



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfd.ro, email: rectorat@umfd.ro

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ

*Noi strategii de abordare a neoplasmelor mieloproliferative  
cronice BCR::ABL1-negative: evaluarea stresului oxidativ  
și a calității vieții*

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. HABIL. DIACONU CAMELIA CRISTINA**

**Student-doctorand:**

**GĂMAN MIHNEA-ALEXANDRU**

**2024**

## Cuprins

Lista lucrărilor științifice publicate	4
Lista de abrevieri și simboluri	12
<b>Introducere</b>	15
<b>I. Partea generală – Stadiul actual al cunoașterii</b>	20
<b>1. Neoplasmele mieloproliferative cronice <i>BCR::ABL1</i>-negative: generalități</b>	20
1.1. Neoplasmele mieloides: generalități și clasificare	20
1.2. Neoplasmele mieloproliferative cronice: generalități și clasificare	24
1.3. Epidemiologia neoplasmele mieloproliferative cronice <i>BCR::ABL1</i> -negative clasice	27
1.4. Etiopatogenia neoplasmele mieloproliferative cronice <i>BCR::ABL1</i> -negative clasice	29
1.5. Date clinice și de laborator	31
1.6. Criterii de diagnostic și diagnostic diferențial	32
1.7. Principii de tratament	35
1.8. Evoluție, complicații și prognostic	43
<b>2. Mecanisme moleculare implicate în patogenia neoplasmelor mieloproliferative cronice <i>BCR::ABL1</i>-negative clasice</b>	48
2.1. Profilul genetic	48
2.2. Stresul oxidativ și inflamația cronică	52
2.3. Alte mecanisme etiopatogenice	56
<b>3. Calitatea vieții în neoplasmele mieloproliferative cronice <i>BCR::ABL1</i>-negative clasice</b>	59
3.1. Generalități	59
3.2. Metode de evaluare a simptomatologiei și QoL în NMPC	60
3.3. Aplicabilitate practică	61
<b>II. Partea specială – Contribuții personale</b>	64
<b>4. Ipoteză de lucru și obiective generale</b>	64
<b>5. Metodologia generală a cercetării</b>	66
5.1. Abordarea temei	66
5.2. Considerații etice	66
<b>6. Studiul 1: Evaluarea capacității antioxidante totale, a 8-hidroxi-2'-deoxi-guanozinei, profilului genetic și interrelațiilor dintre acestea în neoplasmele</b>	67

## **mieloproliferative cronice BCR::*ABL1*-negative clasice în fază cronică și fază de transformare blastică**

6.1. Introducere. Ipoteză de lucru și obiective specifice	67
6.2. Pacienți, Materiale și Metode	68
6.3. Rezultate	70
6.4. Discuții	79
6.4.1. Rolul biopsiei lichide în NMPC: introducere (recenzie sistematică de literatură)	90
6.4.2. Materiale și Metode	92
6.4.3. Rezultate	95
6.4.4. Discuții	107
6.5. Concluzii parțiale	110
<b>7. Studiul 2: Evaluarea calității vieții în neoplasmele mieloproliferative cronice BCR::<i>ABL1</i>-negative clasice: traducerea, adaptarea culturală și validarea chestionarului MPN-10 (MPN-SAF TSS) de cuantificare a simptomatologiei</b>	112
7.1. Introducere. Ipoteză de lucru și obiective specifice	112
7.2. Pacienți, Materiale și Metode	113
7.2.1. Pacienți, loc de desfășurare a studiului și date generale despre cercetare	113
7.2.2. Instrumentul psihometric	113
7.2.3. Traducerea, validarea și adaptarea culturală în limba română a MPN-10	114
7.2.4. Analiza statistică a datelor	114
7.3. Rezultate	115
7.4. Discuții	122
7.5. Concluzii parțiale	132
<b>8. Studiul 3: Factorii de risc cardiovascular și neoplasmele mieloproliferative cronice BCR::<i>ABL1</i>-negative clasice</b>	133
8.1. Introducere	133
8.2. Hipertensiunea arterială primară și hipertensiunea arterială indusă medicamentos în neoplasmele mieloproliferative cronice BCR:: <i>ABL1</i> -negative clasice	134
8.2.1. Introducere	134
8.2.2. Materiale și Metode	135

8.2.3. Rezultate	137
8.2.3.1. HTA: doar o comorbiditate în NMPC?	139
8.2.3.2. Interrelația HTA – evenimente trombotice în NMPC	144
8.2.3.3. Strategii de tratament al HTA în NMPC	151
8.2.3.4. HTA-indusă medicamentos	152
8.2.4. Discuții	154
8.2.4.1. HTA ca FRCV în NMPC	154
8.2.4.2. Dislipidemia în NMPC	157
8.2.4.3. DZ tip 2 în NMPC	165
8.2.4.4. IMA în NMPC	169
8.2.4.5. Sindromul Budd-Chiari în NMPC	176
8.5. Contribuții proprii	178
8.6. Concluzii parțiale	183
<b>9. Elemente de originalitate și perspective de viitor</b>	<b>185</b>
<b>10. Concluzii</b>	<b>188</b>
<b>Bibliografie</b>	<b>191</b>
<b>Anexe</b>	<b>269</b>

## Introducere

Neoplasmele mieloproliferative cronice constituie afecțiuni clonale ale celulei stem hematopoietice caracterizate prin hiperproducția de celule aparținând seriei mieloide independent de nivelul factorilor de creștere hematopoietici. Acestea se clasifică, în funcție de prezența sau absența unor biomarkeri moleculari, în neoplasme mieloproliferative cronice *BCR::ABL1*-pozitive (categorie în care este inclusă o singură entitate, leucemia mieloidă cronică) și *BCR::ABL1*-negative. În rândul neoplasmele mieloproliferative *BCR::ABL1*-negative sunt incluse cele clasice, cele non-clasice (leucemia cronică cu eozinofile, leucemia cronică cu neutrofile, leucemia mielomonocitară juvenilă) și neoplasmul mieloproliferativ neclasificabil. Neoplasmele mieloproliferative cronice *BCR::ABL1*-negative clasice (NMPC), care fac subiectul prezentei teze de doctorat, sunt reprezentate de către policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (TE), mielofibroza primară (MFP)(Khoury, 2022; Arber, 2022).

NMPC sunt caracterizate de mutații somatice driver în gene implicate în calea de semnalizare JAK-STAT care influențează hematopoieza, și anume *JAK2*, *CALR* și *MPL*, anomaliile genice survenite în aceste gene fiind capabile să reproducă fenotipul NMPC de la om la animalul de laborator. Pe lângă aceste anomalii genice, pot exista mutații adiționale, de exemplu în gene implicate în reglarea epigenetică (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2*, *EZH2*) sau care codifică factori de transcripție (*RUNX1*, *TP53*, *NFE2*), mutații care nu reproduc fenotipul NMPC la animalul de laborator, însă îl modifică pe cel generat de prezența mutațiilor somatice driver. NMPC sunt, de asemenea, caracterizate de o rată ridicată de complicații trombotice, uneori și hemoragice, precum și de o predispoziție de transformare din PV sau TE în mielofibroză secundară (MFS) și a tuturor subtipurilor de NMPC de evoluție către leucemie acută mieloidă secundară (LAMs). Etiopatogeneza NMPC și LAMs este complexă și presupune, pe lângă factorii genetici, și coparticiparea altor mecanisme moleculare, precum stresul oxidativ (SOx), inflamația cronică, alterarea microbiotei intestinale etc. Din punct de vedere clinic, pacienții cu NMPC prezintă o varietatea de simptome constituționale, vasculare sau cauzate de organomegalii (în principal de splenomegalie și mai rar de hepatomegalie) cu un impact negativ asupra calității vieții (QoL) acestor pacienți. În plus, factorii de risc cardiovascular (FRCV), precum hipertensiunea arterială primară (HTA), diabetul zaharat de tip 2 (DZ tip 2), dislipidemia, sindromul metabolic, au o contribuție esențială la instalarea complicațiilor

trombotice și implicit la povara simptomatologiei în NMPC, reducând suplimentar QoL în aceste hemopatii maligne (Liongue, 2024; Tashkandi, 2024; Tefferi, 2023; Kelliher, 2021; Găman, 2021; Wille, 2023; Găman, 2023a; Găman, 2023b; Găman, 2024a; Găman, 2024b; Găman, 2024c; Manan, 2023; Pîrciulescu, 2022; Barbui, 2023; Loscocco, 2024; Morales, 2023).

**Scopul** prezentei teze de doctorat a fost de a propune noi strategii de abordare a NMPC, iar **obiectivele principale** au constat în evaluarea SOx și QoL în aceste hemopatii maligne. **Obiectivul secundar** a fost de a evalua impactul FRCV asupra ratei de evenimente trombotice și evoluției NMPC. Teza de doctorat este structurată în două părți, partea generală în care este prezentat stadiul actual al cunoașterii, și partea specială ce prezintă rezultatele celor trei direcții de cercetare anterior menționate sub forma a trei studii distincte.

Teza de doctorat este structurată în două părți, partea generală (**stadiul actual al cunoașterii**) și partea specială (**contribuții personale**), însumând un total de **10 capitole**, precum și o listă bibliografică de peste 550 de referințe.

## **Partea generală – stadiul actual al cunoașterii**

Partea generală cuprinde trei capitole, centrându-se pe generalități cu privire la NMPC, mecanismele moleculare implicate în patogeneză acestor afecțiuni și aspecte legate de QoL.

**Capitolul 1** pornește de la cele mai recente clasificări ale neoplasmelor mieloide și prezintă clasificarea NMPC, noțiuni de epidemiologie și etiopatogenie, datele clinice și de laborator, principiile de tratament și informații cu privire la evoluția, complicațiile și prognosticul acestor afecțiuni, în acord cu ghidurile internaționale de tratament și clasificările emise de Organizația Mondială a Sănătății și Consesul Internațional (Khoury, 2022; Arber, 2022; Gerds, 2022; Tefferi, 2024; Tefferi, 2023a; Tefferi, 2023b; Gianelli, 2023; Găman, 2024d).

**Capitolul 2** pune accent pe mecanismele moleculare implicate în etiopatogenia NMPC, evidențiind rolul factorilor genetice (mutații fenotipe driver în genele *JAK2*, *CALR*, *MPL*, precum și mutații adiționale), SOx, inflamației cronice, disbiozei intestinale, precum și altor fenomene în dezvoltarea și evoluția acestor hemopatii maligne (Luque Paz, 2023; Constantinescu, 2021; Easwar, 2021; Adesola, 2023; Adesola 2024).

**Capitolul 3** se concentrează pe metodele de evaluare a QoL și simptomatologiei în NMPC, raportând principalele instrumente psihometrice concepute pentru cuantificarea QoL în aceste hemopatii maligne cu prezentarea chestionarului MPN-10 (Emanuel, 2012; Tremblay, 2022; Mesa, 2021; Mesa, 2023).

## **Partea specială – Contribuții personale**

Partea specială cuprinde cinci capitole, urmărind trei direcții de cercetare: implicarea SOx și factorilor genetici, precum și a interrelației dintre acestea în NMPC, evaluarea QoL și simptomatologiei în NMPC și traducerea, validarea și adaptarea culturală a chestionarului MPN-10 în limba română, și contribuția FRCV la instalarea complicațiilor trombotice în aceste hemopatii maligne.

**Capitolul 4** introduce ipotezele de lucru și obiective generale ale tezei de doctorat, iar în **Capitolul 5** este redată metodologia generală a cercetării (abordarea temei și considerațiile etice).

**Obiectivele generale** ale cercetării doctorale au fost următoarele:

1. Evaluarea nivelului de SOx la pacienții cu diverse tipuri de NMPC în fază cronică și fază de transformare blastică și stabilirea unor posibile corelații cu mutațiile genetice prezente în NMPC, în vederea evaluării contribuției SOx în apariția NMPC și în progresia lor spre MFS sau LAMs.
2. Traducerea, adaptarea și validarea variantei în limba română a chestionarului MPN-10 pentru a oferi medicilor hematologi un instrument util și standardizat pentru evaluarea corectă a simptomatologiei și QoL pacienților cu NMPC în vederea unei intervenții terapeutice precoce cu scopul de a îmbunătăți QoL a acestor pacienți.
3. Identificarea FRCV adiționali care cresc riscul de evenimente trombotice la pacienții cu NMPC în vederea adoptării unor strategii de control a comorbidităților, de reducere a riscului CV și, implicit, a mortalității prin complicații trombotice la acești pacienți.

**Capitolul 6**, intitulat „*Studiul 1: Evaluarea capacității antioxidante totale, a 8-hidroxi-2'-deoxi-guanozinei, profilului genetic și interrelațiilor dintre acestea în neoplasmale mieloproliferative cronice BCR::ABL1-negative clasice în fază cronică și fază de transformare blastică*”, prezintă rezultatele unui studiu observațional, care a inclus și o parte de cercetare experimentală, efectuat în perioada martie 2023 - martie 2024, în care au fost incluși

117 pacienți diagnosticați cu NMPC (PV, TE, MFP), 21 de pacienți diagnosticați cu LAMs (NMPC în fază blastică) și un lot martor format din 14 voluntari sănătoși (Găman, 2024a). Pentru stabilirea profilului genetic au fost utilizate probe de sânge venos periferic din care a fost izolat ADN granulocitar. S-a efectuat screening pentru mutații fenotipice driver în *JAK2*, *CALR* și *MPL* pentru toate cazurile înrolate, și testări genetice extinse (NGS, WES, SNP array) în cazuri selecționate (în principal LAMs). Evaluarea SOx s-a efectuat prin tehnica ELISA prin cuantificarea 8-hidroxi-2'-deoxi-guanozinei (8-OHdG) ca marker de injurie oxidativă a ADN și a capacității antioxidante totale (CAT). Analiza statistică a fost efectuată utilizând software-ul JASP versiunea 0.18.3.0.

Studiul a fost derulat în acord cu Declarația de la Helsinki, în Departamentul de Patologie Celulară și Moleculară, Institutul de Virusologie Ștefan S. Nicolau, Academia Română, București, România, având avizul Comisiei de etică (aviz nr. 192/06.02.2023). Toți subiecții înrolați în cercetare au fost informați asupra studiului, au fost de acord să participe și au semnat un consimțământ informat. Probele biologice ale pacienților au fost anonimizate și stocate în biobanca Institutului de Virusologie Ștefan S. Nicolau din cadrul Academiei Române care a derulat proiectul MYELOAL-EDIAPROT - Profilul Molecular al Neoplasmelor Mieloproliferative și Leucemiei Acute Mieloide pentru Diagnostic precoce, Prognostic și Strategii terapeutice (Programul Operațional Competitivitate (COP) A1.1.4. ID: P\_37\_798 MyeloAL-EDiaProT, Contract 149/26.10.2016, (MySMIS2014+: 106774), MyeloALProiect).

În ceea ce privește **rezultatele studiului 1**, lotul de studiu a fost format din 117 pacienți diagnosticați cu NMPC, 21 de subiecți cu LAMs (NMPC fază blastică) și 14 subiecți sănătoși. Grupul de pacienți cu NMPC a inclus indivizi cu PV (n = 29; 25.00%), TE (n = 40; 34.00%) și MF (n = 48; 41.00%). Pacienții cu MF au fost diagnosticați fie cu MFP prefibrotică, în stadiul incipient/timpuriu (n = 12; 10.25%), fie cu MFP în stadiul fibrotic tardiv (n = 36; 30.75%). Parametrii demografici, clinici și de laborator ai pacienților cu NMPC și LAMs sunt redați în **Tabelul 1**.

**Tabelul 1. Parametrii demografici, clinici, de laborator ai pacienților cu NMPC și LAMs**

Caracteristici	Control	NMPC	PV	TE	MF	LAMs
Număr pacienți	14	117	29	40	48	21
Vârsta (ani)	55.00±10.00	57.92±15.31	55.10±16.37	55.23±16.68	61.85±12.70	61.76±8.77
Sex (femei), %	58%	58.12%	51.72%	75%	47.92%	47.62%
Leucocite x 10 <sup>9</sup> /L	4.5-9	14.23±9.82	16.96±16.21	14.70±8.41	10.08±5.96	48.88±95.46
Hemoglobină g/dL	12-13	12.09±3.51	14.83±2.02	12.72±3.57	11.65±3.58	14.83±2.02
Trombocite x 10 <sup>9</sup> /L	150-400	634.9±567.0	659.3±471.2	735.6±725.8	545.5±465.3	761.2±377.7



<i>JAK2V617F</i> (%)	0.00%	71.80%	100.00%	65%	60.42%	52.38%
<i>CALR</i> tip 1/2 (%)	0.00%	17.95%	0.00%	22.50%	25%	19.05%
<i>MPLW515L</i> (%)	0.00%	6.84%	0.00%	7.50%	2.08%	0.00%
Triplu-negativ (%)	0.00%	3.41%	0.00%	5.00%	12.50%	28.57%
NMPC fără terapie	0.00%	88.03%	96.55%	90.00%	81.25%	61.90%
Istoric de tromboze	0.00%	4.27%	5.00%	0.00%	4.17%	9.52%
FRCV	0.00%	8.55%	10.34%	5.00%	8.33%	23.81%

Legendă: NMPC, neoplasme mieloproliferative cronice *BCR::ABL1*-negative clasice. PV, policitemia vera. TE, trombocitemie esențială. MF, mielofibroză. LAMs, leucemie acută mieloidă secundară. FRCV, factori de risc cardiovascular.

Testarea genetică extinsă prin NGS, WES și/sau SNP array a fost efectuată în cazuri selecționate, în special la pacienții cu LAMs. Principalele rezultate, inclusiv prin raportare la concentrațiile de CAT și 8-OHdG, sunt raportate în **Tabelul 2**.

**Tabelul 2. Interrelația dintre NMPC/LAMs, nivelul de SOx și genetica moleculară**

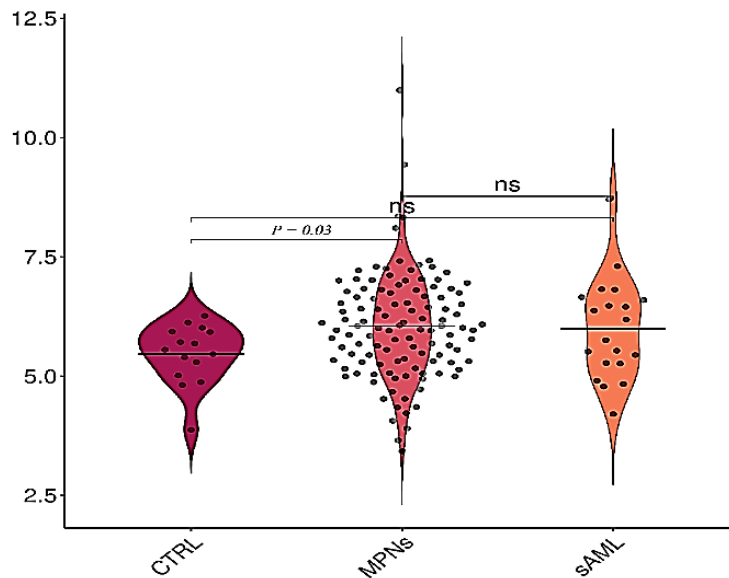
Diagnostic	Vârsta (ani), sex	Terapie Anterioră	CAT	8-OHdG	Principalele rezultate ale testelor genetice
PV	33, M	Nu	6.14	0.57	Mutație driver: <i>JAK2V617F</i> 88% <i>TP53</i> c. 388C>T., p.(L130F), 35%, pierderea funcției, COSM11449; <i>BCOR</i> c.4938_4939delCT, p.(L1647fs*4), 42% pierderea funcției, probabil patogenă, neraportată
PV	65, F	Nu	5.15	0.51	Mutație driver: <i>JAK2V617F</i> NGS: negativ pentru alte mutații
MFP prefibrotică	26, F	Nu	4.87	0.58	Mutație driver: triplu negativ <i>NF1</i> c.1792A>C (K598Q), 30%, missense, probabil patogenă
MFP fibrotică	48, F	RUX	5.29	0.58	Mutație driver: <i>JAK2V617F</i> 92.8% <i>TET2</i> c.593dupT, 33.5%, rs748109142, semnificație necunoscută <i>ASXL1</i> c.1934dupG(p.G646Wfs*12), 32.1%, COSM1411076
MFP fibrotică	51, F	ANA	4.99	0.50	Mutație driver: <i>CALR</i> tip 2 <i>CALR</i> c.1154_1155ins TTGTC 45.2% <i>TET2</i> c.4354>T p.R1452*(nonsense) 21% COSM41706
MFP fibrotică	68, F	Nu	7.00	16.35	Mutație driver: <i>CALR</i> tip 1 <i>NRAS</i> c.190T>G(p.Y64D) 44.8% COSM1666991 <i>PTNP11</i> c.1516T>A (p.S502T) 21.4%, COSM14258
LAMs post-MFP	72, F	HU	6.65	0.94	Mutație driver: <i>JAK2V617F</i> (ADN din celule CD34+: 6% și ADN din celule CD3+: 2.5%) <i>TET2</i> c.1648C>T, p.R550*, COSM41644 (ADN din celule CD34+: 48.6% și ADN din celule CD3+: 37.8%) <i>ASXL1</i> c.2066C>G, p.S689*, COSM133037 (ADN din celule CD34+: 43% și ADN din celule CD3+: 35.4%) <i>STAG2</i> c.1840C>T, p.R614*, COSM166815 (ADN din celule CD34+: 40.9% și ADN din celule CD3+: 33.9%) <i>TET2</i> c.5611_5618delATTTCAT, p.I1871Ter, neraportată

					(ADN din celule CD34+: 36.8% și ADN din celule CD3+: 36.5%) <i>IDH2</i> , c.419G>A, p.R140Q, COSM41590 (ADN din celule CD34+: 27.2% și ADN din celule CD3+: 19.70%)
LAMs post-TE	76, F	HU	5.44	0.52	Mutație driver: <i>JAK2V617F</i> 78.9% <i>DNMT3A</i> c.2322 + 1G > A și p.? mutație patogenă de tip splice-site 43%
LAMs post-MFP	51, F	AZA	6.47	0.52	Mutație driver: <i>JAK2V617F</i> (ADN din celule CD34+: 72% și ADN din celule CD3+: 10%) <i>TP53</i> c.537T>A, p.179Q, missense, COSV52669519 (ADN din celule CD34+: 100% și ADN din celule CD3+: 35%) <i>SRSF2</i> c.284C>T, p.P95L, missense, COSV57969830 (ADN din celule CD34+ : 49% și ADN din celule CD3+: 12%)
LAMs post-MFP	54, F	ANA	6.82	0.52	Mutație driver: <i>CALR</i> tip 1 <i>FLT3</i> 57.2% (semnificație clinică necunoscută, extrem de rară în populația generală) <i>ASXL1</i> c.2476_2485 dupGGAAGTGGCC 28.2% neraportată
LAMs post-MFP	56, M	HU	5.75	0.49	Mutație driver: triplu negativă <i>ASXL1</i> c.1888_1910del23 (p.E635fs*15) 73.7% COSM36165 <i>TP53</i> c.395A>G (p.K132R) 66.3% COSM308311 <i>EZH2</i> c.1979G>A (p.G660E) 39.5% (neraportată în COSMIC, probabil patogenă)
LAMs post-MFP	50, F	RUX	5.53	0.51	Mutație driver: <i>JAK2V617F</i> <i>TET2</i> c.1088C>T (p.P363L) 48.4%, COSM5020142 (semnificație clinică necunoscută) <i>KIT</i> c.1621A>C (p.M541L), 52.1%, COSM28026
LAMs post-MFP	69, F	Nu	4.90	0.51	Mutație driver: <i>CALR</i> tip 1 51% <i>NRAS</i> c.190T>G, p.Y64D, (ADN din celule CD34+: 90.9% și ADN din celule CD3+: 49% - linie germinală) <i>NRAS</i> c.35G>A, p.G12D, 43%, COSM564 SNP array: del7q22.1, del8q11.1-q11.21, del10p12.1-p11.22, del11p14.1-p11.2, și delXp11.4 UPD1p
LAMs post-MFP	63, M	AZA	6.45	0.51	Mutație driver: <i>JAK2V617F</i> (ADN din celule CD34+: 95.1% și ADN din celule CD3+: 17.8%) <i>RUNX1</i> c.364_365insAA, p.Gly122fsTer12 (ADN din celule CD34+: 60.9% și ADN din celule CD3+: 14.8%) <i>CSF3R</i> c.2492C>T p.A831V (neraportată) (ADN din celule CD34+: 47.4%) <i>IDH1</i> c.395G>A, p.R132H, COSM28746 (ADN din celule CD34+: 34.4% și din celule CD3+: 5.00%) <i>PHF6</i> c.385C>T, p.R129*, COSM4606367 (ADN din celule CD34+: 6.00%)
LAMs post-MFP	57, F	Nu	6.37	0.51	Mutație driver: triplu-negativă LAMs: <i>FLT3-ITD</i>
LAMs post-MFP	57, M	Nu	5.27	0.52	Mutație driver: <i>CALR</i> tip 1 58.1% SNP: <i>UPD11q</i> NGS: ADN din celule mononucleare periferice <i>ASXL1</i> c.1773C>A, p.Y591*, 49.3%, COSM1681609 <i>CBL</i> c.1111T>A, p.Y371N, 93.1%, COSM5031014 ADN din granulocite <i>ASXL1</i> c.1773C>A, p.Y591*, 43.9%, COSM1681609 <i>CBL</i> c.1111T>A, p.Y371N, 98%, COSM5031014 WES: ADN din celule mononucleare periferice

		TAC			<i>CALR</i> del52 39% <i>ASXL1</i> c.1773C>A, p.Y591*, 49%, COSM1681609 <i>CBL</i> c.1111T>A (p.Y371N), 96%, COSM5031014 <i>NBN</i> c.511A>G, p.I171V, missense, semnificație necunoscută, 55% <i>STAT5A</i> c.2118dupT, p.V707fs, 56%
--	--	-----	--	--	--

Legendă: CAT, capacitatea antioxidantă totală; 8-OHdG, 8-hidroxi-2'-deoxi-guanozină; NMPC, neoplasme mieloproliferative cronice; LAMs, leucemie acută mieloidă secundară; PV, policitemia vera; TE, trombocitemie esențială; MF, mielofibroză; MFP, MF primară; SOx, stres oxidativ; HU, hidroxiuree; AZA, azacitidină; RUX, ruxolitinib; ANA, anagrelidă; NGS, secvențiere genică de ultimă generație; WES, secvențierea întregului exom; ADN, acid dezoxiribonucleic; SNP, polimorfism uninucleotidic.

Nivelurile de CAT au fost mai ridicate la pacienții cu NMPC decât la martorii sănătoși ( $6.05 \pm 1.11$  vs.  $5.46 \pm 0.65$ ,  $P=0.03$ ); cu toate acestea, nu au existat diferențe notabile între voluntarii sănătoși (martori) și pacienții cu LAMs ( $5.46 \pm 0.65$  vs.  $5.99 \pm 1.05$ ,  $P=0.10$ ) sau între NMPC și LAMs ( $6.05 \pm 1.11$  vs.  $5.99 \pm 1.05$ ,  $P=0.83$ ) (**Figura 1**) în ceea ce privește CAT.

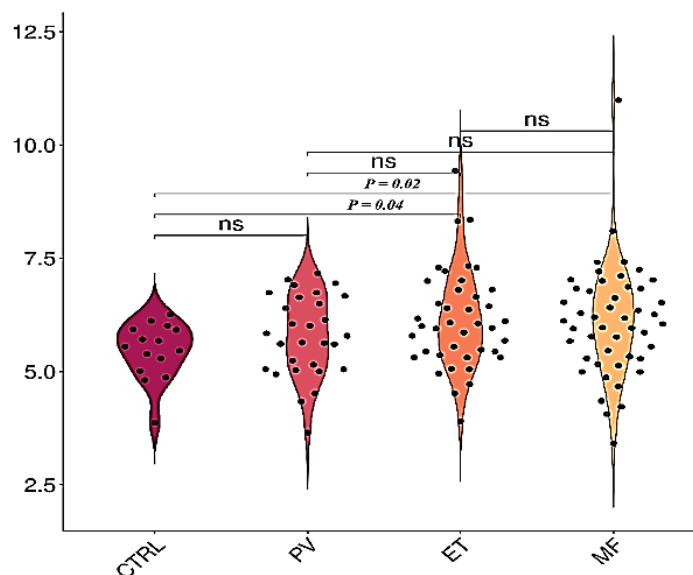


**Figura 1. Evaluarea CAT în NMPC și LAMs vs lotul control**

(sursă figură: originală – vezi Găman, 2024a).

Legendă: CTRL, lot control. MPNs, lot neoplasme mieloproliferative cronice BCR::ABL1-negative (NMPC). sAML, lot leucemii acute mioide secundare (LAMs), capacitate antioxidantă totală (CAT)

Nivelurile CAT au fost crescute la pacienții cu TE ( $6.12 \pm 1.11$  vs.  $5.46 \pm 0.65$ ,  $P=0.04$ ) și MF ( $6.11 \pm 1.23$  vs.  $5.46 \pm 0.65$ ,  $P=0.02$ ) (**Figura 2**), în special în MFP stadiul fibrotic ( $6.25 \pm 1.30$  vs.  $5.46 \pm 0.65$ ,  $P=0.01$ ; **Figura 3**). Concentrațiile CAT în probele de plasmă au fost similare între grupul control și pacienții cu PV ( $P=0.21$ ) și respectiv MFP stadiul prefibrotic ( $P=0.52$ ).

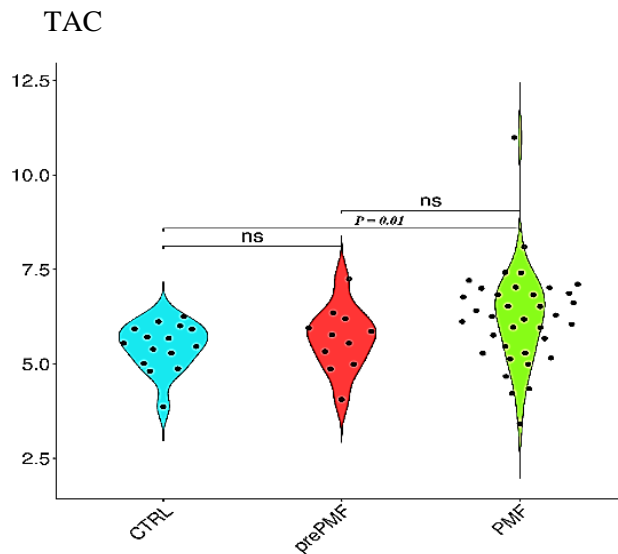


**Figura 2. Evaluarea CAT în funcție de subtipul NMPC vs lotul control**

(sursă: figură originală – vezi Găman, 2024a)

Legendă: CTRL, lot control. MPNs, lot neoplasme mieloproliferative cronice BCR::ABL1-negative (NMPC). PV, lot policitemia vera. ET, lot trombocitemie esențială. MF, lot mielofibroză. TAC, capacitate antioxidantă totală (CAT).

NMPC *MPLW515L*-pozitive au avut concentrații de CAT semnificativ mai mari comparativ cu grupul control ( $6.74 \pm 0.49$  vs.  $5.46 \pm 0.65$ ,  $P=0.002$ ) și pacienții cu NMPC triplu-negative ( $6.74 \pm 0.49$  vs.  $5.43 \pm 0.82$ ,  $P=0.01$ ). În special, au existat niveluri mai mari de CAT în TE *MPLW515L*-pozitivă versus grupul control ( $6.90 \pm 0.45$  vs.  $5.46 \pm 0.65$ ,  $P=0.002$ ) și TE triplu-negativă ( $6.90 \pm 0.45$  vs.  $5.58 \pm 0.39$ ,  $P=0.04$ ). În plus, pacienții cu MFP stadiul fibrotic cărora le fusese prescris un tratament specific pentru NMPC au exprimat niveluri mai mici ale CAT comparativ cu subiecții naivi la tratament ( $5.43 \pm 0.99$  vs.  $6.50 \pm 1.24$ ,  $P=0.03$ ). Contrar așteptărilor, vârsta, sexul, tratamentul specific administrat anterior sau prezența FRCV nu au influențat valorile CAT în NMPC sau LAMs. Nu am identificat nicio asociere între concentrațiile de CAT și 8-OHdG, vârstă, încărcătura alelică pentru mutațiile driver, gradul de MF, numărul de leucocite, nivelul hemoglobinei sau numărul de trombocite în NMPC sau LAMs.



**Figura 3. Evaluarea CAT în funcție de subtipul de MF vs lotul control**

(sursă: figură originală – vezi Găman, 2024a)

Legendă: CTRL, lot control. prePMF, lot mielofibroză primară în stadiul prefibrotic. PMF, lot mielofibroză primară în stadiul fibrotic. TAC, capacitate antioxidantă totală (CAT).

Concentrațiile de 8-OHdG au fost similare între martorii sănătoși și pacienții cu NMPC ( $0.62 \pm 0.12$  vs.  $0.97 \pm 1.91$ ,  $P=0.59$ ), indiferent de subtipul de NMPC, între lotul martor și LAMs ( $0.62 \pm 0.12$  vs.  $0.92 \pm 1.11$ ,  $P=0.67$ ), și NMPC și LAMs ( $0.97 \pm 1.91$  vs.  $0.92 \pm 1.11$ ,  $P=0.91$ ). Nu am detectat corelații între concentrația 8-OHdG și vârstă, sex, gradul MF sau alți parametri de laborator în NMPC sau LAMs.

Evaluarea datelor prin regresie univariată a demonstrat o asociere între CAT și NMPC (OR = 1.82;  $P=0.05$ ), în special pentru diagnosticul de TE (OR = 2.36;  $P=0.03$ ) și, respectiv, MFP (OR = 2.11;  $P=0.03$ ), însă nu între CAT și LAMs. Nu am identificat asocieri între concentrațiile de 8-OHdG și diagnosticul de NMPC (OR = 1.73;  $P=0.62$ ), respectiv, LAMs (OR = 1.89;  $P=0.49$ ).

Datele privind evaluarea SOx în NMPC, LAMs și lotul control în funcție de rezultatele testării moleculare pentru mutații driver sunt prezentate în **Tabelul 3**.

**Tabelul 3. Evaluarea SOx în NMPC și LAMs în funcție de prezența mutațiilor driver**

Subgrupuri	CAT (echivalent Trolox)	8-OHdG (ng/mL)
<b>Control</b>	$5.46 \pm 0.65$	$0.62 \pm 0.12$
<b>NMPC (întreaga cohortă)</b>	$6.05 \pm 1.11$	$0.97 \pm 1.91$
<b>LAMs</b>	$5.99 \pm 1.05$	$0.92 \pm 1.11$
<b>PV</b>	$5.79 \pm 0.89$	$0.81 \pm 0.62$
<i>JAK2V617F</i> (+)	$5.79 \pm 0.89$	$0.81 \pm 0.62$
<b>TE</b>	$6.12 \pm 1.11$	$0.56 \pm 0.09$

<i>JAK2V617F</i> (+)	6.15 ± 1.25	0.54 ± 0.10
<i>CALR</i> (+)	6.04 ± 0.77	0.58 ± 0.10
<i>MPLW515L</i> (+)	6.90 ± 0.45	0.58 ± 0.09
Triplu-negativă	5.58 ± 0.38	0.57 ± 0.08
<b>MF</b>	6.11 ± 1,23	1.27 ± 2.94
<i>JAK2V617F</i> (+)	6.38 ± 1.35	0.79 ± 0.61
<i>CALR</i> (+)	5.80 ± 0.87	2.45 ± 5.24
<i>MPLW515L</i> (+)	6.26 ± 0.00	0.58 ± 0.00
Triplu-negativă	5.37 ± 0.94	0.58 ± 0.11
<b>MFP prefibrotică</b>	5.65 ± 0.84	0.71 ± 0.47
<i>JAK2V617F</i> (+)	5.68 ± 0.92	0.64 ± 0.21
<i>CALR</i> (+)	5.89 ± 0.96	0.91 ± 0.82
<i>MPLW515L</i> (+)	-	-
Triplu-negativă	5.10 ± 0.32	0.54 ± 0.05
<b>MFP fibrotică</b>	6.25 ± 1.30	1.66 ± 3.82
<i>JAK2V617F</i> (+)	6.54 ± 1.40	0.89 ± 0.78
<i>CALR</i> (+)	5.76 ± 0.90	3.67 ± 7.08
<i>MPLW515L</i> (+)	6.26 ± 0.00	0.58 ± 0.00
Triplu-negativă	5.51 ± 1.17	0.62 ± 0.17

Legendă: CAT, capacitate antioxidantă totală; 8-OHdG, 8-hidroxi-2'-deoxi-guanozină; NMPC, neoplasme mieloproliferative cronice *BCR::ABL1*-negative clasice; LAMs, leucemie acută mieloidă secundară; PV, policitemia vera; TE, trombocitemie esențială; MF, mielofibroză; MFP, MF primară.

Comparativ cu datele din literatură, în mod similar, Genovese și colab. au raportat concentrații crescute de CAT la subiecții cu MF, evidențiind o asocieră între valorile CAT și gradul de fibroză medulară, scorul DIPSS și numărul de celule CD34-pozitive circulante (Genovese, 2022). În plus, atât în LAM de novo cât și LAMs, profilul genetic influențează procesele de semnalizare celulară implicate în apariția SOx care, la rândul său, pare să exercite, prin concentrații crescute de specii reactive de oxigen, o presiune de selecție pozitivă asupra celulelor stem leucemice pentru a determina evoluție clonală și apariția LAM (Chen, 2022; Chen, 2023a; Chen, 2023b; Robinson, 2021).

De asemenea, în cadrul acestui capitol, am prezentat o analiză calitativă a 27 de studii originale, rezultată în urma unei recenzii sistematice a literaturii de specialitate, cu privire la rolul biopsiei lichide în NMPC. Această tehnică ar putea fi utilizată pentru a cuantifica o serie de biomarkeri (ADN liber celular, vezicule extracelulare, microparticule, celule endoteliale circulante) cu posibil rol diagnostic și prognostic în NMPC.

**Capitolul 7**, intitulat „*Studiul 2: Evaluarea calității vieții în neoplasmele mieloproliferative cronice BCR::ABL1-negative clasice: traducerea, adaptarea culturală și validarea chestionarului MPN-10 (MPN-SAF TSS) de cuantificare a simptomatologiei*”,

sumarizează rezultatele unei cercetări clinice în care am tradus, adaptat cultural și validat cultural chestionarul de evaluare a simptomatologiei și QoL în NMPC (Găman, 2024b).

Cercetarea s-a derulat în cadrul Centrului pentru Hematologie și Transplant Medular din Institutul Clinic Fundeni, București, România, și Clinicii de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență București, România. Studiul a fost avizat favorabil de comisia/consiliul de etică al ambelor instituții (aviz nr. 40542/07.06.2021, aprobat în ședința din 27.05.2021; respectiv, aviz nr. 3982/13.04.2021, aprobat în ședința din 13.04.2021) și s-a desfășurat în perioada iunie 2021 – decembrie 2023.

Chestionarul MPN-10 este constituit din 10 itemi, dintre care un item (cea mai puternică oboseală din ultimele 24 de ore) este preluat din chestionarul „Brief Fatigue Inventory” (Mendoza, 1999) și nouă itemi (sașietatea precoce, jena abdominală, inactivitatea, problemele de concentrare, transpirațiile nocturne, pruritul, durerea osoasă non-articulară, scăderea ponderală involuntară în ultimele 6 luni și febra >37.7 grade Celsius) au fost concepuți în baza celor mai frecvent raportate simptome de către pacienții cu NMPC. Pacienții evaluează fiecare item pe scală de la 0 puncte (simptomul este absent) la 10 puncte (severitatea simptomului este cea mai puternică pe care și-o poate imagina), iar într-un final prin adunarea scorurilor individuale se obține un scor final al simptomatologiei. Un pacient cu NMPC este considerat simptomatic dacă scorul său depășește 0 puncte. Simptomatologia este considerată moderată dacă simptomul respectiv este evaluat cu 4-6 puncte și severă dacă este egală sau depășește 7 puncte. Scorul final al simptomatologiei (TSS) se obține prin calcularea mediei scorurilor simptomelor individuale multiplicată prin 10, astfel încât TSS variază între 0 și 100 de puncte. În cercetarea noastră, am considerat pacienții cu NMPC ca având un „deficit clinic” dacă am constatat o scădere a QoL cu minim 4 puncte (scor QoL  $\leq$  6 puncte). Pacienții cu NMPC au fost invitați să completeze chestionarul RO-MPN-10 în timpul spitalizărilor de zi sau în cadrul internărilor continue în cadrul clinicii.

Traducerea, validarea și adaptarea culturală în limba română a MPN-10 s-a derulat în acord cu ghidurile internaționale. Astfel, MPN-10 a fost tradus în limba română de către doi vorbitori nativi de limbă română și ulterior retradus în limba engleză de către doi investigatori cu competență nativă în limba engleză care nu au avut acces la versiunea originală a MPN-10. Versiunea finală a MPN-10 în limba română a fost stabilită prin consens și distribuită unui număr restrâns de pacienți cu NMPC (n = 10) în vederea evaluării echivalenței semantice.

Versiunea agregată, finală, a MPN-10 (RO-MPN-10) a fost ulterior distribuită pacienților români cu NMPC. Conform ghidurilor PRO în vigoare, lotul minim de studiu a fost estimat la 80-100 de pacienți, astfel: pentru fiecare item sunt necesare minim 8-10 răspunsuri, deci 8-10 răspunsuri/item x 10 itemi în MPN-10 = 80-100 de subiecți (Wild, 2005). Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu programul JASP versiunea 0.18.3.0. (<https://jasp-stats.org/>).

În ceea ce privește **rezultatele studiului 2**, lotul de studiu a fost constituit din 180 de pacienți diagnosticați cu NMPC: PV (36.67%; n = 66), TE (33.89%; n = 61), MF (28.33%; n = 51), și NMPC neclasificabil (NMPCu) (1.11%; n = 2). Pacienții cu MF (n = 51) sufereau fie de MFP (n = 34), fie de MFS post-PV (n = 7) sau post-TE (n = 10). Vârsta medie ± deviația standard a subiecților înrolați a fost de 62.75 ± 12.36 ani, 54.44% dintre aceștia fiind de sex feminin. Mutația *JAK2V617F* a fost detectată la 141 de pacienți cu NMPC (78.33%), în timp ce 10 subiecți exprimau mutații în *CALR* de tip 1 sau 2 (5.55%).

Scorul TSS pentru întreaga cohortă de NMPC a fost de 19.51 ± 16.51 puncte. Subiecții cu MF au înregistrat cele mai înalte valori ale scorului TSS (24.84 ± 19.63 puncte) comparativ cu cei cu PV (18.95 ± 14.38 puncte) sau TE (15.30 ± 14.88 puncte). TSS a fost mai ridicat la pacienții cu MFS post-PV (29.86 ± 15.39 puncte) și MFS post-TE (24.50 ± 27.39 puncte) vs cu cei cu MFP (23.91 ± 18.16 puncte). Deși pacienții cu NMPCu au înregistrat cele mai mari TSS (30.50 ± 3.54 puncte), trebuie amintit că numai doi pacienți din întreaga cohorta prezentau NMPCu.

La nivelul întregii cohorte, simptomele cele mai pregnante au fost oboseala/fatigabilitatea (3.67 ± 2.77 puncte), inactivitatea (2.73 ± 2.71 puncte) și problemele de concentrare (2.39 ± 2.55 puncte). **Tabelul 4** redă scorul individual al simptomelor, incidența acestora, scorul QoL și TSS pentru pacienții diagnosticați cu PV, TE și MF incluși în studiul nostru. În **Tabelul 5**, raportăm scorul individual al simptomelor, incidența acestora, scorul QoL și TSS pentru subiecții cu MF (MFP vs. MFS) care au fost înrolați în cercetarea noastră.

**Tabelul 4. Scorul individual al simptomelor, incidența acestora, scorul QoL și TSS pentru pacienții cu PV, TE și MF**

Simptom	PV (n = 66)			TE (n = 61)			MF (n = 51)			NMPC (total) (n = 180)			Valoare p
	Medie	DS	Incidență	Medie	DS	Incidență	Medie	DS	Incidență	Medie	DS	Incidență	
Cea mai pregnantă oboseală	3.73	2.64	92.42%	2.80	2.52	86.89%	4.51	2.96	86.27%	3.67	2.77	88.89%	p = 0.004; MF vs. TE, p = 0.002
Sațietate precoce	1.23	1.80	48.49%	1.61	2.42	52.46%	2.75	2.84	70.59%	1.84	2.45	56.67%	p = 0.002;



													MF vs. PV, $p = 0.001$ ; MF vs. TE, $p = 0.02$
Jenă abdominală	1.20	1.90	48.49%	1.23	2.12	40.98%	2.12	2.81	58.82%	1.49	2.32	48.89%	$p = 0.057$
Inactivitate	2.74	2.49	78.79%	2.16	2.35	68.85%	3.18	3.12	72.55%	2.73	2.71	73.89%	$p = 0.128$
Probleme de concentrare	2.52	2.43	71.21%	2.16	2.36	63.93%	2.55	2.93	66.67%	2.39	2.55	67.22%	$p = 0.663$
Transpirații nocturne	2.68	2.92	72.73%	1.43	2.65	44.26%	2.82	3.24	64.71%	2.27	2.97	60.56%	$p = 0.018$ ; MF vs. TE, $p = 0.029$
Prurit (mâncărimi)	2.11	2.55	66.67%	0.93	2.23	22.95%	1.49	2.37	43.14%	1.51	2.42	44.44%	$p = 0.024$ ; PV vs. TE, $p = 0.023$
Durere osoasă	1.77	2.49	60.61%	2.16	2.88	57.38%	2.86	3.40	66.67%	2.19	2.92	60.56%	$p = 0.133$
Febră (>37.7 Celsius)	0.28	1.44	6.06%	0.05	0.28	3.28%	0.35	1.28	9.80%	0.22	1.12	6.11%	$p = 0.321$
Scădere ponderală involuntară în ultimele 6 luni	0.72	1.32	34.85%	0.75	1.70	31.15%	2.27	3.23	52.94%	1.22	2.28	39.44%	$p < 0.001$ ; MF vs. PV, $p < 0.001$ ; MF vs. TE, $p < 0.001$
QoL	7.39	1.39		7.61	1.79		7.25	2.27		7.44	1.81		$p = 0.584$
TSS	18.95	14.38		15.30	14.88		24.84	19.63		19.51	16.51		$p = 0.008$ ; MF vs. TE, $p = 0.004$

Legendă: QoL, calitatea vieții. TSS, scorul total al simptomatologiei. PV, policitemia vera. TE, trombocitemie esențială. MF, mielofibroză. NMPC, neoplasme myeloproliferative cronice. n, număr. DS, deviație standard.

**Tabelul 5. Scorul individual al simptomelor, incidența acestora, scorul QoL și TSS pentru subiecții cu MF**

Simptom	MFP ( $n = 34$ )			MFS post-TE ( $n = 10$ )			MFS post-PV ( $n = 7$ )			MF (total) ( $n = 51$ )			Valoare $p$
	Medie	DS	Incidență	Medie	DS	Incidență	Medie	DS	Incidență	Medie	DS	Incidență	
Cea mai pregnantă oboseală	4.18	2.81	85.29%	5.10	3.75	80.00%	5.29	2.50	100.00%	4.51	2.96	86.27%	$p = 0.527$
Sațietate precoce	2.79	2.73	76.47%	2.00	3.09	40.00%	3.57	3.21	85.71%	2.75	2.84	70.59%	$p = 0.534$
Jenă abdominală	2.06	2.78	58.82%	2.30	3.77	40.00%	2.14	1.35	85.71%	2.12	2.81	58.82%	$p = 0.972$
Inactivitate	2.76	2.77	70.59%	3.90	4.36	60.00%	4.14	2.73	100.00%	3.18	3.12	72.55%	$p = 0.415$
Probleme de concentrare	2.44	2.85	64.71%	2.40	3.37	60.00%	3.29	3.04	85.71%	2.55	2.93	66.67%	$p = 0.780$
Transpirații nocturne	2.85	3.22	61.76%	2.50	3.57	50.00%	3.14	3.34	100.00%	2.82	3.24	64.71%	$p = 0.921$
Mâncărimi (prurit)	1.59	2.63	41.18%	1.50	1.84	50.00%	1.00	1.83	42.86%	1.49	2.37	43.14%	$p = 0.841$
Durere osoasă	2.50	3.28	61.76%	3.10	4.12	70.00%	4.29	2.93	85.71%	2.86	3.40	66.67%	$p = 0.444$

Febră (>37.7 Celsius)	0.35	1.32	8.82%	0.50	1.58	10.00%	0.14	0.38	14.29%	0.35	1.28	9.80%	$p = 0.856$
Scădere ponderală involuntară în ultimele 6 luni	2.47	3.40	55.88%	1.20	2.53	30.00%	2.86	3.39	71.43%	2.27	3.23	52.94%	$p = 0.491$
QoL	7.47	2.08		7.00	3.13		6.57	1.90		7.25	2.27		$p = 0.595$
TSS	23.91	18.16		24.50	27.39		29.86	15.39		24.84	19.63		$p = 0.771$

Legendă: QoL, calitatea vieții. TSS, scorul total al simptomatologiei. PV, policitemia vera. TE, trombocitemie esențială. MF, mielofibroză. MFP, MF primară. MFS, MF secundară. n, număr. DS, deviație standard.

În total, 39 de pacienți cu NMPC (21.66%) au prezentat un deficit clinic din cauza bolii hematologice, având scorul de QoL  $\leq 6$  puncte: 15 pacienți sufereau de PV, 12 de MF (8 MFP; 4 MFS, dintre care 2 aveau MFS post-PV și 2 MFS post-TE), și 12 de TE.

Am decelat diferențe notabile între subtipurile de NMPC în ceea ce privește TSS ( $p = 0.021$ ) și scorurile individuale pentru următoarele simptome: scădere ponderală involuntară în ultimele 6 luni ( $p < 0.001$ ; MFP vs. PV,  $p = 0.001$ ; MFP vs. TE,  $p = 0.002$ ), cea mai pregnantă oboseală ( $p = 0.006$ ; MFS vs. TE,  $p = 0.009$ ), sașietate precoce ( $p = 0.007$ ; MFP vs. PV,  $p = 0.011$ ), transpirații nocturne ( $p = 0.047$ ), și prurit ( $p = 0.05$ ). În plus, cercetarea noastră demonstrează asocieri pozitive puternice între TSS și inactivitate ( $r = 0.741$ ,  $p < 0.001$ ), cea mai pregnantă oboseală ( $r = 0.734$ ,  $p < 0.001$ ) și problemele de concentrare ( $r = 0.709$ ;  $p < 0.001$ ). Mai mult decât atât, am evidențiat corelații negative între QoL și toți itemii RO-MPN-10 ( $p < 0.001$ ). **Figura 4** demonstrează corelațiile existente între itemii RO-MPN-10.

Consistența internă a versiunii în limba română a chestionarului MPN-10 a fost excelentă (coeficient  $\alpha$  al lui Cronbach = 0.855; **Tabelul 6**), variind între 0.830 pentru prurit și 0.861 pentru febră. Validitatea constructului (valoarea testului Kaiser-Meyer-Olkin = 0.870, **Tabelul 7**; valoarea testului de sfericitate Bartlett:  $X^2 = 616.968$ ,  $df = 45$ ,  $p < 0.001$ ) a fost solidă. Analiza factorială exploratorie a demonstrat că toate simptomele s-au concentrat într-un singur factor (**Tabelul 8**; **Figura 5**). Date referitoare la testare-retestare (aplicare succesivă a RO-MPN-10) au fost disponibile pentru 63 de pacienți cu NMPC și au evidențiat că valorile TSS nu s-au modificat semnificativ între prezentările la spital ( $p = 0.24$ ), demonstrând astfel că RO-MPN-10 este un instrument psihometric valid, de încredere, pentru evaluarea QoL și simptomatologiei în NMPC în diverse momente de timp. În plus, metoda de testare-retestare a evidențiat o creștere a TSS și o scădere a QoL la pacienții cu NMPC care au evoluat/progresat către MFS sau LAMs,

indicând faptul că RO-MPN-10 poate discrimina între subtipurile de NMPC și surprinde modificările apărute în evoluția acestor hemopatii maligne.

Worst Fatigue		0.407 P<0.001	0.466 P<0.001	0.609 P<0.001	0.515 P<0.001	0.415 P<0.001	0.291 P<0.001	0.348 P<0.001	0.086 P=0.250	0.275 P<0.001	-0.528 P<0.001	0.734 P<0.001
Early Satiety	0.407 P<0.001		0.676 P<0.001	0.406 P<0.001	0.426 P<0.001	0.413 P<0.001	0.228 P=0.002	0.378 P<0.001	0.085 P=0.256	0.339 P<0.001	-0.323 P<0.001	0.67 P<0.001
Abdominal Discomfort	0.466 P<0.001	0.676 P<0.001		0.465 P<0.001	0.524 P<0.001	0.437 P<0.001	0.286 P<0.001	0.389 P<0.001	0.188 P=0.012	0.394 P<0.001	-0.339 P<0.001	0.67 P<0.001
Inactivity	0.609 P<0.001	0.406 P<0.001	0.465 P<0.001		0.555 P<0.001	0.393 P<0.001	0.332 P<0.001	0.307 P<0.001	0.112 P=0.135	0.339 P<0.001	-0.474 P<0.001	0.741 P<0.001
Concentration Problems	0.515 P<0.001	0.426 P<0.001	0.524 P<0.001	0.555 P<0.001		0.453 P<0.001	0.3 P<0.001	0.472 P<0.001	0.146 P=0.050	0.497 P<0.001	-0.489 P<0.001	0.709 P<0.001
Night Sweats	0.415 P<0.001	0.413 P<0.001	0.437 P<0.001	0.393 P<0.001	0.453 P<0.001		0.49 P<0.001	0.366 P<0.001	0.239 P=0.001	0.348 P<0.001	-0.371 P<0.001	0.691 P<0.001
Pruritus	0.291 P<0.001	0.228 P=0.002	0.286 P<0.001	0.332 P<0.001	0.3 P<0.001	0.49 P<0.001		0.261 P<0.001	0.176 P=0.018	0.14 P=0.061	-0.381 P<0.001	0.525 P<0.001
Bone Pain	0.348 P<0.001	0.378 P<0.001	0.389 P<0.001	0.307 P<0.001	0.472 P<0.001	0.366 P<0.001	0.261 P<0.001		0.149 P=0.046	0.334 P<0.001	-0.511 P<0.001	0.595 P<0.001
Fever	0.086 P=0.250	0.085 P=0.256	0.188 P=0.012	0.112 P=0.135	0.146 P=0.050	0.239 P=0.001	0.176 P=0.018	0.149 P=0.046		0.242 P=0.001	-0.226 P=0.002	0.218 P=0.003
Unintentional Weight Loss	0.275 P<0.001	0.339 P<0.001	0.394 P<0.001	0.339 P<0.001	0.497 P<0.001	0.348 P<0.001	0.14 P=0.061	0.334 P<0.001	0.242 P=0.001		-0.27 P<0.001	0.506 P<0.001
Quality of Life	-0.528 P<0.001	-0.323 P<0.001	-0.339 P<0.001	-0.474 P<0.001	-0.489 P<0.001	-0.371 P<0.001	-0.381 P<0.001	-0.511 P<0.001	-0.226 P=0.002	-0.27 P<0.001		-0.588 P<0.001
Total Symptom Score	0.734 P<0.001	0.67 P<0.001	0.67 P<0.001	0.741 P<0.001	0.709 P<0.001	0.691 P<0.001	0.525 P<0.001	0.595 P<0.001	0.218 P=0.003	0.506 P<0.001	-0.588 P<0.001	
	Worst Fatigue	Early Satiety	Abdominal Discomfort	Inactivity	Concentration Problems	Night Sweats	Pruritus	Bone Pain	Fever	Unintentional Weight Loss	Quality of Life	Total Symptom Score

Figura 4 Matrice de corelație între itemii RO-MPN-10, QoL și TSS.

Legendă: worst fatigue, cea mai pregnantă oboseală; early satiety, sațietate precoce; abdominal discomfort, jenă abdominală; concentration problems, probleme de concentrare; night sweats, transpirații nocturne; itching/pruritus, mâncărimi/prurit; bone pain, durere osoasă non-articulară; unintentional weight loss, scădere ponderală involuntară; fever, febră; QoL, calitatea vieții; TSS, scor total al simptomatologiei în NMPC. (Sursă: figură originală – vezi Găman et al., 2024b)

Tabelul 6. Coeficienți  $\alpha$  Cronbach pentru itemii RO-MPN-10

Item	Coeficient $\alpha$ Cronbach	95% CI
Cea mai pregnantă oboseală	0.838	0.807, 0.871
Sațietate precoce	0.837	0.802, 0.867
Jenă abdominală	0.833	0.798, 0.865
Inactivitate	0.841	0.812, 0.875
Probleme de concentrare	0.832	0.797, 0.865
Transpirații nocturne	0.832	0.797, 0.865
Mâncărimi (prurit)	0.831	0.797, 0.865
Durere osoasă	0.842	0.811, 0.875

Febră (>37.7 Celsius)	0.861	0.831, 0.890
Scădere ponderală involuntară în ultimele 6 luni	0.845	0.814, 0.876

Legendă: CI, interval de încredere (confidență) 95%.

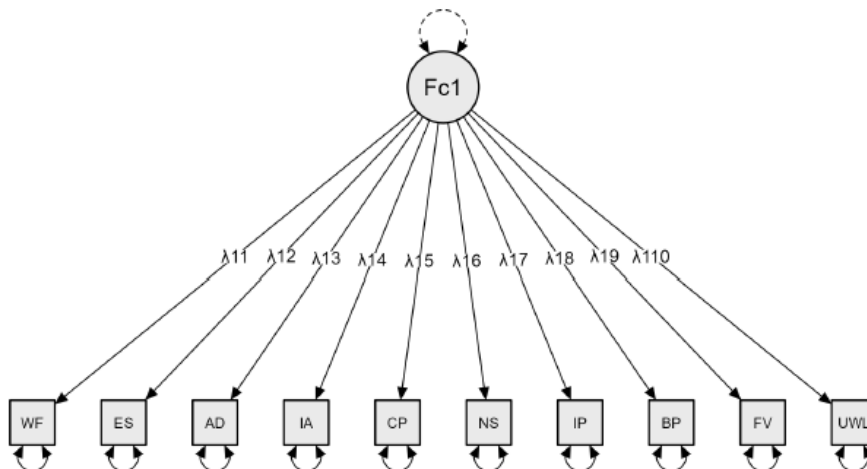
**Tabelul 7. Rezultatele testului Kaiser-Meyer-Olkin pentru itemii RO-MPN-10**

Item	MSA
Cea mai pregnantă oboseală	0.870
Sațietate precoce	0.866
Jenă abdominală	0.859
Inactivitate	0.884
Probleme de concentrare	0.843
Transpirații nocturne	0.865
Mâncărimi (prurit)	0.896
Durere osoasă	0.863
Febră (>37.7 Celsius)	0.910
Scădere ponderală involuntară în ultimele 6 luni	0.759

Legendă: MSA, variabilă ce indică acuratețea eșantionării.

**Tabelul 8. Rezultatele analizei factoriale exploratorii pentru RO-MPN-10**

Factor	Vector real	Vector simulat
Factor 1*	4.418	1.392
Factor 2	1.014	1.261
Factor 3	0.912	1.175
Factor 4	0.851	1.096
Factor 5	0.665	1.028
Factor 6	0.611	0.960
Factor 7	0.429	0.888
Factor 8	0.410	0.811
Factor 9	0.373	0.722
Factor 10	0.317	0.666

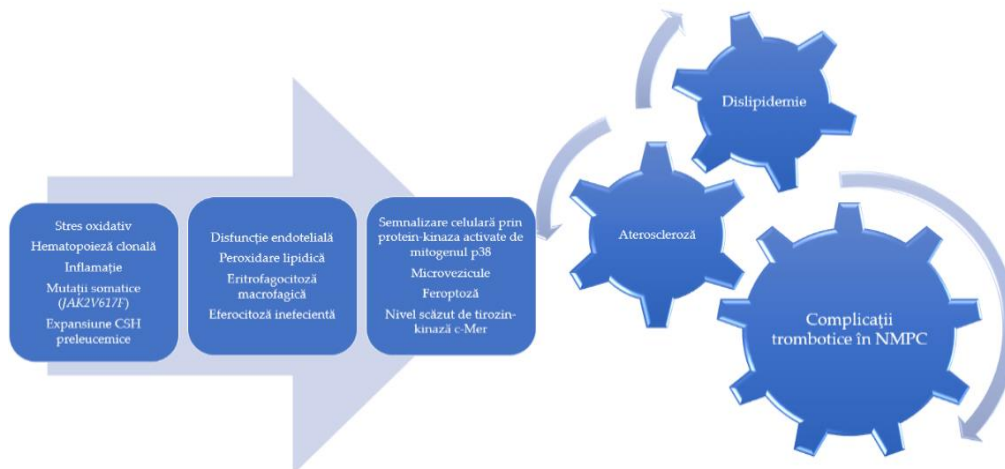


**Figura 5. Diagramă ce indică „încărcarea” itemilor RO-MPN-10 într-un singur factor.**  
(Sursă: figură originală)

Legendă: worst fatigue, cea mai pregnantă oboseală; early satiety, sațietate precoce; abdominal discomfort, jenă abdominală; concentration problems, probleme de concentrare; night sweats, transpirații nocturne; itching/pruritus, mâncărimi/prurit; bone pain, durere osoasă non-articulară; unintentional weight loss, scădere ponderală involuntară; fever, febră; Fc, factor.

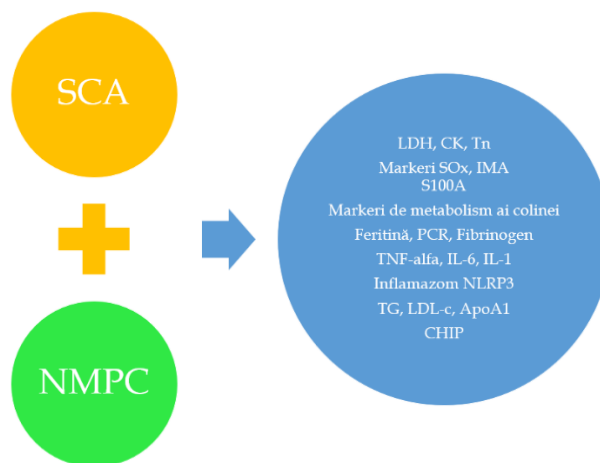
De asemenea, având în vedere că MPN-10 a fost utilizat frecvent în studii clinice randomizate pentru a evalua efectul tratamentului asupra simptomelor constituționale în NMPC, în cadrul acestui capitol, am abordat tematica terapiei cu inhibitori de JAK1/2 în NMPC, prezentând inclusiv o parte dintre reacțiile adverse non-hematologice ale acestor agenți farmacologici, precum toxicitatea hepatică sau riscul de infecții oportuniste sau reactivări de infecții latente (Purwar, 2023; Adesola, 2023).

În **Capitolul 8**, intitulat „*Studiul 3 - Factorii de risc cardiovascular și neoplazmele mieloproliferative cronice BCR::ABL1-negative clasice*”, am abordat noțiuni de cardio-oncologie, evaluând impactul FRCV asupra riscului trombotic în NMPC. De asemenea, am sumarizat principalele noțiuni teoretice existente în literatura de specialitate cu privire la FRCV mai puțin studiate în NMPC, precum dislipidemia și sindromul metabolic (**Figura 6**) sau DZ tip 2, precum și cu privire la două complicații trombotice raportate la pacienții cu NMPC: infarctul miocardic acut (**Figura 7**) și sindromul Budd-Chiari). Am elaborat inclusiv un algoritm de diagnostic pentru sindromul Budd-Chiari cauzat de NMPC (Găman, 2024c; Manan, 2023; Găman, 2023b).



**Figura 6. Interrelația dislipidemie, ateroscleroză și complicații trombotice din NMPC**  
(Sursă: figură originală– vezi Găman, 2024c)

În plus, am raportat rezultatele unei recenzii sistematice de literatură ce a inclus 74 de publicații în care am evaluat interrelația din HTA și NMPC, impactul HTA asupra riscului trombotic în aceste hemopatii maligne, precum și strategii de management la pacienții cu NMPC care asociază HTA primară sau la pacienții cu NMPC care dezvoltă HTA-indusă de medicamentele utilizate în tratamentul bolii hematologice (Găman, 2023a).



**Figura 7. Potențiali biomarkeri comuni în SCA și NMPC.**

(Sursă: figură originală– vezi Manan M, Kipkorir V, ..., Diaconu CC, Găman MA, 2023)

Legendă: NMPC, neoplasme mieloproliferative cronice *BCR::ABL1*-negative. SCA, sindroame coronariene acute. LDH, lactat dehidrogenaza. CK, creatin-kinaza. Tn, troponine. SOx, stres oxidativ. IMA, albumina modificată de ischemie. PCR, proteină-C reactivă. TNF, factor de necroză tumorală. IL, interleukină. TG, trigliceride. ApoA1, apolipoproteina A1. CHIP, hematopoieză clonală de potențial incert.

De asemenea, în cadrul acestui capitol, am prezentat rezultatele unui studiu retrospectiv de cohortă ce a inclus peste 150 de pacienți diagnosticați cu TE la care am evaluat prezența FRCV și impactul acestora asupra evenimentelor trombotice. Dintre aceștia, peste o treime asociau FRCV, iar aproximativ 30% au suferit complicații trombotice, în cele mai multe dintre cazuri trombozele fiind evenimente inaugurale în cadrul diagnosticului de NMPC. Sexul masculin, anumite simptome, precum jena abdominală, hepatopatiile și leucocitoza s-au asociat cu instalarea trombozelor majore în TE. Rata de deces în rândul pacienților cu TE a fost mai crescută la subiecții cu istoric de tromboze majore (RR = 2.66; 95% CI 1.24-5.70, P=0.02), însă supraviețuirea a fost influențată doar de vârstă și de statusul mutațional *JAK2V617F*, fiind cea mai redusă la pacienții cu TE *JAK2V617F*-pozitivă peste 60 de ani (Pîrciulescu, 2022).

**Capitolul 9** redă elementele de originale și perspectivele de viitor ale cercetării doctorale. Teza de doctorat prezintă numeroase elemente de originalitate: evaluarea pentru prima dată a SOx în NMPC comparativ cu LAMs și voluntari sănătoși, studiul interrelației SOx – profil genetic în NMPC și LAMs, investigarea simptomatologiei și QoL la pacienții cu NMPC din România, traducerea, validarea și adaptarea culturală în limba română a chestionarului MPN-10 și cuantificarea proprietăților sale psihometrice, propunerea biopsiei lichide drept metodă non-invazivă de evaluare a NMPC, precum și pentru cuantificarea unei serii de biomarkeri cu potențial prognostic și diagnostic (ADN liber celular, vezicule extracelulare, microparticule, celule endoteliale circulante), cercetarea teoretică a implicării unor FRCV mai puțin studiați în etiopatogeneza trombozelor din NMPC (dislipidemia, sindromul metabolic, DZ tip 2). În ceea ce privește limitările cercetării, amintim faptul că nu am putut evalua SOx decât din probe de plasmă (nu și din urină sau alte fluide biologice), precum și impactul pandemiei de COVID-19 asupra adresabilității pacienților cu NMPC la spital, ceea ce a scăzut rata de înrolare în studiile efectuate. Cu toate acestea, considerăm că originalitatea tezei, care a îmbinat cercetarea experimentală cu cercetarea clinică, la patul bolnavului, și cu cea teoretică, precum și caracterul de interdisciplinaritate, surclasează limitările studiului doctoral. În plus, teza de doctorat se remarcă și prin diseminarea extensivă a rezultatelor cercetării teoretice și practice prin publicarea a 15 articole științifice la care am avut calitatea de autor principal (trei articole originale, două recenzii sistematice de literatură, opt recenzii narrative de literatură și două editoriale). Pe viitor, îmi propun să extind cercetarea prin evaluarea și a altor markeri de SOx în

NMPC și LAMs, și să realizez un studiu multicentric prospectiv în care să cuantific QoL în NMPC.

**Capitolul 10** prezintă concluziile cercetării doctorale, după cum urmează:

1. Studiul nostru evidențiază o implicare a SOx în etiopatogeneza NMPC, măsurarea CAT și 8-OHdG în aceste hemopatii maligne demonstrând concentrații semnificativ crescute de CAT ( $p = 0.03$ ) și concentrații similare de 8-OHdG în NMPC comparativ cu LAMs și lotul martor.
2. Cercetarea doctorală demonstrează o asociere notabilă între concentrații ridicate de CAT și diagnosticul de NMPC (OR = 1.82;  $p = 0.05$ ), subiecții cu un nivel crescut de CAT având un risc aproape de două ori mai mare de a suferi de NMPC.
3. Pacienții diagnosticați cu TE și MFP au exprimat valori CAT semnificativ mai crescute comparativ cu pacienții cu PV, LAMs și lotul martor. În cazul subiecților cu TE, CAT a fost notabil crescută în cazul prezenței mutației *MPLW515L*.
4. Pacienții cu MFP în stadiul fibrotic cu expunere la tratament au înregistrat un nivel de CAT mai scăzut ( $p = 0.03$ ) în comparație cu cei care erau naivi la tratamentul specific hematologic.
5. Concentrațiile de 8-OHdG au fost similare între lotul martor, NMPC și LAMs, cel mai probabil întrucât acest marker de SOx a fost evaluat din probe de plasmă și nu de urină.
6. Profilul genetic al pacienților cu NMPC a evidențiat că mutația *JAK2V617F* a fost dominantă (>70% din cazuri), urmată de mutațiile în gena *CALR* (18% din cazuri) și mutația *MPLW515L* (<5% din cazuri), în timp ce sub 5% dintre pacienți au fost triplu-negativi pentru mutații somatice driver în genele *JAK2*, *CALR* sau *MPL*.
7. Mai mult de jumătate din cazurile de LAMs au exprimat mutația *JAK2V617F*, peste un sfert au fost LAMs triplu-negative și o cincime dintre pacienții cu LAMs au fost *CALR*-pozitivi. Cele mai frecvente cazuri de LAMs întâlnite în cercetarea noastră au fost cele secundare MFP.
8. Referitor la mutațiile adiționale non-driver, deși datele NGS au fost disponibile în principal pentru cazurile de LAMs, am observat concentrații ridicate de CAT la pacienții la care mutațiile somatice driver s-au asociat cu mutații adiționale în gene precum *ASXL1*, *FLT3*, *TET2*, *IDH2* sau *STAG2*.



9. În ceea ce privește QoL și simptomatologia pacienților cu NMPC, am observat o scădere semnificativă a QoL, de aproximativ 30% pentru întreaga cohortă, și o povară accentuată a simptomatologiei, cu un scor mediu TSS de aproximativ 20 de puncte.
10. Simptomatologia cea mai pregnantă a fost înregistrată în MF (TSS  $\cong$  25 puncte), urmată apoi de PV (TSS  $\cong$  19 puncte) și de TE (TSS  $\cong$  15 puncte). În mod particular, pacienții cu MFS post-PV (TSS  $\cong$  30 puncte) și post-TE (TSS  $\cong$  25 puncte) au demonstrat o simptomatologie mai accentuată decât cei cu MFP (TSS  $\cong$  24 puncte), PV sau TE.
11. Oboseala, inactivitatea zilnică și problemele de concentrare au fost cele mai pregnante simptome în cadrul cohortei noastre de pacienți cu NMPC.
12. Scăderea ponderală involuntară a fost un simptom frecvent în NMPC ( $p < 0.001$ ), pacienții cu MFP acordându-i punctaje mai mari pe scala TSS comparativ cu cei cu PV ( $p = 0.001$ ) sau decât cei cu TE ( $p = 0.002$ ).
13. Scorurile pentru oboseala au fost diferite între subtipurile de NMPC ( $p = 0.006$ ), existând diferențe notabile preponderent între MFS și TE ( $p = 0.006$ ), oboseala fiind un simptom mai pregnant în cea dintâi.
14. Au existat diferențe semnificative statistic în NMPC pentru sașietatea precoce ( $p = 0.007$ ), subiecții cu MFP ( $p = 0.011$ ) considerând acest simptom mai accentuat versus cei cu PV. Am evidențiat diferențe notabile în ceea ce privește TSS ( $p = 0.021$ ), precum și scorurile individuale pentru transpirații nocturne ( $p = 0.047$ ) și prurit ( $p = 0.05$ ), între subtipurile de NMPC.
15. Datele noastre sugerează interdependențe între simptomele raportate de pacienții cu NMPC. Am identificat asocieri pozitive de grad ridicat între TSS și inactivitate ( $r = 0.741$ ,  $p < 0.001$ ), oboseală ( $r = 0.734$ ,  $p < 0.001$ ) și problemele de concentrare ( $r = 0.709$ ;  $p < 0.001$ ). În plus, scorul pentru QoL s-a corelat negativ în grad moderat cu simptomele raportate de pacienții cu NMPC incluși în cohorta noastră.
16. Versiunea în limba română a MPN-10 a demonstrat proprietăți psihometrice excelente. Consistența internă a RO-MPN-10 a fost notabilă, coeficientul  $\alpha$  al lui Cronbach având o valoare de 0.855 și variind de la 0.830 pentru prurit la 0.861 pentru febră. Validitatea de construct a fost, de asemenea, solidă (test Kaiser-Meyer-Olkin test = 0.870, test de sfericitate Bartlett cu  $p < 0.001$ ). Analiza factorială exploratorie a demonstrat că toate simptomele s-au „încărcat” într-un singur factor. Procedura de testare-retestare a evidențiat că TSS nu se

schimbă semnificativ între spitalizări, cu excepția cazurilor în care NMPC progresează către MFS sau LAMs, sugerând că RO-MPN-10 are capacitate discriminatorie.

17. În ceea ce privește aplicabilitatea biopsiei lichide în NMPC, analiza calitativă pe care am efectuat-o sugerează că această tehnică ar putea fi utilizată în aceste hemopatii maligne, în special pentru a detecta anumiți biomarkeri (ADN liber celular, vezicule extracelulare, microparticule, celule endoteliale circulante) cu posibil rol diagnostic și prognostic.
18. Referitor la interrelația FRCV – NMPC, rezultatele cercetării noastre sugerează că HTA reprezintă cel mai frecvent FRCV în aceste hemopatii maligne, având un impact negativ atât asupra riscului trombotic, supraviețuirii, cât și asupra strategiilor terapeutice. Asocierea HTA cu NMPC presupune, pe lângă o rată crescută de tromboze, și afectare de organ țintă, iar hipervâscozitatea din NMPC, atunci când este prezentă, limitează liniile de tratament antihipertensiv prin necesitatea eliminării diureticelor din arsenalul terapeutic. DZ tip 2, dislipidemia și sindromul metabolic au efecte similare asupra ratei de complicații trombotice și supraviețuirii în NMPC.
19. Experiența noastră unicentrică în diagnosticul și tratamentul TE demonstrează o frecvență crescută a FRCV și complicațiilor trombotice în acest subtip de NMPC, o treime dintre pacienți asociind tromboze arteriale, venoase sau mixte.
20. Deși pacienții cu TE și istoric de evenimente trombotice majore au avut o supraviețuire redusă, doar vârsta înaintată, peste 60 de ani, și prezența mutației *JAK2V617F* au avut un impact decisiv asupra ratei de deces.

### **Bibliografie selectivă**

1. Adesola AA, Cozma MA, Chen YF, Srichawla BS, **Găman MA\***. Risk of hepatitis B reactivation in patients with myeloproliferative neoplasms treated with ruxolitinib. *World J Hepatol.* 2023 Nov 27;15(11):1188-1195. doi: 10.4254/wjh.v15.i11.1188. PMID: 38075009; PMCID: PMC10698348.
2. Adesola AA, Chen Y, Cozma MA, **Găman MA**. Updates into the potential association between myeloproliferative neoplasms and inflammatory bowel disease. *J Pak Med Assoc.* Aug;74(8):1416-1417.

3. Adesola AA, Chen Y, **Găman MA\***. Gut microbiota and myeloproliferative neoplasms. *J Pak Med Assoc.* 2023 Dec;73(12):2334-2336. doi: 10.47391/JPMA.23-99. PMID: 38083909.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031.
5. Barbui T, Gavazzi A, Sciatti E, Finazzi MC, Ghirardi A, Carioli G, Carobbio A. Clonal Hematopoiesis in Myeloproliferative Neoplasms Confers a Predisposition to both Thrombosis and Cancer. *Curr Hematol Malig Rep.* 2023; 18: 105-112.DOI: 10.1007/s11899-023-00697-5. PMID: 37221411.
6. Chen Y, Zou Z, **Găman MA\***, Xu L, Li J. NADPH oxidase mediated oxidative stress signaling in FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Cell Death Discov.* 2023 Jun 30;9(1):208. doi: 10.1038/s41420-023-01528-5. PMID: 37391442; PMCID: PMC10313758.
7. Chen YF, Li J, Xu LL, **Găman MA\***, Zou ZY. Allogeneic stem cell transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia: An overview of obstacles and opportunities. *World J Clin Cases.* 2023 Jan 16;11(2):268-291. doi: 10.12998/wjcc.v11.i2.268. PMID: 36686358; PMCID: PMC9850970.
8. Chen Y, Li J, Xu L, **Găman MA**, Zou Z. The genesis and evolution of acute myeloid leukemia stem cells in the microenvironment: From biology to therapeutic targeting. *Cell Death Discov.* 2022 Sep 26;8(1):397. doi: 10.1038/s41420-022-01193-0. PMID: 36163119; PMCID: PMC9513079.
9. Constantinescu SN, Vainchenker W, Levy G, Papadopoulos N. Functional Consequences of Mutations in Myeloproliferative Neoplasms. *Hemasphere.* 2021 Jun 1;5(6):e578. doi: 10.1097/HS9.0000000000000578. PMID: 34095761; PMCID: PMC8171364.
10. Easwar A, Siddon AJ. Genetic Landscape of Myeloproliferative Neoplasms with an Emphasis on Molecular Diagnostic Laboratory Testing. *Life (Basel).* 2021 Oct 30;11(11):1158. doi: 10.3390/life11111158. PMID: 34833034; PMCID: PMC8625510.

11. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4098-103. doi: 10.1200/JCO.2012.42.3863. Epub 2012 Oct 15. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4590. Ferarri, Maria L [corrected to Ferrari, Maria L]. PMID: 23071245; PMCID: PMC4872304.
12. **Găman MA**, Mambet C, Neagu AI, Bleotu C, Gurban P, Necula L, Botezatu A, Ataman M, Diaconu CC, Ionescu BO, Ghiaur AE, Tatic A, Coriu D, Găman AM, Diaconu CC. Assessment of Total Antioxidant Capacity, 8-Hydroxy-2'-deoxy-guanosine, the Genetic Landscape, and Their Associations in *BCR::ABL-1*-Negative Chronic and Blast Phase Myeloproliferative Neoplasms. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 17;25(12):6652. doi: 10.3390/ijms25126652. PMID: 38928358; PMCID: PMC11203765.
13. **Găman MA**, Scherber RM, Ursuleac I, Crișan AM, Bădeliță SN, Ionescu BO, Ghiaur AE, Brînză M, Pîrciulescu N, Lascăr TO, Diaconu CC, Găman AM, Coriu D. Translation, Cultural Adaptation, and Validation into Romanian of the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form-Total Symptom Score (MPN-SAF TSS or MPN-10) Questionnaire. *J Clin Med*. 2024 Jun 2;13(11):3284. doi: 10.3390/jcm13113284. PMID: 38892995; PMCID: PMC11172605.
14. **Găman MA**, Srichawla BS, Chen YF, Roy P, Dhali A, Nahian A, Manan MR, Kipkorir V, Suteja RC, Simhachalam Kutikuppala LV, Găman AM, Diaconu CC. Overview of dyslipidemia and metabolic syndrome in myeloproliferative neoplasms. *World J Clin Oncol*. 2024 Jun 24;15(6):717-729. doi: 10.5306/wjco.v15.i6.717. PMID: 38946827; PMCID: PMC11212607.
15. **Găman MA**, Kipkorir V, Srichawla BS, Dhali A, Găman AM, Diaconu CC. Primary Arterial Hypertension and Drug-Induced Hypertension in Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2023 Jan 28;11(2):388. doi: 10.3390/biomedicines11020388. PMID: 36830925; PMCID: PMC9952891.
16. **Găman MA**, Cozma MA, Manan MR, Srichawla BS, Dhali A, Ali S, Nahian A, Elton AC, Simhachalam Kutikuppala LV, Suteja RC, Diebel S, Găman AM, Diaconu CC.

- Budd-Chiari syndrome in myeloproliferative neoplasms: A review of literature. **World J Clin Oncol.** 2023 Mar 24;14(3):99-116. doi: 10.5306/wjco.v14.i3.99. PMID: 37009527; PMCID: PMC10052333.
17. **Găman MA**, Cozma MA, Dobrică EC, Crețoiu SM, Găman AM, Diaconu CC. Liquid Biopsy and Potential Liquid Biopsy-Based Biomarkers in Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2021 Jul 10;11(7):677. doi: 10.3390/life11070677. PMID: 34357048; PMCID: PMC8304270.
  18. **Găman MA**, Diaconu CC. Capitolul 52: Policitemia vera și trombocitemia esențială. *Tratat de Medicină Internă*: pg. 810-815. Editura "ALL", București, 2024, sub redacția Prof. Univ. Dr. Camelia Cristina Diaconu. ISBN: 978-606-587-623-1.
  19. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, Bose P, Dunbar A, Elshoury A, et al.. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Sep;20(9):1033-1062. doi: 10.6004/jnccn.2022.0046. PMID: 36075392.
  20. Gianelli U, Thiele J, Orazi A, Gangat N, Vannucchi AM, Tefferi A, Kvasnicka HM. International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. *Virchows Arch.* 2023 Jan;482(1):53-68. doi: 10.1007/s00428-022-03480-8. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36580136; PMCID: PMC9852206.
  21. Kelliher S., Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: A clinical and pathophysiological perspective. *Thromb. Update.* 2021;5:100081. doi: 10.1016/j.tru.2021. 100081.
  22. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732831; PMCID: PMC9252913.
  23. Liongue C, Ward AC. Myeloproliferative Neoplasms: Diseases Mediated by Chronic Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) Proteins. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 11;16(2):313. doi: 10.3390/cancers16020313. PMID: 38254802; PMCID: PMC10813624.

24. Loscocco GG, Gesullo F, Capecchi G, Atanasio A, Maccari C, Mannelli F, Vannucchi AM, Guglielmelli P. One thousand patients with essential thrombocythemia: the Florence-CRIMM experience. *Blood Cancer J.* 2024 Jan 18;14(1):10. doi: 10.1038/s41408-023-00968-7. PMID: 38238287; PMCID: PMC10796728.
25. Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2023 Apr 20;141(16):1909-1921. doi: 10.1182/blood.2022017578. PMID: 36347013; PMCID: PMC10646774.
26. Manan MR, Kipkorir V, Nawaz I, Waithaka MW, Srichawla BS, Găman AM, Diaconu CC, **Găman MA\***. Acute myocardial infarction in myeloproliferative neoplasms. *World J Cardiol.* 2023 Nov 26;15(11):571-581. doi: 10.4330/wjc.v15.i11.571. PMID: 38058401; PMCID: PMC10696206.
27. Mesa R, Palmer J, Eckert R, Huberty J. Quality of Life in Myeloproliferative Neoplasms: Symptoms and Management Implications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021 Apr;35(2):375-390. doi: 10.1016/j.hoc.2020.12.006. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33641875.
28. Mesa RA, Harrison C, Palmer JM, Gupta V, McLornan DP, McMullin MF, Kiladjian JJ, Foltz L, Platzbecker U, Fox ML, Mead AJ, Ross DM, Oh ST, Perkins AC, Leahy MF, Kawashima J, Ro S, Donahue R, Gorsh B, Dehesi S, Verstovsek S. Patient-reported Outcomes and Quality of Life in Anemic and Symptomatic Patients With Myelofibrosis: Results From the MOMENTUM Study. *Hemasphere.* 2023 Oct 24;7(11):e966. doi: 10.1097/HS9.0000000000000966. PMID: 37901848; PMCID: PMC10599984.
29. Morales ML, Ferrer-Marín F. Deepening Our Understanding of the Factors Affecting Landscape of Myeloproliferative Neoplasms: What Do We Know about Them? *Cancers (Basel).* 2023 Feb 20;15(4):1348. doi: 10.3390/cancers15041348. PMID: 36831689; PMCID: PMC9954305.
30. Pîrciulescu N, **Găman MA\***, Mihăilescu M, Constantin C, Dragomir M, Dobra C, Costache S, Ursuleac I, Coriu D, Crişan AM. Essential Thrombocythemia: One-Center Data in a Changing Disease. *Medicina (Kaunas).* 2022 Dec 6;58(12):1798. doi: 10.3390/medicina58121798. PMID: 36557000; PMCID: PMC9782858.

31. Purwar S, Fatima A, Bhattacharyya H, Simhachalam Kutikuppala LV, Cozma MA, Srichawla BS, Komer L, Nurani KM, **Găman MA\***. Toxicity of targeted anticancer treatments on the liver in myeloproliferative neoplasms. **World J Hepatol**. 2023 Sep 27;15(9):1021-1032. doi: 10.4254/wjh.v15.i9.1021. PMID: 37900211; PMCID: PMC10600697.
32. Robinson AJ, Davies S, Darley RL, Tonks A. Reactive Oxygen Species Rewires Metabolic Activity in Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2021 Mar 11;11:632623. doi: 10.3389/fonc.2021.632623. PMID: 33777786; PMCID: PMC7993200.
33. Tashkandi H, Younes IE. Advances in Molecular Understanding of Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis: Towards Precision Medicine. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 26;16(9):1679. doi: 10.3390/cancers16091679. PMID: 38730632; PMCID: PMC11083661.
34. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024 Apr;99(4):697-718. doi: 10.1002/ajh.27216. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38269572.
35. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023a May;98(5):801-821. doi: 10.1002/ajh.26857. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36680511.
36. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023b Sep;98(9):1465-1487. doi: 10.1002/ajh.27002.
37. Tefferi A, Alkhateeb H, Gangat N. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. *Blood Cancer J*. 2023c Jul 18;13(1):108. doi: 10.1038/s41408-023-00878-8. PMID: 37460550; PMCID: PMC10352315.
38. Tefferi A, Alkhateeb H, Gangat N. Blast phase myeloproliferative neoplasm: contemporary review and 2024 treatment algorithm. *Blood Cancer J*. 2023c Jul 18;13(1):108. doi: 10.1038/s41408-023-00878-8. PMID: 37460550; PMCID: PMC10352315.
39. Tremblay D, Mesa R. Addressing symptom burden in myeloproliferative neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2022 Jun;35(2):101372. doi: 10.1016/j.beha.2022.101372. Epub 2022 Aug 12. PMID: 36333066.

40. Wille K, Deventer E, Sadjadian P, Becker T, Kolatzki V, Hünnerbein K, et al. Arterial and Venous Thromboembolic Complications in 832 Patients with BCR-ABL-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Hamostaseologie*. 2023 Oct 9. doi: 10.1055/a-2159-8767. Epub ahead of print. PMID: 37813367.
41. Zeeh FC, Meyer SC. Current Concepts of Pathogenesis and Treatment of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Hamostaseologie*. 2021 Jun; 41(3):197-205. doi: 10.1055/a-1447-6667. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34192778.

## Lista lucrărilor științifice publicate

**Articole *in extenso* publicate în calitate de autor principal în reviste indexate Clarivate Analytics (cu factor de impact)(prim autor, ultim autor, autor corespondent)**

1. **Găman MA**, Mambet C, Neagu AI, Bleotu C, Gurban P, Necula L, Botezatu A, Ataman M, Diaconu CC, Ionescu BO, Ghiaur AE, Tatic A, Coriu D, Găman AM, Diaconu CC. Assessment of Total Antioxidant Capacity, 8-Hydroxy-2'-deoxy-guanosine, the Genetic Landscape, and Their Associations in *BCR::ABL-1*-Negative Chronic and Blast Phase Myeloproliferative Neoplasms. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 17;25(12):6652. doi: 10.3390/ijms25126652. PMID: 38928358; PMCID: PMC11203765.

**Impact Factor: 5.600 (Q1) – la data publicării**

<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/12/6652>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38928358/>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 6 (pag. 67-111)**

2. **Găman MA**, Scherber RM, Ursuleac I, Crișan AM, Bădeliță SN, Ionescu BO, Ghiaur AE, Brînză M, Pîrciulescu N, Lascăr TO, Diaconu CC, Găman AM, Coriu D. Translation, Cultural Adaptation, and Validation into Romanian of the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form-Total Symptom Score (MPN-SAF TSS or MPN-10) Questionnaire. *J Clin Med*. 2024 Jun 2;13(11):3284. doi: 10.3390/jcm13113284. PMID: 38892995; PMCID: PMC11172605.

**Impact Factor: 3.900 (Q1) - la data publicării**

<https://www.mdpi.com/2077-0383/13/11/3284>



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38892995/>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 7 (pag. 112-132)**

3. **Găman MA**, Srichawla BS, Chen YF, Roy P, Dhali A, Nahian A, Manan MR, Kipkorir V, Suteja RC, Simhachalam Kutikuppala LV, Găman AM, Diaconu CC. Overview of dyslipidemia and metabolic syndrome in myeloproliferative neoplasms. *World J Clin Oncol*. 2024 Jun 24;15(6):717-729. doi: 10.5306/wjco.v15.i6.717. PMID: 38946827; PMCID: PMC11212607.

**Impact Factor: 2.600 - la data publicării**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38946827/>

<https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v15/i6/717.htm>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 8, subcapitol 8.2., (pag. 157-164)**

4. **Găman MA**, Kipkorir V, Srichawla BS, Dhali A, Găman AM, Diaconu CC. Primary Arterial Hypertension and Drug-Induced Hypertension in Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2023 Jan 28;11(2):388. doi: 10.3390/biomedicines11020388. PMID: 36830925; PMCID: PMC9952891.

**Impact Factor: 4.700 (Q1) - la data publicării**

<https://www.mdpi.com/2227-9059/11/2/388>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830925/>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 8, subcapitol 8.2. (pag. 134-156)**

5. Chen Y, Zou Z, **Găman MA\***, Xu L, Li J. NADPH oxidase mediated oxidative stress signaling in FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Cell Death Discov*. 2023 Jun 30;9(1):208. doi: 10.1038/s41420-023-01528-5. PMID: 37391442; PMCID: PMC10313758.

**Impact Factor: 7.000 (Q1) - la data publicării (\*autor de corespondență\*)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37391442/>

<https://www.nature.com/articles/s41420-023-01528-5>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 6, subcapitol 6.4. (pag. 86-89)**

6. **Găman MA**, Cozma MA, Manan MR, Srichawla BS, Dhali A, Ali S, Nahian A, Elton AC, Simhachalam Kutikuppala LV, Suteja RC, Diebel S, Găman AM, Diaconu CC. Budd-Chiari syndrome in myeloproliferative neoplasms: A review of literature. *World J Clin Oncol*. 2023

Mar 24;14(3):99-116. doi: 10.5306/wjco.v14.i3.99. PMID: 37009527; PMCID: PMC10052333.

**Impact Factor: 2.800 - la data publicării**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37009527/>

<https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v14/i3/99.htm>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 8, subcapitol 8.2.4. (pag. 176-178)**

7. Purwar S, Fatima A, Bhattacharyya H, Simhachalam Kutikuppala LV, Cozma MA, Srichawla BS, Komer L, Nurani KM, **Găman MA\***. Toxicity of targeted anticancer treatments on the liver in myeloproliferative neoplasms. **World J Hepatol.** 2023 Sep 27;15(9):1021-1032. doi: 10.4254/wjh.v15.i9.1021. PMID: 37900211; PMCID: PMC10600697.

**Impact Factor: 2.400 - la data publicării (\*autor de corespondență\*)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37900211/>

<https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v15/i9/1021.htm>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 7, subcapitol 7.4. (pag. 125-131)**

8. Adesola AA, Cozma MA, Chen YF, Srichawla BS, **Găman MA\***. Risk of hepatitis B reactivation in patients with myeloproliferative neoplasms treated with ruxolitinib. **World J Hepatol.** 2023 Nov 27;15(11):1188-1195. doi: 10.4254/wjh.v15.i11.1188. PMID: 38075009; PMCID: PMC10698348.

**Impact Factor: 2.400 - la data publicării (\*autor de corespondență\*)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38075009/>

<https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v15/i11/1188.htm>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 7, subcapitol 7.4. (pag. 125-131)**

9. Manan MR, Kipkorir V, Nawaz I, Waithaka MW, Srichawla BS, Găman AM, Diaconu CC, **Găman MA\***. Acute myocardial infarction in myeloproliferative neoplasms. **World J Cardiol.** 2023 Nov 26;15(11):571-581. doi: 10.4330/wjc.v15.i11.571. PMID: 38058401; PMCID: PMC10696206.

**Impact Factor: 1.900 - la data publicării (\*autor de corespondență\*)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38058401/>

<https://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v15/i11/571.htm>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 8, subcapitol 8.2. (pag. 169-176)**

10. Chen YF, Li J, Xu LL, **Găman MA\***, Zou ZY. Allogeneic stem cell transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia: An overview of obstacles and opportunities. *World J Clin Cases*. 2023 Jan 16;11(2):268-291. doi: 10.12998/wjcc.v11.i2.268. PMID: 36686358; PMCID: PMC9850970.

**Impact Factor: 1.100 - la data publicării (\*autor de corespondență\*)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36686358/>

<https://www.wjnet.com/2307-8960/full/v11/i2/268.htm>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 6, subcapitol 6.4. (pag. 86-89)**

11. Chen Y, Li J, Xu L, **Găman MA**, Zou Z. The genesis and evolution of acute myeloid leukemia stem cells in the microenvironment: From biology to therapeutic targeting. *Cell Death Discov*. 2022 Sep 26;8(1):397. doi: 10.1038/s41420-022-01193-0. PMID: 36163119; PMCID: PMC9513079.

**Impact Factor: 7.000 (Q1) - la data publicării (autor de corespondență)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36163119/>

<https://www.nature.com/articles/s41420-022-01193-0>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 6, subcapitol 6.4. (pag. 86-89)**

12. Pîrciulescu N, **Găman MA\***, Mihăilescu M, Constantin C, Dragomir M, Dobrea C, Costache S, Ursuleac I, Coriu D, Crișan AM. Essential Thrombocythemia: One-Center Data in a Changing Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Dec 6;58(12):1798. doi: 10.3390/medicina58121798. PMID: 36557000; PMCID: PMC9782858.

**Impact Factor: 2.600 - la data publicării (\*autor de corespondență\*)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36557000/>

<https://www.mdpi.com/1648-9144/58/12/1798>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 8, subcapitol 8.5. (pag. 178-183)**

13. **Găman MA**, Cozma MA, Dobrică EC, Crețoiu SM, Găman AM, Diaconu CC. Liquid Biopsy and Potential Liquid Biopsy-Based Biomarkers in Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2021 Jul 10;11(7):677. doi: 10.3390/life11070677. PMID: 34357048; PMCID: PMC8304270.

**Impact Factor: 3.200 (Q2) - la data publicării**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357048/>

<https://www.mdpi.com/2075-1729/11/7/677>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 6, subcapitol 6.4. (pag. 90-110)**

14. Adesola AA, Chen Y, Cozma MA, **Găman MA**. Updates into the potential association between myeloproliferative neoplasms and inflammatory bowel disease. J Pak Med Assoc. Aug;74(8):1416-1417.

**Impact Factor: 0.900 - la data publicării (\*autor de corespondență\*)**

[https://jpma.org.pk/index.php/public\\_html/article/view/21684](https://jpma.org.pk/index.php/public_html/article/view/21684)

<https://doi.org/10.47391/JPMA.24-60>

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 2, subcapitol 2.3. (pag. 56-58)**

15. Adesola AA, Chen Y, **Găman MA\***. Gut microbiota and myeloproliferative neoplasms. J Pak Med Assoc. 2023 Dec;73(12):2334-2336. doi: 10.47391/JPMA.23-99. PMID: 38083909.

**Impact Factor: 0.900 - la data publicării (\*autor de corespondență\*)**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38083909/>

[https://www.ojs.jpma.org.pk/index.php/public\\_html/article/view/11404](https://www.ojs.jpma.org.pk/index.php/public_html/article/view/11404)

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 2, subcapitol 2.3. (pag. 56-58)**

**Capitole de carte**

1. **Găman MA**, Diaconu CC. Capitolul 52: Policitemia vera și trombocitemia esențială. Tratat de Medicină Internă: pg. 810-815. Editura "ALL", București, 2024, sub redacția Prof. Univ. Dr. Camelia Cristina Diaconu. ISBN: 978-606-587-623-1.

**Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 1, subcapitole 1.5.-1.8. (pag. 31-47)**

**Lucrări prezentate la manifestări științifice internaționale/naționale (meeting abstracts)**

1. **Găman MA**, Scherber RM, Ursuleac I, Crișan AM, Bădeliță SN, Ionescu BO, Ghiaur AE, Brînză M, Pîrciulescu N, Lascăr TO, Diaconu CC, Găman AM, Coriu D. P2296. Assessment of Health-related Quality of Life in Romanian patients with *BCR::ABL1*-negative myeloproliferative neoplasms: first report. Hemasphere. 2024;8(S1): 4345-4346. Impact Factor: 12.1. **E-poster** la EHA2024 Congress, 13-16 iunie, Madrid, Spania.
2. **Găman MA**. PB2227: Transformation of myeloproliferative neoplasms into acute promyelocytic leukemia: systematic review and meta-analysis of case reports. HemaSphere 7(S3):p.e02896a8. Abstract acceptat la EHA2023 Congress.

3. **Găman MA.** PB2242: Acute lymphoblastic leukemia secondary to essential thrombocythemia: systematic review and meta-analysis of case reports. *HemaSphere* 7(S3):p.e0420978. Abstract acceptat la EHA2023 Congress.
4. **Găman MA,** Găman AM, Diaconu CC. Drug-Induced Hypertension in Classical Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms (MPNs): Systematic Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;(2022):S323-S323. Poster, **lucrare distinsă cu Travel Grant din partea SOHO.**
5. **Găman MA.** P1025 Ruxolitinib-Associated Cryptococcosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *HemaSphere*, 2022;6:(S3):915-916 doi: 10.1097/01.HS9.0000846968.59379.66. Impact Factor (2021): 8.300. Poster la EHA Congress 2022, 9-12 iunie 2022, Viena, Austria – **lucrare distinsă cu Travel Grant din partea EHA**
6. **Găman MA,** Găman AM, Diaconu CC. PB2053 Primary Arterial Hypertension in Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. *HemaSphere*, 2022;6:(S3):1924-1925. doi: 10.1097/01.HS9.0000851044.26885.b9. Impact Factor (2021): 8.300. Abstract acceptat la EHA2022 Congress.
7. **Găman MA,** Epîngeac ME, Găman AM, Diaconu CC. Obesity and Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. *J Hypertens.* 2022;40(Suppl 1):e121-e121. doi: 10.1097/01.hjh.0000836480.33984.57. Impact Factor: 4.766. E-poster, secțiunea Cardiovascular Oncology, 31<sup>st</sup> European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection.
8. **Găman MA,** Găman AM, Diaconu CC. Targeted Anticancer Therapy - a Cause of Drug-Induced Hypertension in Myeloproliferative Neoplasms: Systematic Review. E-poster la European School of Hematology (ESH) 9<sup>th</sup> Translational Research E-Conference on MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS. May 12-15, 2022.
9. Coriu D, Dobrea C, Tatic A, Crisan M, **Găman M,** Mihailescu M, Constantin C, Dragomir M, Mambet C, Ursuleac I. *Clin Chem Lab Med.* 2021 Oct 21;59(s1):s80-s93. doi: 10.1515/cclm-2021-5002. PMID: 34727600. Impact Factor: 8.490. – Comunicare orală la 24th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine - National Congress of the German Society of Laboratory Medicine.
10. **Găman MA,** Cozma MA, Dobrică EC, Crețoiu SM, Găman AM, Diaconu CC. Potential Applications of Liquid Biopsy in BCR-ABL1-Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(Suppl 1):S364-S365. Impact Factor (2020): 3.231. Poster Presentation MPN-369, Proceedings of the Society of Hematologic Oncology 2021 Annual Meeting, Ninth Annual (Virtual) Meeting, September

- 8–11, 2021, United States. E-poster presentation, secțiunea Myeloproliferative Neoplasms. Poster, **lucrare distinsă cu Travel Grant din partea SOHO.**
11. **Găman MA**, Găman AM, Diaconu CC. Heart Failure: A Cause of Polypharmacy, Drug-Drug, and Food-Drug Interactions in Essential Thrombocythemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(Suppl 1):S352-S352. Impact Factor (2020): 3.231. Poster Presentation MPN-028, Proceedings of the Society of Hematologic Oncology 2021 Annual Meeting, Ninth Annual (Virtual) Meeting, September 8–11, 2021, United States. E-poster presentation, secțiunea Myeloproliferative Neoplasms - **lucrare distinsă cu Travel Grant din partea SOHO**
  12. **Găman MA**, Găman AM, Diaconu CC. Anxiety, Depression and Insomnia in Myeloproliferative Neoplasms: a Systematic Review. Maedica. 2021 (Suppl): in press. E-poster presentation la Congresul Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București, 25-27 noiembrie 2021, București.
  13. **Găman MA**, Cozma MA, Dobrica EC, Cretoiu SM, Gaman AM, Diaconu CC. Novel strategies of evaluation and management in myeloproliferative neoplasms. Arch Balk Med Union. 2021;56(Suppl 1):S42-S42. Comunicare orală la The 23<sup>rd</sup> BALKAN MEDICAL DAYS: Balkan Medicine during the COVID-19 pandemic, 1-2 octombrie 2021.
  14. Găman MA, Coriu D, Ursuleac I. Ruxolitinib-associated tuberculosis in myeloproliferative neoplasms (MPN): systematic review and meta-analysis of 26 case reports. HemaSphere. 2021;5(S2):535-536. E-poster presentation la EHA2021 Congress - **lucrare distinsă cu Travel Grant din partea EHA**