fundal de discontinuarea tratamentului cu inhibitorii tirozinkinazei.
6. Mobilitatea științifică/academică aferentă proiectului de cercetare postdoctorală - deplasarea în UMF „Carol Davila” și Institutul Clinic Fundeni.
7. Participarea la evenimentele științifice, seminare și atelierele de lucru aferente proiectului de cercetare: Congresul EHA (European Hematology Association) 2024, Simpozionul anual ELN (European LeukemiaNet) 2024, a XXX-a Conferința Națională SRH (Societatea Română de Hematologie), RSU Research Week 2024-20253, CONFER2024.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024

1. Au fost efectuate examinările clinico-paraclinice în dinamică ale pacienților înrolați conform proiectului de postdoctorat, protocolului unic aprobat în IMSP Institutul Oncologic și Disciplina de hematologie.
2. Au fost evaluate în dinamică rezultatele examenului citogenetic (cariotipare, FISH) și efectuată investigația PCR în regimul timpului real de determinare cantitativă a transcriptelor p210 și p190 a genei himerice de fuziune BCR-ABL în celulele sangvine.
3. Au fost întreprinsă detectarea mutațiilor în gena de fuziune BCR/ABL1 (c.944C>T/p.T3151, etc.) prin metoda PCR în regimul timpului real și determinarea LDH la pacienții cu LMC pentru depistarea precoce a formelor refractare și recidivelor.
4. Sunt evaluați indicatorii clinico-hematologici și monitorizat răspunsul molecular la tratament cu inhibitorii tirozinkinazei la pacienții cu COVID-19.
5. S-au efectuat determinarea dinamică și evaluarea indicatorilor clinico-hematologici, monitorizarea răspunsului molecular la pacienții pe fundal de discontinuarea tratamentului cu inhibitorii tirozinkinazei.

43
34
904

6. A fost realizată mobilitatea științifică/academică aferentă proiectului de cercetare postdoctorală – stagiu de cercetare în UMF „Carol Davila” și Institutul Clinic Fundeni.
7. Am participat la evenimentele științifice, seminare și atelierele de lucru aferente proiectului de cercetare: Congresul EHA (European Hematology Association) 2024, Simpozionul anual ELN (EuropeanLeukemiaNet) 2024, a XXX-a Conferința Națională SRH (Societatea Română de Hematologie), RSU Research Week 2024-2025, SOHO 2024, CONFER2024.

5. Rezultatele obținute:

În anii 2021-2023 incidența hemopatiilor maligne Republica Moldova a demonstrat tendința continuă de creștere, atingând în anul 2023 cel mai înalt nivel – 23,1 cazuri la 100000 de populație. incidența LMC nu a prezentat vre-un patern semnificativ al tendinței (Figura 1) și a fost similară cu cea din țările din Europa de Vest și America de Nord. Studiul nostru a relevat o rată ponderabilă (13,31%) a leucemiilor mieloid acute și cronice (C92) în cadrul structurii morbidității prin neoplazii ale țesutului hematopoietic și limfoid.

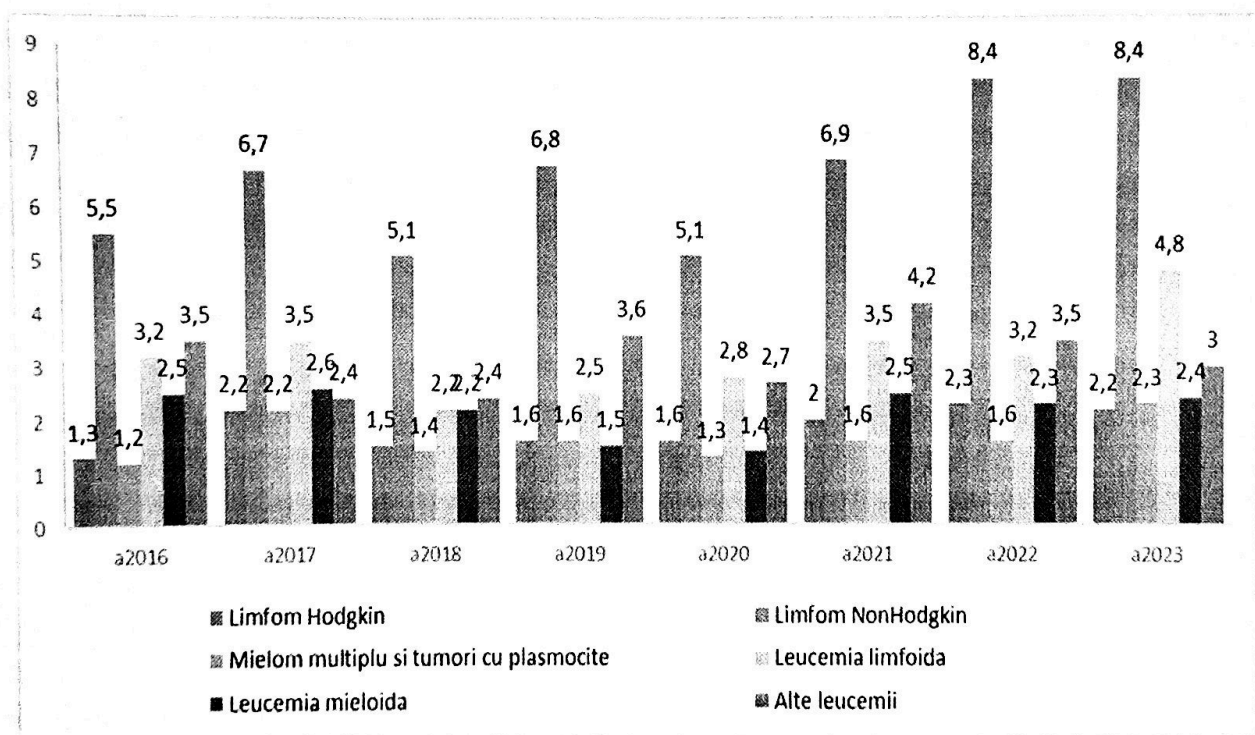


Figura 1. Incidența hemopatiilor maligne în funcție de entitate nozologică la 100000 de populație în Republica Moldova în anii 2016-2023

Eșantionul de cercetare a înrolat 126 (52,7%) de cazuri de gender masculin și 113 (47,3%) de cazuri de gender feminin cu LMC, cu reprezentanța statistică. Spre deosebire de majoritatea hemopatiilor maligne în LMC în prezent nu se constată predominarea a unui gender în eșantionul general, raportul bărbați:femei fiind 1,11:1. Repartiția pe grupuri de vârstă indică o frecvență crescută a subiecților din categoria de vârstă până la 60 de ani, constituind 179 din

44
38
405

cazuri (74,9%). Acest fenomen denotă prevalența pacienților de vârstă aptă de muncă și social activă, precum și ponderea importantă a pacienților de vârstă relativ tânără (până la 50 de ani – 124 (51,9%) subiecți). Totodată, cei mai mulți pacienți s-au regăsit în grupurile de vârstă de 40-49 și 50-59 de ani, constituind respectiv 55 (23,0%) și 55 (23,0%) de cazuri.

Tabelul 1. Studiul și repartitia pacienților cu LMC în funcție de vârstă și faza maladiei

Grupuri de vârstă	Toate faze		Faza maladiei							
	Numărul absolut	Numărul absolut	cronică precoce		cronică tardivă		de accelerare		acută	
			Numărul absolut	Rata procentuală	Numărul absolut	Rata procentuală	Numărul absolut	Rata procentuală	Numărul absolut	Rata procentuală
19–29	33	13,8	1	6,7	30	14,7	1	7,7	1	14,3
30–39	36	15,1	2	13,4	30	14,7	3	23,1	1	14,3
40–49	55	23,0	4	26,6	47	23,0	3	23,1	1	14,3
50–59	55	23,0	3	20,0	49	24,0	2	15,4	1	14,3
60–69	46	19,2	4	26,6	36	17,7	4	30,8	2	28,6
70–79	13	5,4	1	6,7	11	5,4	0	0	1	14,3
≥ 80	1	0,5	0	0	1	0,5	0	0	0	0
Total	239	100,0	15	100,0	204	100,0	13	100,0	7	100,0

Au fost analizate și prezintă interes atât științific, cât și practic aspectele evolutive ale LMC prin prisma etapizării de diagnosticare, în special componentele perioadei debutului bolii-confirmarea diagnosticului în funcție de faza LMC (Tabelul 2). În pofida lipsei unei creșteri certe a perioadelor de adresabilitate, perioadei debutului bolii-primă adresare la medic, s-a constatat tendința de majorare a perioadei debutului bolii-confirmarea diagnosticului în funcție de faza LMC: cronică precoce – 11,16 săptămâni, cronică tardivă – 14,52 săptămâni, de accelerare – 14,83 săptămâni și acută – 15,66 săptămâni. Perioada comparativ lungă până la confirmarea diagnosticului de LMC pentru toate faze și în faza acută în raport cu leucemiile acute, poate fi explicată prin debutul latent, insidios al maladiei și adresabilitatea scăzută a bolnavilor, ce indică rezerve în diagnostic la nivelul asistenței medicale primare și necesitatea screeningului activ al leucemiilor.

45
39
406

Tabelul 2. Studiul și repartizarea pacienților cu leucemia mieloidă cronică în funcție de perioade debutul bolii-prima adresare la medic, debutul bolii-confirmarea diagnosticului și faza leucemiei mioleide cronice

Indicator	Total			Faza maladiiei											
	N	M	m	cronică precoce			cronică tardivă			de accelerare			acută		
				N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m
Perioada de adresare la medic, săpt.	224	12,97	1,189	12	6,23	2,317	193	13,21	1,315	12	14,53	5,453	7	15,14	5,520
Perioada debutul bolii-prima adresare la medic, săpt.	222	12,99	1,174	12	6,23	2,317	191	13,40	1,323	12	12,03	3,363	7	15,14	5,520
Perioada debutul bolii-confirmarea diagnosticului, săpt.	239	14,36	1,124	15	11,16	2,459	204	14,52	1,255	13	14,83	5,049	7	15,66	5,416

Studiul statutului funcțional (de performanță) conform scării ECOG-WHO (Tabelul 3) a pus în evidență deteriorarea veridică ($p < 0,01$) a acestui indicator important atât pe măsura progresării LMC din faza cronică în faza de accelerare și acută, cât și în eșantionul total (scorul ECOG-WHO = 3 s-a constatat în 132 (55,2%) cazuri).

Studierea frecvenței simptomelor clinice în funcție de faza maladiiei relevă frecvența mai înaltă a sindromului anemic (70,3%), senzației de greutate/disconfortului (67,4%) și abdominalgiilor (45,2%) la nivelul hipocondrului stâng, în semiabdomenul stâng, transpirației excesive (50,2%), osalgiilor/artralgiiilor (31,0%) și febrei (23,1%). Rata pacienților cu sindromul anemic (respectiv 92,3% și 85,7%, $p < 0,05$), osalgii/artralgii (respectiv 53,8% și 71,4%, $p < 0,05$) și febră (respectiv 21,1% și 46,2%, $p < 0,01$) a crescut veridic pe măsură progresării LMC.

Studierea indicilor hemoleucogramei a pus în evidență scăderea statistic veridică progresivă a hemoglobinei, numărului de eritrocite, procentajului de neutrofile nesegmentate și segmentate, creșterea continuă a leucocitozei (de la $28,29 \times 10^9/l$ până la $185,67 \times 10^9/l$) și procentajului de celule blastice (de la 0,4% până la 21,43%) pe măsura avansării LMC din faza cronică precoce în faza de accelerare și acută ($p < 0,001$). Studiul dinamicii evolutive a indicilor hematologici a constatat la etapa de transformare din faza de accelerare în faza acută creșterea dramatică a valorilor celulelor blastice (corespunzător 8,46% și 21,43%) și scăderea sumarului procentual de granulocite în decurs de matirizare (corespunzător 26,15% și 20,1%). Totodată, numărul trombocitar a variat în fazele respective de la valori normale până la trombocitopenie marcantă ($25,0 \times 10^9/l$ și $14,1 \times 10^9/l$) și trombocitoză ($1449,0 \times 10^9/l$ și $850,0 \times 10^9/l$). A fost constatată creșterea procentuală progresivă și statistic semnificativă de celule blastice ($p < 0,001$) și ($p < 0,05$) mielocite pe măsură transformării LMC diin faza cronică precoce (3,2% și 17,1%) în

46
40
40#

**Tabelul 3. Repartizarea pacienților cu leucemia mieloidă cronică
în funcție de scorul ECOG și faza maladiei**

Scorul ECOG- WHO	Total		Faza maladiei								X ²	p
	N	%	cronică precoce		cronică tardivă		de accelerare		acută			
			N	%	N	%	N	%	N	%		
1	10	4,2	2	13,3	8	3,9	0	0	0	0	29,392	<0,01
2	76	31,8	8	53,3	66	32,4	1	7,7	1	14,3		
3	132	55,2	5	33,3	116	56,9	8	61,5	3	42,9		
4	21	8,8	0	0	14	6,9	4	30,8	3	42,9		
Total:	239	100,0	15	100,0	204	100,0	13	100,0	7	100,0		

marcantă ($25,0 \times 10^9/l$ și $14,1 \times 10^9/l$) și trombocitoză ($1449,0 \times 10^9/l$ și $850,0 \times 10^9/l$). A fost constatată creșterea procentuală progresivă și statistic semnificativă de celule blastice ($p < 0,001$) și ($p < 0,05$) mielocite pe măsură transformării LMC din faza cronică precoce (3,2% și 17,1%) în faza cronică tardivă (3,5% și 19,6%), de accelerare (11,0% și 26,7%) și acută (celule blastice – 39,6%). S-a observat dinamica procentuală negativă veridică din partea neutrofilelor nesegmentate ($p < 0,001$), segmentate ($p < 0,01$) și a seriei eritrocitare ($p < 0,05$), în special din contul celulelor bazofile, valorile minime fiind prezente cu decolaj în faza acută (respectiv 6,4%, 14,1% și 4,7%).

Rezultatele examenului molecular-genetic prin RT-PCR cantitativ au fost evaluate în funcție de faza LMC, cu determinarea intervalelor de încredere. S-a constatat dinamica ($p < 0,05$) din partea procentajului celulelor purtătoare de transcripții genei de fuziune BCR/ABL1 deopotrivă cu depistarea maladiei în fazele mai tardive – adică cu transformarea clinico-evolutivă a LMC din faza cronică precoce (47,0%) în faza cronică tardivă (60,7%) și de accelerare (73,2%), ce demonstrează valoarea diagnostică a acestui indicator molecular-genetic la pacienții cu fazele respective ale acestei hemopatii maligne.

Interes științific și practic reprezintă studiul frecvenței transcripțiilor genei BCR/ABL1 la pacienții cu LMC în funcție de faza maladiei (Tabelul 4). Prin nested/multiplex PCR și PCR cantitativ au fost identificate produșii de transcripție b2a2, b3a2/ b2a2, b3a2, b3a3 și e1a2 / p190.

44
41
408

Tabelul 4. Frecvența transcripturilor genei BCR/ABL1 la pacienții cu leucemie mieloidă cronică în funcție de faza maladiei

Transcriptul	Distribuția pacienților după faza maladiei								Total, pacienți		X2	p
	cronica precoce		cronica tardiva		de accelerare		acută					
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
b2a2	3	37,5	35	34,0	2	33,3	0	0	40	33,3	1,582	>0.05
b3a2/ b2a2	0	0	8	7,8	1	16,7	0	0	9	7,5	1,629	>0.05
b3a2	4	50,0	59	57,3	3	50,0	2	66,7	68	56,7	27,08	<0.001
b3a3	1	12,5	0	0	0	0	1	33,3	2	1,7	27,08	<0.001
e1a2 / p190	0	0	11	10,7	0	0	1	33,3	12	10,0	3,423	>0.05

Cel mai frecvent s-a dovedit a fi transcriptul b3a2 (68 cazuri sau 56,7%) (<0,001). Merită atenție faptul că transcriptul b3a2 a prevalat la momentul diagnosticării maladiei în cazurile cu faza cronică precoce (50,0%) și faza cronică tardivă (57,3%) (<0,001). La pacienții cu faza de accelerare au predominat pacienții (50,0%) cu transcriptul b3a2, iar în faza acută – pacienții cu transcriptii b3a2 (66,7%) și b3a3 (33,3%) (<0,001).

Tratamentul țintit cu ITK a îmbunătățit semnificativ ($p < 0,01$) scorul ECOG-WHO până la 0-1 la 95,8% dintre pacienți ($P \pm ES\% = 0,25 \pm 0,06$) și, astfel, a contribuit la recuperarea fizică și reintegrarea socială a pacienților cu LMC.

Interferonul α -2b a fost utilizat ca opțiune de tratament de linia a doua în cazurile de rezistență la chimioterapie convențională și ITK, cu obținerea de răspunsuri hematologice complete și molecular parțiale. Loturile cu toate generațiile de ITK au fost furnizate de două ori pe an de către The Max Foundation în cadrul programului Max Access Solutions, pe baza rapoartelor periodice de dispensarizare.

La majoritatea absolută a pacienților cu LMC (80%) tratați inițial cu chimioterapie convențională, s-a obținut doar un răspuns citogenetic minor (Ph-cromosom 60-95%), care a fost confirmat de examinarea citogenetică a celulelor măduvei osoase în timpul pregătirii și procesării aplicațiilor pentru programul Max Access Solutions.

A fost studiată supraviețuirea generală a pacienților cu LMC în funcție de metoda aplicată de tratament (Figura 2).

Supraviețuirea generală peste 3 ani a constituit pe fundal de tratament cu:

ITK = 95,6%,

ITK + chimioterapie convențională = 82,1%,

chimioterapie convențională = 62,4%.

Supraviețuirea generală peste 5 ani a constituit pe fundal de tratament cu:

ITK = 95,7%,

48
42
40⁹

ITK + chimioterapie convențională = 79,5%,
chimioterapie convențională = 41,0%.

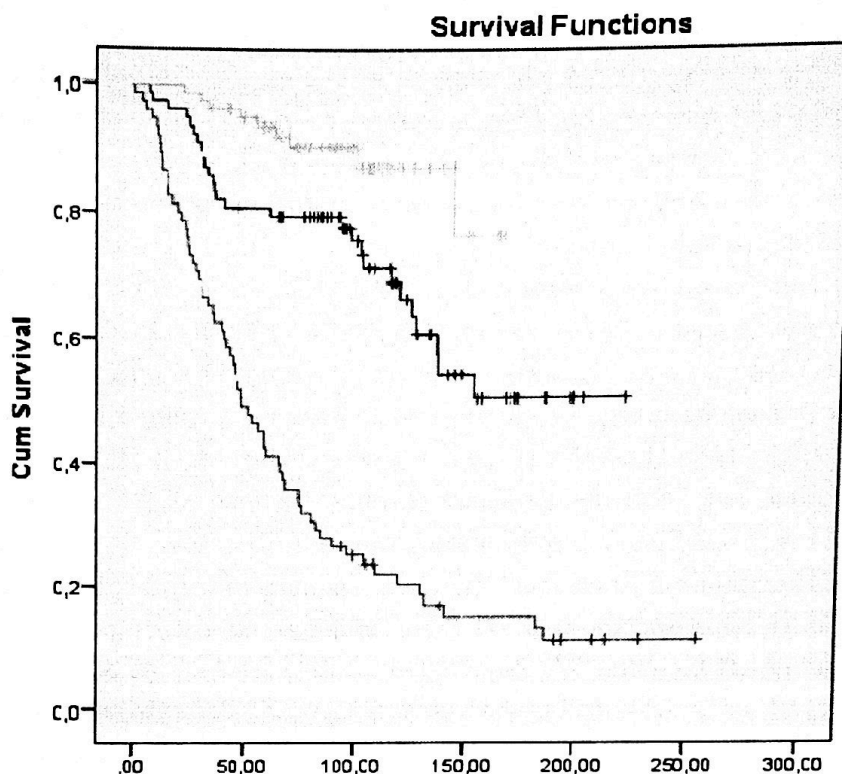


Figura 2. Supraviețuirea globală a pacienților cu leucemie mieloidă cronică în funcție de metoda de tratament

Pacienții diagnosticați cu LMC înainte de debutul pandemiei COVID-19 au avut o rată mai mare de morbiditate a infecției cu SARS-CoV-2 în comparație cu pacienții cu LMC de mai scurtă durată (12,0% versus 5,9%). Au fost 12 (60,0%) bărbați și 8 (40,0%) femei, cu un raport bărbați:femei de 1,5:1. În studiul nostru, infecția cu SARS-CoV-2 a afectat mai ales bărbații. Vârsta pacienților la momentul diagnosticului de COVID-19 a variat între 38-74 de ani (vârsta medie 53,0 ani). Nouă (45,0%) pacienți aveau sub 50 de ani, 11 (60,0%) pacienți – peste 50 de ani, iar 7 (35,0%) dintre ei – peste 60 de ani. Doar 3 (15,0%) pacienți aveau sub 40 de ani. Aceste date sugerează că pacienții mai în vârstă cu LMC sunt mai susceptibili la COVID-19.

Conform clasificării OMS a severității COVID-19, formele ușoare au fost înregistrate în 5 (25,0%) cazuri, moderate în 10 (50,0%) și severe în 5 (25,0%) cazuri. Trei din 5 pacienți cu forme severe și 3 (30,0%) pacienți cu forme moderate au avut vârste cuprinse între 60-70 de ani. COVID-19 s-a dezvoltat la 18 (90,0%) pacienți cu răspuns hematologic complet și la 2 (10,0%) pacienți fără răspuns stabil la tratamentul cu ITK.

Doisprezece (60,0%) pacienți au fost spitalizați pentru tratamentul COVID-19, inclusiv toți cei 5 (25,0%) cu forme severe și 7 (58,3%) cu forme moderate. Pneumonia virală a fost diagnosticată prin examene radiologice la 9 (45,0%) pacienți cu infecție COVID-19, dintre care la

49
43
40/10

5 (25,0%) cu formă severă și la 4 (20,0%) cu evoluție de gravitate medie. Zece (83,4%) pacienți au fost externați din spital cu recuperarea COVID-19. Un pacient (8,3%) cu formă severă de COVID-19 a decedat din cauza progresării LMC în faza de accelerare și a consecințelor infecției cu SARS-CoV-2. Alt pacient (8,3%) cu evoluție severă a COVID-19 a decedat din cauza pneumoniei virale bilaterale, insuficienței cardio-respiratorii acute și a progresării LMC în faza acută (criză mieloblastică). Nu au fost înregistrate alte recidive clinico-hematologice și progresia LMC. Aceste rezultate au permis să presupunem că acei pacienți fără răspuns hematologic au cunoscut evoluția nefavorabilă a ambelor boli: LMC și COVID-19.

Au fost studiate caracteristicile clinico-biologice, opțiunilor de conduită și tratament al pacienților cu recidive și forme refractare. Sunt evaluați 21 de bărbați și 14 femei (raportul bărbați:femei 1,5:1). Diagnosticul de LMC a fost stabilit în faza cronică precoce la 2 (6,2%) pacient, în faza cronică tardivă la 31 (88,6%) de pacienți și în faza accelerată și acută la câte 1 (3,1%) pacient (Tabelul 3.1). Intervalul de vârstă a fost de 20-67 de ani (media $52,6 \pm 2,14$ ani), ceea ce a dovedit implicarea predominantă a populației apte de muncă. Scorul ECOG-WHO a variat între 1-3. LDH la diagnostic a variat între 169-1960 U/l (M = 619,4 U/l). LDH a fost crescută la 28 (87,5%) de pacienți. Valorile mai înalte de LDH s-au înregistrat în 16 (47,1%) cazuri cu leucocitoza $\geq 150 \times 10^9/l$, fiind cuprinse între 236,0-1702,0 U/L (M = 716,2 U/L, $p < 0.05$). Mutația T315I a fost evidențiată în 13 (37,1%) cazuri, iar mutația K222R/665A – într-un caz (3,1%). La toți pacienții cu mutațiile respective la momentul stabilirii diagnosticului au fost crescute valorile LDH (275-1702 U/l), fiind mai înalte (M = 694,37U/L) în raport cu pacienții fără mutații de rezistență (M = 565,65 U/L, variațiile 169-1609,4 U/L).

Monoterapia cu imatinib a fost tratamentul de primă linie la 12 (34,3%) pacienți. În 5 (14,3%) cazuri în scopul obținerii remisiei citogenetice și moleculare după imatinib a fost administrat nilotinib sau dasatinib. Toți acești 17 (48,6%) pacienți au obținut un răspuns clinico-hematologic complet în 1-2 luni. Din sublotul de pacienți, tratați cu 2 generații consecutive de ITK, răspunsul molecular complet s-a obținut la 4 (11,4%), inclusiv într-un caz (2,86%) cu mutație de rezistență T315I. Doar răspunsul molecular profund s-a constatat la un alt pacient (2,86%) cu mutație de rezistență T315I.

Recidivele au apărut la 11 (55,0%) pacienți cu valori LDG crescute inițial, la 6 (60%) din 10 pacienți cu mutație T315I și la un caz cu mutație K222R/665A. Un (3,7%) pacient cu nivelul inițial crescut al LDH și mutație T315I a evoluat în faza acută și a obținut doar un răspuns hematologic parțial după tratamentul cu ponatinib, un ITK de a treia generație.

50
44
404

6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice:

Rezultatele studiilor au fost raportate la evenimentele științifice, seminare și atelierile de lucru aferente proiectului de cercetare: Conferința anuală a USMF „N. Testemițanu” – Zilele Universității (2024), Simpozionul anual ELN (EuropeanLeukemiaNet) 2024, a XXX-a Conferința Națională a SRH (Sinaia), RSU Research Week 2024-2025 (Riga), CONFER2024 (Iași), Debate în hematologie (Moscova), SOHO (SUA). Rezultatele cercetărilor sunt prezentate sub formă de abstract publicat în cadrul Forului anual ASH (SUA).

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

Valorificarea și implementarea rezultatelor cercetărilor pot fi considerate cu impact asupra asistenței medicale primare și celei specializate. Rezultatele rezumă cercetările aplicate, originale, axate pentru obținerea datelor noi despre diagnosticul și managementul LMC, orientate spre depistarea precoce și ameliorarea indicilor supraviețuirii fără recidive și generale a pacienților. Pentru nivelele de asistență medicală primară, de ambulator și spitalicească au fost elaborate propuneri de conduită a bolnavilor de LMC, cu favorizarea și extinderea accesului acestora la programele internaționale de asistență anti-cancer și optimizarea cost-eficienței tratamentului, care rămâne o povară a instituțiilor medicale de profil. Diversificarea și ponderarea opțiunilor medicamentoase a diminuat povara globală a bolii, fapt care a argumentat importanța studiilor științifice în cadrul problemei abordate. De importanță practică majoră poate fi considerată implementarea screeningului leucemiilor în cadrul PNCC în Republica Moldova. Rezultatele obținute vor contribui la elaborarea unor recomandări practice în conduita specialistilor hematologi axate la optimizarea managementului diagnostic și curativ al pacienților cu diferite faze ale LMC. Rezultatele cercetării pot fi utilizate în activitățile oficiilor medicilor de familie, centrelor de sănătate, centrelor medicilor de familie, instituțiilor/secțiilor consultative (medici boli interne, hematologi), asociațiilor medicale teritoriale (medici de familie, medici boli interne), secțiilor de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici boli interne), Departamentului Hematologie al IMSP Institutul de Oncologic (medici hematologi). Rezultatele proiectului vor exercita impact pozitiv în cadrul realizării Strategiei Naționale de Sănătate, Strategiei și Planului de fortificare a domeniului Cercetare și Inovare în Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova pentru anii 2020-2030 în domeniul hematologiei și oncologiei.

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

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

1. Proiect Harmony Plus sub tutela European Hematology Association. Big Data to Map and Identify Optimal Treatment Pathways to Treatment-Free Remission in CML. Termen de executare: 2022-2024. Componenta nominală a grupului de lucru: Musteață Vasile, team leader. Scopul: Cercetarea aspectelor molecular-genetice și rezultatelor tratamentului neoplaziilor mieloproliferative cronice. <https://www.harmony-alliance.eu/projects/research-project/cml-2-using-big-data-to-map-and-identify-optimal-treatment-pathways-to-treatment-free-remission-in-cml>

51
45
90/12

10. Dificultățile în realizarea proiectului: financiare, legate de resursele umane.

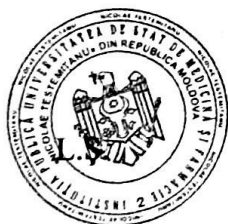
11. Recomandări, propuneri (opțional): De a prelungi perioada de grație după finalizarea programului de postdoctorat pînă la 2 ani, având în vedere compexitatea cercetărilor, contextul socio-economic actual.

Conducătorul de proiect (postdoctorandul), conf. univ. _____



/ Vasile MUSTEAȚĂ

Data: 05.12.2024



52
46
40 13

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

**„Opțiuni contemporane clinico-diagnostice, manageriale și de tratament
ale leucemiei mieloide cronice”**

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

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale:

Leucemia mieloidă cronică: incursiuni contemporane în profilul epidemiologic, clinico-biologic, diagnosticul și tratamentul. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2024 (în tipar)

2. Capitle în monografii naționale/internaționale

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

4. Articole în reviste științifice

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF):

1. GOÍMEZ-DE LEON, A., NOYOLA-PEÍREZ, A., GIL-FLORES, L., MALHOTRA, H., MUSTEATA, V., EL-BESHLAWY, A., TADJOEDIN, H., PAVLOVSKY, C., CORTES, J. Bringing global hematology research to the forefront. In: *Blood Advances* 2024, 8 (14): 3607-3611. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011873>.

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

4.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

4.4. în alte reviste naționale

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. Articole în materiale ale conferințelor științifice

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

53
47
40 15

7. Teze ale conferințelor științifice

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare) :

1. MUSTEAȚĂ, V. Actual issues of the management of patients with chronic myeloid Leukemia. *Conferințele Institutului Național de Oncologie Iași. Volum de rezumate.* vol. 13, 2024; Iași, 2024, p. 343. <https://oncologieiasi.ro/rezumate-3/>

2. MUSTEATA, V. Management Challenges in Patients With Treatment-Free Remission of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2024, nr. 24 (1), p. S374.

<https://sohonline.org/SOHO2024/SOHO2024/Abstracts.aspx?hkey=77659f0a-5d9f-4956-9a98-d0f03fd7f95d>

3. MUSTEATA, V., SGHIBNEVA-BOBEICO, N., MUSTEATA, L., CEBANU, I.

Insights Into the Management of Chronic Myeloproliferative Neoplasms: Repercussions of Age and Molecular-Genetic Profiles. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2024, nr. 24 (1), p. S369.

<https://sohonline.org/SOHO2024/SOHO2024/Abstracts.aspx?hkey=77659f0a-5d9f-4956-9a98-d0f03fd7f95d>

4. MUSTEATA, V., PÎNZARI, S., MUNTEANU, V. et al. Management of acute non-lymphoblastic leukemias with early gingival involvement. În: *Documenta Haematologica. Revista Română de Hematologie.* 2023, 1(3), p. 93. ISSN-online 2972-242X.

5. MUSTEATA, V., CORIU, D., CORTES, J. Management Milestones in Chronic Myeloid Leukemia Associated with Covid-19. *Blood.* 2024, vol. 144 (23), November suppl., p. <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/authora.html>

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

1. MUSTEAȚĂ, V. Leucemia mieloidă cronică recidivantă și refractară. *Culegerea de rezumate al Conferinței Științifice Anuale, MJHS,* vol. 11, 3/2024, Anexa 2, Chișinău, 2024, p. 313. ISSN 2345-1467.

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

Notă: vor fi considerate teze și nu articole materialele care au un volum de până la 0,25 c.a.

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

54
48
40/16

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2024

Acțiunile planificate în cadrul proiectului de cercetare pentru anul 2024 sunt realizate. Efectuarea sistematică a hemoleucogramei și analizei real-time PCR permite diagnosticarea precoce a recidivelor și transformării LMC în fazele avansate. Detectarea precoce a recidivelor, fazei de accelerare și acute permite ajustarea operativă și eficientizarea tratamentului targetat. Analiza real-time PCR de determinare cantitativă a transcripților p210 și p190 a genei himerice de fuziune BCR-ABL în celulele sangvine detectează variațiile acestora (0–100% IS), necesare pentru evaluarea răspunsului molecular la tratament cu inhibitori ai tirozinkinazei. Detecția mutațiilor (c.944C>T/p.T3151 ș.a.) în gena ABL1 prin metoda PCR contribuie la depistarea precoce a pacienților cu LMC refractară la prima generație de inhibitori ai tirozinkinazei. Efectuarea sistematică a analizei biochimice a sângelui venos la lactatdehidrogenază permite diagnosticarea precoce a recidivelor și transformării LMC în fazele avansate. Prin identificarea răspunsului molecular (complet, profund, optim) pot fi determinate și evaluate opțiunile de terapie targetată cu randament mai înalt, ce optimizează cost-eficiența tratamentului, minimalizează povara globală a bolii și majorează considerabil calitatea vieții și supraviețuirea generală a bolnavilor. Studiul a evidențiat predominanța COVID-19 la pacienții cu LMC în vârstă aptă de muncă și social activă, fiind cauzată de statutul imunocompromis secundar și comorbidități. COVID-19 afectează frecvent pacienții cu LMC nevaccinați, de gender masculin și mai în vârstă decât vârsta medie a pacienților cu LMC. Managementul pacienților cu LMC cu risc intermediar și ridicat ar trebui să cuprindă monitorizarea atentă a infecției cu SARS-CoV-2, cu izolarea protectoare și testarea repetată pentru COVID-19 până la obținerea unui răspuns hematologic complet. Direcțiile și rezultatele cercetărilor în cadrul proiectului de postdoctorat sunt reflectate în abstracte, articol și monografie. A fost realizată mobilitatea științifică/academică aferentă proiectului de cercetare postdoctorală – stagiul de cercetare în UMF „Carol Davila” și Institutul Clinic Fundeni (București).

The actions planned in the framework of the research project for the year 2024 have been realized. The systematic fulfilment of the complete blood count and RT-PCR allows early diagnosis of relapses and transformation of CML in the advanced stages. Early detection of relapses, acceleration and acute phases contributes to the operative adjustment and efficiency increase of targeted treatment. Real-time PCR analysis for the quantitative determination of p210 and p190 transcripts of the chimeric BCR-ABL fusion gene in blood cells detects its variations (0–100% IS), necessary for the evaluation of the molecular response to treatment with tyrosine kinase inhibitors. The detection of mutations (c.944C>T/p.T3151 etc.) in the ABL1 gene by the PCR method contributes to the early detection of CML patients refractory to the first generation of tyrosine kinase inhibitors. The systematic completion of biochemical analysis of venous blood for lactate dehydrogenase allows early diagnosis of relapses and transformation of CML in advanced stages. By identifying the molecular response (complete, deep, optimal), the targeted therapy options with higher yield could be determined and evaluated, which optimizes the cost-efficiency of the treatment, decreases global disease burden and significantly increases the life quality and the overall survival of the patients. The research revealed the prevalence of SARS-CoV-2 infection in CML patients of workable and socially active age, being favored by concomitant diseases and allegedly secondary immunocompromised status. COVID-19 develops commonly in unvaccinated patients who are older males than the average age of CML population. Management of intermediate- and high-risk CML patients requires vigilant

55
49
40 14

monitoring for SARS-CoV-2 infection, with protective isolation and repeated testing for COVID-19 until a complete hematologic remission is achieved. The research directions and results of the postdoctoral project are reflected in abstracts, articles and monographs. The scientific/academic mobility related to the postdoctoral research project was realized in the form of research internship in the UMF "Carol Davila" and the Fundeni Clinical Institute (București).

Conducătorul de proiect (postdoctorandul)  / Vasile Musteață,

Data: 05.12.20224



56
50
40¹⁸



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

EXTRAS DIN DECIZIE

nr. 8/1b

09.12.2024

Γ Cu privire la rapoartele științifice anuale (etapa 2024) și finale ¹
ale proiectelor din cadrul Programului de postdoctorat (2023-2024)

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) și final al proiectului din cadrul Programului de postdoctorat (2023-2024) „Opțiuni contemporane clinico-diagnostice, manageriale și de tratament ale leucemiei mieloide cronice”, cifrul 23.00208.8007.03/PD1, conducător de proiect dl Musteață Vasile, dr. șt. med., conf. univ.
3. A prezenta raportul științific anual (etapa 2024) și final al proiectului din cadrul Programului de postdoctorat (2023-2024) „Opțiuni contemporane clinico-diagnostice, manageriale și de tratament ale leucemiei mieloide cronice”, cifrul 23.00208.8007.03/PD1, conducător de proiect dl Musteață Vasile, dr. șt. med., conf. univ., Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

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

Diana Calarăș



USMF „Nicolae Testemițanu” confirmă
Semnătura <u>Diana Calarăș</u>
Departament Resurse Umane <u>Ușeșcu</u>

58
52
40 20

Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2024

Cifru proiectului: 23.00208.8007.03/PD II

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Burse de studii a studenților autohtoni	281211	118,8		118,8
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	14,5		14,5
Servicii de editare	222910	1,0		1,0
Servicii neatribuite altor aliniate	222999	10,0		10,0
Cheltuieli curente neatribuite la alte categorii	281900	5,7		5,7
Total		150,0		150,0

Rector, prof. univ. C. C. S.



Economist șef S. Kuru

Conducător de proiect (postdoctorand), conf. univ. V. Musteață

/ Vasile MUSTEAȚĂ

Data: 05.12.20224

LȘ